GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® BCR-ABL Ultra

REF **GXBCRABL-10**

Инструкция по эксплуатации

IVD CE

Cepheid

Медицинское устройство для диагностики
in vitro

302-0742-RU, Ред. C Сентябрь 2021

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

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2019–2021 Cepheid.

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрированными в США и других странах.
Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩЕЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

© 2019–2021 Cepheid.

Изменения описаны в разделе История изменений раздела 27.

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

Xpert® BCR-ABL Ultra

Для диагностических тестов *in vitro*

1 Патентованное название

Xpert® BCR-ABL Ultra

2 Общепринятое или распространенное наименование

Xpert BCR-ABL Ultra

3 Целевое использование

Тест Xpert BCR-ABL Ultra представляет собой диагностический тест *in vitro* для количественного определения мРНК-транскриптов BCR-ABL1 и ABL1 в образцах периферической крови пациентов с диагностированным t(9;22)-положительным хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с экспрессией химерных транскриптов BCR-ABLl типа e13a2 и/или e14a2. Этот тест использует автоматизированную количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-кПЦР). Тест Xpert BCR-ABL Ultra предназначен для измерения процентного соотношения BCR-ABL1 относительно ABL1 по международной шкале (International Scale, *IS*), также выражаемого в форме логарифма снижения молекулярной концентрации (значение МО) от исходного уровня в 100 % (*IS*), у пациентов с t(9;22)-положительным ХМЛ при мониторинге лечения ингибиторами тирозинкиназы (TKI).

Этот тест не позволяет различать химерные транскрипты e13a2/b2a2 и e14a2/b3a2 и не позволяет отслеживать другие редкие химерные транскрипты, возникшие в результате t(9;22). Этот тест не предназначен для диагностики ХМЛ.

Тест Xpert BCR-ABL Ultra предназначен для использования исключительно на системах Cepheid GeneXpert® Dx и GeneXpert Infinity.

4 Краткие сведения и разъяснения

Хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ) является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний крови, составляя 15–20 % всех случаев лейкемии[1]. Частота встречаемости ХМЛ составляет примерно 1,8/100 000, а это значит, что диагноз ХМЛ будет установлен на протяжении всей жизни у 1 из каждых 55 555 мужчин и женщин.[2] У более чем 95 % больных ХМЛ обнаруживается хорошо различимая филадельфийская хромосома (Ph1), которая возникает в результате реципрокной транслокации между длинными плечами хромосом 9 и 22.[2] Эта транслокация приводит к переносу гена Abelson или ABL1 (далее именуемого ABL) с хромосомы 9 на кластерный регион точечного разрыва (breakpoint cluster region, BCR) хромосомы 22, в результате чего образуется химерный ген BCR-ABL1 (далее именуемый BCR-ABL). Этот химерный ген продуцирует BCR-ABL — нерегулируемую тирозинкиназу, которая играет ключевую роль в развитии ХМЛ.[3] Xpert BCR-ABL Ultra обнаруживает мРНК-транскрипты хромосомных транслокаций для белка p210, которые появляются в результате разрывов в двух основных точках — транслокаций e13a2/b2a2 и e14a2/b3a2.

Клинические преимущества мониторинга уровней мРНК BCR-ABL посредством ОТ-ПЦР были выявлены в международном рандомизированном исследовании интерферона и STI571 (International Randomized Study of Interferon and STI571, IRIS), в котором пациенты получали лечение интерфероном и (или) ингибитором тирозинкиназы (tyrosine kinase inhibitor, TKI). Результаты определения BCR-ABL были нормализованы в условиях стандартизированных исходных данных, общих для трех лабораторий, участвовавших в исследовании[4]. Впоследствии была предложена международная шкала (international scale, *IS*) для мониторинга BCR-ABL с необходимостью привязки к двум значениям, определенным в исследовании IRIS, что позволяет выразить

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

результаты в соответствии с общепринятой шкалой[5]. Первое из этих значений является стандартным исходным уровнем, составляющим 100 % (*IS*). В качестве второго значения принят большой молекулярный ответ (Major Molecular Response, MMR) который определен как тысячекратное снижение по сравнению со стандартным исходным уровнем и составляет 0,10 % (*IS*)/MR3. Тысячекратное снижение связано с благоприятным исходом в отношении выживаемости[6]. Таким образом, молекулярный тест, стандартизованный по *IS*, может оказать существенную помощь врачам в ведении пациентов с хроническим миелолейкозом[6].

Тест Xpert BCR-ABL Ultra позволяет выполнять количественное определение уровня мРНК BCR-ABL в процентах от (*IS*) путем калибровки этого теста с применением первой международной генетической панели Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для количественного определения мРНК BCR-ABL. В соответствии с рекомендованным протоколом[7] компания Cepheid выполнила разработку и валидацию вторичных количественных стандартов, согласованных с первичной референсной панелью ВОЗ. Это позволяет определять специфичный для партии переводной коэффициент, включающий эффективность теста (*E*) и переводной коэффициент (*SF*), для каждой партии наборов Xpert BCR-ABL Ultra. Эффективность калибровки по отношению к вторичным стандартам проверяется регулярно.

5 Принципы проведения процедуры

Xpert BCR-ABL Ultra — это автоматизированный тест для количественного определения уровня транскрипта BCR-ABL в виде соотношения BCR-ABL/ABL. Этот тест использует автоматизированную количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-кПЦР).

Данный тест выполняется на системах GeneXpert Dx и GeneXpert Infinity компании Cepheid. В системах GeneXpert объединены и автоматически выполняются процессы очистки образцов, амплификации нуклеиновых кислот и выявления целевой последовательности в простых или сложных образцах методами ОТ-ПЦР и ПЦР. Система состоит из прибора, компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реактивы для ОТ-ПЦР и ПЦР и в которых выполняются эти реакции. Полное описание системы см. в *GeneXpert Dx System Operator Manual* или *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

В набор теста Xpert BCR-ABL Ultra входят реагенты для обнаружения химерных генов BCR-ABL, возникающих в результате двух основных точечных разрывов p210, транслокации e13a2/b2a2 и e14a2/b3a2, а также транскрипт ABL в качестве эндогенного контроля в образцах периферической крови.[7,8,9,10,11]. Программное обеспечение GeneXpert сообщает количество транскрипта BCR-ABL в полученном у пациента образце в виде отношения BCR-ABL/ABL, а также в виде логарифма молекулярного снижения (MR) от исходного уровня, принятого 100 % по международной шкале (*IS*), используя программное обеспечение GeneXpert.

Каждый тест Xpert BCR-ABL Ultra включает два контроля: эндогенный контроль ABL и контроль качества зондов. Эндогенный контроль ABL применяется для нормализации анализируемого количества целевой последовательности BCR-ABL и позволяет контролировать достаточность количества образца в анализе. РСС предназначен для проверки регидратации реактивов, наполнения пробирки для ПЦР, а также проверки наличия в картридже и функциональности всех компонентов реакции, в том числе зондов и красителей.

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

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор теста Xpert BCR-ABL Ultra (GXBCRABL-10) содержит реагенты в количестве, достаточном для обработки 10 анализируемых образцов или образцов контроля качества. Набор состоит из следующих компонентов:

Xpert BCR-ABL Ultra Реагенты	**по 10 каждого в каждом наборе**
• Протеиназа K (PK)	10 x 130 мкл в каждом флаконе
• Лизирующий реактив (LY) (хлорид гуанидина)	10 x 5,3 мл в каждом флаконе

• Промывающий реактив (1)
  • Этанол
  • Гуанидинтиоцианат
	10 x 2,9 мл в каждой ампуле

Xpert BCR-ABL Ultra Картриджи со встроенными реакционными пробирками	**10 в каждом наборе**
• Гранулы 1, 2, 3 и 4 (лиофилизированные)	по 1 каждого типа в одном картридже
• Ополаскивающий реагент	2,0 мл в одном картридже
• Элюирующий реагент	2,5 мл в одном картридже
Компакт-диск	**1 в каждом наборе**
• Файл описания теста (ADF)	
• Инструкция по импорту файла ADF в программное обеспечение GeneXpert	
• Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)	
Сертификат анализа	**1 в каждом наборе**

Прим. Паспорта безопасности (Safety Data Sheets, SDS) можно найти на www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке **SUPPORT (ПОДДЕРЖКА)**.

Прим. Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

6.2 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Прибор GeneXpert DX или системы GeneXpert Infinity (номер по каталогу зависит от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора.
- Для системы GeneXpert Dx: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 5.1 или выше
- Для систем GeneXpert Infinity-80 и Infinity-48s: программное обеспечение Xpertise версии 6.6 или выше
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Вихревая мешалка
- Микроцентрифуга (не менее 1000 г)
- Пипетки и наконечники с аэрозольным фильтром для пипеток
- Конические пробирки вместимостью 50 мл
- Химически чистый абсолютный спирт

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

7 Хранение и обращение

- Храните содержимое набора Xpert BCR-ABL Ultra при 2–8 °C до указанной на этикетке даты истечения срока годности.
- Не снимайте крышку с картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.
- Не используйте картриджи с истекшим сроком годности!
- Промывающий реактив является прозрачной бесцветной жидкостью. Не используйте помутневший или изменивший цвет промывающий реактив.
- За 20 (двадцать) минут до начала процедуры извлеките из хранилища образец крови, картридж и реактивы для подготовки образца и доведите их до комнатной температуры (20–30 °C).

8 Предупреждения и меры предосторожности

8.1 Общие положения

Для проведения диагностических тестов *in vitro*.

При работе со всеми биологическими образцами, в том числе с использованными картриджами и реагентами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)[12] и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute)[13].

Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.

Рабочие характеристики теста устанавливали только с использованием крови, собранной в пробирки с ЭДТА. Функциональные характеристики этого теста для других образцов или типов образцов не установлены.

Надежность результатов зависит от надлежащего сбора, транспортировки, хранения и обработки образца. Неправильные результаты анализа могут быть связаны с неправильным сбором, обращением или хранением образца, технической ошибкой, неверной идентификацией образцов или количеством целевого транскрипта в образце ниже порога обнаружения данного теста. Во избежание получения ошибочных результатов необходимо тщательно следовать указаниям инструкции по применению, *GeneXpert Dx System Operator Manual* и *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Несоблюдение рекомендованных диапазонов температуры и срока хранения при выполнении теста Xpert BCR-ABL Ultra может привести к получению ошибочных или недействительных результатов.

Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реагентов следуйте принятым в вашем учреждении правилам защиты окружающей среды при обращении с отходами. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе нормативные документы не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.[14]

8.2 Образец

Соблюдайте надлежащие условия хранения при транспортировке образцов, чтобы обеспечить их целостность (см. раздела 10). Не изучалась стабильность образца при транспортировке в условиях, отличных от рекомендованных.

Не замораживайте образцы цельной крови.

Надлежащие взятие, хранение и транспортировка образцов крайне важны для получения правильных результатов.

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

8.3 Тест/реагент

Не заменяйте реагенты Xpert BCR-ABL Ultra другими реагентами.

Крышку картриджа Xpert BCR-ABL Ultra разрешается открывать только для добавления образца и промывающего реагента.

Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.

Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недействительных результатов.

Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на штрих-кодовой этикетке картриджа.

Не используйте картридж с поврежденной штрих-кодовой этикеткой.

Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.

Рекомендуется во время теста содержать картриджи Xpert BCR-ABL Ultra при комнатной температуре (20 – 30 °C).

Каждый одноразовый картридж Xpert BCR-ABL Ultra используется для выполнения только одного теста. Не использовать повторно уже применявшиеся для анализа картриджи.

Не используйте наконечники пипеток повторно.

Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.

Не используйте картридж Xpert BCR-ABL Ultra, если реагент был внесен в неправильное отверстие.

Не открывайте картриджи Xpert BCR-ABL Ultra после завершения теста.

Чрезмерно высокое содержание лейкоцитов может привести к возрастанию давления в картридже и прерыванию серии анализов.

Используйте набор пипеток и реактивов исключительно для подготовки пробы.

Пользуйтесь чистым лабораторным халатом и перчатками. Меняйте перчатки, приступая к работе с последующим образцом.

При разливе образцов или контролей наденьте перчатки и впитайте разлитую жидкость бумажными полотенцами. Затем тщательно очистите загрязненную область разбавленным в соотношении 1:10 свежеприготовленным раствором бытового хлорного отбеливателя. Конечная концентрация активного хлора должна составлять 0,5 % независимо от концентрации гипохлорита в бытовом отбеливателе в вашей стране. Продолжительность контакта поверхности с раствором отбеливателя должна составлять не менее двух минут. Высушите рабочую поверхность и затем удалите с нее остатки раствора отбеливателя при помощи 70 % денатурированного этилового спирта. Прежде чем продолжать, дождитесь полного высыхания поверхности. Также можно следовать стандартным процедурам, предусмотренным для случаев контаминации или разлива в вашем учреждении. При загрязнении оборудования следуйте рекомендациям по деконтаминации, предоставленным производителем этого оборудования.

9 Опасные химические факторы[15, 16]

Прим. Приведенная ниже информация относится ко всему изделию, содержащему протеиназу K, лизирующий, промывающий и ополаскивающий реактивы.

- Символ опасности СГС ООН: 
- Сигнальное слово: ОПАСНО
- **Заявления об опасности СГС ООН**
  - Вредно при проглатывании
  - Легковоспламеняющаяся жидкость и пары
  - Вызывает раздражение кожи
  - Вызывает серьезное раздражение глаз
  - Может вызывать сонливость или головокружение
  - Предположительно вызывает генетические дефекты.
- **Предостерегающие заявления СГС ООН**

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

- **Профилактика**
  - Перед использованием получить специальные инструкции.
  - Перед использованием ознакомиться с инструкциями по технике безопасности.
  - Беречь от нагревания, искр, открытого огня и/или горячих поверхностей. Не курить.
  - Хранить в плотно закрытом контейнере.
  - Избегать вдыхания тумана, паров, аэрозоля.
  - После использования тщательно вымыть.
  - Использовать только на открытом воздухе или в хорошо вентилируемом месте.
  - Пользоваться защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
  - Использовать соответствующие индивидуальные средства защиты.
- **Реагирование**
  - В случае пожара: Использовать соответствующие средства пожаротушения.
  - ПРИ ВДЫХАНИИ: Переместить пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.
  - При плохом самочувствии обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
  - ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): Немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой/принять душ.
  - Требуется специальное лечение; см. дополнительную информацию о первой помощи.
  - Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием.
  - При раздражении кожи: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
  - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь, и если это легко сделать. Продолжить промывание.
  - Если раздражение глаз не проходит: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
  - ПРИ воздействии или подозрении на возможность воздействия: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
- **Хранение/удаление в отходы**
  - Хранить в прохладном месте.
  - Хранить в хорошо проветриваемом месте. Хранить в плотно закрытом контейнере.
  - Хранить под замком.
  - Удаление в отходы содержимого и (или) тары должно осуществляться в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

10 Образцы: взятие, транспортировка и хранение

- Образцы цельной крови следует собирать в пробирки с ЭДТА в соответствии с правилами вашего учреждения. Во время испытания стабильности образцов было установлено, что образцы крови стабильны до 72 часов при хранении в холодильных камерах (5 ± 3 ºC). Не следует отделять плазму от клеток.
- Правильное взятие, хранение и транспортировка образцов имеют решающее значение для функциональных характеристик этого анализа! Стабильность образцов в условиях транспортировки и хранения, не соответствующих рекомендованным ниже, для теста Xpert BCR-ABL Ultra не изучена.

11 Процедура

11.1 До начала процедуры

За двадцать (20) минут до начала процедуры извлеките из охлаждаемого хранилища образец крови и реактивы для подготовки образца (в том числе картриджи) и доведите их до комнатной температуры, а протеиназу K (PK) кратковременно отцентрифугируйте в микроцентрифуге.

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

Важное замечание

При использовании *прибора GeneXpert Dx* начинайте тест не позднее одного часа после внесения в картридж образца, обработанного реагентом для образцов. При использовании *системы GeneXpert Infinity* необходимо начать тест и установить картридж на конвейерную ленту в течение 15 минут после внесения образца, обработанного реагентом для образцов. Оставшийся срок хранения отслеживается программным обеспечением Xpertise, чтобы тесты были выполнены до истечения допустимого одночасового срока нахождения картриджей в системе.

Важное замечание

Перед подготовкой образца извлеките картридж из картонной упаковки. (См. раздела 11.3.)

11.2 Подготовка образца

1. На дно новой конической пробирки вместимостью 50 мл внесите 100 мкл PK (протеиназы K).
2. Обеспечьте хорошее перемешивание образца крови, переворачивая пробирку с собранной кровью 8 раз непосредственно перед пипетированием. См. инструкции изготовителя пробирки с ЭДТА для сбора крови.
3. В пробирку, уже содержащую протеиназу K, добавьте 4 мл образца крови.
4. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 3 секунд.
5. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 1 минуты.
6. К той же пробирке добавьте 2,5 мл лизирующего реактива (LY).

Прим. Сохраните оставшийся лизирующий реагент для повторного использования на этапе 13.

7. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.
8. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 5 минут.
9. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.
10. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 5 минут.
11. Перемешайте образец, постучав 10 раз по дну пробирки.
12. Перенесите 1 мл приготовленного лизата в новую коническую пробирку вместимостью 50 мл.

Прим. Оставшийся лизат можно хранить в течение не более 4 часов при температуре 2–8 ºC или не более 24 недель при -20 ºC или более низкой температуре.

13. Внесите 1,5 мл сохраненного на этапе 6 лизирующего реагента в новую коническую пробирку, содержащую лизат.
14. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.
15. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 10 минут.
16. В ту же коническую пробирку внесите 2 мл абсолютного этанола категории «чистый для анализа» (поставляется пользователем).
17. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд. Отложите на время.
18. Удалите остатки реактивов PK и LY в отходы.

11.3 Подготовка картриджа

Порядок внесения пробы в картридж Xpert BCR-ABL Ultra:

1. Извлеките картридж из картонной упаковки.
2. Осмотрите картридж на предмет отсутствия повреждений. В случае повреждения не используйте его.
3. Откройте картридж, подняв его крышку, и перенесите все содержимое ампулы с промывающим реактивом (1) в камеру промывающего реактива (с малым отверстием). См. Рис. 1.
4. Перенесите пипеткой весь подготовленный образец в камеру для образца (с большим отверстием). См. Рис. 1.

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



Рис. 1. Xpert BCR-ABL Ultra Картридж (вид сверху)

5. Закройте крышку картриджа. Убедитесь, что крышка надежно защелкнулась на месте. Начните тест (см. Запуск теста).

11.4 Запуск теста

Важное замечание **Оставшийся срок хранения отслеживается программным обеспечением Xpertise, чтобы тесты были выполнены до истечения допустимого одночасового срока нахождения картриджей в системе.**

Важное замечание **При использовании системы *GeneXpert Dx* перед началом анализа убедитесь, что в системе работает программное обеспечение GeneXpert Dx версии 5.1 или выше, и что правильный файл описания теста импортирован в программное обеспечение. Анализ следует начать не позднее чем через 1 час после того, как образец был помещен в картридж.**

Важное замечание **При использовании системы *GeneXpert Infinity* перед началом анализа убедитесь, что в системе работает программное обеспечение Xpertise версии 6.6 или выше, и что правильный файл описания теста импортирован в программное обеспечение. Поместите картридж на конвейер в течение 15 минут после внесения образца.**

В данном разделе перечислены основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемой модели.

Прим. Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменил установленную по умолчанию рабочую последовательность.

1. Включите прибор GeneXpert:
   - При использовании прибора *GeneXpert Dx* следует сначала включить прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически. Если это не происходит, дважды щелкните по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx, который находится на рабочем столе Windows®.

     или
   - При использовании *прибора GeneXpert Infinity* следует включить прибор. Программное обеспечение Xpertise запустится автоматически. Если это не происходит, дважды щелкните по ярлыку программного обеспечения Xpertise, который находится на рабочем столе Windows®.
2. Войдите в программное обеспечение системы приборов GeneXpert, используя свои имя пользователя и пароль.
3. В окне системы GeneXpert щелкните **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или **Заказы (Orders)**, а затем **Заказать анализ (Order Test)** (для Infinity). Откроется окно **Создать анализ (Create Test)**. Появится окно **Scan Patient ID barcode (Сканировать штрихкод ID пациента)**.
4. Отсканируйте или введите вручную «ID пациента» (Patient ID). Если вводится «ID пациента» (Patient ID), то проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID пациента» (Patient ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах. Появится диалоговое окно **Сканировать штрихкод ID образца (Scan Sample ID Barcode)**.
5. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. ID образца (Sample ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах. Появится диалоговое окно **Сканировать штрихкод картриджа (Scan Cartridge Barcode)**.

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

6. Отсканируйте штрихкод на картридже. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реагента» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

Прим. Если штрихкод картриджа не сканируется, повторите анализ с новым картриджем. Если вы отсканировали штрихкод картриджа в программном обеспечении и файл описания теста недоступен, появится экран, показывающий, что файл описания теста не загружен в систему. Если появится этот экран, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid.

7. Щелкните **Начать анализ (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). В появляющемся диалоговом окне введите пароль, если это необходимо.
8. При использовании системы *GeneXpert Infinity* поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

   или

   Для прибора GeneXpert Dx:

   a) Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
   b) Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.
   c) Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Затем извлеките картридж.
   d) Удаляйте в отходы использованные картриджи в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

Прим. Время до получения результата — менее 2,5 часов (примерно 30 минут время подготовки образца вне системы и 1 час 45 минут время анализа).

12 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, что зависит от используемой модели.

1. Для просмотра результатов выберите ярлык **Просмотреть результаты (View Results).**
2. По завершении теста нажмите кнопку **Отчет (Report)** в окне Просмотреть результаты (View Results) для просмотра и (или) получения отчета в формате PDF.

13 Контроль качества

Каждый картридж содержит эндогенный контроль ABL и контроль качества зондов (Probe Check Control, PCC).

Эндогенный контроль ABL проверяет достаточность количества образца в анализе. Кроме того, этот контроль позволяет выявить связанное с пробой ингибирование ПЦР при тесте в реальном времени. Контроль ABL считается пройденным, если его результат соответствует заданным критериям приемлемости.

Контроль качества зондов (Probe Check Control, PCC) — перед запуском ПЦР система GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал от зондов для отслеживания регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки и работоспособности всех компонентов реакции в картридже. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует заданным критериям приемлемости.

14 Интерпретация результатов

Результаты автоматически интерпретируются системой GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета, и они четко отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results). Возможные результаты и их интерпретация показаны в Таблице 1.

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

Табл. 1. Xpert BCR-ABL Ultra Результаты и их интерпретация

Результат	Интерпретация

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE)
См Рис. 2, Рис. 3, Рис. 4
	Обнаружен транскрипт BCR-ABL.
	● BCR-ABL ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (BCR-ABL POSITIVE) – обнаружен транскрипт BCR-ABL с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога.
	● Возможные положительные результаты:
	  ● ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [#,## % (*IS*) и MR#,##] (POSITIVE [#.##% (IS) and MR##.##]; Рис. 2.
	  ● ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [выше верхнего LoQ] (POSITIVE [Above Upper LoQ]; Рис. 3.
	  ● ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [Ниже LoD; >MR 4,52/<0,003 % (*IS*)] (POSITIVE [Below LoD; >MR4.52/<0.003% (IS)]); Рис. 4.
	● ABL ПРОЙДЕН (ABL PASS) — обнаружен транскрипт ABL с пороговым циклом (Ct) в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога.
	● Если ABL имеет значение Ct ниже 18, в реакции присутствовало не менее 32000 копий ABL.[17, 18]
	● Контроль зондов ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE) См. Рис. 5.	Транскрипт BCR-ABL не обнаружен. ● BCR-ABL ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ [Достаточное содержание транскрипта ABL] (BCR-ABL NEGATIVE [Sufficient ABL transcript]) — транскрипт BCR-ABL не обнаружен и имеет пороговый цикл Ct выше действительного порога цикла. ● ABL ПРОЙДЕН (ABL PASS) — обнаружен транскрипт ABL с пороговым циклом (Ct) в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога ● Если ABL имеет значение Ct ниже 18, в реакции присутствовало не менее 32000 копий ABL.[17, 18] ● Контроль зондов ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) См. Рис. 6.	Уровень транскрипта BCR-ABL определить невозможно. ● НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) — уровень транскрипта BCR-ABL определить невозможно, так как образец содержит слишком большое количество транскрипта BCR-ABL и/или ABL. Дополнительные инструкции по повторному выполнению теста образца приведены в раздела 17. ● ABL НЕ ПРОЙДЕН (ABL FAIL) — ABL имеет пороговый цикл (Ct) за пределами действительного диапазона или конечную точку ниже установленного порога. Дополнительные инструкции по повторному выполнению теста образца приведены в раздела 17. ● Контроль зондов ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
ОШИБКА (ERROR) См. Рис. 7.	Уровень транскрипта BCR-ABL определить невозможно. Дополнительные инструкции по повторному выполнению теста образца приведены в раздела 17. ● BCR-ABL — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (BCR-ABL – NO RESULT) ● ABL — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (ABL – NO RESULT) ● Контроль зондов НЕ ПРОЙДЕН (Probe Check FAIL) — все или одна из проверок в рамках контроля качества зондов не пройдены (-а). ● Контроль зондов ПРОЙДЕН (Probe Check PASS) или Н/П (NA) и Прерывание давления (Pressure Abort). Если проверка зондов пройдена или завершилась результатом Н/П (N/A), ошибка вызвана выходом предельного максимального давления за границы приемлемого диапазона или отказом компонента системы.

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

Результат	Интерпретация
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Уровень транскрипта BCR-ABL определить невозможно. Для получения результата теста было собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если оператор прервал текущий процесс теста. Дополнительные инструкции по повторному выполнению теста образца приведены в раздела 17. ● BCR-ABL НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (BCR-ABL NO RESULT) ● ABL НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (ABL NO RESULT) ● Контроль зондов Н/П (Probe Check NA)

14.1 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [#.##% (*IS*) и MR#.##] (POSITIVE [#.##% (IS) and MR#.##])

BCR-ABL обнаружен на уровне #,## % (*IS*) и MR #,##.

Если получен результат **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [#,## % (*IS*) и MR#,##] (POSITIVE [#.##% (IS) and MR#.##])**, BCR-ABL имеет обнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL больше или равен 8 и меньше или равен уровню отсечки 32, и Ct ABL больше или равен 8 и меньше или равен 18. Программное обеспечение GeneXpert рассчитывает соотношение в % (*IS*) с применением следующего уравнения, в котором значение дельта Ct (ΔCt) было вычислено как Ct ABL минус Ct BCR-ABL:

% (*IS*) = $E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)}$ x 100 x переводной коэффициент (*SF*)

Прим. Переводной коэффициент (*SF*) является параметром, специфичным для партии, и включен в штрих-код картриджа теста. Значения этого коэффициента и специфичного для партии параметра эффективности теста ($E_{\Delta Ct}$) определены путем испытаний контроля качества каждой партии теста с применением вторичных стандартов, откалиброванных по международной референсной генетической панели ВОЗ для транскрипта BCR-ABL.[7] Совместно взятые вторичные стандарты и специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct}$ и *SF* устанавливают соответствие количественных результатов тестов с *IS*. Установленное для показанного здесь примера значение $E_{\Delta Ct}$ было равно 1,92, а значение *SF* было равно 1,22.

Пример: Специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct}$ = 1,92; *SF* = 1,22

Полученный в тесте результат Ct ABL = 11,3; Ct BCR-ABL = 18,0 ; ΔCt = -6,7

% (*IS*) = $1{,}92^{(-6{,}7)}$ x 100 x 1,22 = 1,54 % (*IS*)

MR x,xx=log_{10}[100/определенный % (*IS*)]=log_{10}(100)−log_{10}(1,54)=2−log_{10}(1,54)=MR 1,81

Результат: **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [1,54 % (*IS*) и MR 1,81] (POSITIVE [1.54% (IS) and MR1.81]**. См. Рис. 2.

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

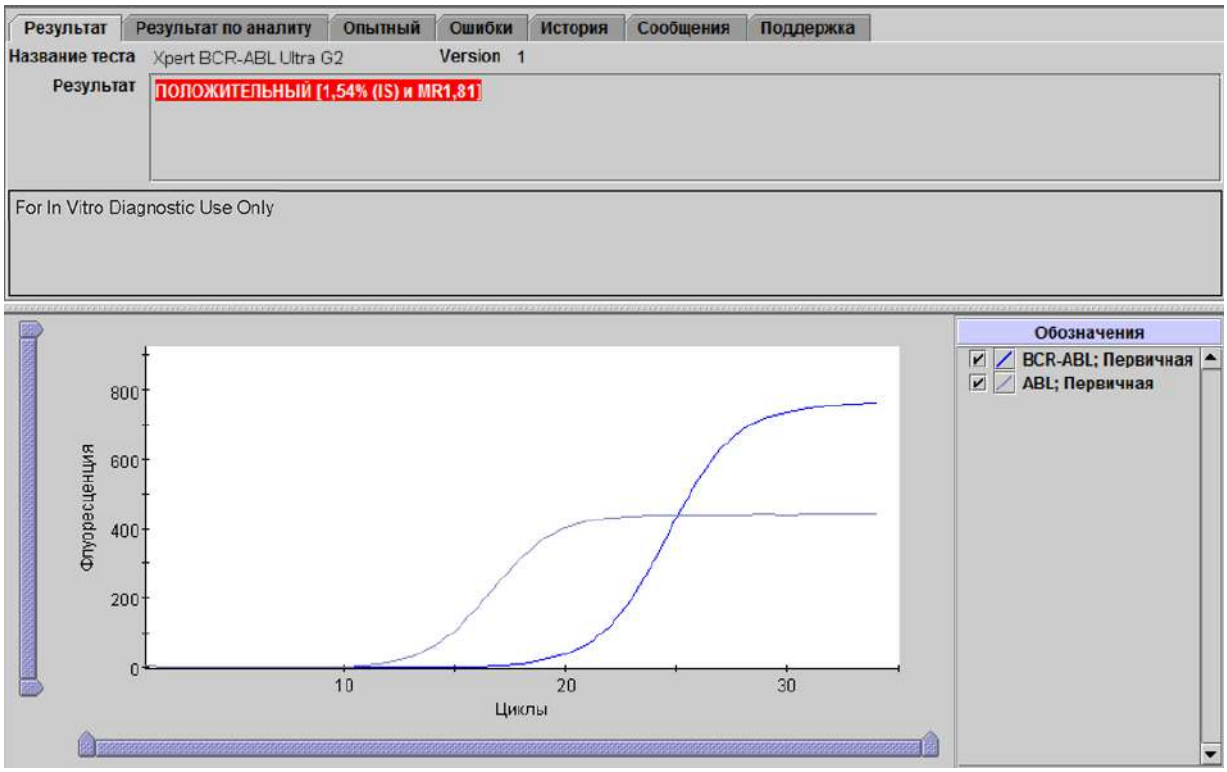


Рис. 2. Окно «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx: ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [1,54% (*IS*) и MR 1,81] (POSITIVE [1.54% (IS) and MR1.81])

14.2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [Выше верхнего LoQ] (POSITIVE [Above Upper LoQ])

BCR-ABL был обнаружен на уровне >55 % (*IS*) и <MR0,26.

Если получен результат **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [Выше верхнего LoQ] (POSITIVE [Above Upper LoQ])**, BCR-ABL имеет обнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL больше или равен 8 и меньше или равен уровню отсечки 32, и Ct ABL больше или равен 8 и меньше или равен 18. Программное обеспечение GeneXpert рассчитывает соотношение в % (*IS*) с применением следующего уравнения, в котором значение дельта Ct (ΔCt) было вычислено как Ct ABL минус Ct BCR-ABL:

% (*IS*) = $E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)}$ x 100 x переводной коэффициент (*SF*)

Прим. Переводной коэффициент (*SF*) является параметром, специфичным для партии, и включен в штрих-код картриджа теста. Значения этого коэффициента и специфичного для партии параметра эффективности теста ($E_{\Delta Ct}$) определены путем испытаний контроля качества каждой партии теста с применением вторичных стандартов, откалиброванных по международной референсной генетической панели ВОЗ для транскрипта BCR-ABL.[7] Совместно взятые вторичные стандарты и специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct}$ и *SF* устанавливают соответствие количественных результатов тестов с *IS*. Установленное для показанного здесь примера значение $E_{\Delta Ct}$ было равно 1,92, а значение *SF* было равно 1,10.

Пример: Специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct}$ = 1,92; *SF* = 1,10

Полученный в тесте результат Ct ABL = 13,4; Ct BCR-ABL = 14,2 ; ΔCt = -0,8

% (*IS*) = 1,92 $^{(-0,8)}$ x 100 x 1,10 = 65 % больше установленного для теста верхнего значения LoQ 55 % (*IS*)

MR x,xx=log_{10}[100/определенный % (*IS*)]=log_{10}(100)−log_{10}(65)=2−log_{10}(65)=MR 0,19 меньше установленного для теста верхнего значения LoQ при MR 0,26.

Результат: **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [выше верхнего LoQ] (POSITIVE [Above Upper LoQ])**. См. Рис. 3.

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

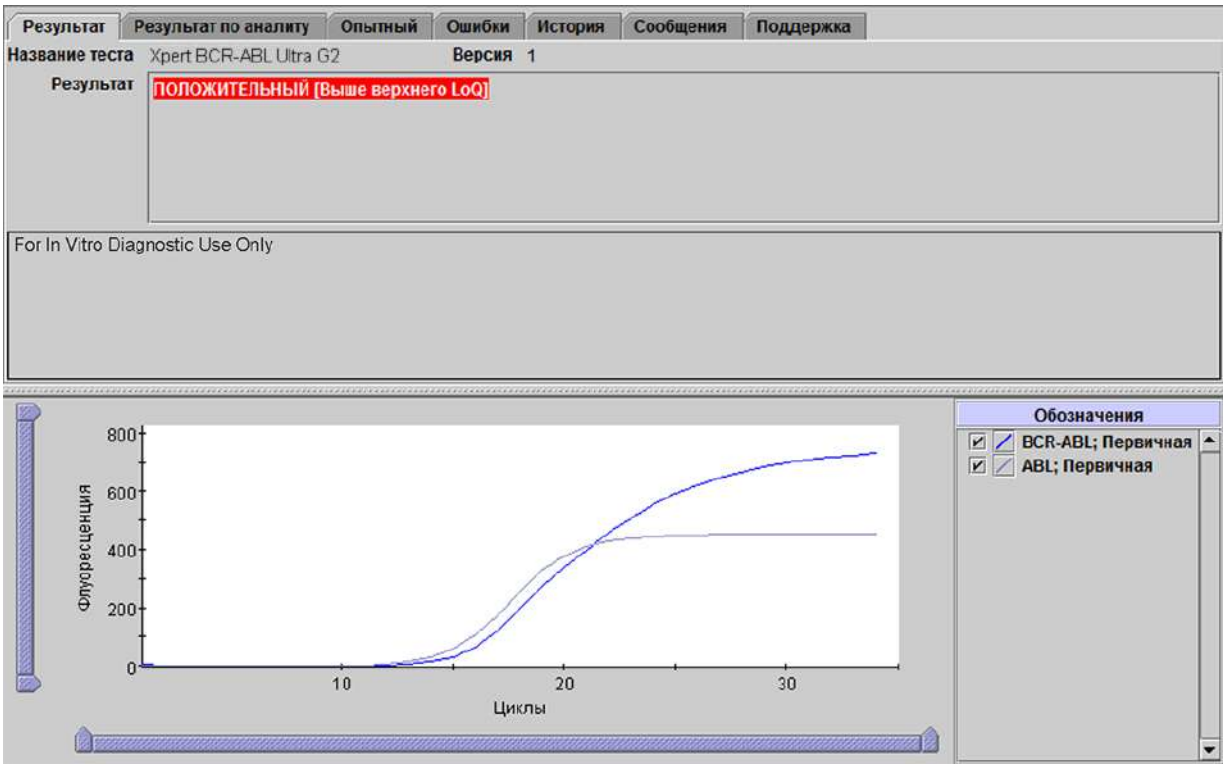


Рис. 3. Окно «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx: ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [Выше верхнего LoQ] (POSITIVE [Above Upper LoQ])

14.3 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [ниже LoD; MR>4,52/<0,0030 % (IS)] (POSITIVE [Below LoD; MR4.52/0.0030% (*IS*)])

BCR-ABL обнаружен на уровне <0.0030% (*IS*) and >MR 4,52.

Если получен результат **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [Ниже LoD; >MR 4,52/<0,003 % (*IS*)]** (POSITIVE [Below LoD; >MR4.52/<0.003% (IS)]), BCR-ABL имеет обнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL больше или равен 8 и меньше или равен уровню отсечки 32, и Ct ABL больше или равен 8 и меньше или равен 18. Программное обеспечение GeneXpert рассчитывает соотношение в % (*IS*) с применением следующего уравнения, в котором значение дельта Ct (ΔCt) было вычислено как Ct ABL минус Ct BCR-ABL

% (*IS*) = $E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)}$ x 100 x переводной коэффициент (*SF*)

Прим. Переводной коэффициент (*SF*) является параметром, специфичным для партии, и включен в штрих-код картриджа теста. Значения этого коэффициента и специфичного для партии параметра эффективности теста ($E_{\Delta Ct}$) определены путем испытаний контроля качества каждой партии теста с применением вторичных стандартов, откалиброванных по международной референсной генетической панели ВОЗ для транскрипта BCR-ABL.[7] Совместно взятые вторичные стандарты и специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct}$ и *SF* устанавливают соответствие количественных результатов тестов с *IS*. Установленное для показанного здесь примера значение $E_{\Delta Ct}$ было равно 1,91, а значение *SF* было равно 1,14.

Пример: Специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct}$ = 1,91; *SF* = 1,14

Полученный в тесте результат Ct ABL = 12,5; Ct BCR-ABL = 29 ; ΔCt = -16,6

% (*IS*) = 1,91 $^{(-16,6)}$ x 100 x 1,14 = 0,0025 % меньше установленного для теста значения LoD 0,0030 % (*IS*)

MR x,xx=log_{10}[100/определенный % (*IS*)]=log_{10}(100)−log_{10}(0,0025)=2−log_{10}(0,0025)=MR 4,60 больше установленного для теста значения LoD при MR 4,52.

Результат: **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [Ниже LoD; >MR 4,52/<0,0030 % (*IS*)]** (POSITIVE [Below LoD; >MR4.52/ <0.0030% (IS)]). См. Рис. 4.

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

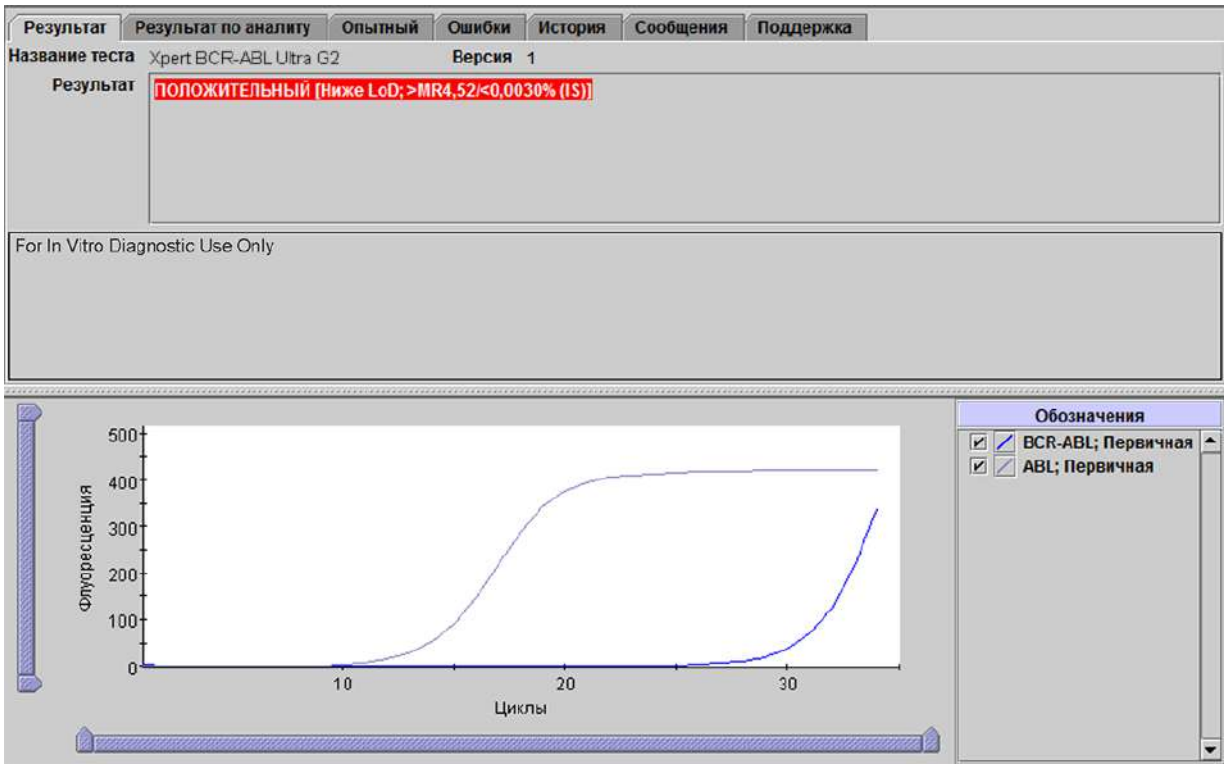


Рис. 4. Окно «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx: ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [ниже LoD; >MR 4,52/<0,0030 % (IS)] (POSITIVE [Below LoD; >MR4.52/<0.0030% (IS)])

14.4 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ [Достаточное содержание транскрипта ABL] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])

BCR-ABL не обнаружен, причем Ct BCR-ABL равен 0 или больше уровня отсечки 32, и Ct ABL больше 8 и меньше или равен 18.

Если BCR-ABL имеет необнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL равен 0 или больше уровня отсечки 32, программное обеспечение GeneXpert сначала проверяет Ct ABL, чтобы подтвердить, что Ct ABL больше или равен 8 и меньше или равен 18, чтобы выдать результат «Достаточное содержание транскрипта ABL» (Sufficient ABL transcript). См. Табл. 1.

Пример:

Полученный в тесте результат Ct BCR-ABL = 0; Ct ABL = 11,3, что меньше, чем 18.

Результат: **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ [Достаточное содержание транскрипта ABL] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])**. См. Рис. 5.

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

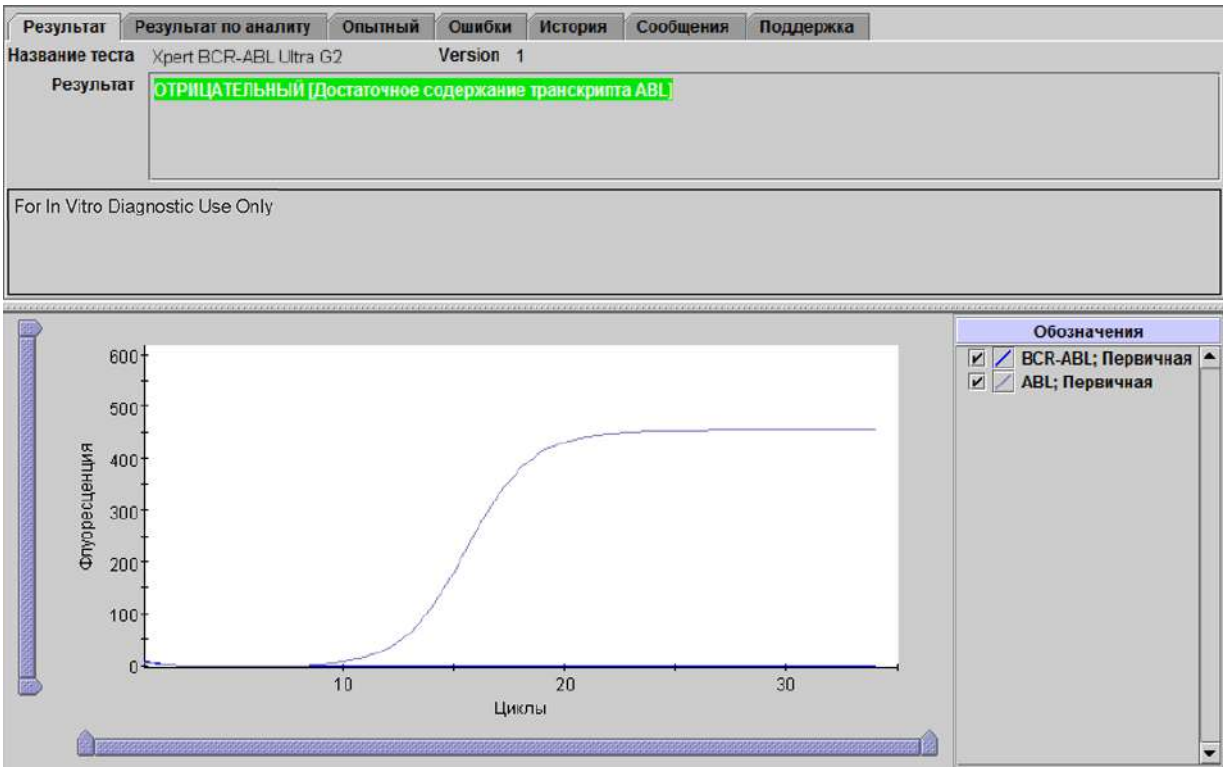


Рис. 5. Окно «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx: ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ [Достаточное содержание транскрипта ABL] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])

14.5 НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Недостаточное содержание транскрипта ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

BCR-ABL обнаружен или не обнаружен при Ct ABL больше 18.

Если BCR-ABL обнаружен или не обнаружен, программное обеспечение GeneXpert сначала проверяет Ct ABL, чтобы подтвердить, что Ct ABL меньше или равен 18, чтобы выдать результат «Достаточное содержание транскрипта ABL». См. раздела 17.

Пример:

Полученный в тесте результат Ct BCR-ABL = 0; Ct ABL = 24, что больше, чем 18.

Результат: **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Недостаточное содержание транскрипта ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript]**. См. Рис. 6.

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

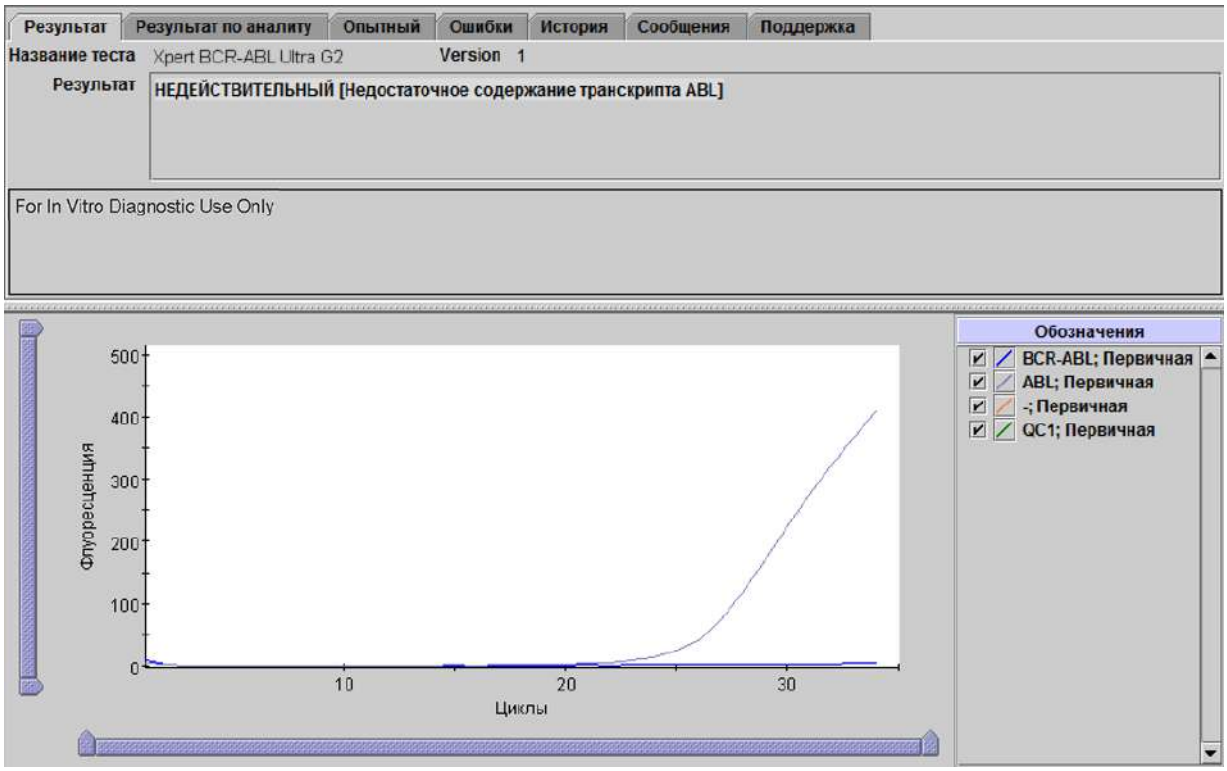


Рис. 6. Окно «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx: НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Недостаточное содержание транскрипта ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

14.6 ОШИБКА (ERROR)



Рис. 7. Окно «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx: ОШИБКА (ERROR)

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

15 Количественные результаты

Сертификат анализа прилагается к каждому набору теста Xpert BCR-ABL Ultra. В нем указывается характерная для партии стандартная кривая для набора Xpert BCR-ABL Ultra и значение эффективности ($E_{\Delta Ct}$). Значение эффективности включено в штрихкод картриджа Xpert BCR-ABL Ultra. В сертификате анализа приведены подробные расчеты значения эффективности. В штрих-коде каждой партии наборов также содержится специфичный для партии переводной коэффициент (*SF*), который связывает результат количественного теста с международной шкалой (*IS*)[7]. Результаты теста представлены в количественном виде как в процентах (*IS*), так и величинах молекулярного ответа (MR) (см. Табл. 2 и Табл. 3). Эти количественные показатели следует интерпретировать в контексте точности теста Xpert BCR-ABL (см. раздела 22, Точность и воспроизводимость).

Табл. 2. Соотношение логарифма снижения, международной шкалы (*IS*) и молекулярного ответа (MR)

Логарифм снижения в % BCR-ABL/ABL (*IS*)	MR	% BCR-ABL/ABL (*IS*)[a]
0	0	100
1	1	10
2	2	1
3	3	0,1
4	4	0,01
4,5	4,5	0,0032
5	5	0,001

[a] **% BCR-ABL/ABL (*IS*) = % (*IS*).**

MR xx,x = $\log_{10}$[100/обнаруженный % (*IS*)]=$\log_{10}$(100)−$\log_{10}$[обнаруженный % (*IS*)]=2−$\log_{10}$[обнаруженный % (*IS*)]

Табл. 3. Примеры результатов теста Xpert BCR-ABL Ultra

Тест	BCR-ABL		ABL		Xpert BCR-ABL Ultra Результаты теста	Примечания
	Ct	Результат	Ct	Результат		
1	7,1	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	7,3	НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскриптов BCR-ABL и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL and ABL transcripts])	Расчетное значение %: 149,92 %
2	8,1	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	7,9	НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскрипта ABL] (INVALID [Too high ABL transcript])	Расчетное значение %: 121,05 %
3	7,9	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	8,1	ПРОЙДЕН (PASS)	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскрипта BCR-ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL transcript])	Расчетное значение %: 149,92 %
4	11,4	ПОЛОЖ.	10,9	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [Выше верхнего LoQ] (POSITIVE [Above Upper LoQ])	Расчетное значение %: 78,92 %

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

Тест	BCR-ABL		ABL		Xpert BCR-ABL Ultra Результаты теста	Примечания
	Ct	Результат	Ct	Результат		
5	18,2	ПОЛОЖ.	13,5	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [33,93 % (*IS*) и MR 0,47] (POSITIVE [33.93% (IS) and MR0.47])	Расчетное значение %: 33,93 %
6	21,4	ПОЛОЖ.	13,4	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [4,68 % (*IS*) и MR 1,33] (POSITIVE [4.68% (IS) and MR1.33])	Расчетное значение %: 4,68 %
7	28,6	ПОЛОЖ.	15,2	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [0,012 % (*IS*) и MR 3,92] (POSITIVE [0.012% (IS) and MR3.92])	Расчетное значение %: 0,012 %
8	30,0	ПОЛОЖ.	12,7	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [ниже LoD; MR>4,52/<0,0030 % (IS)] (POSITIVE [Below LoD; MR4.52/0.0030% (*IS*)])	Расчетное значение %: 0,0008 %
9	0	ОТРИЦ	13,3	ПРОЙДЕН (PASS)	ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ [Достаточное содержание транскрипта ABL] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])	0 %
10	31,6	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	18,2	НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Недостаточное содержание транскрипта ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	Н/П
11	0	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	18,6	НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Недостаточное содержание транскрипта ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	Н/П
12	0	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	0	НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Нет транскрипта ABL] (INVALID [No ABL transcript])	Н/П
13	0	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	0	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	ОШИБКА (ERROR)	Например, «Ошибка 5017» (Error5017): [ABL] сбой контроля зондов. ([ABL] probe check failed)

16 Ограничения теста

- Данное изделие предназначено только для выполнения диагностических тестов *in vitro*.
- Тест не предназначен для использования с внешними калибраторами.
- Прецизионность теста на уровне ниже MR4,5 не установлена и не гарантируется.
- Тест не предназначен для обоснования прекращения лечения ингибиторами тирозинкиназы и для мониторинга после прекращения лечения этими препаратами.
- Функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra оценивались с использованием процедур, описанных в данной инструкции по применению. Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста.
- Данный продукт был валидирован для использования с образцами крови, собранными в пробирки с ЭДТА.
- Не используйте гепарин в качестве антикоагулянта, так как он может ингибировать реакцию ПЦР.
- Образцы в цитрате натрия, образцы лейкоцитной пленки и образцы костного мозга не были валидированы.

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

- Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, ненадлежащим обращением с образцом и его хранением, или со смешиванием образцов. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно следовать указаниям, представленным в инструкции по применению.
- Тест Xpert BCR-ABL Ultra предназначен исключительно для обнаружения, но не различения химерных транскриптов p210 BCR-ABL e13a2/b2a2 и e14a2/b3a2. Возможность обнаружения других химерных транскриптов не изучалась, помимо данных, представленных в настоящей инструкции по применению. Тест не позволяет обнаруживать малые или микроразрывы, микроделеции или мутации.
- Тест Xpert BCR-ABL Ultra не обнаруживает e1a2 (p190), e19a2 (p230) или другие малые транслокации, которые могут присутствовать в образце периферической крови больного лейкемией.
- Тест Xpert BCR-ABL Ultra не обнаруживает аберрантные химерные транскрипты e13a2/b2a2, в которых удалены части последовательности, прилегающие к точке разрыва.
- При анализе некоторых образцов с очень высоким содержанием лейкоцитов (более 30 миллионов клеток в 1 мл) тест Xpert BCR-ABL Ultra может дать результаты **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** (тип 2) из-за высоких уровней BCR-ABL или ABL в образце. Дополнительная информация дана в Табл. 4.
- Некоторые образцы с очень низкими уровнями транскрипта ABL или числом лейкоцитов менее 150000 клеток в 1 мл могут дать результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** (тип 1). Неопределенный результат не исключает присутствия у пациента очень малых количеств лейкозных клеток.
- При ХМЛ транскрипт p230 с точкой микроразрыва e19a2 может дать результат, положительный в отношении BCR-ABL, ниже LoD теста (0,0030 % (*IS*)/MR 4,52) в случае применения высоких концентраций целевой последовательности (>3,52 порядка выше LoD).
- Мутации или полиморфизм в участках связывания праймера или зонда могут отрицательно повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных вариантов вирусов и привести к получению ложно-отрицательных результатов.
- Результаты Xpert BCR-ABL Ultra следует использовать совместно с историей болезни пациента, включая клиническую и лабораторную информацию в соответствии с рекомендациями NCCN, ELN и ESMO в зависимости от обстоятельств для полной клинической интерпретации и для лечения пациента.
- У некоторых пациентов с очень низкими уровнями транскрипта BCR-ABL1 (т. е. ниже LoD 0,0030 % (*IS*) или выше MR 4,52) может быть зарегистрирован результат **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ [Достаточное содержание транскрипта ABL] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])**. Таким образом, если в результатах теста сообщается, что транскрипт не обнаружен, это не исключает присутствия у пациента лейкемических клеток в небольших количествах.
- Тест утвержден для использования в GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI) и системе GeneXpert Infinity System (Infinity-48s и Infinity-80).

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

17 Руководство по поиску и устранению неисправностей

Табл. 4. Руководство по поиску и устранению неисправностей

Результат теста » (Test Result	Возможные причины	Рекомендации
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	Тип 1: Ошибка эндогенного контроля ABL: ● Низкое качество пробы ● Ингибирование ОТ-ПЦР ● Если значение ABL Ct > 18 и (или) конечная точка <200	● Проверьте качество образца (например, выход параметров, в том числе времени или температуры, за пределы допустимых значений при хранении образца). ● Повторите тест с исходным образцом (если он имеется) или сохраненным лизатом и новым картриджем, выполняя процедуру, описанную в разделе 18.1 «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 1)».
	Тип 2: Уровень транскрипта BCR-ABL определить невозможно, так как образец содержит слишком большое количество транскрипта BCR-ABL и (или) ABL (Ct < 8)	Повторите тест с исходным образцом (если он имеется) или сохраненным лизатом и новым картриджем, выполняя процедуру, описанную в разделе 18.2 «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) (код 2008) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 2)».
ОШИБКА (ERROR) (код 2008)	Давление, превышающее предельное значение (сообщение об ошибке 2008)	● Проверьте качество образца. ● Убедитесь в отсутствии значительного повышения количества лейкоцитов. ● Повторите тест с исходным образцом (если он имеется) или сохраненным лизатом и новым картриджем, выполняя процедуру, описанную в разделе 18.2 «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) (код 2008) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 2)».
ОШИБКА (ERROR) (код 5006, 5007, 5008 и 5009[a])	Сбой контроля зондов	Повторите тест с исходным образцом (если он имеется) или сохраненным лизатом и новым картриджем, выполняя процедуру, описанную в разделе 18.1 «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 1)».

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

Результат теста » (Test Result	Возможные причины	Рекомендации
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT	Сбой сбора данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.	Повторите тест с исходным образцом (если он имеется) или сохраненным лизатом и новым картриджем, выполняя процедуру, описанную в разделе 18.1 «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 1)».

[a] Это не исчерпывающий список кодов ОШИБОК.

18 Повторное выполнение теста

18.1 Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 1)

Повторите тест с образцами при получении результатов **ОШИБКА (ERROR)** или **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** из-за того, что порог цикла (Ct) ABL превышает максимальное действительное значение отсечки Ct (Ct >18) или конечная точка находится ниже заданного порога (<200). См. также Табл. 4.

1. При наличии *достаточного* объема образца крови, повторите тест с исходным образцом из пробирки для сбора крови, выполняя процедуру, описанную в раздела 11.2, Подготовка образца.

   -ИЛИ-

   При *недостаточном* объеме образца крови можно выполнить повторный тест с сохраненным лизатом, как описано в раздела 11.2, Подготовка образца, действие 12.

   a) Если лизат, сохраненный в раздела 11.2, Подготовка образца, действие 12, хранится замороженным, перед использованием доведите его температуру до комнатной.
   b) Для тщательного перемешивания лизата обработайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд и отстаивайте его в течение 3 минут для отделения пузырьков. Перейдите к действию 2.
2. Перенесите 1 мл приготовленного лизата в новую коническую пробирку вместимостью 50 мл.
3. Внесите 1,5 мл лизирующего реактива (LY) в новую коническую пробирку, содержащую лизат.
4. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.
5. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 10 минут.
6. В ту же коническую пробирку внесите 2 мл абсолютного этанола категории «чистый для анализа» (не входит в комплект поставки).
7. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.
8. Откройте картридж, подняв его крышку, и перенесите все содержимое ампулы с промывающим реактивом (1) в камеру промывающего реактива (с малым отверстием). См. Рис. 1.
9. Перенесите пипеткой весь подготовленный образец в камеру для образца (с большим отверстием). См. Рис. 1.
10. Закройте крышку картриджа. Начните тест (см. раздела 11.4).

18.2 Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) (код 2008) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 2)

Выполните повторный тест образцов, в которых уровни транскриптов BCR-ABL и/или ABL ниже минимального уровня отсечки Ct (Ct<8) и/или если превышено предельное давление. См. также Табл. 4.

1. На дно новой конической пробирки вместимостью 50 мл внесите 100 мкл PK (протеиназы K).
2. При наличии *достаточного* объема образца крови повторите тест с исходным образцом из пробирки для сбора образцов. Обеспечьте хорошее перемешивание образца крови, переворачивая пробирку с собранной кровью 8 раз непосредственно перед пипетированием. Перейдите к действию 4.

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

-ИЛИ-

При *недостаточном* объеме образца крови можно выполнить повторный тест с лизатом, сохраненным в раздела 11.2, Подготовка образца, действие 12.

a) Если лизат, сохраненный в раздела 11.2, Подготовка образца, действие 12, хранится замороженным, перед использованием доведите его температуру до комнатной. Если используется охлажденный лизат, доведите его до комнатной температуры перед использованием.

b) Для тщательного перемешивания лизата обработайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд и отстаивайте его в течение 3 минут для отделения пузырьков. Перейдите к действию 3.

3. В пробирку, уже содержащую протеиназу K, добавьте 50 мкл образца крови, если он имеется, или 80 мкл лизата, оставшегося после действий, описанных в раздела 11.2, Подготовка образца.

a) Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 3 секунд.

b) Инкубируйте при комнатной температуре в течение 1 минуты.

4. Внесите 2,5 мл лизирующего реактива (LY) в новую коническую пробирку, содержащую лизат.

5. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.

6. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 10 минут.

7. В ту же коническую пробирку внесите 2 мл абсолютного этанола категории «чистый для анализа» (не входит в комплект поставки).

8. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.

9. Откройте картридж, подняв его крышку, и перенесите все содержимое ампулы с промывающим реактивом (1) в камеру промывающего реактива (с малым отверстием). См. Рис. 1.

10. Перенесите пипеткой весь подготовленный образец в камеру для образца (с большим отверстием). См. Рис. 1.

11. Закройте крышку картриджа. Начните тест (см. раздела 11.4).

19 Ожидаемые значения

Диапазон определения теста Xpert BCR-ABL Ultra покрывает основные клинические точки принятия решений относительно мониторинга ХМЛ (в пределах МО от 1 до 4,5)[5] с количественным определением мРНК BCR-ABL (транскрипты e13a2/b2a2 или e14a2/b3a2) и эндогенным контролем мРНК ABL. Диапазон ожидаемых значений находится в Xpert BCR-ABL Ultra пределах диапазона от 0,0030 до 55 % (*IS*) (МО от 4,52 до 0,26).

20 Клинические функциональные характеристики

Клинические функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra прошли валидацию в четырех учреждениях США в ходе многоцентрового клинического исследования. Другие три учреждения использованы только для взятия образцов. Исследование использовало только свежие образцы цельной крови, в плановом порядке собранные в пробирки с ЭДТА, взятые у пациентов с любой стадией развития ХМЛ после первоначального диагноза, независимо от того, получали ли они ранее ингибиторы тирозинкиназы или иной метод лечения ХМЛ. Кроме того, в исследование были включены ранее взятые образцы, хранимые в виде замороженных лизатов, приготовленных из обработанной ЭДТА цельной крови той же популяции пациентов. Функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra были сопоставлены с утвержденным FDA (Управление по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США) молекулярным тестом, который выявляет и количественно определяет мРНК транскрипты с типами транслокаций p210 (e13a2/b2a2 или e14a2/b3a2) и использует ABL в качестве эндогенного контроля транскрипции мРНК.

В исследование были первоначально включены 266 пригодных для анализа образцов, из которых 57 были исключены вследствие применения устаревшей процедуры в методе экстракции (27), незавершения пациентом процедуры взятия крови (8), задержки при отправке или выполнении теста (6), недостаточного для анализа объема (6), невыполнение теста сравнения (6) или выполнения теста с неверным файлом с описанием теста Xpert BCR-ABL Ultra (4), после чего остались 209 образцов, которые были исследованы.

При анализе этих 209 образцов 97,1 % (203/209) результатов теста Xpert BCR-ABL Ultra были успешными при первой попытке, что дало процент неопределенных результатов 2,9 % (6/209), и 99,5 % (208/209) были успешными при повторном тесте, что дало конечный процент неопределенных результатов 0,5 % (1/209).

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

Из 208 доступных для анализа образцов 150 (72,1 %) были замороженными лизатами и 58 (27,9 %) были свежими, взятыми в плановом порядке образцами, взятыми у лиц с известными демографическими данными. Из свежих образцов 24 (41,4 %) были взяты у женщин и 34 (58,6 %) у мужчин. Средний возраст пациентов, у которых были взяты свежие образцы, был 60,5 года (от 28 до 85 лет).

Из 208 доступных для анализа образцов 147 дали результаты в пределах количественных сообщаемых диапазонов обоих тестов [0,0030–55 % (*IS*)/MR 4,52 – MR 0,26 для Xpert BCR-ABL Ultra и 0,0020 % – 50 % (*IS*)/MR 4,72 – MR 0,30 для теста сравнения]: из них 117 были сохраненными замороженными лизатами и 30 были полученными проспективно свежими образцами. Функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra по сравнению с тестом сравнения оценивали методом регрессии Деминга для определения угла наклона и точки пересечения. Рис. 8 показывает регрессию Деминга и линейный регрессионный анализ 147 результатов тестов (значения МО).

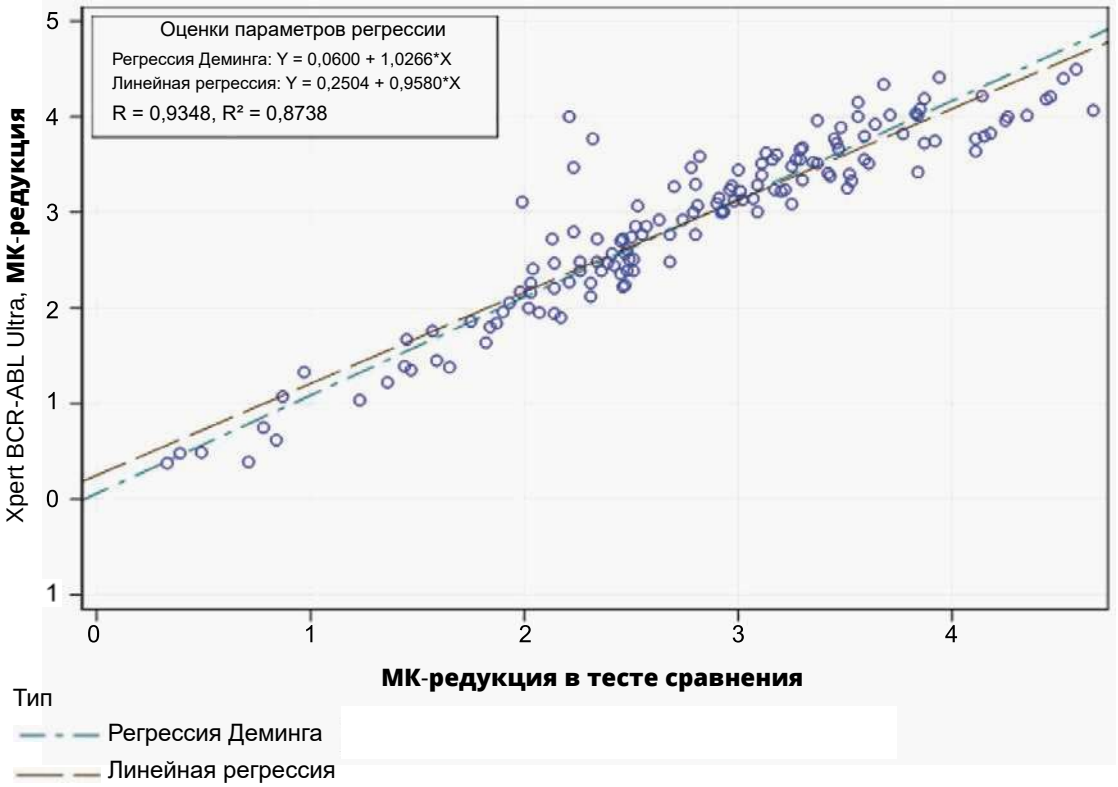


Рис. 8. Анализ методами регрессии Деминга и линейной регрессии

Угол наклона и точка пересечения в регрессии Деминга были соответственно равны 1,0266 и 0,0600. Для этих результатов расчетная систематическая ошибка MMR (MR3) составила MR 0,1244 (95 % доверительный интервал 0,0969 – 0,1519).

Дифференциальный анализ Бланда-Альтмана был также выполнен с применением 147 количественных результатов, находившихся в действительных диапазонах теста Xpert BCR-ABL Ultra и теста сравнения. Анализ Бланда-Альтмана (см. Рис. 9) показывают наблюдаемые верхние и нижние границы удвоенного СО различий средних величин. Также показана линия тренда систематической ошибки на всем диапазоне МО.

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

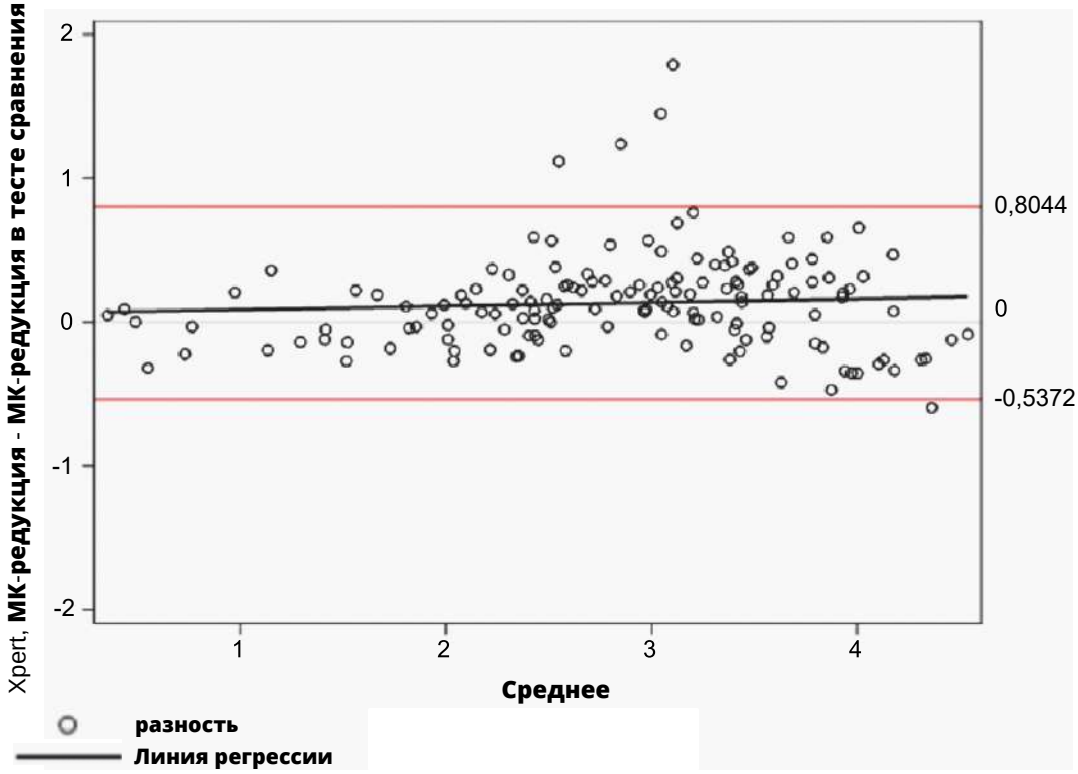


Рис. 9. Xpert BCR-ABL Ultra Сравнение МО с тестом сравнения BCR-ABL: дифференциальный анализ Бланда-Альтмана

Вычисленная средняя разность (систематическая ошибка) составила 0,1336 при СО 0,3354. Большинство (96,6 %, 142/147) результатов находилось в пределах удвоенного СО (между -0,5372 и 0,8044).

21 Аналитические функциональные характеристики

21.1 Соответствие панели ВОЗ

Соответствие 1-й международной генетической референсной панели (International Genetic Reference Panel) ВОЗ для количественного определения транслокации BCR-ABL методом ОТ-ПЦР (код NIBSC: 09/138) было установлено путем измерений референсной панели ВОЗ с применением 3 партий теста Xpert BCR-ABL Ultra и сравнения измеренных значений со значениями, опубликованными в инструкции по применению референсной панели.[19] Каждый из 4 компонентов референсной панели был исследован не менее чем в 10 повторностях с каждой партией наборов теста. Измеренные значения MR для каждого уровня первичной панели ВОЗ были подвергнуты регрессионному анализу относительно каждой партии теста Xpert BCR-ABL Ultra (т. е. компоненты панели ВОЗ были использованы как клинические образцы и встроены в модель линейной регрессии стандартной кривой теста). Кроме того, измеренные значения молекулярного ответа (МО) были сопоставлены с опубликованными значениями МО путем дополнительного регрессионного анализа для определения значений коэффициента наклона и точки пересечения. Коэффициент наклона был близок к единице (от 0,96 до 1,1), и расчетная точка пересечения была близка к нулю (от -0,03 до -0,06).

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

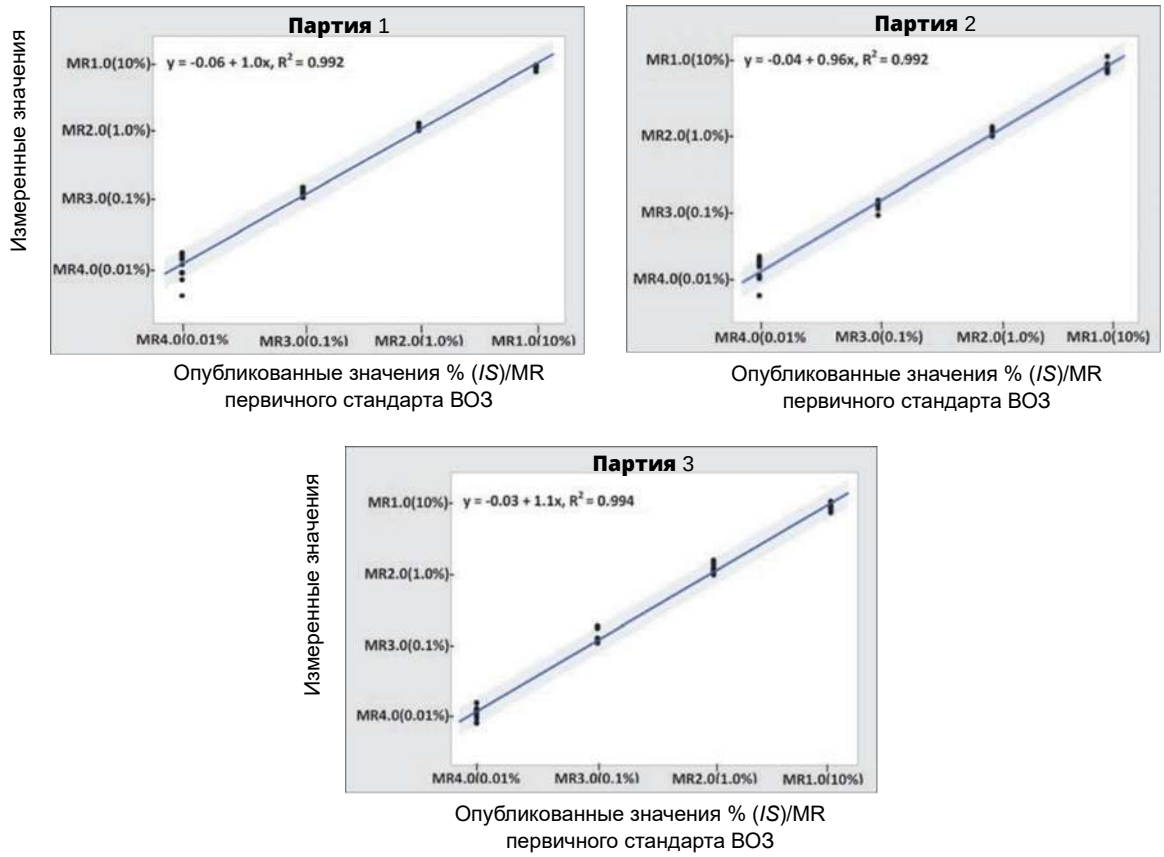


Рис. 10. Сравнение измеренных и опубликованных значений для первичной референсной панели ВОЗ: разные партии.

Xpert BCR-ABL Ultra Графическое представление значений МО, полученные с применением набора (ось y) и значений МО, опубликованных в инструкции по применению первичной референсной панели ВОЗ (ось x). Эти три партии представлены (черными) точками данных. Результаты регрессионного анализа и доверительные интервалы основаны на данных, полученных отдельно с каждой партией.

21.2 Диапазон линейности/динамический диапазон

Линейность оценивали независимо для каждой из двух основных точек разрыва e13a2/b2a2 и e14a2/b3a2 с применением клинических образцов, полученных от больных ХМЛ, имеющих высокий уровень одной из точек разрыва e13a2/b2a2 или e14a2/b3a2. Лизат каждого образца ХМЛ с высоким уровнем транскрипта BCR-ABL разводили в исходном лизате, приготовленном из ХМЛ-отрицательного клинического образца, до целевого диапазона от ~50 % (*IS*)/MR0.30 до 0,000625 % (*IS*)/MR5.20. Компоненты панели, включая отрицательный уровень, были исследованы с применением двух партий наборов теста в 4 повторностях на каждую партию набора.

Исследования и статистический анализ были выполнены в соответствии с CLSI EP06-A. Линейные регрессионные анализы были выполнены для полиномов первой, второй и третьей степени. Результаты для каждой точки разрыва были сочтены линейными, если коэффициенты полиномиальной регрессии были незначимыми ($p > 0.05$). Графики линейной регрессии для обоих транскриптов показаны ниже на Рис. 11 и Рис. 12.

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

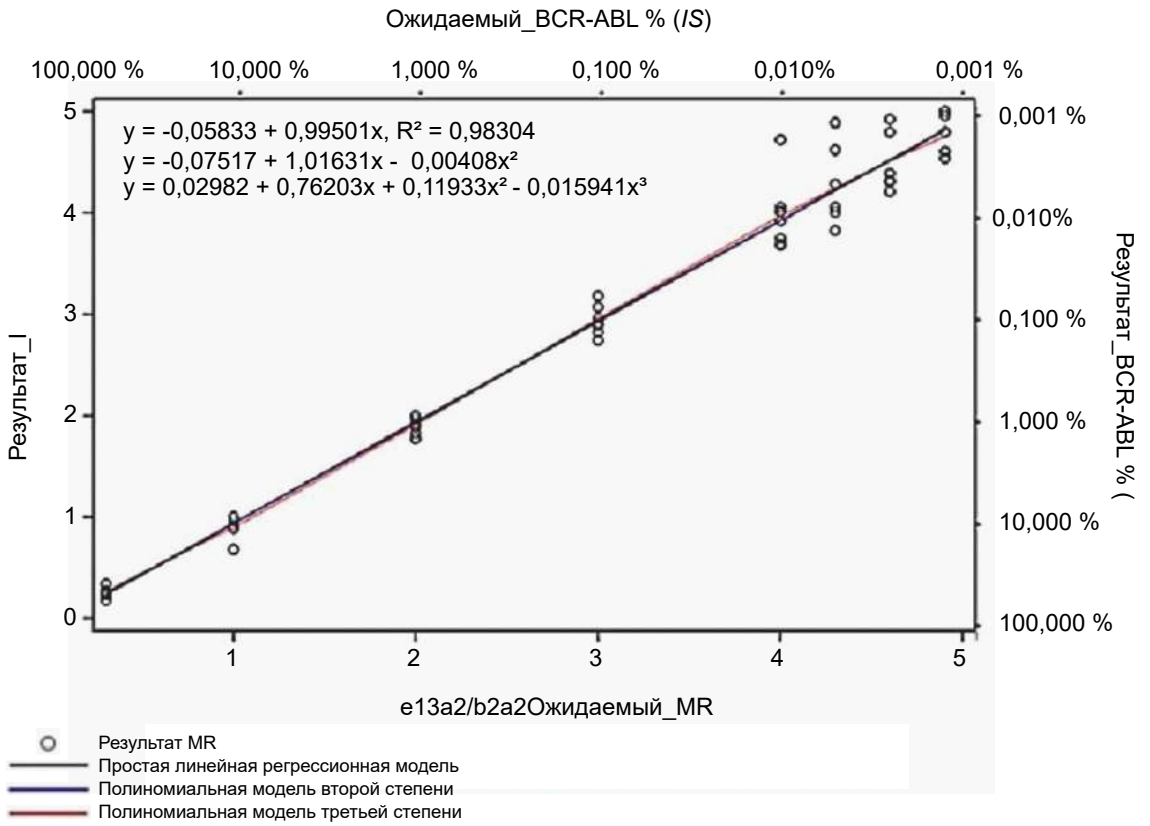


Рис. 11. Графики линейной регрессии для транскрипта с точкой разрыва e13a2/b2a2

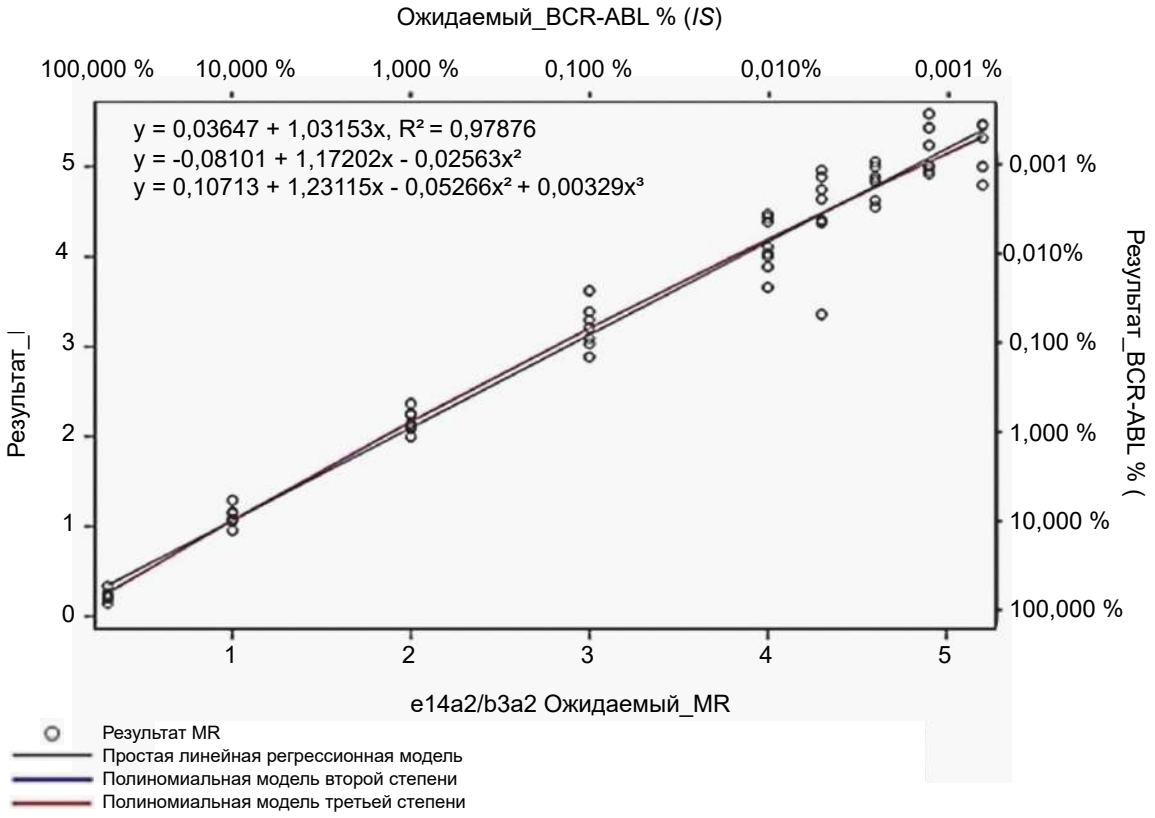


Рис. 12. Графики линейной регрессии для транскрипта с точкой разрыва e14a2/b3a2

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

Вычисленные методом регрессии значения точек пересечения, коэффициентов наклона и R^2 для линейной модели показаны в Табл. 5.

Табл. 5. Коэффициенты регрессии в линейной модели

Точка разрыва	Точка пересечения	Коэффициент наклона	R^2
e13a2/b2a2	-0,05833	0,99501	0,98304
e14a2/b3a2	0,03647	1,03153	0,9788

В целом приведенные данные свидетельствуют о линейности не менее чем от 55 % (*IS*)/MR 0,26 до ~0,0019 % (*IS*)/MR4.75 с максимальным CO, равным 0,26. Отчетный диапазон расположен в границах от пределов линейности при 55 % (*IS*)/MR0.26 до LOQ при 0,0030% (*IS*)/MR4.52.

21.3 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения, предел количественного определения, предел холостого образца)

Порог обнаружения (LoD) оценивали для точек разрыва e13a2/b2a2 и e14a2/b3a2 путем исследования серийных разведений образцов, высокоположительных в отношении ХМЛ [> 10 % (*IS*)/MR1] и исследованием образцов, низкоположительных в отношении ХМЛ [< 0,1 % (*IS*)/MR3]. Данные для каждой точки разрыва в разных разведениях и разных образцах были обработаны раздельно, и была выполнена оценка LoD методом пробит-регрессионного анализа. Такой анализ дал оценку LoD 0,0035 % (*IS*)/MR4,45 для точки разрыва e13a2/b2a2 и 0,0030 % (*IS*)/MR4,52 для точки разрыва e14a2/b3a2.

Проверку LoD выполняли путем адаптации непараметрического метода, описанного в руководстве CLSI EP17-A2 (Табл. 6). Два уникальных ХМЛ-положительных образца, представляющих каждую точку разрыва, были разведены до целевого уровня 0,0030 % (*IS*)/MR 4,52. При определении e13a2/b2a2 94 повторных анализа были выполнены 2 операторами с применением 4 партий наборов в течение 4 дней. При определении e14a2/b3a2 101 повторный анализ был выполнен 2 операторами с применением 4 партий наборов в течение 7 дней.

Табл. 6. Подтвержденный порог обнаружения в % (*IS*)/MR

Точка разрыва	Положительные/ повторности	% положительных	Медиана % (IS)/MR
e13a2/b2a2	90/94	95,74 %	0,0030 % (*IS*)/MR4,52
e14a2/b3a2	97/101	96,04 %	0,0029 % (*IS*)/MR4,55

Поскольку Xpert BCR-ABL Ultra тест не различает две точки разрыва e13a2/b2a2 и e14a2/b3a2, в качестве LoD теста принято наибольшее из двух значений. Таким образом, общий Xpert BCR-ABL Ultra LoD для e13a2/b2a2 и e14a2/b3a2 составляет 0,0030 % (*IS*)/MR 4,52.

Предел количественного определения (LoQ) оценивали по данным, полученным при определении LoD. Средняя величина и стандартное отклонение значений % (*IS*) и MR были рассчитаны для повторностей тестов на уровнях, равных LoD, 0,0030 % (*IS*)/MR4,52 или выше с долей положительных результатов не меньше 95 %. Значение LoQ теста было ограничено значением LoD теста. Поэтому значение LoQ было определено равным LoD, 0,0030 % (*IS*)/MR4,52. Результаты оценивали в отношении критериев приемлемости по стандартному отклонению (CO) ≤ 0,36. Значения стандартных отклонений MR обеих точек разрыва e13a2/b2a2 (наблюдаемый диапазон CO MR0,27–MR 0,34) и e14a2/b3a2 (наблюдаемый диапазон CO MR0,29–MR0,31) находились в пределах критериев приемлемости.

Предел холостого образца (LoB) определяли с применением 50 собранных в содержащие ЭДТА пробирки образцов крови здоровых доноров, предположительно отрицательных в отношении ХМЛ. Ни в одном тесте не обнаружено измеримых значений BCR-ABL. Поэтому общий LoB был определен как 0,00 % (*IS*).

21.4 Аналитическая специфичность

Аналитическую и клиническую специфичность Xpert BCR-ABL Ultra оценивали путем анализа взятых в пробирки с ЭДТА образцов крови пятидесяти (50) здоровых доноров (без ХМЛ) и у двадцати (20) больных лейкозом (ОМЛ или ОЛЛ). Специфичность в отношении точки разрыва определяли путем исследования взятой в пробирки с ЭДТА

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

крови здоровых доноров с добавлением пяти (5) различных линий лейкозных клеток, представляющих 3 разных вида лейкоза (ХМЛ, ОЛЛ и ОПЛ) и 5 связанных с заболеванием точек разрыва: K562 (ХМЛ/e14a2/b3a2) и BV173 (ХМЛ/e13a2/b2a2) служили положительными контролями; SUP-B15 (ОЛЛ/e1a2), AR230 (ХМЛ/e19a2) и NB4 (ОПЛ/PML-RARA) использованы для определения специфичности.

В этом исследовании не обнаружено признаков BCR-ABL в Xpert BCR-ABL Ultra с любым из ХМЛ-отрицательных образцов или образцов, полученных от больных ОМЛ/ОЛЛ.

Среди исследованных линий лейкозных клеток линии клеток ХМЛ (K562 и BV173) с основными точками разрыва p210 дали ожидаемые положительные результаты. Линия клеток ХМЛ (AR230) с точкой разрыва p230 e19a2 дала результат **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [Ниже LoD; >MR 4,52/<0,0030 % (*IS*)] (POSITIVE [Below LoD; >MR 4.52/<0.0030% (IS)])** в 1 из 4 исследованных повторов с целевым уровнем 10 % (*IS*)/MR 1,00 на основании количества клеток K562. Положительный результат исследования линии клеток AR230 был получен при целевом уровне 3,52 порядка выше порога обнаружения теста и не был обнаружен при более низких уровнях 1 % (*IS*)/MR2,00 и 0,1 % (*IS*)/MR3,00.

Тест Xpert BCR-ABL Ultra специфичен для химерного транскрипта p210 BCR-ABL, связанного с ХМЛ, и имеет аналитическую специфичность 100 % в отношении ХМЛ-отрицательных образцов крови, собранных в ЭДТА.

21.5 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Исследование проведено с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет предотвратить контаминацию от картриджей, последовательно использованных в одном модуле. Для этого после анализа высокоположительной пробы в том же модуле GeneXpert обрабатывались отрицательные пробы. Это исследование было проведено путем обработки собранного в пробирку с ЭДТА образца крови здорового донора с результатом **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE)**(ХМЛ-отрицательная кровь) в том же модуле немедленно после обработки образца с высоким результатом **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE)** (имитация ХМЛ-положительной крови) с добавлением 4,5 x 10^5 клеток в K562 в 1 мл к ХМЛ-отрицательной крови до достижения ~10 % *(IS)*/MR1,00. Указанную последовательность анализа повторяли пять раз на каждом из четырех модулей GeneXpert. При анализе всех двадцати BCR-ABL-положительных образцов получены правильные результаты **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ [#,## % (*IS*) и MR#,##] (POSITIVE [#.##% (IS) and MR#.##])**, тогда как все двадцать BCR-ABL-отрицательных образцов дали правильные результаты **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ [Достаточное содержание транскрипта ABL] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])**.

21.6 Субстанции, вероятно препятствующие проведению анализа

В этом исследовании было изучено влияние пяти веществ, которые могут присутствовать в собранных в ЭДТА образцах крови и способны влиять на функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra. Эти вещества и их исследованные уровни (см. Табл. 7) были выбраны на основании указаний документа CLSI EP07-A2. Препятствующие вещества исследовали с применением клинических образцов взятой в ЭДТА крови больных ХМЛ, которые представляли три уровня, по пять образцов на каждый уровень: >1 % (*IS*)/<MR2, 0.1-1% (*IS*)/MR3-MR2, and <0.1% (*IS*)/>MR3). В качестве контролей в тестах использовали взятые в ЭДТА образцы ХМЛ-положительной цельной крови с соответствующим уровнем транскрипта BCR-ABL без препятствующего вещества. Каждый ХМЛ-положительный образец исследовали в условиях присутствия или отсутствия каждого из пяти препятствующих веществ, по 4 повторности на каждое условие.

Вещество считалось не препятствующим проведению анализа, если в его присутствии среднее процентное отношение (*IS*)/MR не более чем в три раза отличалось от контроля.

Не обнаружено клинически значимого ингибирующего действия на тест Xpert BCR-ABL Ultra ни у одного из исследованных препятствующих веществ. Несмотря на то, что в некоторых исследованных условиях обнаружена некоторая вариабельность и статистически достоверные различия ($p < 0,05$), полученные отношения % (*IS*)/MR при наличии препятствующего вещества и в контроле находились в пределах приемлемого трехкратного диапазона.

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

Табл. 7. Потенциально препятствующие выполнению теста субстанции, исследованные с использованием Xpert BCR-ABL Ultra

Субстанции, препятствующие проведению анализа	Концентрация, применявшаяся в анализе
Билирубин неконъюгированный	20 мг/дл
Холестерин, общий	500 мг/дл
Триглицериды, общие (липиды)	1800 мг/дл
Гепарин	3500 Ед/л
EDTA (свежевзятая кровь)	750 мг/дл (5X)

22 Прецизионность и воспроизводимость

Прецизионность и воспроизводимость теста Xpert BCR-ABL Ultra оценивали в многоцентровом исследовании, проведенном в соответствии с документами CLSI EP05-A3 «Оценка параметров прецизионности методов количественных измерений. Утвержденные рекомендации» (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline) и CLSI EP15-A3, «Проверка пользователем рабочих параметров и истинности, утвержденные рекомендации» (User Verification of Performance for Precision and Trueness, Approved Guideline).

Была приготовлена панель из одиннадцати образцов, в том числе: один отрицательный в отношении BCR-ABL образец, два образца на уровне порога обнаружения (LoD) и восемь образцов на уровнях молекулярного ответа (MO или MR) 1–4 с использованием двух целевых последовательностей, обнаруживаемых тестом Xpert BCR-ABL Ultra: e13a2/b2a2 и e14a2/b3a2. Панель образцов готовили путем смешивания исходного лизата из полученных от больных ХМЛ образцов с высоким % BCR-ABL/ABL с объединенной цельной кровью здоровых доноров до достижения нужного уровня.

Табл. 8 показывает одиннадцать образцов, включенных в это исследование.

Табл. 8. Панель воспроизводимости для Xpert BCR-ABL Ultra

Номер образца	Описание	% (*IS*)
1	MR 1,0 e13a2/b2a2	BCR-ABL ~ 10% (*IS*)
2	MR 1,0 e14a2/b3a2	BCR-ABL ~ 10% (*IS*)
3	MR 2,0 e13a2/b2a2	BCR-ABL ~ 1 % (*IS*)
4	MR 2,0 e14a2/b3a2	BCR-ABL ~ 1 % (*IS*)
5	MR 3,0 e13a2/b2a2	BCR-ABL ~ 0,1 % (*IS*)
6	MR 3,0 e14a2/b3a2	BCR-ABL ~ 0,1 % (*IS*)
7	MR 4,0 e13a2/b2a2	BCR-ABL при ~ 0,01 % (*IS*)
8	MR 4,0 e14a2/b3a2	BCR-ABL при ~0,01 % (*IS*)
9	Значение, близкое к LoD e13a2/b2a2	BCR-ABL при ~ 0,005 % (*IS*)
10	Значение, близкое к LoD e14a2/b3a2	BCR-ABL при ~ 0,005 % (*IS*)
11	Отрицательный	BCR-ABL не обнаружен

Каждый из одиннадцати образцов панели исследовали в двух повторениях два раза в день в течение четырех разных дней три различных оператора в трех центрах. Были использованы три партии наборов Xpert BCR-ABL Ultra, и каждый оператор работал с одной партией (3 центра x 3 партии x 1 оператор на партию x 4 дня x 2 теста на одного оператора x 2 повторности каждого теста = 144 повторений на один компонент панели).

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

Количественные результаты подвергали дисперсионному анализу (ANOVA) и выявляли основные компоненты дисперсии.

Результаты дисперсионного анализа для каждого компонента панели показаны в Табл. 9.

Табл. 9. Исследование воспроизводимости: Результаты дисперсионного анализа

Кол-во образцов		Среднее значение (MR)	Центр/ прибор СО	Оператор/ партия СО	День СО	В пределах цикла СО	Общее СО[a]
Целевое значение MR 1,0 e13a2/b2a2	144	0,96	0	0,05	0,01	0,06	0,08
Целевое значение MR 1,0 e14a2/b3a2	144	0,99	0	0,06	0	0,08	0,1
Целевое значение MR 2,0 e13a2/b2a2	143	2,04	0	0,06	0,02	0,10	0,11
Целевое значение MR 2,0 e14a2/b3a2	144	2,09	0,03	0,07	0,02	0,10	0,13
Целевое значение MR 3,0 e13a2/b2a2	144	2,89	0,06	0,04	0,03	0,10	0,12
Целевое значение MR 3,0 e14a2/b3a2	144	3,12	0,06	0,08	0	0,11	0,15
Целевое значение MR 4,0 e13a2/b2a2	143[b]	3,67	0,03	0,02	0	0,15	0,15
Целевое значение MR 4,0 e14a2/b3a2	144	3,91	0,05	0,08	0,04	0,14	0,17
Целевое значение MR>4,0 e13a2/b2a2	140[c]	4,36	0,04	0,04	0	0,33	0,33
Целевое значение MR>4,0 e14a2/b3a2	143[d]	4,22	0,03	0,08	0	0,17	0,19

[a] Тест Xpert BCR-ABL Ultra, проведенный на системах GeneXpert Dx и GeneXpert Infinity, объединяет очистку образца и амплификацию нуклеиновых кислот. Общая вариабельность для этого теста, наблюдавшаяся в исследовании (и выраженная в общем СО), включает вариабельность, связанную как с подготовкой образца в системе, так и с этапами ОТ-кПЦР.

[b] Один повтор, соответствующий критериям выпадающего значения на уровне 99 % по CLSI EP15-A3, был удален из анализа.

[c] 4 образца из 144 результатов теста дали ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE) результат.

[d] 1 образец из 144 результатов теста дали ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE) результат.

Наблюдаемое общее стандартное отклонение для образцов при MR1, MR2 и MR3 было ≤ 0,15. Максимальное наблюдаемое общее стандартное отклонение для образцов вблизи LoD и MR4 было 0,33.

23 Литература

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics 2008; CA Cancer J Clin. 2008;58:71-96.
2. NIH/NCI – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Chronic Myeloid Leukemia (CML). По состоянию на 21 декабря 2018 г. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmyl.html
3. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. Mayo Clin Proc. 2015;90(10):1440-1454.
4. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood. 2005;105(7):2640-2653.
5. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood. 2006;108(1):28-37.

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

6. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology; Chronic Myelogenous Leukemia (Access Version 1, 2019).
7. White H, Matejtschuk P, Rigsby P, et al. Establishment of the first World Organization International Generic Reference Panel for quantitation of BCR-ABL mRNA.Blood. 2010; 116:e111-e117.
8. Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer Program. Leukemia. 2003;17:2318-2357.
9. Beillard E, Pallisgaard N, van der Velden VH, et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) - a Europe Against Cancer Program. Leukemia. 2003;17:2474-2486.
10. van der Velden VH, Boeckx N, Gonzalez M, et al. Differential stability of control gene and fusion gene transcripts over time may hamper accurate quantification of minimal residual disease—a study within the Europe Against Cancer Program. Leukemia. 2004;18:884-886.
11. van der Velden VH, Hochhaus A, Cazzaniga G, et al. Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects. Leukemia. 2003;17:1013-1034.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). http://www.cdc.gov/biosafety/publications/
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Документ M29 (см. последнюю редакцию).
14. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения (см. последнюю редакцию).
15. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
16. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
17. Baccarani M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Blood. 2013 Jun;122(6):872-884.
18. Hochhaus A. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology. 2017 May; 28(4):iv41-iv51.
19. WHO International Standard 1st WHO International Genetic Reference Panel for the quantitation of BCR-ABL translocation NIBSC code: 09/138. Инструкция по эксплуатации. (Версия 4.0. от 13.12.2012).

24 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

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

25 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться к нам

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

США

Телефон: + 1 888 838 3222 Адрес электронной почты: techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон:+ 33 563 825 319 Адрес электронной почты: support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической поддержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте:www.cepheid.com/en/support/contact-us

26 Условные обозначения

Символ	Значение
REF	Номер по каталогу
CE	Маркировка CE – Европейское соответствие
IVD	*In vitro* диагностическое медицинское устройство
LOT	Код партии
2	Не использовать повторно
	Срок годности
!	Предупреждение
	См. инструкцию по применению
	Производитель
CC	Страна производства
Σ	Содержит достаточное количество для *n* тестов
CONTROL	Контроль
°C	Температурные ограничения
	Биологические риски

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

Символ	Значение
	Легковоспламеняющиеся жидкости
	Токсичность для репродуктивных и других органов
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон:: + 1 408 541 4191 Факс: + 1 408 541 4192 www.cepheid.com

EC REP

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон:: + 33 563 825 300 Факс: + 33 563 825 301

IVD CE

27 История изменений

Описание изменений: 302-0742, ред. B – ред. C

Цель: для стабильности образца

Раздел	Описание изменения
Во всем документе	Удаленные значки из левого поля в соответствии с нормативно-правовыми требованиями.
Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве	Обновлено в соответствии со стандартном технических публикаций.
9	Обновлен для обеспечения соответствия с паспортом безопасности.
10	Изменено заявление о стабильности образца крови с: «До выполнения тестирования образцы можно хранить при температуре 4 °C не более 3 суток (72 часов)» на «Во время испытания стабильности образцов было установлено, что образцы крови стабильны до 72 часов при хранении в холодильных камерах (5 ± 3 ºC)».
11.2	Для первого лизата, текст «не более 24 часов при -20 ºC или более низкой температуре» заменен на «не более 24 недель», и текст «хранить в течение не более 4 часов при температуре 4 ºC» на текст «хранить в течение не более 4 часов при температуре 2–8 ºC».
11.4, 12	Обновлено в соответствии со стандартном технических публикаций.
14	Примеры перемещены из раздела «Количественные результаты» в этот раздел.

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

Раздел	Описание изменения
16	Добавлено «Xpert BCR-ABL Ultra результаты следует использовать совместно с историей болезни пациента, включая клиническую и лабораторную информацию в соответствии с рекомендациями NCCN, ELN и ESMO в зависимости от обстоятельств для полной клинической интерпретации и для лечения пациента.»
18.1	Изменена нумерация действий для ясности.
21.1	Последний параграф перемещен из-под цифровых значений и помещен над ними. Изменились цифры: Партия 1, R^2 = с 0,0992 на 0,992, партия 2, R^2 = с 0,0992 на 0,992, партия 3 R^2 = с 0,0994 на 0,994
21.2	В числовых показателях исправлен пропущенный ноль в значении по осям «Ожидаемый % BCR-ABL» (Expected_BCR-ABL%) (*IS*) и «Фактический % BCR-ABL» (Output_BCR-ABL%) (*IS*).
21.6	Исправлено размещение символа «›».
24, 25	Обновлено в соответствии со стандартном технических публикаций.

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

GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® Bladder Cancer Detection

REF **GXBLAD-CD-CE-10**

Инструкция по эксплуатации

IVD CE

Cepheid

Медицинское устройство in vitro

301-2414-RU, Ред. E Сентябрь 2021

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

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2016-2021 Cepheid.

See Section 25 Revision History for a detailed list of changes.

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрироваными в США и других странах.

Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩЕЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

© 2016-2021 Cepheid.

См. Подробный список изменений в разделе 25 «История изменений».

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

Xpert® Bladder Cancer Detection

Только для диагностических тестов *in vitro*.

1 Патентованное название

Xpert® Bladder Cancer Detection

2 Общепринятое или распространенное наименование

Xpert Bladder Cancer Detection

3 Целевое использование

Тест Xpert® Bladder Cancer Detection, выполняемый на системе приборов Cepheid GeneXpert®, представляет собой качественный диагностический тест *in vitro*, предназначенный для определения наличия рака мочевого пузыря у пациентов с гематурией и подозрением на наличие рака мочевого пузыря. В тесте используются образцы собранной естественным путем мочи, в которых методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) измеряется содержание пяти целевых мРНК (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10). Тест Xpert Bladder Cancer Detection показан в качестве вспомогательного средства для стандартного клинического обследования при постановке первоначального диагноза рака мочевого пузыря у пациентов с гематурией; при постановке диагноза заболевания данный тест следует использовать в сочетании с другими клиническими методами.

4 Краткие сведения и разъяснения

Уротелиальный рак мочевого пузыря (УРМП) занимает во всем мире 7-е место по распространенности среди всех видов рака у мужчин и 17-е место – у женщин.[1] УРМП более распространен в развитых странах и находится соответственно на 4-м и 9-м местах среди всех видов рака у мужчин и у женщин в странах Запада. Семьдесят пять процентов впервые диагностированных случаев УРМП – это немышечно-инвазивный рак, тогда как в остальных 25 % случаев диагностируется мышечно-инвазивный рак, требующий радикального вмешательства.[1] Распространенность УРМП сочетается с высочайшим уровнем рецидивов среди всех видов рака, что влечет за собой колоссальное бремя расходов для систем здравоохранения. В отдельных странах заболеваемость УРМП снизилась, что связывают со снижением употребления табака и улучшением производственной гигиены в связанных с высоким риском профессиях. Однако считается, что в мировом масштабе ситуация с заболеваемостью ухудшается, преимущественно в развивающихся странах и особенно в Китае, где распространено курение и велика численность населения. Уровень распространенности УРМП является самым высоким среди всех типов урологического рака.[1] В США заболеваемость раком мочевого пузыря продолжает увеличиваться у пожилого населения и, по последним оценкам, превысила 74 000 случаев за 2015 г. Кроме того, в США рак мочевого пузыря в настоящее время имеется более чему у 500 000 пациентов.[2] В Европейском союзе (ЕС) стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости составляет 27 случаев на 100 000 населения для мужчин и шесть на 100 000 для женщин. Заболеваемость, распространенность и смертность варьируются между странами и регионами.[1] В США и Европе рак мочевого пузыря, главным образом, возникает у людей в возрасте свыше 60 лет.[2] Уровень заболеваемости у мужчин приблизительно в четыре раза выше, чем у женщин; самая высокая заболеваемость отмечается у представителей белой расы.[2]

Рак мочевого пузыря обычно проявляется в виде микроскопической или интенсивной безболевой гематурии, которая наблюдается приблизительно у 80–90 % пациентов, у которых диагностирован рак мочевого пузыря. У людей, страдающих от заболевания на более поздней стадии, прошедших первоначальное обследование,

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

в дополнение к гематурии чаще всего встречаются такие симптомы, как боли в спине или тазе. Клинические проявления у большинства пациентов не являются определяющими, и для постановки диагноза требуются более инвазивные тесты.

Рак мочевого пузыря отличается высочайшей частотой рецидивов и злокачественности, от чего в течение пяти лет изначально успешного лечения страдают более 70 % пациентов. В то время как большинство пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, успешно лечится с применением органосберегающей терапии, у многих отмечаются либо рецидивы, либо прогрессирование болезни. Высокая частота рецидивов/прогрессирования требует тщательного и точного мониторинга для обеспечения ранней диагностики и лечения, поскольку такой мониторинг кардинально повышает выживаемость.[3]

В настоящее время существует потребность в повышении чувствительности и сокращении времени проведения тестирования пациентов, у которых отмечаются симптомы. Тест Xpert Bladder Cancer Detection, выполняемый с использованием приборных систем Cepheid GeneXpert, предназначен для измерения экспрессии пяти целевых мРНК в образцах собранной естественным путем мочи в автономном картридже. Это простое в использовании и быстрое решение требует менее двух минут на подготовку, а общее время выполнения составляет приблизительно 90 минут.

5 Принципы проведения процедуры

В системе GeneXpert Dx автоматизированы и интегрированы такие процессы, как обработка образцов, амплификация нуклеиновых кислот и детектирование целевых последовательностей в простых и сложных образцах с использованием методов полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР) и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Система состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи, которые содержат реактивы для ПЦР, и в которых проводится ПЦР. Поскольку картриджи являются автономными и образцы никогда не контактируют с рабочими компонентами модулей прибора, перекрестная контаминация между образцами является минимальной. Полное описание системы представлено в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

Картридж Xpert Bladder Cancer Detection содержит реактивы для определения пяти целевых мРНК (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH и IGF2). ABL1 служит в качестве контроля адекватности образца (Sample Adequacy Control, SAC). ABL1 подтверждает, что образец содержит клетки и РНК человека. Положительный сигнал ABL1 требуется для подтверждения достоверности результата теста. Контроль зондов (Probe Check Control, PCC) используется для проверки правильности регидратации реактивов, заполнения пробирки для проведения ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя. В каждом картридже имеется внутренний контроль (Cepheid Internal Control, CIC), предназначенный для обнаружения связанного с образцом ингибирования ОТ-ПЦР в реальном времени.

Сначала образцы мочи должны обрабатываться с использованием набора реактивов для транспортировки мочи Xpert® путем переноса 4,5 мл мочи в пробирку, содержащую реактив для транспортировки мочи, и ее перемешивания с помощью трехкратного переворота. Пипетка для переноса, входящая в комплект Xpert Bladder Cancer Detection, используется для переноса 4 мл обработанной мочи в камеру для образцов картриджа.

В картридж заранее загружены все реактивы, необходимые для подготовки образца и проведения анализа ОТ-ПЦР. Клетки в образце мочи задерживаются фильтром и лизируются под действием ультразвука. Высвобожденные нуклеиновые кислоты вымываются, смешиваются с сухими реактивами ОТ-ПЦР, и полученный раствор переносится в реакционную пробирку для проведения ОТ-ПЦР и детектирования. Продолжительность теста до получения результата составляет приблизительно 90 минут.

Тест Xpert Bladder Cancer Detection дает **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ (POSITIVE)** или **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ (NEGATIVE)** результаты с применением алгоритма линейного дискриминантного анализа (linear discriminant analysis, LDA), в котором используются данные по пороговым количествам циклов (Ct) для пяти целевых мРНК. Для получения **ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО (POSITIVE)** результата теста не обязательно определять все целевые мРНК.

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

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор Xpert Bladder Cancer Detection содержит достаточное количество реактивов для обработки 10 образцов контроля качества и/или образцов мочи, приготовленных с использованием набора с реактивом для транспортировки мочи Xpert (каталожный номер GXUTR-CE-30). Набор Xpert Bladder Cancer Detection содержит следующие компоненты:

Картриджи Xpert Bladder Cancer Detection со встроенными реакционными пробирками	**10**
● Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)	по 1 каждого типа в одном картридже
● Элюирующий реагент	1,5 мл в одном картридже
Одноразовые пипетки для переноса	**1 пакет, содержащий десять единиц на набор**
Компакт-диск	**1 в каждом наборе**
● Файл описания теста	
● Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)	

Прим. Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресу www.cepheid.com или https://www.cepheidinternational.com на вкладке **SUPPORT (Поддержка)**.

Прим. Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

7 Хранение и обращение

- Храните картриджи и реагенты теста Xpert Bladder Cancer Detection при температуре 2–28 °C.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.
- Используйте картридж в течение 30 минут, после того как была открыта крышка.
- Не используйте картриджи с признаками утечки.

8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Набор с реактивом для транспортировки мочи Xpert (каталожный номер GXUTR-CE-30) для обработки первичных образцов мочи. Набор содержит пробирку с реактивом для транспортировки мочи Xpert и пипетку для переноса.
- Прибор GeneXpert DX или системы GeneXpert Infinity (номер по каталогу зависит от конфигурации): Прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора.
  - Для системы GeneXpert Dx: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.7b и выше
  - Для систем GeneXpert Infinity-80 и Infinity-48s: программное обеспечение Xpertise версии 6.4b или выше
- Принтер: Если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.

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

9 Предупреждения и меры предосторожности

- Только для диагностических тестов *in vitro*.
- При работе со всеми биологическими образцами следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Требуется соблюдать стандартные меры предосторожности при работе со всеми человеческими образцами. Методические рекомендации по обращению с образцами можно получить во Всемирной организации здравоохранения или в Центрах по контролю и профилактике заболеваний США.
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Функциональные характеристики этого теста установлены только для типов образцов, перечисленных в разделе «Назначение». Функциональные характеристики этого теста для других образцов или типов образцов не определены.
- Образцы мочи необходимо обрабатывать с использованием набора с реактивом для транспортировки мочи Xpert (каталожный номер GXUTR-CE-30).
- Не вскрывайте картридж Xpert Bladder Cancer Detection, за исключением случаев добавления образцов, обработанных реактивом для транспортировки мочи Xpert.
- Не используйте картридж, который падал или подвергался встряхиванию.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Каждый одноразовый картридж Xpert Bladder Cancer Detection применяется для проведения одного анализа. Не используйте уже применявшиеся картриджи повторно.
- Одноразовая пипетка используется для переноса только одного образца. Не используйте одноразовые пипетки повторно.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрих-кодом.
- Во избежание контаминации образцов и реагентов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило смены перчаток перед началом работы с образцом каждого следующего пациента.
- По вопросам надлежащего удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реактивов проконсультируйтесь с лицами, ответственными за обращение с отходами в вашей организации. Ознакомьтесь с местными, территориальными или региональными нормативами, поскольку они могут отличаться от федеральных нормативов по утилизации отходов. Некоторые материалы могут быть определены как «опасные отходы», на которые распространяются особые требования по утилизации отходов. Учреждениям следует соблюдать требования по удалению опасных отходов.

10 Опасные химические факторы

Согласно регламенту (Еврокомиссии) № 1272/2008 (CLP), данный материал не считается опасным.

11 Взятие, транспортировка и хранение образцов

- Используйте только образцы мочи, обработанной с помощью набора с реактивом для транспортировки мочи Xpert (каталожный номер GXUTR-CE-30). Следуйте инструкции изготовителя по сбору образцов мочи и обращению с ними.
- Образцы мочи следует перенести в пробирки с реактивом для транспортировки мочи Xpert в течение одного часа после первичного сбора. Прежде чем переносить мочу в пробирку с реактивом для транспортировки мочи Xpert, обязательно переверните закрытую баночку для сбора мочи три раза, чтобы перемешать содержимое.
- Образцы мочи, хранящиеся в пробирках с реактивом для транспортировки мочи Xpert, следует транспортировать в лабораторию при 2–28 °C.
- Образцы мочи в пробирках с реактивом для транспортировки мочи Xpert остаются стабильными при температуре 2–28 °C до семи дней до выполнения тестирования с применением Xpert Bladder Cancer Detection.

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

12 Процедура

12.1 Подготовка картриджа

Важное замечание

Тест следует начать не позднее чем через 30 минут после введения образца в картридж.

1. Извлеките картридж из упаковки.
2. Переверните пробирку с реактивом для транспортировки мочи Xpert три раза, чтобы перемешать содержимое.
3. Откройте крышку картриджа.
4. Откройте крышку транспортной пробирки.
5. Налейте образец до метки 4 мл.
   a) Сожмите головку пипетки для переноса.
   b) Вставьте пипетку в транспортную пробирку.
   c) Отпустите головку, чтобы заполнить пипетку для переноса до метки 4 мл.
   d) Поместите остаток образца на хранение при температуре 2–28 °C на случай, если потребуется повторное тестирование.



Рис. 1. Пипетка для переноса Xpert Bladder Cancer Detection

6. Введите содержимое пипетки в камеру для образца картриджа.

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



Рис. 2. Картридж теста Xpert Bladder Cancer Detection (вид сверху)

7. Закройте крышку картриджа.

12.2 Запуск теста

Важное замечание **Перед началом теста убедитесь, что файл описания теста (assay definition file, ADF) Xpert Bladder Cancer Detection импортирован в программное обеспечение.**

В данном разделе описаны требуемые по умолчанию операции при использовании приборной системы GeneXpert. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемой модели.

Прим. Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменил установленную по умолчанию рабочую последовательность.

1. Включите приборную систему GeneXpert:
   - При использовании прибора GeneXpert Dx следует сначала включать сам прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически, или же может потребоваться двойной щелчок по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx на рабочем столеWindows®.

     или
   - При использовании прибора GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение Xpertise запустится автоматически либо после двойного щелчка по ярлыку программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows.
2. Войдите в программное обеспечение приборной системы GeneXpert, используя свое имя пользователя и пароль. В окне системы GeneXpert выберите пункт **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Команды (Orders)**, а затем **Задать команду на проведение анализа (Order Test)** (для Infinity). Откроется окно **Создать анализ (Create Test)**.
3. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. Идентификационный номер образца связывается с результатами теста и указывается в окне «Просмотр результатов» (View Results) и во всех отчетах. Открывается диалоговое окно «Сканирование картриджа» (Scan Cartridge).
4. Отсканируйте штрихкод на картридже теста Xpert Bladder Cancer Detection. Открывается диалоговое окно «Создание теста» (Create Test). На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN).
5. Щелкните **Начать анализ (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). При необходимости введите пароль.
6. При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

   или

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

Для прибора GeneXpert Dx:

a) Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
b) Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.
c) Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Извлеките картридж.
d) Утилизируйте отработанные картриджи, используя подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении. См. раздела 9. Предупреждения и меры предосторожности.

13 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемого прибора.

1. Для просмотра результатов выберите ярлык **Просмотреть результаты (View Results).**
2. По завершении анализа выберите кнопку **Отчет (Report)** в окне «Просмотреть результаты» (View Results) для просмотра отчета и (или) получения отчета в формате PDF.

14 Контроль качества

Встроенные контроли качества

В каждом тесте используется внутренний контроль (CIC), контроль зондов (PCC) и контроль ABL1.

- **Внутренний контроль Cepheid (Cepheid Internal Control, CIC)**: CIC представляет собой контроль на основе Armored RNA® в форме сухой гранулы, содержащейся в каждом картридже, и предназначен для обнаружения связанного с образцом ингибирования ОТ-ПЦР. Контроль CIC считается успешно пройденным, если его результат соответствует прошедшим валидацию критериям приемлемости.
- **Контроль зондов (PCC)**: Перед запуском ПЦР приборная система GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.
- **Контроль ABL1**: Этот контроль адекватности образца (Sample Adequacy Control, SAC) гарантирует, что образец содержит человеческие клетки и РНК человека. Сигнал ABL1 требуется для подтверждения достоверности результата теста. Отрицательный ABL1 указывает на то, что образец не содержит достаточного количества человеческих клеток или что образец деградировал.
- **Внешние контроли (не входят в комплект поставки):** Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных организаций.

15 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются системой приборов GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета и отображаются в окне **«Просмотреть результаты» (View Results)** на вкладках «Результаты» (Test Results), «Суммы анализов ЛДА» (LDA Totals) и «Результат по аналиту» (Analyte Result). «Результат теста» (Test Result), «Суммы анализов ЛДА» (LDA Totals) и «Результаты анализируемого вещества» (Analyte Results) также отображаются в отчете по результатам теста.

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

Табл. 1. Репрезентативные результаты теста Xpert Bladder Cancer Detection и их интерпретация

Результат	Интерпретация
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE См. Рис. 3 и Рис. 4.	• Сумма анализов ЛДА (LDA Total) (результат применения алгоритма с использованием значений Ct для ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH и IGF2) равна пороговому значению или превышает его. • Сумма анализов ЛДА (LDA Total) должна находиться в допустимом диапазоне от -20 до 20. • ABL1: Значение Ct ABL1 находится в допустимом диапазоне. • CIC: Не применяется. Результаты CIC не принимаются во внимание, поскольку мишени теста в положительных образцах могут создавать взаимные помехи с данным контролем. • PCC – ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE См. Рис. 5 и Рис. 6.	• Сумма анализов ЛДА (LDA Total) находится ниже порогового значения. • ABL1: Значение Ct ABL1 находится в допустимом диапазоне. • CIC: Значение Ct CIC находится в допустимом диапазоне. • PCC – ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID См. Табл. 1 и Табл. 2.	Наличие или отсутствие целевых мРНК не может быть установлено. • ABL1 и CIC: Ct ABL1 и/или Ct CIC не отвечают критериям приемлемости, или одна или несколько кривых роста не отвечают критериям приемлемости. • PCC – ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены • Слишком низкое содержание клеточного материала в пробе, ПЦР была ингибирована, или проба не была взята должным образом.
ОШИБКА (ERROR	Наличие или отсутствие целевых мРНК не может быть установлено. • PCC – НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); все или одна из проверок в рамках контроля зондов не пройдены. • Возможные причины ошибки могут состоять в том, что реакционная пробирка была заполнена ненадлежащим образом, выявлено нарушение целостности зонда реактива, превышено максимально допустимое давление или обнаружена ошибка позиционирования клапана.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT	Наличие или отсутствие целевых мРНК не может быть установлено. • Сообщение НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа. • PCC – Неприменимо (NA)

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

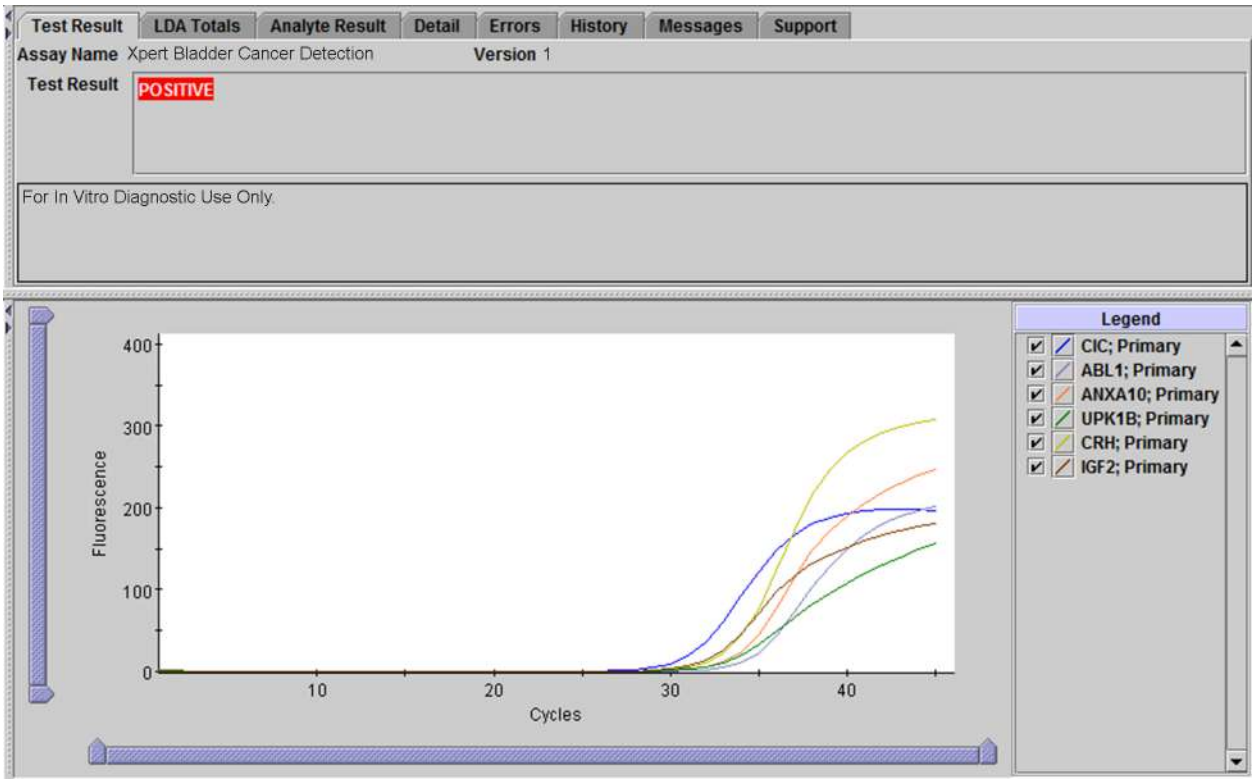


Рис. 3. ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (POSITIVE RESULT)

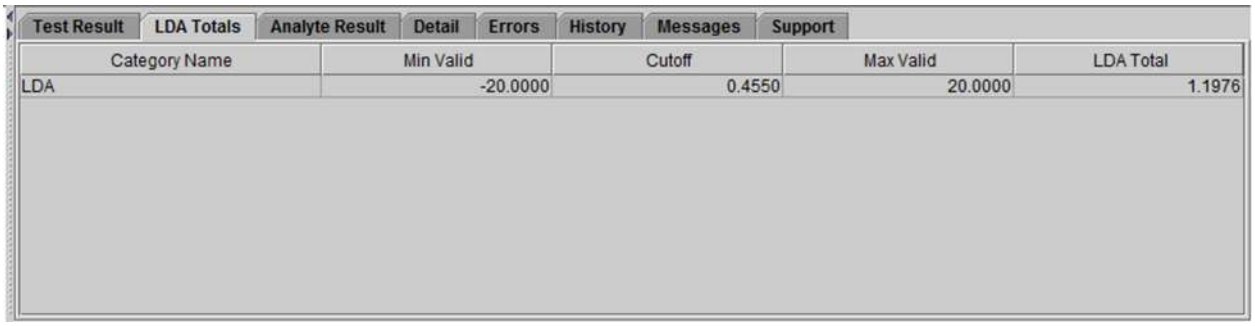


Рис. 4. Сумма анализов ЛДА – ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (LDA Total – POSITIVE RESULT)

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

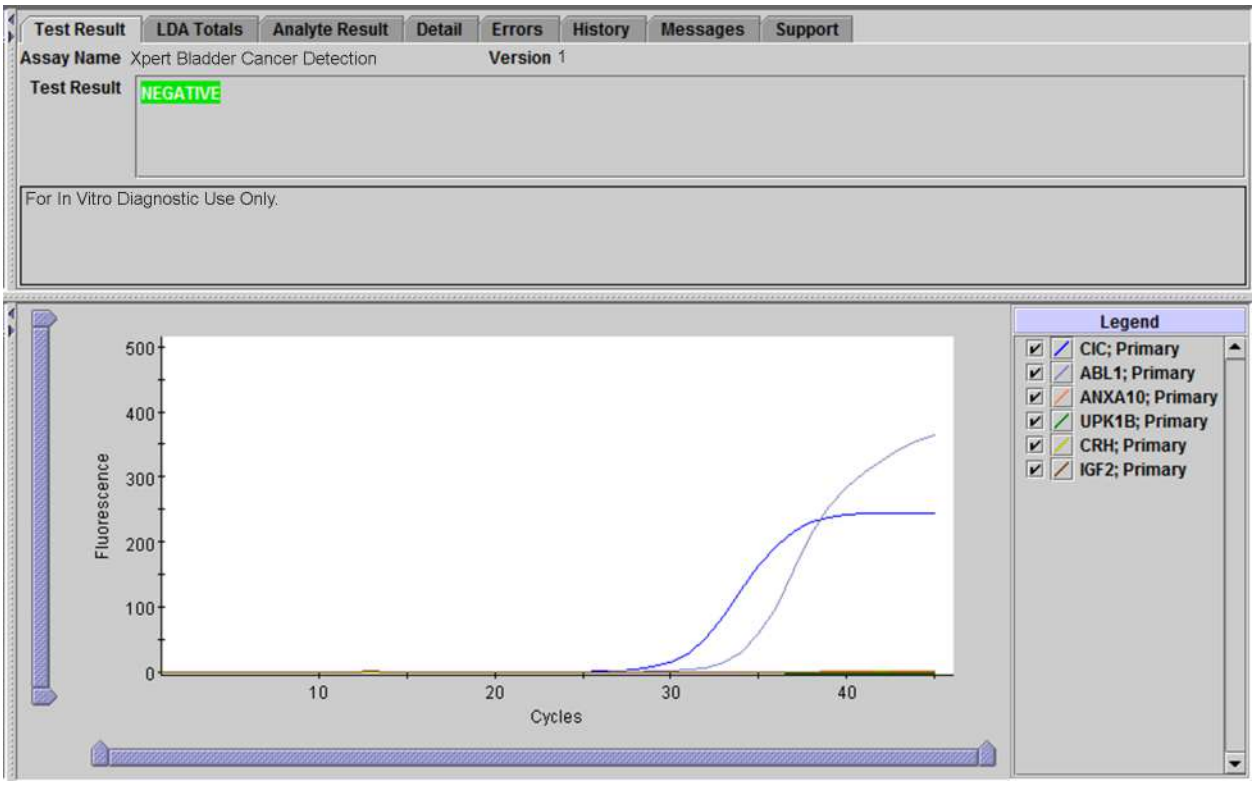


Рис. 5. ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (NEGATIVE RESULT)

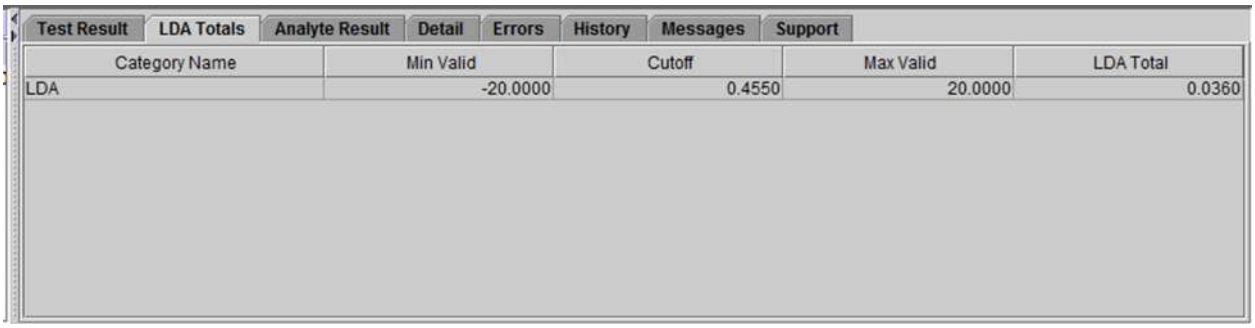


Рис. 6. Сумма анализов ЛДА – ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (LDA Total – NEGATIVE RESULT)

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

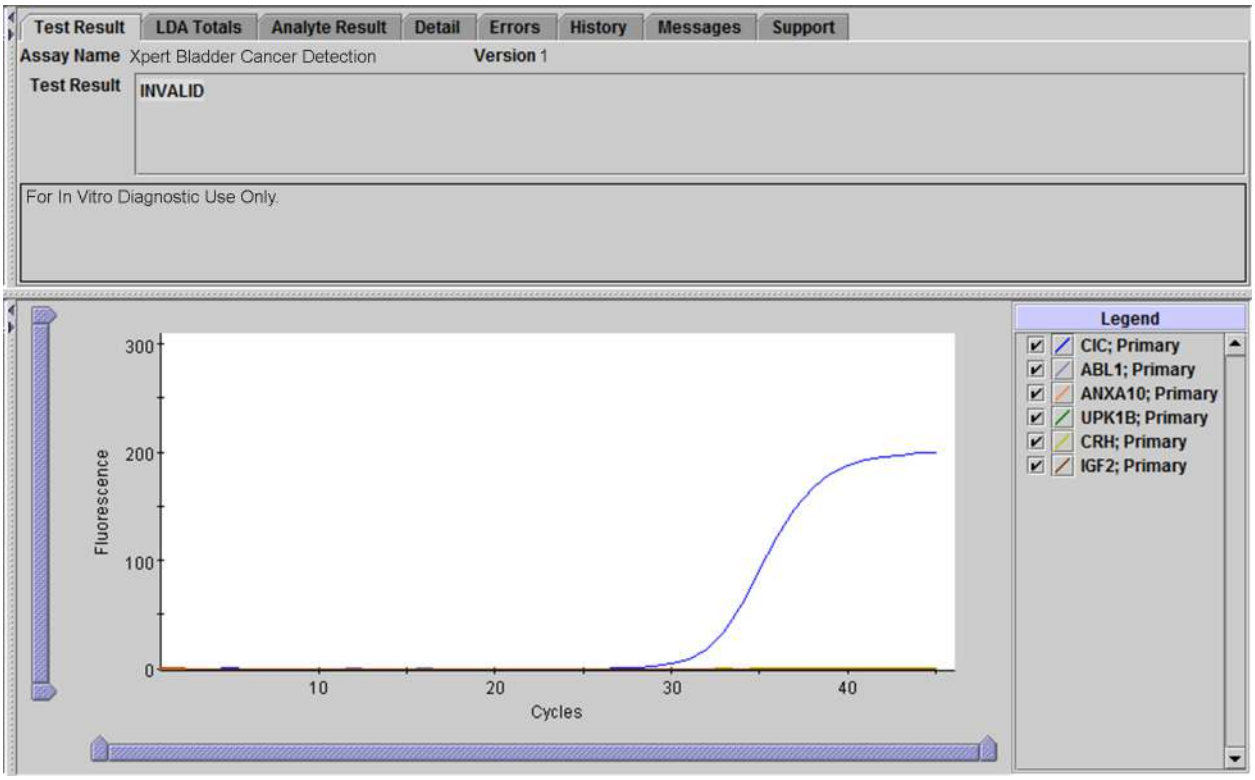


Рис. 7. НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID

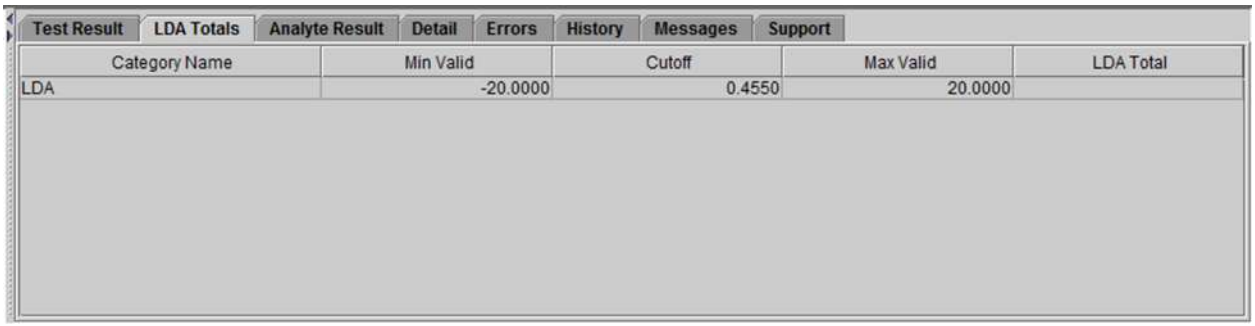


Рис. 8. Сумма анализов ЛДА – НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (LDA Total – INVALID)

16 Повторное выполнение теста

16.1 Процедура повторного теста

Для выполнения повторного теста в случаях получения результата **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**, **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** или **ОШИБКА (ERROR)** используйте новый картридж (не допускайте повторного использования картриджа).

1. Извлеките новый картридж из набора.
2. См. раздела 12.1. Подготовка картриджа и раздела 12.2. Запуск теста.

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

17 Ограничения

- Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста. Результаты, полученные с использованием теста Xpert Bladder Cancer Detection, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.
- Функциональные характеристики теста Xpert Bladder Cancer Detection прошли валидацию только с использованием процедур, описанных в данном вкладыше-инструкции, на образцах мочи, взятых у лиц в возрасте от 19 до 95 лет.
- Тест Xpert Bladder Cancer Detection определяет наличие мРНК ABL1, CRH, IGF2, UPK1B и ANXA10 в образцах собранной естественным путем мочи. Заболевания и медицинские препараты, повышающие уровень этих мРНК в моче, могут стать причиной получения положительного результата теста.
- Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, ненадлежащим обращением с образцом и его хранением, или со смешиванием образцов. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно следовать указаниям, представленным во вкладыше-инструкции.
- Помехи проведению теста могут возникать в присутствии альбумина, билирубина, гемоглобина, цельной крови, *Candida albicans, Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacillus Calmette-Guerin (BCG), нитрофурантоина и феназопиридина-HCl. Максимально переносимые уровни этих веществ, перечисление которых содержит Табл. 7, составляют 1,92 г/дл для альбумина, 11,25 мг/дл для билирубина, 0,153 г/дл для гемоглобина, 1 % для цельной крови, 6e6 КОЕ/мл для *Candida albicans*, 6e5 КОЕ/мл для *Escherichia coli*, 6e7 КОЕ/мл для *Pseudomonas aeruginosa*, 1e6 КОЕ/мл для BCG, 60 мг/дл для нитрофурантоина и 25,32 мг/дл для феназопиридина-HCl.
- Мутации или полиморфизмы в участках связывания праймеров или зондов могут привести к возникновению ошибочных, но правдоподобных результатов.

18 Ожидаемые значения

18.1 Значения для здоровых добровольцев и лиц, направленных урологом

В рамках исследования специфичности тест Xpert Bladder Cancer Detection проводился для образцов мочи, полученных от здоровых добровольцев и направленных урологом лиц, у которых не отмечалось симптомов или наличия в анамнезе рака мочевого пузыря (см. также подраздел «Специфичность» в разделе «Клинические функциональные характеристики» ниже). отображает распределение сумм анализов ЛДА (LDA Totals Рис. 9. Пороговое значение теста показано синей пунктирной линией.

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

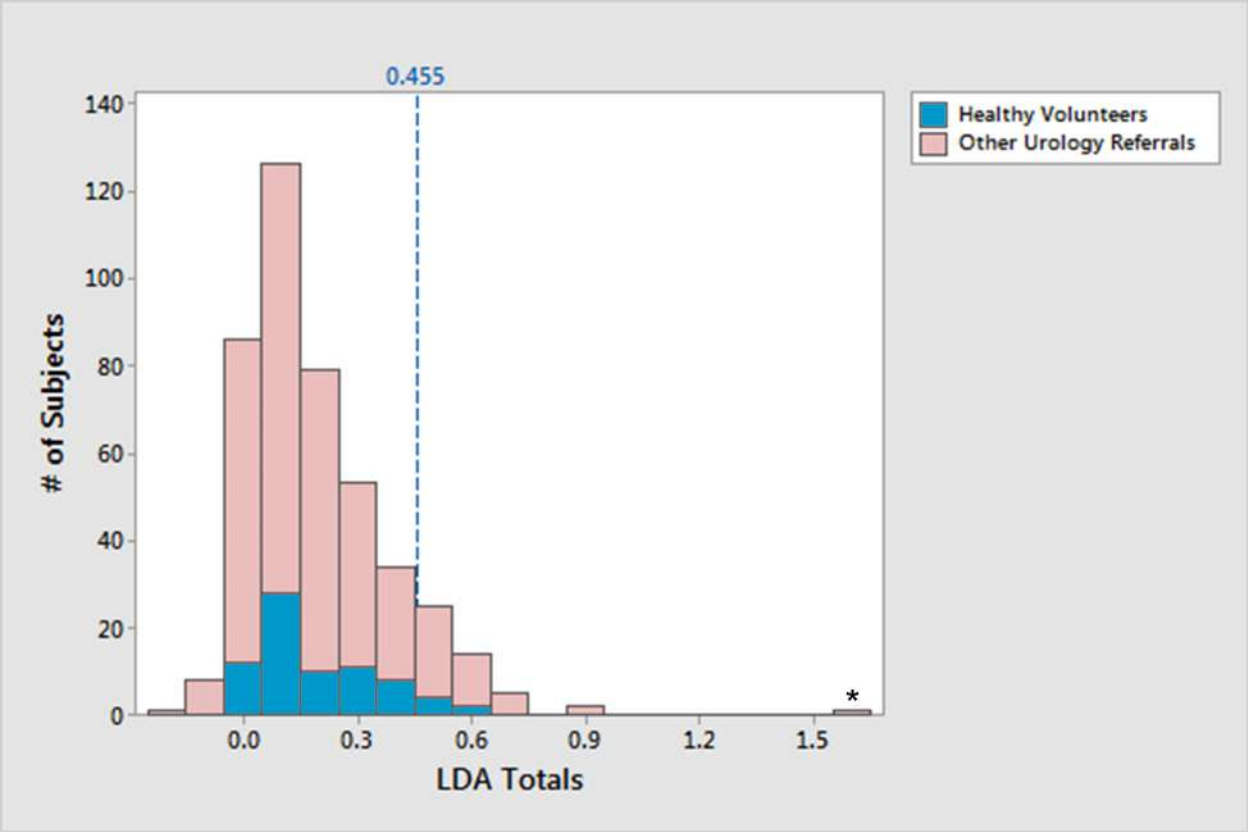


Рис. 9. Гистограмма распределения сумм анализов ЛДА (LDA Totals) для теста Bladder Cancer Detection среди здоровых добровольцев и лиц, направленных урологом

*У одного пациента диагностирован рак мочевого пузыря, выражающийся в максимальной сумме анализов ЛДА (LDA Total) (крайнее правое значение)

18.2 Значения для пациентов с симптомами рака мочевого пузыря

Распределение результатов сумм анализов ЛДА (LDA Totals) между образцами, взятыми в проспективном исследовании у лиц с симптомами рака мочевого пузыря представлены в Рис. 10. (См. также раздела 19.1. Функциональные характеристики и стандарт лечения). Распределение показано для лиц с положительным (ПОЛОЖ. (POS)) результатом теста, у которых в цистоскопическом и гистологическом исследованиях не было обнаружено признаков рака мочевого пузыря (ОТРИЦ. (NEG)). Пороговое значение теста показано синей пунктирной линией.

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

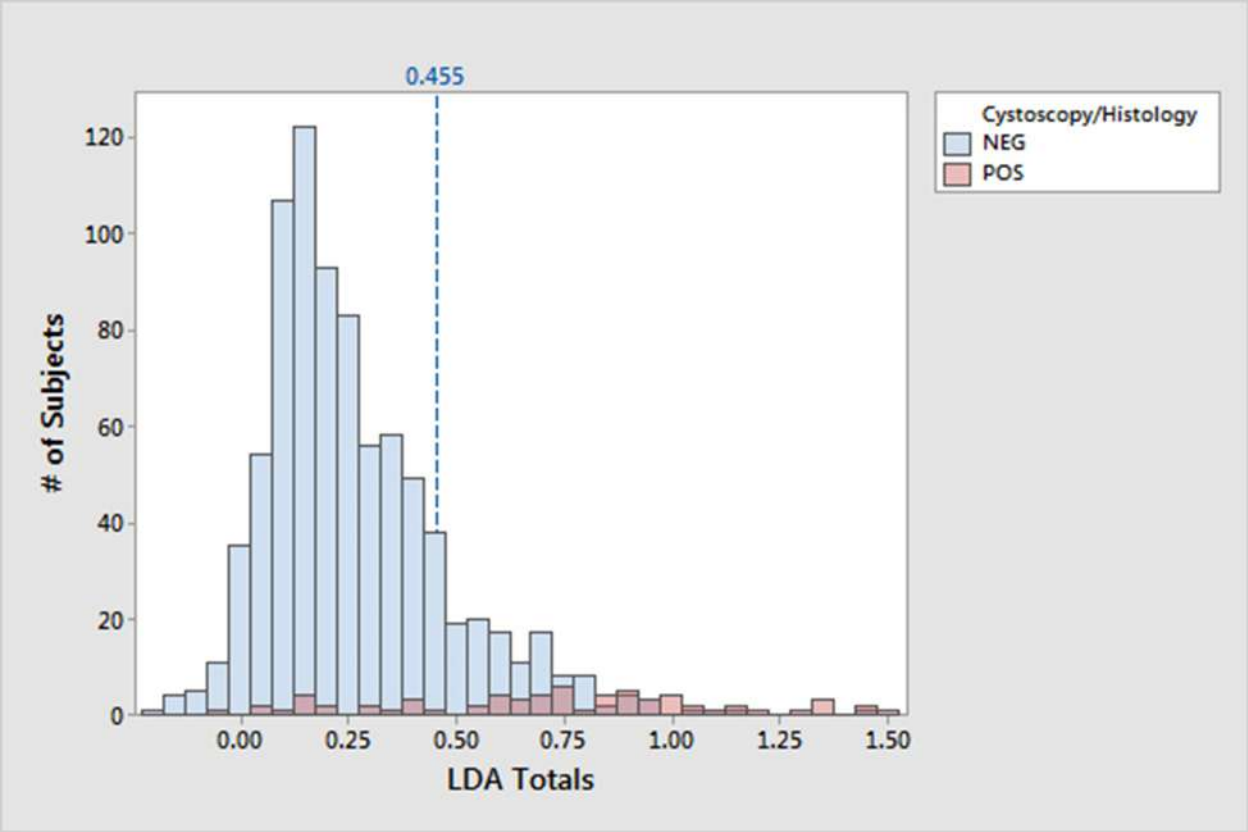


Рис. 10. Гистограмма распределения сумм анализов ЛДА (LDA Totals) теста Xpert Bladder Cancer Detection для лиц с симптомами рака мочевого пузыря

19 Функциональные характеристики

19.1 Функциональные характеристики и стандарт лечения

Функциональные характеристики теста Xpert Bladder Cancer Detection оценивались в исследовательских центрах США, Канады и ЕС. Среди участников были лица, у которых имелись симптомы рака мочевого пузыря. В исследовательских целях пациенты с симптомами подразделялись на группы с макроскопической (интенсивной) гематурией согласно сообщению пациента или асимптомтической микрогематурией, возникавшей не позднее чем за 12 недель до начала исследования. Образцы собранной естественным путем мочи отобранных участников изучались с помощью теста Xpert Bladder Cancer Detection. Результаты тестов Xpert Bladder Cancer Detection сравнивались с данными цистоскопии с гистологическим подтверждением положительных или подозрительных результатов цистоскопии. Пациенты с положительными или подозрительными результатами цистоскопии, но с отрицательными гистологическими результатами считались отрицательными по наличию рака мочевого пузыря. Лица с положительными и/или подозрительными цистоскопическими результатами, для которых не проводилось гистологическое исследование, исключались из анализов. Всего в данном исследовании было изначально задействовано 1124 участника, из которых 895 были признаны соответствующими критериям отбора, и для которых были получены достоверные результаты Xpert Bladder Cancer Detection.

Сводные демографические данные 895 участников исследования представлены в Табл. 2.

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

Табл. 2. Сводные демографические данные – исследование по выявлению рака мочевого пузыря

Категория		N(%)	
Sex	Мужчины	511 (57,1 %)	
	Женщины	384 (42,9 %)	
Раса	Белые	756 (84,5 %)	
	Латиноамериканцы	37 (4,1 %)	
	Черные или афроамериканцы	81 (9,0 %)	
	Монголоиды	9 (1,0 %)	
	Другое	6 (0,7 %)	
	Неизвестный	6 (0,7 %)	
Курение в анамнезе	Курит в настоящее время	145 (16,2 %)	
	Бывший курильщик	316 (35,3 %)	
	Никогда не курил	434 (48,5 %)	
История гематурии	Интенсивная гематурия	487 (54,4 %)	
	Асимптоматическая микрогематурия	408 (45,6 %)	
Возраст (лет)			**Среднее ± СО (диапазон)**
	Всего	895	62,3 ± 13,6 (19–95)
	Мужчины	511 (57,1 %)	64,8 ± 13,0 (20–95)
	Женщины	384 (42,9 %)	59,0 ± 13,8 (19–88)

В целом, тест Xpert Bladder Cancer Detection продемонстрировал чувствительность на уровне 75,8 % и специфичность 84,6 % относительно цистоскопии/гистологии (Табл. 3). Чувствительность для высокозлокачественных опухолей составила 88,4 % [(38/43) 95 % ДИ: 75,5–94,9]. Чувствительность для низкозлокачественных опухолей составила 52,2 % [(12/23) 95 % ДИ: 33,0–70,8].

Табл. 3. Xpert Bladder Cancer Detection в сравнении с цистоскопией/гистоскологией

		Цистоскопия/гистология		
Xpert Bladder		Полож	Отриц.	Всего
	Полож	50	128	178
	Отриц.	16	701	717
	Всего	66	829	895
Чувствительность			75,8 % (95 % ДИ: 64,2–84,5)	
Специфичность			84,6 % (95 % ДИ: 81,9–86,9)	
PPV			28,1 % (95 % ДИ: 22,0–35,1)	
NPV			97,8 % (95 % ДИ: 96,4–98,6)	
Точность			83,9 % (95 % ДИ: 81,4–86,2)	
Доля образцов, содержащих целевой аналит			7,4 % (95 % ДИ: 5,8–9,3)	

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

Тесты Xpert Bladder Cancer Detection для 95,4 % (868/910) образцов в исследовании были успешно выполнены с первой попытки с относительным количеством сомнительных результатов 4,6 %. В промежуточных случаях получены следующие результаты: 19 **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, 19 **ОШИБКА (ERROR)** и четыре **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**. Тридцать семь из 42 образцов с промежуточными результатами были протестированы повторно, 27 из которых дали достоверные результаты в повторном тесте. Общая частота успешно выполненных тестов составила 98,4 % (895/910).

19.2 Специфичность

В дополнение к клинической специфичности в 84,6 %, определенной в исследовании по выявлению рака мочевого пузыря, было проведено многоцентровое проспективное исследование для определения специфичности теста Xpert Bladder Cancer Detection у здоровых добровольцев и урологических пациентов без предшествующей истории или клинических признаков рака мочевого пузыря. Всего в данном исследовании было изначально задействовано 537 участников, из которых 508 были признаны соответствующими критериям отбора, и для которых были получены достоверные результаты Xpert Bladder Cancer Detection. Сводные данные о популяции пациентов содержатся в Табл. 4.

Табл. 4. Сводные демографические данные – исследование специфичности Xpert Bladder Cancer Detection

Категория		**N(%)**	
Sex	Мужчины	341 (67,1 %)	
	Женщины	167 (32,9 %)	
Курение в анамнезе	Курит в настоящее время	52 (10,2 %)	
	Бывший курильщик	196 (38,6 %)	
	Никогда не курил	260 (51,2 %)	
Рак в анамнезе	Наличие в анамнезе рака МП[a] система	73 (14,4 %)	
	Рак не МП в анамнезе	32 (6,3 %)	
	Отсутствие рака в анамнезе	403 (79,3 %)	
Возраст (лет)			**Среднее ± СО (диапазон)**
	Всего	508	62,1 ± 15,1 (19–91)
	Мужчины	341 (67,1 %)	64,5 ± 14,9 (20–91)
	Женщины	167 (32,9 %)	57,2 ± 14,3 (19–89)

[a] МП=мочеполовая

Общая специфичность теста Xpert Bladder Cancer Detection у здоровых добровольцев и лиц, проходящих урологическое обследование, без рака мочевого пузыря в анамнезе или без клинических признаков такового составила 89,8 % (456/508). Образцы 91,9 % (68/74) здоровых добровольцев дали отрицательный результат в тесте Xpert Bladder Cancer Detection. Сводные данные по общей специфичности и специфичности по группам представлены в Табл. 5.

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

Табл. 5. Xpert Bladder Cancer Detection в сравнении с клиническим состоянием

Группа	N	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Специфичность (%) (95 % ДИ)
Здоровые добровольцы	74	Н/П	6	68	Н/П	91,9% (83,4–96,2)
Другое	434	Н/П	46	388	Н/П	89,4% (86,2–92,0)
Объединенные	508	Н/П	52	456	Н/П	89,8% (86,8–92,1)

ИП = истинно положительные, ЛП = ложно-положительные, ИО = истинно отрицательные, ЛО = ложно-отрицательные. Другое = лица, которым назначена консультация уролога, без рака мочевого пузыря в анамнезе или без клинических признаков рака мочевого пузыря.

20 Аналитические функциональные характеристики

20.1 Минимальное количество тестируемого материала

Концентрации клеток и мРНК ABL1, которые сильно коррелируют между собой, в значительной степени варьируются между образцами мочи. ОТ-ПЦР ABL1 дает надежные результаты к циклу 36,0. ABL1 служит в качестве контроля адекватности образца (SAC), и в качестве максимально допустимой величины Ct для получения достоверного результата теста установлено значение 36,0, определяющее минимальное количество тестируемого материала. С использованием этого порога адекватности образца при тестировании 895 образцов собранной естественным путем мочи получены значения относительного количества сомнительных результатов 4,6 %, чувствительности 75,8 % и специфичности 84,6 % (см. раздела 19).

Функциональные характеристики теста проверялись вблизи порога адекватности образцов, а минимальная концентрация клеток, необходимая для удовлетворения требований к адекватности образцов, оценивалась на двух линиях клеток (SW780, ATCC® CRL-2169 и BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). Сначала были приготовлены фоновые образцы (n=30), для чего отдельные образцы мочи смешивались с равными объемами реактива для транспортировки мочи Xpert и фильтровались для удаления эндогенных клеток. Для каждого образца мочи проводилось тестирование с двумя повторами с использованием каждой из двух партий реактивов. Во всех тестах был получен **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат, поскольку не был обнаружен материал ABL1, или значение Ct превышало 36,0. Оставшиеся объемы фоновых образцов были собраны в пул и использовались в качестве разбавителя для разведения клеточных линий.

Минимальная концентрация клеток, требуемая для того чтобы в 19 из 20 повторов величина Ct для ABL1 не превышала 36,0, оценивалась по методу логистической регрессии путем тестирования в 20 повторах образцов как минимум пяти концентраций в течение трех дней проведения тестов. Исследование проводилось с использованием двух разных партий Xpert Bladder Cancer Detection, сводная информация по результатам содержится в Табл. 6.

Табл. 6. Минимальное количество тестируемого материала для Xpert Bladder Cancer Detection

Клеточная линия	Оценка минимального количества тестируемого материала (клеток/мл в необработанном образце) (с логистическим преобразованием) (верхний и нижний 95 % доверительные интервалы)	
	Партия 1	Партия 2
SW780	13,4 (11,4–18,7)	12,4 (10,6–16,9)
BE(2)-c	42,6 (34,0–61,9)	22,5 (19,1–30,3)

20.2 Аналитическая специфичность

Праймеры и зонды теста Xpert Bladder Cancer Detection разработаны для амплификации мРНК и позволяют избежать амплификации геномной ДНК человека. Чтобы определить, производится ли в тесте Xpert Bladder Cancer Detection амплификация и детектирование геномной ДНК человека, образцы геномной ДНК человека (Promega G304A) вводились непосредственно в среду теста ОТ-ПЦР в количестве 40 нг/мл, 400 нг/мл и 4 мкг/мл. Выполнялось по восемь повторных тестов на каждую концентрацию геномной ДНК человека и по восемь – для контролей без добавления ДНК. Для всех мишеней (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH и IGF2) во всех повторных

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

тестах были получены нулевые результаты для Ct (мишени не обнаружены). Эти результаты демонстрируют отсутствие перекрестной реактивности с геномной ДНК человека в тестах Xpert Bladder Cancer Detection. Также геномная ДНК человека в протестированных концентрациях не создавала помех реакции CIC.

20.3 Субстанции, препятствующие проведению анализа

В неклиническом исследовании проводилась оценка влияния 26 субстанций, потенциально препятствующих проведению теста Xpert Bladder Cancer Detection, включая три микроорганизма, которые могут присутствовать в образцах собранной естественным путем мочи.

Чтобы определить, приводит ли присутствие таких субстанций к получению ложно-отрицательных результатов, тестировались по восемь повторов отрицательных и по восемь повторов положительных образцов на каждую субстанцию. Растворы субстанций, потенциально препятствующих проведению теста, приготавливались и тестировались в концентрациях, равных или превышающих указанные в списке (Табл. 7), где перечислены максимальные переносимые концентрации для каждой субстанции. Все индивидуальные образцы консервировались путем добавления к ним равного объема реактива для транспортировки мочи Xpert и затем объединялись для создания как отрицательного, так и положительного пулов. Субстанции и микроорганизмы разбавлялись с получением отрицательного и положительного пулов для тестирования.

Влияние каждой субстанции, потенциально способной препятствовать проведению анализа, на результаты, получаемые для положительных и отрицательных образцов, с несколькими повторами, оценивали путем сравнения значений сумм анализов ЛДА (LDA Total), получаемого в присутствии субстанции, со значениями суммы анализов ЛДА (LDA Total) для контролей без таковой субстанции.

Из 26 субстанций, потенциально препятствующих проведению теста, **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат теста был получен в присутствии *Pseudomonas aeruginosa* в концентрации 6e8 КОЕ/мл и *Candida albicans* в концентрации 6e7 КОЕ/мл в моче. Результат **ОШИБКА (ERROR)** давали три субстанции: нитрофурантоин (при 75 мг/дл), феназопиридин-HCl (при 33,75 мг/дл) и гемоглобин (при 0,77 г/дл), хотя присутствие гемоглобина не приводило к ошибкам при более высоких концентрациях (до 2 г/дл). Статистически значимые эффекты ингибирования, когда значения суммы анализов ЛДА (LDA Total) отличались более чем на две величины стандартного отклонения от среднего значения контроля, обнаружены для шести субстанций: альбумин (при 2,4 г/дл), гемоглобин (при 0,61 г/дл), *Escherichia coli* (при 6e6 КОЕ/дл), билирубин (при 15 мг/дл), Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (при 5,5e6 КОЕ/мл) и цельная кровь (при 1,5 %). Для этих субстанций было проведено титрование, и были определены максимально переносимые концентрации (Табл. 7.

Табл. 7. Протестированные субстанции и максимально переносимые концентрации

	Концентрация, применявшаяся в анализе[a]	
Анализируемое вещество	**(Единицы СИ)**	**(Перев. единицы)**
Возможные компоненты мочи		
Альбумин	30 г/л	1,92 г/дл
Аскорбиновая кислота (витамин C)	342 мкмоль/л	6 мг/дл
Билирубин (неконъюгированный)	192,4 мкмоль/л	11,25 мг/дл
Кофеин	308 мкмоль/л	598 мкг/л
Этанол	21,7 ммоль/л	100 мг/дл
Глюкоза	6,7 ммоль/л	120 мг/дл
Гемоглобин	12 г/л	0,153 г/дл
Лейкоциты	неприменимо	1e5 /мл
Мочевая кислота	0,5 ммоль/л	9 мг/дл
Хлорид натрия	128,3 ммоль/л	750 мг/дл
Никотин	6,2 мкмоль/л	100,6 мкг/дл
Цельная кровь	неприменимо	1 % по объему

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

	Концентрация, применявшаяся в анализе[a]	
Анализируемое вещество	**(Единицы СИ)**	**(Перев. единицы)**
Возможные микроорганизмы-контаминанты		
Candida albicans	неприменимо	6e6 КОЕ/мл
Escherichia coli	неприменимо	6e5 КОЕ/мл
Pseudomonas aeruginosa	неприменимо	6e7 КОЕ/мл
Терапевтические агенты		
Ацетаминофен	199 мкмоль/л	30 мкг/мл
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	неприменимо	1e6 КОЕ/мл
Доксициклин	67,5 мкмоль/д	3 мг/дл
Митомицин С	448,7 мкмоль/л	15 мг/дл
Ацетилсалициловая кислота	3,62 ммоль/л	65,2 мг/дл
Тиотепа	1,7 ммоль/л	32,6 мг/дл
Ампициллин	152 мкмоль/л	1,72 мг/дл
Доксорубицин-HCl	1,1 ммоль/л	64,3 мг/дл
Нитрофурантоин	2,5 ммоль/л	60 мг/дл
Феназопиридин-HCl	1,0 ммоль/л	25,32 мг/дл
Триметоприм	2,1 ммоль/л	60 мг/дл

[a] **Концентрация в нативной моче без консервантов**

20.4 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Исследование проводилось с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет минимизировать контаминацию из высокоположительных образцов проб в последующие отрицательные образцы, исследуемые в том же модуле GeneXpert. В этом исследовании в одном и том же модуле GeneXpert выполнялось тестирование образца с высоким положительным результатом на рак мочевого пузыря, после чего тестировался отрицательный образец. Высокоположительный образец состоял из клеток линий SW780 (ATCC® CRL-2169) в концентрации 1,5e5 клеток/мл и BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) в концентрации 2,5e4 клеток/мл в фоновом растворе, содержащем 50 % реактива для транспортировки мочи Xpert и 50 % синтетической мочи. Схему тестирования повторяли 43 раза в одном и том же модуле GeneXpert с применением 21 высокоположительного и 22 отрицательных образцов. Для всех 21 высокоположительных образцов получен правильный **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE)** результат. Для двадцати одного отрицательного образца был получен правильный **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE)** результат, а для одного отрицательного образца – **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат, поскольку значение Ct выходило за пределы допустимого диапазона.

20.5 Воспроизводимость теста

Воспроизводимость теста Xpert Bladder Cancer Detection оценивалась с использованием панели из пяти образцов, приготовленных в фоновой матрице, состоящей из 50 % реактива для транспортировки мочи Xpert и 50 % мочи, которые покрывали весь регистрируемый диапазон ЛДА (LDA). Два оператора в каждом из трех исследовательских центров тестировали одну панель из пяти образцов в течение девяти дней проведения тестов (пять образцов x девять дней x два оператора x два повтора x три центра). В каждом из трех центров тестирования использовали три партии картриджей Xpert Bladder Cancer Detection. Тест Xpert Bladder Cancer Detection выполнялся с использованием протокола Xpert Bladder Cancer Detection.

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

Воспроизводимость теста Xpert Bladder Cancer Detection оценивалась по значению суммы анализов ЛДА (LDA Total) для каждого образца в сравнении с ожидаемыми значениями. Средние значения, стандартное отклонение (СО) и коэффициент вариации (КВ) между центрами, партиями, днями и операторами, а также в пределах анализа для каждого компонента панели представлены в Табл. 8.

Табл. 8. Сводные данные по воспроизводимости

Ожидаемая сумма анализов ЛДА (LDA Total)	Фактический (95 % ДИ)	N	Центр/прибор		Партия		День		Оператор/цикл		В пределах цикла		Всего	
			СО	(%)[a]	СО	(%)[a]	СО	(%)[a]	СО	(%)[a]	СО	(%)[a]	СО	КВ
0,02	0,02 (-0,02, 0,06)	108	0,00	0,00	0,02	79,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,01	20,6	0,02	0,89
0,31	0,33 (0,14, 0,52)	108	0,00	0,00	0,06	38,8	0,03	11,0	0,01	1,0	0,07	49,1	0,10	0,30
0,55	0,58 (0,43, 0,73)	108	0,00	0,00	0,06	63,5	0,01	2,4	0,00	0,0	0,04	34,1	0,07	0,13
0,54	0,63 (0,43, 0,83)	108	0,00	0,00	0,07	47,7	0,00	0,0	0,04	15,5	0,06	36,8	0,10	0,16
1,24	1,25 (1,08, 1,42)	108	0,00	0,00	0,08	76,4	0,01	1,3	0,00	0,0	0,04	22,3	0,09	0,07

a. (%) представляет собой влияние компонента дисперсии на итоговый КВ.

21 Литература

1. Burger M et al, Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. Eur Urol 63 (2013) 234-241.
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA: Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
3. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, Montie JE, Lee CT, Wood DP Jr, Miller DC. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer 2010, 116(22):5235-42.

22 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

Телефон: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

Контактная информация

США	Франция
Телефон: + 1 888 838 3222	Телефон: + 33 563 825 319
Электронный адрес: techsupport@cepheid.com	Электронный адрес: support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической поддержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

24 Условные обозначения

Символ	Значение
REF	Номер по каталогу
IVD	*in vitro*
CE	Маркировка CE – Европейское соответствие
	Не использовать повторно
	Предупреждение
	Срок годности
LOT	Код партии
	См. инструкцию по применению
	Предупреждение
	Производитель
	Страна производства
Σ	Содержит достаточное количество для *n* тестов

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

Символ	Значение
CONTROL	Контроль
	Температурные ограничения
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Биологические риски



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

USA

Phone: + 1 408 541 4191

Fax: + 408 541 4192

www.cepheid.com

EC REP

Cepheid Europe SAS

Vira Solelh

81470 Maurens-Scopont

France

Phone: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301

www.cepheidinternational.com

IVD CE

25 История изменений

Описание изменений:: С версии 301-2414 ред. D до ред. E

Цель: Незначительные обновления.

Раздел	Описание изменения
Товарные знаки	Обновлены заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве.
Во всем документе	Употребление слова «assay» в качестве названия торговой марки заменено на «тест (assay)».
Раздел 12.1	Обновлена иллюстрация картриджа на рисунке 2.
Раздел 25	Добавлен раздел истории изменений.

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

GeneXpert®
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® Bladder Cancer Monitor

REF **GXBLAD-CM-CE-10**

Инструкция по эксплуатации

IVD CE

Cepheid®

Медицинское устройство in-vitro

301-5933-RU, Ред. E Сентябрь 2021

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

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Trademark, Patents, and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2016-2021 Cepheid.

See Section 25 Revision History for a description of changes.

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрироваными в США и других странах.

Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩЕЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

© 2016–2021 Cepheid.

См. Раздел 25 «История изменений» для описания изменений.

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

Xpert Bladder Cancer Monitor

Только для диагностического применения *in vitro*.

1 Патентованное название

Xpert® Bladder Cancer Monitor

2 Общепринятое или распространенное наименование

Xpert Bladder Cancer Monitor

3 Целевое использование

Тест Xpert Bladder Cancer Monitor, выполняемый на системе приборов Cepheid GeneXpert GeneXpert® представляет собой качественный диагностический тест *in vitro*, предназначенный для мониторинга рака мочевого пузыря у пациентов, у которых ранее был диагностирован рак мочевого пузыря. В тесте используются образцы собранной естественным путем мочи, в которых методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) измеряется содержание пяти целевых мРНК (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10). Тест Xpert Bladder Cancer Monitor показан в качестве вспомогательного средства для стандартного клинического обследования при мониторинге рецидивов рака мочевого пузыря у пациентов, у которых ранее был диагностирован рак мочевого пузыря; при оценке рецидива заболевания этот тест следует использовать в сочетании с другими клиническими методами.

4 Краткие сведения и разъяснения

Уротелиальный рак мочевого пузыря (УРМП) занимает во всем мире 7-е место по распространенности среди всех видов рака у мужчин и 17-е место – у женщин.[1] УРМП более распространен в развитых странах и находится соответственно на 4-м и 9-м местах среди всех видов рака у мужчин и у женщин в странах Запада. Семьдесят пять процентов впервые диагностированных случаев УРМП – это немышечно-инвазивный рак, тогда как в остальных 25 % случаев диагностируется мышечно-инвазивный рак, требующий радикального вмешательства.[1] Распространенность УРМП сочетается с высочайшим уровнем рецидивов среди всех видов рака, что влечет за собой колоссальное бремя расходов для систем здравоохранения. В отдельных странах заболеваемость УРМП снизилась, что связывают со снижением употребления табака и улучшением производственной гигиены в связанных с высоким риском профессиях. Однако считается, что в мировом масштабе ситуация с заболеваемостью ухудшается, преимущественно в развивающихся странах и особенно в Китае, где распространено курение и велика численность населения. Уровень распространенности РМП является самым высоким среди всех типов урологического рака.[1] В США заболеваемость раком мочевого пузыря продолжает увеличиваться у стареющего населения и, по последним оценкам, превысила 74 000 случаев за 2015 г. Кроме того, в США рак мочевого пузыря в настоящее время имеется более чему у 500 000 пациентов.[2] В Европейском союзе (ЕС) стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости составляет 27 случаев на 100 000 населения для мужчин и шесть на 100 000 для женщин. Заболеваемость, распространенность и смертность варьируются между странами и регионами.[1] В США и Европе рак мочевого пузыря, главным образом, возникает у людей в возрасте свыше 60 лет[2] Уровень заболеваемости у мужчин приблизительно в четыре раза выше, чем у женщин; самая высокая заболеваемость отмечается у представителей белой расы.[2]

Рак мочевого пузыря обычно проявляется в виде микроскопической или интенсивной безболевой гематурии, которая очевидна приблизительно у 80–90 % пациентов, у которых диагностирован рак мочевого пузыря. У людей, страдающих от заболевания на более поздней стадии, прошедших первоначальное обследование, в дополнение

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

к гематурии чаще всего встречаются такие симптомы, как боли в спине или тазе. Клинические проявления у большинства пациентов не являются определяющими, и для постановки диагноза требуются более инвазивные тесты.

Рак мочевого пузыря отличается высочайшей частотой рецидивов и злокачественности, от чего в течение пяти лет изначально успешного лечения страдают более 70 % пациентов. В то время как большинство пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, успешно лечится с применением органосберегающей терапии, у многих отмечаются либо рецидивы, либо прогрессирование болезни. Высокая частота рецидивов/прогрессирования требует тщательного и точного мониторинга для обеспечения ранней диагностики и лечения, поскольку такой мониторинг кардинально повышает выживаемость.[3]

В настоящее время существует потребность в повышении чувствительности и сокращении времени проведения тестирования для наблюдения за пациентами с раком мочевого пузыря в анамнезе. выполняется с использованием систем приборов Cepheid GeneXpert и предназначен для измерения экспрессии пяти целевых мРНК в образцах полученной естественным путем мочи в автономном картридже. Это простое в использовании и быстрое решение требует менее двух минут на подготовку, а общее время выполнения составляет приблизительно 90 минут.

5 Принципы проведения процедуры

В приборных системах GeneXpert (GX) автоматизированы и интегрированы такие процессы, как обработка образцов, амплификация нуклеиновых кислот и детектирование целевых последовательностей в простых и сложных образцах с использованием методов полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР) и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Система состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи, которые содержат реактивы для ПЦР, и в которых проводится ПЦР. Поскольку картриджи являются автономными и образцы никогда не контактируют с рабочими компонентами модулей прибора, перекрестная контаминация между образцами является минимальной. Полное описание системы представлено в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

Картридж Xpert Bladder Cancer Monitor содержит реактивы для определения пяти целевых мРНК (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH и IGF2). ABL1 служит в качестве контроля адекватности образца (Sample Adequacy Control, SAC). ABL1 подтверждает, что образец содержит клетки и РНК человека. Положительный сигнал ABL1 требуется для подтверждения достоверности результата теста. Контроль зондов (Probe Check Control, PCC) используется для проверки правильности регидратации реактивов, заполнения пробирки для проведения ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя. В каждом картридже имеется внутренний контроль (Cepheid Internal Control, CIC), предназначенный для обнаружения связанного с образцом ингибирования ОТ-ПЦР в реальном времени.

Сначала образцы мочи необходимо обработать с использованием набора реактивов для транспортировки мочи Xpert® путем переноса 4,5 мл мочи в пробирку, содержащую реактив для транспортировки мочи, и ее перемешивания с помощью трехкратного переворота. Пипетка для переноса, входящая в комплект Xpert Bladder Cancer Monitor, используется для переноса 4 мл обработанной мочи в камеру для образцов картриджа.

В картридж заранее загружены все реактивы, необходимые для подготовки образца и проведения анализа ОТ-ПЦР. Клетки в образце мочи задерживаются фильтром и лизируются под действием ультразвука. Высвобожденные нуклеиновые кислоты вымываются, смешиваются с сухими реактивами ОТ-ПЦР, и полученный раствор переносится в реакционную пробирку для проведения ОТ-ПЦР и детектирования. Продолжительность теста до получения результата составляет приблизительно 90 минут.

Тест Xpert Bladder Cancer Monitor дает **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ (POSITIVE)** или **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ (NEGATIVE)** результаты с применением алгоритма линейного дискриминантного анализа (linear discriminant analysis, LDA), в котором используются данные по пороговым количествам циклов (Ct) для пяти целевых мРНК. Для получения **ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО (POSITIVE)** результата теста не обязательно определять все целевые мРНК.

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

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор Xpert Bladder Cancer Monitor содержит достаточное количество реактивов для обработки 10 образцов контроля качества и/или образцов мочи, приготовленных с использованием набора с реактивом для транспортировки мочи Xpert (каталожный номер GXUTR-CE-30). Набор Xpert Bladder Cancer Monitor содержит следующие компоненты:

Картриджи Xpert Bladder Cancer Monitor со встроенными реакционными пробирками	**10**
● Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)	по 1 каждого типа в одном картридже
● Элюирующий реагент	1,5 мл в одном картридже
Одноразовые пипетки для переноса	**1 пакет, содержащий десять единиц на набор**
Компакт-диск	**1 в каждом наборе**
● Файл описания теста	
● Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)	

Прим. Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке **ПОДДЕРЖКА (SUPPORT)**

Прим. Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

7 Хранение и обращение

- Храните картриджи и реагенты теста Xpert Bladder Cancer Monitor при температуре 2–28 °C.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.
- Используйте картридж в течение 30 минут, после того как была открыта крышка.
- Не используйте картриджи с признаками утечки.

8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Набор с реактивом для транспортировки мочи Xpert (каталожный номер GXUTR-CE-30) для обработки первичных образцов мочи. Набор содержит пробирку с реактивом для транспортировки мочи Xpert и пипетку для переноса.
- Прибор GeneXpert DX или системы GeneXpert Infinity (номер по каталогу зависит от конфигурации): Прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора.
    - Для системы GeneXpert Dx: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.7b и выше
    - Для систем GeneXpert Infinity-80 и Infinity-48s: программное обеспечение Xpertise версии 6.4b или выше

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

- Принтер: Если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.

9 Предупреждения и меры предосторожности

- Только для диагностического применения *in vitro*.
- При работе со всеми биологическими образцами следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Требуется соблюдать стандартные меры предосторожности при работе со всеми человеческими образцами. Методические рекомендации по обращению с образцами можно получить во Всемирной организации здравоохранения или в Центрах по контролю и профилактике заболеваний США.
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Функциональные характеристики этого теста установлены только для типов образцов, перечисленных в разделе «Назначение». Функциональные характеристики этого теста для других образцов или типов образцов не определены.
- Образцы мочи необходимо обрабатывать с использованием набора с реактивом для транспортировки мочи Xpert (каталожный номер GXUTR-CE-30).
- Не вскрывайте картридж Xpert Bladder Cancer Monitor, за исключением случаев добавления образцов, обработанных реактивом для транспортировки мочи Xpert.
- Не используйте картридж, который падал или подвергался встряхиванию.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Каждый одноразовый картридж Xpert Bladder Cancer Monitor применяется для проведения одного анализа. Не используйте уже применявшиеся картриджи повторно.
- Одноразовая пипетка используется для переноса только одного образца. Не используйте одноразовые пипетки повторно.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрих-кодом.
- Во избежание контаминации образцов и реагентов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило смены перчаток перед началом работы с образцом каждого следующего пациента.
- По вопросам надлежащего удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реактивов проконсультируйтесь с лицами, ответственными за обращение с отходами в вашей организации. Ознакомьтесь с местными, территориальными или региональными нормативами, поскольку они могут отличаться от федеральных нормативов по утилизации отходов. Некоторые материалы могут быть определены как «опасные отходы», на которые распространяются особые требования по утилизации отходов. Учреждениям следует соблюдать требования по удалению опасных отходов.

10 Опасные химические факторы

Согласно регламенту (Еврокомиссии) № 1272/2008 (CLP), данный материал не считается опасным.

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

11 Взятие, транспортировка и хранение образцов

- Используйте только образцы мочи, обработанной с помощью набора с реактивом для транспортировки мочи Xpert (каталожный номер GXUTR-CE-30). Следуйте инструкции изготовителя по сбору образцов мочи и обращению с ними.
- Образцы мочи следует перенести в пробирки с реактивом для транспортировки мочи Xpert в течение одного часа после первичного сбора. Прежде чем переносить мочу в пробирку с реактивом для транспортировки мочи Xpert, обязательно переверните закрытую баночку для сбора мочи три раза, чтобы перемешать содержимое.
- Образцы мочи, хранящиеся в пробирках с реактивом для транспортировки мочи Xpert, следует транспортировать в лабораторию при 2–28 °C.
- Образцы мочи в пробирках с реактивом для транспортировки мочи Xpert остаются стабильными при температуре 2–28 °C до семи дней до выполнения тестирования с применением Xpert Bladder Cancer Monitor.

12 Процедура

12.1 Подготовка картриджа

Важное замечание

Тест следует начать не позднее чем через 30 минут после введения образца в картридж.

1. Извлеките картридж из упаковки.
2. Переверните пробирку с реактивом для транспортировки мочи Xpert три раза, чтобы перемешать содержимое.
3. Откройте крышку картриджа.
4. Откройте крышку транспортной пробирки.
5. Налейте образец до метки 4 мл.
   a) Сожмите головку пипетки для переноса.
   b) Вставьте пипетку в транспортную пробирку.
   c) Отпустите головку, чтобы заполнить пипетку для переноса до метки 4 мл.
   d) Поместите остаток образца на хранение при температуре 2–28 °C на случай, если потребуется повторное тестирование.

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



Рис. 1. Пипетка для переноса Xpert Bladder Cancer Monitor

6. Введите содержимое пипетки в камеру для образца картриджа.



Рис. 2. Картридж теста Xpert Bladder Cancer Monitor (вид сверху)

7. Закройте крышку картриджа.

12.2 Запуск теста

Важное замечание **Перед началом теста убедитесь, что файл описания теста (assay definition file, ADF) Xpert Bladder Cancer Monitor импортирован в программное обеспечение.**

В данном разделе описаны требуемые по умолчанию операции при использовании приборной системы GeneXpert. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемой модели.

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

Прим. Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменил установленную по умолчанию рабочую последовательность.

1. Включите приборную систему GeneXpert:
   - При использовании прибора GeneXpert Dx следует сначала включать сам прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически, или же может потребоваться двойной щелчок по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx на рабочем столеWindows®.

     или
   - При использовании прибора GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение Xpertise запустится автоматически либо после двойного щелчка по ярлыку программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows®.
2. Войдите в программное обеспечение приборной системы GeneXpert, используя свое имя пользователя и пароль. В окне системы GeneXpert выберите пункт **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Команды (Orders)**, а затем **Задать команду на проведение анализа (Order Test)** (для Infinity). Откроется окно **Создать анализ (Create Test)**
3. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. Идентификационный номер образца связывается с результатами теста и указывается в окне «Просмотр результатов» (View Results) и во всех отчетах. Открывается диалоговое окно «Сканирование картриджа» (Scan Cartridge).
4. Выполните сканирование штрих-кода картриджа Xpert Bladder Cancer Monitor. Открывается диалоговое окно «Создание теста» (Create Test). На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN).
5. Щелкните **Начать анализ (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). При необходимости введите пароль.
6. При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

   или

   Для прибора GeneXpert Dx:

   a) Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
   b) Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.
   c) Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Извлеките картридж.
   d) Утилизируйте отработанные картриджи, используя подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении. См. раздела 9.

13 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемого прибора.

1. Для просмотра результатов выберите ярлык **Просмотреть результаты (View Results).**
2. По завершении анализа выберите кнопку **Отчет (Report)** в окне «Просмотреть результаты» (View Results) для просмотра отчета и (или) получения отчета в формате PDF.

14 Контроль качества

Встроенные контроли качества

В каждом тесте используется внутренний контроль (CIC), контроль зондов (PCC) и контроль ABL1.

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

- **Внутренний контроль Cepheid (Cepheid Internal Control, CIC):** CIC представляет собой контроль на основе Armored RNA® в форме сухой гранулы, содержащейся в каждом картридже, и предназначен для обнаружения связанного с образцом ингибирования ОТ-ПЦР. Контроль CIC считается успешно пройденным, если его результат соответствует прошедшим валидацию критериям приемлемости.
- **Контроль зондов (PCC):** Перед запуском ПЦР приборная система GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.
- **Контроль ABL1:** Этот контроль адекватности образца (Sample Adequacy Control, SAC) гарантирует, что образец содержит человеческие клетки и РНК человека. Сигнал ABL1 требуется для подтверждения достоверности результата теста. Отрицательный ABL1 указывает на то, что образец не содержит достаточного количества человеческих клеток или что образец деградировал.
- **Внешние контроли (не входят в комплект поставки):** Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных организаций.

15 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются приборной системой GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета и отображаются в окне **«Просмотреть результаты» (View Results)** на вкладках «Результаты» (Test Results), «Сумма анализов ЛДА» (LDA Totals) и «Результат по аналиту» (Analyte Result). «Результат теста» (Test Result), «Суммы анализов ЛДА» (LDA Totals) и «Результат по аналиту» (Analyte Results) также отображаются в отчете по результатам теста.

Табл. 1. Репрезентативные результаты теста Xpert Bladder Cancer Monitor и их интерпретация

Результат	Интерпретация
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE) См. Рис. 3 и Рис. 4.	• Сумма анализов ЛДА (LDA Total) (результат применения алгоритма с использованием значений Ct для ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH и IGF2) равна пороговому значению или превышает его. • Сумма анализов ЛДА (LDA Total) должна находиться в допустимом диапазоне от -20 до 20. • ABL1: Значение Ct ABL1 находится в допустимом диапазоне. • CIC: Не применяется. Результаты CIC не принимаются во внимание, поскольку мишени теста в положительных образцах могут создавать взаимные помехи с данным контролем. • PCC – ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE) См. Рис. 5 и Рис. 6	• Сумма анализов ЛДА (LDA Total) находится ниже порогового значения. • ABL1: Значение Ct ABL1 находится в допустимом диапазоне. • CIC: Значение Ct CIC находится в допустимом диапазоне. • PCC – ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) См. Рис. 7 и Рис. 8	Наличие или отсутствие целевых мРНК не может быть установлено. • ABL1 и CIC: Ct ABL1 и/или Ct CIC не отвечают критериям приемлемости, или одна или несколько кривых роста не отвечают критериям приемлемости. • PCC – ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены. • Слишком низкое содержание клеточного материала в пробе, ПЦР была ингибирована, или проба не была взята должным образом.

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

Результат	Интерпретация
ОШИБКА (ERROR)	Наличие или отсутствие целевых мРНК не может быть установлено. ● РСС – НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); все или одна из проверок в рамках контроля зондов не пройдены. ● Возможные причины ошибки могут состоять в том, что реакционная пробирка была заполнена ненадлежащим образом, выявлено нарушение целостности зонда реактива, превышено максимально допустимое давление или обнаружена ошибка позиционирования клапана.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Наличие или отсутствие целевых мРНК не может быть установлено. ● Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа. ● РСС – Неприменимо (NA)

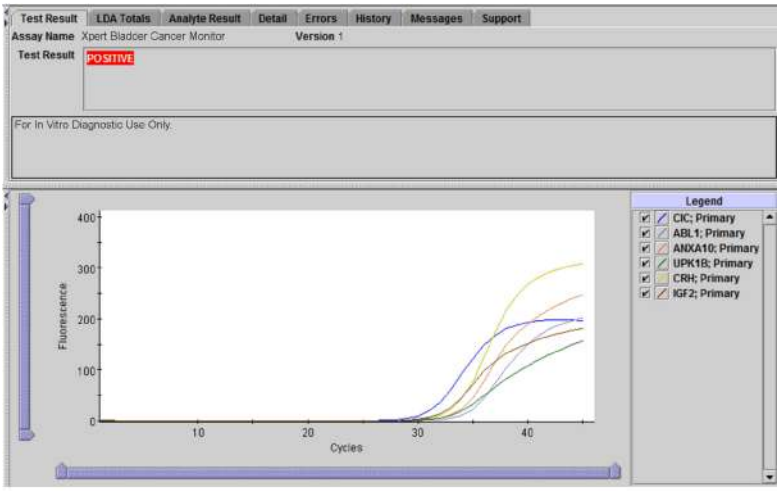


Рис. 3. ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (POSITIVE RESULT)

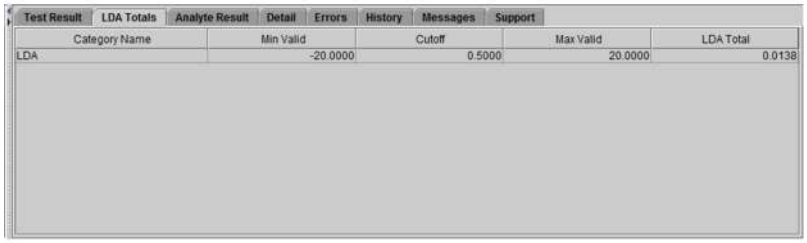


Рис. 4. Сумма анализа ЛДА – ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (LDA Total – POSITIVE RESULT)

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

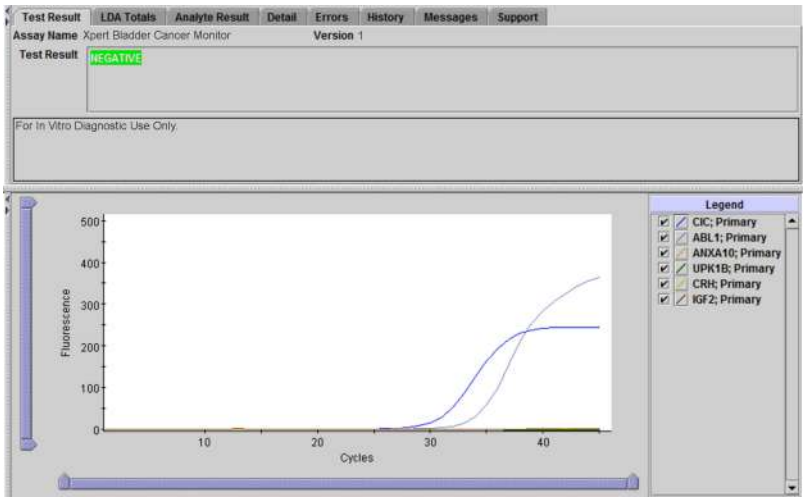


Рис. 5. ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (NEGATIVE RESULT)

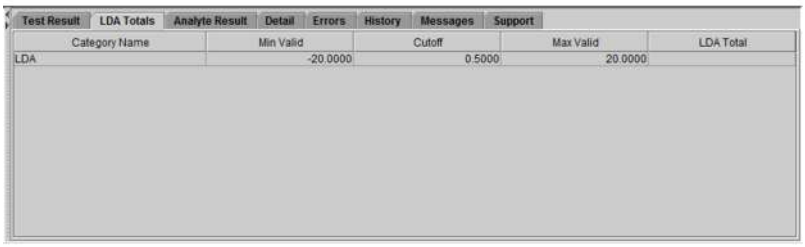


Рис. 6. Сумма анализа ЛДА – ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (LDA Total – NEGATIVE)

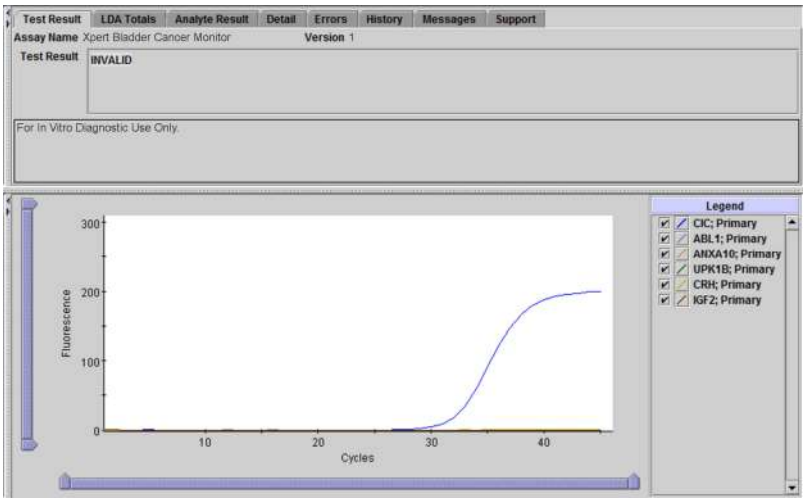


Рис. 7. НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)

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

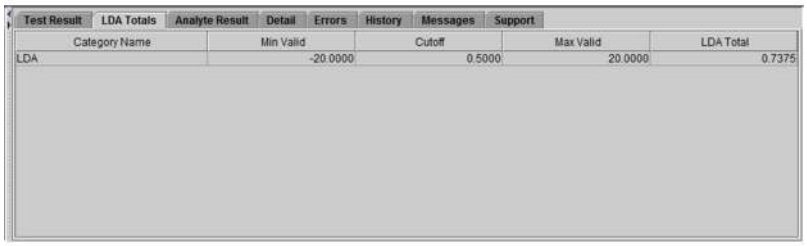


Рис. 8. Сумма анализа ЛДА – НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (LDA Total – INVALID)

16 Повторное выполнение теста

16.1 Процедура повторного теста

Для выполнения повторного теста в случаях получения результата **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**, **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** или **ОШИБКА (ERROR)** используйте новый картридж (не допускайте повторного использования картриджа).

1. Извлеките новый картридж из набора.
2. См. раздела 12.1 и раздела 12.2.

17 Ограничения

- Функциональные характеристики теста Xpert Bladder Cancer Monitor прошли валидацию только с использованием процедур, описанных в данном вкладыше-инструкции, на образцах мочи, взятых у лиц в возрасте от 30 до 96 лет. Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста.
- Тест Xpert Bladder Cancer Monitor определяет наличие мРНК ABL1, CRH, IGF2, UPK1B и ANXA10 в образцах мочи, собранной естественным путем. Заболевания и медицинские препараты, повышающие уровень этих мРНК в моче, могут стать причиной получения положительного результата теста.
- Результаты, полученные с использованием теста Xpert Bladder Cancer Monitor, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.
- Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, ненадлежащим обращением с образцом и его хранением, или со смешиванием образцов. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно следовать указаниям, представленным во вкладыше-инструкции.
- Помехи проведению теста могут возникать в присутствии альбумина, билирубина, гемоглобина, цельной крови, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacillus Calmette-Guerin (BCG), нитрофурантоина и феназопиридина-HCl. Максимально переносимые уровни этих веществ, как указывается в Табл. 7, составляют 2,4 г/дл для альбумина, 11,25 мг/дл для билирубина, 0,96 г/дл для гемоглобина, 1 % для цельной крови, 6e6 КОЕ/мл для *Candida albicans*, 6e5 КОЕ/мл для *Escherichia coli*, 6e7 КОЕ/мл для *Pseudomonas aeruginosa*, 5,5e6 КОЕ/мл для BCG, 60 мг/дл для нитрофурантоина и 25,32 мг/дл для феназопиридина-HCl.
- Мутации или полиморфизмы в участках связывания праймеров или зондов могут привести к возникновению ошибочных, но правдоподобных результатов.

18 Ожидаемые значения

18.1 Значения для здоровых добровольцев и лиц, направленных урологом

В рамках исследования специфичности тест Xpert Bladder Cancer Monitor проводился для образцов мочи, полученных от здоровых добровольцев и направленных урологом лиц, у которых не отмечалось симптомов или наличия в анамнезе рака мочевого пузыря (см. также подраздел «Специфичность» в разделе «Клинические функциональные характеристики» ниже). Распределение сумм анализов ЛДА (LDA Totals) представлено в Рис. 9. Пороговое значение теста показано синей пунктирной линией.

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

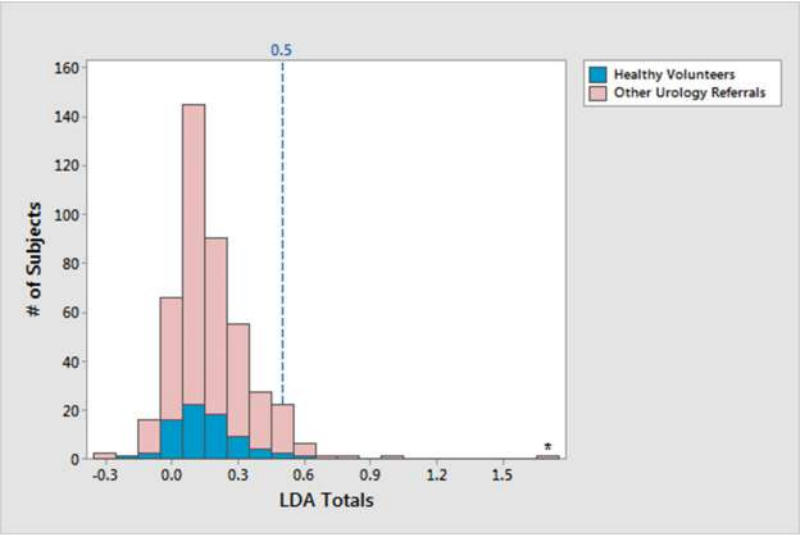


Рис. 9. Гистограмма распределения сумм анализов ЛДА (LDA Totals) для теста Bladder Cancer Monitor среди здоровых добровольцев и пациентов, направленных урологом

*У одного пациента диагностирован рак мочевого пузыря, выражающийся в максимальной сумме анализов ЛДА (LDA Total) (крайнее правое значение)

18.2 Значения для пациентов с наличием рака мочевого пузыря в анамнезе

Распределение сумм анализов ЛДА (LDA Totals) для образцов, взятых в проспективном исследовании у лиц с первоначальным диагнозом или рецидивом рака мочевого пузыря в течение девяти месяцев до начала исследования, представлено в Рис. 10. (См. также Функциональные характеристики и стандарт лечения). Распределение показано для лиц с положительным (ПОЛОЖ. (POS)) результатом теста, у которых на момент проведения данного теста, не отмечалось признаков рецидива рака мочевого пузыря (ОТРИЦ. (NEG)) согласно результатам цистоскопии и гистологии. Пороговое значение теста показано синей пунктирной линией.

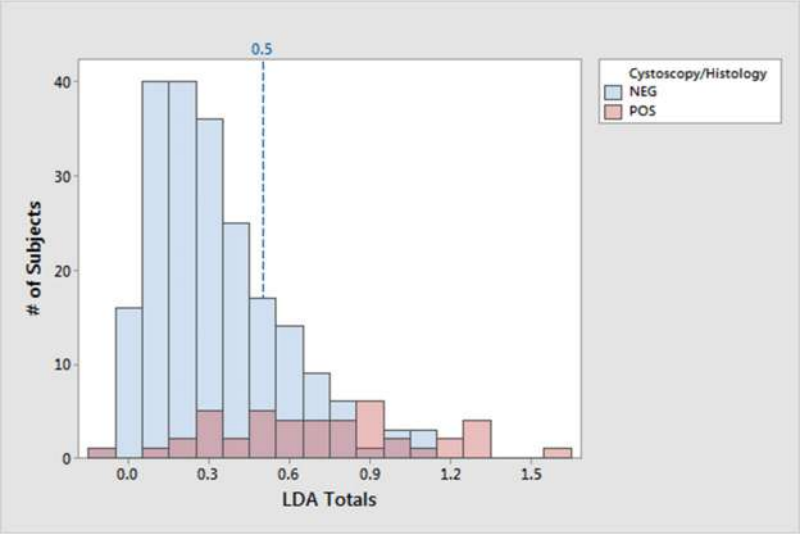


Рис. 10. Гистограмма распределения сумм анализов ЛДА (LDA Totals) теста Xpert Bladder Cancer Monitor для лиц с наличием рака мочевого пузыря в анамнезе

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

19 Функциональные характеристики

19.1 Функциональные характеристики и стандарт лечения

Функциональные характеристики теста Xpert Bladder Cancer Monitor оценивались в исследовательских центрах США, Канады и ЕС. Среди участников были лица, которым был поставлен первоначальный диагноз, или у которых имелись рецидивы рака мочевого пузыря в течение девяти месяцев до начала исследования. Образцы взятой естественным путем мочи отобранных участников изучались с помощью теста Xpert Bladder Cancer Monitor. Результаты тестов Xpert Bladder Cancer Monitor сравнивались с данными цистоскопии с гистологическим подтверждением положительных или подозрительных результатов цистоскопии. Пациенты с положительными или подозрительными результатами цистоскопии, но с отрицательными гистологическими результатами считались отрицательными по рецидивам рака мочевого пузыря. Лица с положительными и/или подозрительными цистоскопическими результатами, для которых не проводилось гистологическое исследование, исключались из анализов. Всего в данном исследовании было изначально задействовано 363 участников, из которых 255 были признаны соответствующими критериям отбора, и для которых были получены достоверные результаты Xpert Bladder Cancer Monitor.

Сводные демографические данные 255 участников исследования представлены в Табл. 2.

Табл. 2. Сводные демографические данные – исследование по выявлению рецидивов рака мочевого пузыря

Категория		**N(%)**	
Пол	Мужчины	204 (80,0 %)	
	Женщины	51 (20,0 %)	
Раса	Белые	244 (95,7 %)	
	Латиноамериканцы	2 (0,8 %)	
	Черные или афроамериканцы	7 (2,7 %)	
	Монголоиды	1 (0,4 %)	
	Другое	1 (0,4 %)	
Курение в анамнезе	Курит в настоящее время	46 (18,0 %)	
	Бывший курильщик	149 (58,4 %)	
	Никогда не курил	60 (23,5 %)	
Внутривенная терапия в анамнезе	Химиотерапия	71 (27,8 %)	
	Иммунотерапия	87 (34,1 %)	
	Лечение в анамнезе отсутствует	97 (38,0 %)	
Возраст (лет)			**Среднее ± СО (диапазон)**
	Всего	255	71,1 ± 10,8 (30–96)
	Мужчины	204 (80,0 %)	71,4 ± 10,9 (30–93)
	Женщины	51 (20,0 %)	69,7 ± 10,6 (38–96)

В целом, тест Xpert Bladder Cancer Monitor продемонстрировал чувствительность на уровне 75,0 % и специфичность в 80,6 % относительно цистоскопии/гистологии (Табл. 3). Чувствительность для высокозлокачественных опухолей составила 84,0 % [(21/25) 95 % ДИ: 65,3–93,6]. Чувствительность для низкозлокачественных опухолей составила 63,2 % [(12/19) 95 % ДИ: 41,0–80,9].

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

Табл. 3. Xpert Bladder Cancer Monitor в сравнении с цистоскопией/гистологией

		Цистоскопия/гистология		
Xpert Bladder		Полож	Отриц.	Всего
	Полож	33	41	74
	Отриц.	11	170	181
	Всего	44	211	255
Чувствительность			75,0 % (95 % ДИ: 60,6–85,4)	
Специфичность			80,6 % (95 % ДИ: 74,7–85,3)	
PPV			44,6 % (95 % ДИ: 33,8–55,9)	
NPV			93,9 % (95 % ДИ: 89,4–96,4)	
Точность			79,6 % (95 % ДИ: 74,2–84,1)	
Доля образцов, содержащих целевой аналит			17,3 % (95 % ДИ: 13,1–22,4)	

Тесты Xpert Bladder Cancer Monitor для 96,1 % (249/259) образцов в исследовании были успешно выполнены с первой попытки с относительным количеством сомнительных результатов 3,9 %. В промежуточных случаях получены следующие результаты: 6 **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, 3 **ОШИБКА (ERROR)** и один **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**. Семь из десяти образцов с промежуточными результатами были протестированы повторно, шесть из которых дали достоверные результаты в повторном тесте. Общая частота успешно выполненных тестов составила 98,5 % (255/259).

19.2 Специфичность

В дополнение к клинической специфичности в 80,6 %, определенной в исследовании по мониторингу рака мочевого пузыря, было проведено многоцентровое проспективное исследование для определения специфичности теста Xpert Bladder Cancer Monitor у здоровых добровольцев и урологических пациентов без предыдущей истории или клинических признаков рака мочевого пузыря. Всего в данном исследовании было изначально задействовано 537 участников, из которых 508 были признаны соответствующими критериям отбора, и для которых были получены достоверные результаты Xpert Bladder Cancer Monitor. Табл. 4 содержит сводные данные о популяции пациентов.

Табл. 4. Сводные демографические данные – исследование специфичности Xpert Bladder Cancer Monitor

Категория		**N(%)**	
Пол	Мужчины	341 (67,1 %)	
	Женщины	167 (32,9 %)	
Курение в анамнезе	Курит в настоящее время	52 (10,2 %)	
	Бывший курильщик	196 (38,6 %)	
	Никогда не курил	260 (51,2 %)	
Рак в анамнезе	Рак МП в анамнезе[a]	73 (14,4 %)	
	Рак не МП в анамнезе	32 (6,3 %)	
	Отсутствие рака в анамнезе	403 (79,3 %)	
Возраст (лет)			**Среднее ± СО (диапазон)**
	Всего	508	62,1 ± 15,1 (19–91)

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

Категория		N(%)	
	Мужчины	341 (67,1 %)	64,5 ± 14,9 (20–91)
	Женщины	167 (32,9 %)	57,2 ± 14,3 (19–89)

[a] МП=мочеполовая система

Общая специфичность теста Xpert Bladder Cancer Monitor у здоровых добровольцев и лиц, проходящих урологическое обследование, без рака в анамнезе или без клинических признаков рака мочевого пузыря составила 95,3 % (484/508). Образцы 98,6 % (73/74) здоровых волонтеров дали отрицательный результат в тесте Xpert Bladder Cancer Monitor. содержит сводные данные по общей специфичности и специфичности по группа Табл. 5.

Табл. 5. Xpert Bladder Cancer Monitor в сравнении с клиническим состоянием

Группа	N	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Специфичность (%) (95 % ДИ)
Здоровые добровольцы	74	Н/П	1	73	Н/П	98,6 % (92,7–99,8)
Другое	434	Н/П	23	411	Н/П	94,7 % (92,2–96,4)
Объединенные	508	Н/П	24	484	Н/П	95,3 % (93,1–96,8)

ИП = истинно положительные, ЛП = ложно-положительные, ИО = истинно отрицательные, ЛО = ложно-отрицательные. Другое = лица, которым назначена консультация уролога, без рака мочевого пузыря в анамнезе или без клинических признаков рака мочевого пузыря.

20 Аналитические функциональные характеристики

20.1 Минимальное количество тестируемого материала

Концентрации клеток и мРНК ABL1, которые сильно коррелируют между собой, в значительной степени варьируются между образцами мочи. ОТ-ПЦР ABL1 дает надежные результаты к циклу 36,0. ABL1 служит в качестве контроля адекватности образца (SAC), и в качестве максимально допустимой величины Ct для получения достоверного результата теста установлено значение 36,0, определяющее минимальное количество тестируемого материала. С использованием этого порога адекватности образца при тестировании 255 образцов собранной естественным путем мочи получены значения относительного количества сомнительных результатов 3,9 %, чувствительности 75,0 % и специфичности 80,6 % (см. Функциональные характеристики и стандарт лечения).

Функциональные характеристики теста проверялись вблизи порога адекватности образцов, а минимальная концентрация клеток, необходимая для удовлетворения требований по адекватности образцов, оценивалась на двух линиях клеток (SW780, ATCC® CRL-2169 и BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). Сначала были приготовлены фоновые образцы (n=30), для чего отдельные образцы мочи смешивались с равными объемами реактива для транспортировки мочи Xpert и фильтровались для удаления эндогенных клеток. Для каждого образца мочи проводилось тестирование с двумя повторами с использованием каждой из двух партий реактивов. Во всех тестах был получен **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат, поскольку не был обнаружен материал ABL1, или значение Ct превышало 36,0. Оставшиеся объемы фоновых образцов были собраны в пул и использовались в качестве разбавителя для разведения клеточных линий.

Минимальная концентрация клеток, требуемая для того чтобы в 19 из 20 повторов величина Ct для ABL1 не превышала 36,0, оценивалась по методу логистической регрессии путем тестирования 20 повторов как минимум при пяти концентрациях в течение трех дней проведения тестов. Исследование проводилось с использованием двух разных партий Xpert Bladder Cancer Monitor, Табл. 6 содержит сводную информацию по результатам.

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

Табл. 6. Минимальное количество тестируемого материала для Xpert Bladder Cancer Monitor

Клеточная линия	Оценка минимального количества тестируемого материала (клеток/мл в необработанном образце) (с логистическим преобразованием) (верхний и нижний 95 % доверительные интервалы)	
	Партия 1	Партия 2
SW780	13,4 (11,4–18,7)	12,4 (10,6–16,9)
BE(2)-c	42,6 (34,0–61,9)	22,5 (19,1–30,3)

20.2 Аналитическая специфичность

Праймеры и зонды теста Xpert Bladder Cancer Monitor предназначены для амплификации мРНК, позволяя избежать амплификации геномной ДНК человека. Чтобы определить, производится ли в тесте Xpert Bladder Cancer Monitor амплификация и детектирование геномной ДНК человека, образцы геномной ДНК человека (Promega G304A) вводились непосредственно в среду теста ОТ-ПЦР в количестве 40 нг/мл, 400 нг/мл и 4 мкг/мл. Выполнялось по восемь повторных тестов на каждую концентрацию геномной ДНК человека и по восемь – для контролей без добавления ДНК. Для всех мишеней (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH и IGF2) во всех повторных тестах были получены нулевые результаты для Ct (мишени не обнаружены). Эти результаты демонстрируют отсутствие перекрестной реактивности с геномной ДНК человека в тестах Xpert Bladder Cancer Monitor. Также геномная ДНК человека в протестированных концентрациях не создавала помех реакции CIC.

20.3 Субстанции, препятствующие проведению анализа

В неклиническом исследовании проводилась оценка влияния 26 субстанций, потенциально препятствующих проведению теста Xpert Bladder Cancer Monitor, включая три микроорганизма, которые могут присутствовать в образцах взятой естественным путем мочи.

Чтобы определить, приводит ли присутствие таких субстанций к получению ложно-отрицательных результатов, тестировались по восемь повторов отрицательных и по восемь повторов положительных образцов на каждую субстанцию. Растворы субстанций, потенциально препятствующих проведению теста, приготавливались и тестировались в концентрациях, равных или превышающих указанные в списке (Табл. 7), где перечислены максимальные переносимые концентрации для каждой субстанции. Все индивидуальные образцы консервировались путем добавления к ним равного объема реактива для транспортировки мочи Xpert и затем объединялись для создания как отрицательного, так и положительного пулов. Субстанции и микроорганизмы разбавлялись с получением отрицательного и положительного пулов для тестирования.

Влияние каждой субстанции, потенциально способной препятствовать проведению анализа, на результаты, получаемые для положительных и отрицательных образцов, с несколькими повторами, оценивали путем сравнения значений сумм анализов ЛДА (LDA Total), получаемого в присутствии субстанции, со значениями суммы анализов ЛДА (LDA Total) для контролей без таковой субстанции.

Из 26 субстанций, потенциально препятствующих проведению теста, для двух микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa* в концентрации 6e8 КОЕ/мл и *Candida albicans* в концентрации 6e7 КОЕ/мл в моче был получен **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат теста. Две субстанции, нитрофурантоин (при 75 мг/дл) и феназопиридин-HCl (при 33,75 мг/дл) давали результат **(ОШИБКА) ERROR**. Статистически значимые эффекты ингибирования, когда значения суммы анализов ЛДА (LDA Total) отличались более чем на две величины стандартного отклонения от среднего значения контроля, обнаружены для шести субстанций: альбумин (при 3 г/дл), гемоглобин (при 1,2 г/дл), *Escherichia coli* (при 6e6 КОЕ/дл), билирубин (при 15 мг/дл), Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (при 2,2e7 КОЕ/мл) и цельная кровь (при 1,5 %). Для этих субстанций было проведено титрование, и были определены максимально переносимые концентрации (Табл. 7.

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

Табл. 7. Протестированные субстанции и максимально переносимые концентрации

	Тестируемая концентрация*	
Анализируемое вещество	**(Единицы СИ)**	**(Перев. единицы)**
Возможные компоненты мочи		
Альбумин	30 г/л	2,4 г/дл
Аскорбиновая кислота (витамин C)	342 мкмоль/л	6 мг/дл
Билирубин (неконъюгированный)	192,4 мкмоль/л	11,25 мг/дл
Кофеин	308 мкмоль/л	598 мкг/л
Этанол	21,7 ммоль/л	100 мг/дл
Глюкоза	6,7 ммоль/л	120 мг/дл
Гемоглобин	12 г/л	0,96 г/дл
Лейкоциты	неприменимо	1e5 /мл
Мочевая кислота	0,5 ммоль/л	9 мг/дл
Хлорид натрия	128,3 ммоль/л	750 мг/дл
Никотин	6,2 мкмоль/л	100,6 мкг/дл
Цельная кровь	неприменимо	1 % по объему
Возможные микроорганизмы-контаминанты		
Candida albicans	неприменимо	6e6 КОЕ/мл
Escherichia coli	неприменимо	6e5 КОЕ/мл
Pseudomonas aeruginosa	неприменимо	6e7 КОЕ/мл
Терапевтические агенты		
Ацетаминофен	199 мкмоль/л	30 мкг/мл
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	неприменимо	5,5e6 КОЕ/мл
Доксициклин	67,5 мкмоль/д	3 мг/дл
Митомицин C	448,7 мкмоль/л	15 мг/дл
Ацетилсалициловая кислота	3,62 ммоль/л	65,2 мг/дл
Тиотепа	1,7 ммоль/л	32,6 мг/дл
Ампициллин	152 мкмоль/л	1,72 мг/дл
Доксорубицин-HCl	1,1 ммоль/л	64,3 мг/дл
Нитрофурантоин	2,5 ммоль/л	60 мг/дл
Феназопиридин-HCl	1,0 ммоль/л	25,32 мг/дл
Триметоприм	2,1 ммоль/л	60 мг/дл
*Концентрации даны для (чистой) мочи без консервантов		

20.4 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Исследование проводилось с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет минимизировать контаминацию из высокоположительных образцов проб в последующие отрицательные образцы, исследуемые в том же модуле GeneXpert. В этом исследовании в одном и том же модуле GeneXpert выполнялось тестирование образца с высоким положительным результатом на рак мочевого пузыря, после чего тестировался отрицательный образец. Высокоположительный образец состоял из клеток линий SW780 (ATCC® CRL-2169) в концентрации 1,5e5 клеток/мл и BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) в концентрации

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

2,5e4 клеток/мл в фоновом растворе, содержащем 50 % реактива для транспортировки мочи Xpert и 50 % синтетической мочи. Схему тестирования повторяли 43 раза в одном и том же модуле GeneXpert с применением 21 высокоположительного и 22 отрицательных образцов. Для всех 21 высокоположительных образцов получен правильный **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE)** результат. Для двадцати одного отрицательного образца был получен правильный **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE)** результат, а для одного отрицательного образца – **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат, поскольку значение Ct выходило за пределы допустимого диапазона.

20.5 Воспроизводимость теста

Воспроизводимость теста Xpert Bladder Cancer Monitor оценивалась с использованием панели из пяти образцов, приготовленных в фоновой матрице, состоящей из 50 % реактива для транспортировки мочи Xpert и 50 % мочи, которые покрывали весь регистрируемый диапазон ЛДА (LDA). Два оператора в каждом из трех исследовательских центров тестировали одну панель из пяти образцов в течение девяти дней проведения тестов (пять образцов x девять дней x два оператора x два повтора x три центра). В каждом из трех центров тестирования использовали три партии картриджей Xpert Bladder Cancer Monitor. Тест Xpert Bladder Cancer Monitor выполнялся с использованием протокола Xpert Bladder Cancer Monitor.

Воспроизводимость теста Xpert Bladder Cancer Monitor оценивалась по значению суммы анализов ЛДА (LDA Total) для каждого образца в сравнении с ожидаемыми значениями. Средние значения, стандартное отклонение (СО) и коэффициент вариации (КВ) между центрами, партиями, днями и операторами, а также в пределах теста для каждого компонента панели представлены в Табл. 8.

Табл. 8. Сводные данные по воспроизводимости

Ожидаемая сумма анализов ЛДА (LDA Total)	Действительная (95% ДИ)	N	Центр/прибор		Партия		День		Оператор/цикл		В пределах цикла		Всего	
			СО	(%)[a]	СО	(%)[a]	СО	(%)[a]	СО	(%)[a]	СО	(%)[a]	СО	КВ
-0,01	0,00 (-0,03, 0,03)	108	0,00	0,00	0,01	44,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,01	55,7	0,02	19,06
0,32	0,35 (0,16, 0,54)	108	0,00	0,00	0,04	16,8	0,03	12,7	0,02	6,0	0,08	64,5	0,10	0,28
0,57	0,60 (0,47, 0,73)	108	0,00	0,00	0,04	47,7	0,01	2,8	0,00	0,0	0,05	49,5	0,06	0,11
0,62	0,69 (0,49, 0,89)	108	0,00	0,00	0,06	35,7	0,00	0,0	0,04	16,2	0,07	48,1	0,10	0,15
1,27	1,28 (1,13, 1,43)	108	0,00	0,00	0,07	72,0	0,00	0,1	0,00	0,0	0,04	27,9	0,08	0,06

[a] (%) представляет собой влияние компонента дисперсии на итоговый КВ.

21 Литература

1. Burger M et al, Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. Eur Urol 63 (2013) 234-241.
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA: Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.

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

3. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, Montie JE, Lee CT, Wood DP Jr, Miller DC. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer 2010, 116(22):5235-42.

22 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

United States Technical Support

Telephone: + 1 888 838 3222
Email: techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319

Электронный адрес: support@cepheideurope.com

24 Условные обозначения

Символ	Значение
REF	Номер по каталогу
IVD	*in vitro*
CE	Маркировка CE – Европейское соответствие
②	Не использовать повторно
⚠	Предупреждение

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

Символ	Значение
	Срок годности
	Код партии
	См. инструкцию по применению
	Предупреждение
	Производитель
	Страна производства
	Содержит достаточное количество для *n* тестов
	Контроль
	Температурные ограничения
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Биологические риски



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

USA

Phone +1 408 541 4191

Fax: +1 408 541 4192

www.cepheid.com



Cepheid Europe SAS

Vira Solelh

81470 Maurens-Scopont

France

Phone: +33 563 825 300

Fax: +33 563 825 301

www.cepheidinternational.com



25 История изменений

Описание изменений:: C 301-5933 ред. D до ред. E

Цель: Незначительные обновления.

Раздел	Описание изменения
Товарные знаки	Обновлены заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве.
Во всем документе	Употребление слова «assay» в качестве названия торговой марки заменено на «тест (assay)».
Раздел 12.1	Обновлена иллюстрация картриджа на рисунке 2.
Раздел 25	Добавлен раздел истории изменений.

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

GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® Breast Cancer STRAT4

REF **GXBCSTRAT4-CE-10**

Инструкция по эксплуатации

IVD CE

Cepheid

Медицинское устройство для диагностики
in vitro

301-4981-RU, ред. D август 2021

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

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2017-2021 Cepheid.

See Revision History for a description of changes.

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрироваными в США и других странах.

Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩЕЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

© 2017-2021 Cepheid.

Изменения описаны в разделе «История изменений».

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

Xpert® Breast Cancer STRAT4

Медицинское устройство для диагностики *in vitro*

1 Патентованное название

Xpert® Breast Cancer STRAT4

2 Общепринятое или распространенное наименование

Xpert Breast CA STRAT4

Xpert BC STRAT4

3 Целевое использование

Xpert Breast Cancer STRAT4 является основанным на полимеразной цепной реакции полуколичественным тестом с качественными значениями порога для мРНК эстрогенового рецептора (*ESR1*), прогестеронового рецептора (*PGR*), рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (*ERBB2/HER2*) и маркера пролиферации Ki-67 (*MKi67*), выделенной из фиксированной формалином парафинизированной ткани (ФФПТ) инвазивного рака молочной железы. Эта РНК выделена из определенной патогистологом богатой опухолевыми клетками области микропрепарата среза ткани. Этот тест следует использовать в сочетании с другими клиническими и лабораторными данными для классификации тканей рака молочной железы по их статусу гормональных рецепторов, рецепторов HER2 и маркера пролиферации. Этот тест предназначен для применения с системой GeneXpert®, которая включает выделение РНК из ткани, обработанной методом ФФПТ, а также амплификацию и обнаружение целевых последовательностей в картридже.

Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 не предназначен для применения в качестве:

- фактора прогноза тяжести заболевания
- самостоятельного изделия для диагностического исследования на рак молочной железы
- фактора прогноза рецидива заболевания

Показания к применению: этот тест предназначен для определения уровней мРНК *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* и *MKi67* в тканях инвазивного рака молочной железы, полученных у пациентов и приготовленных по методу ФФПТ, а также в качестве вспомогательного средства клинической оценки в сочетании с другими данными лабораторных исследований.

4 Краткие сведения и разъяснения

Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных видов рака у женщин во всем мире. Ежегодно регистрируют примерно 1,7 миллиона новых случаев рака молочной железы.[1] В Европе ежегодно диагностируют примерно 494 000 новых случаев, и 143 000 пациентов умирают от этого заболевания. В США в 2015 г. г. было диагностировано примерно 200 000 новых случаев инвазивного рака молочной железы.[2] Рак молочной железы является самой частой причиной смерти от рака у женщин в развивающихся странах и стоит на втором месте (после рака легких) по смертности от рака у женщин в развитых странах.[2]

У женщин рак груди является наиболее часто диагностируемым раком и ведущей причиной смерти от рака.[1] Смертность от рака молочной железы снизилась на 34 процента с 1990 г. в основном в связи с улучшением лечения и ранним выявлением.[3] Измерения экспрессии белков ER и PR дают основания для прогноза исходов рака молочной железы и прогноза ответа на тамоксифен и другие гормональные препараты.[4,5,6,7] Избыточная экспрессия HER2 коррелирует с неблагоприятным прогнозом у женщин с раком молочной железы. Однако еще более важно то, что

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

избыточная экспрессия белка HER2 (ERBB2) или амплификация гена HER2 являются факторами прогноза ответа на лечение трастузумабом и другими препаратами, действие которых направлено на HER2.[8] Маркер пролиферации Ki-67 (MKi67) был тщательно изучен в ретроспективных исследованиях пациентов с раком молочной железы[9] и считается важным индикатором потребности в химиотерапии.[10] Метаанализы показали, что он связан с худшими исходами в отношении выживаемости на ранних стадиях рака молочной железы.[11] С учетом важности этих факторов для выбора эффективного метода лечения пациентов с раком молочной железы лечебные указания Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) рекомендуют исследование всех первичных карцином молочной железы на ER, PR, HER2 (ERBB2) и Ki67 при постановке диагноза.[12]

Для измерения экспрессии белков ER, PR, HER2 и Ki67 обычно применяют методы имуногистохимии (ИГХ). Для экспрессии HER2 первым тестом обычно является ИГХ анализ, результаты которого оценивают по шкале от 0 до 3+. При получении сомнительного (2+) результата определения экспрессии HER2 образец дополнительно исследуют на HER2 методом гибридизации in situ (ISH), например, методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) или хромогенной гибридизации in situ (CISH), которая определяет амплификацию гена HER2.[13] Методы ИГХ и ISH характеризуются значительной вариабельностью результатов, полученных в разных лабораториях, в основном из-за различий используемых для ИГХ антител и субъективных методов интерпретации.[14]

Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 является диагностическим тестом in vitro, применяемым для определения уровней экспрессии мРНК *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* и *MKi67*, изолированной из образцов ФФПТ молочной железы, полученных у пациентов с инвазивной формой рака молочной железы.

Этот тест выполняется в автономном картридже после кратковременного этапа приготовления лизата вне прибора, что требует менее 15 минут рабочего времени с общим временем выполнения теста менее 2 часов.

5 Принципы проведения процедуры

Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 – это тест, выполняемый методом полимеразной цепной реакции с (ПЦР) в режиме реального времени для обнаружения мРНК ESR1, PGR, ERBB2 и MKi67, выделенных из формалин-фиксированной парафинизированной ткани (ФФПТ) инвазивного рака молочной железы. Этот тест выполняют на системе приборов Cepheid GeneXpert. В системе приборов GeneXpert объединены и автоматически выполняются процессы очистки образцов, амплификации нуклеиновых кислот и выявление целевой последовательности в простых и сложных образцах с использованием методов ОТ-ПЦР. Система состоит из прибора, сканера штрихкодов, компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. В этих системах применяются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реактивы для ОТ-ПЦР и в которых происходит процесс ОТ-ПЦР. Полное описание систем приведено в руководствах оператора соответствующих приборов системы GeneXpert.

В комплект теста Xpert Breast Cancer STRAT4 входят реагенты для одновременного обнаружения ESR1, PGR, ERBB2, MKi67, референсного гена взаимодействующего с FMR1 цитоплазматического белка 1 (CYFIP1), внутренний контроль ОТ-ПЦР (CIC) и внутренний контроль зондов (Probe Check Control, PCC). Референсный ген служит для проверки правильности обработки образца и используется для нормализации уровней экспрессии мРНК ESR1, PGR, ERBB2 и MKi67. Внутренний контроль ОТ-ПЦР (CIC) применяется как свидетельство правильности протекания ОТ-ПЦР. PCC проверяет регидратацию гранул реактива, заполнение пробирки ОТ-ПЦР, целостность зонда и стабильность красителя в картридже. В целом этот тест использует шесть отдельных флуоресцентных каналов для обнаружения целевых последовательностей или контроля/референсного гена со своими собственными параметрами порогов для определения валидности целевых последовательностей/контроля/референсного гена.

Подготовленные методом ФФПТ образцы следует сначала обработать лизирующим набором Xpert® FFPE Lysis Kit путем приготовления среза ткани толщиной 4–5 мкм (микронов) с предварительным макроскопическим иссечением ФФПТ, если это необходимо для обогащения области инвазивной опухоли. Затем выполняют соскоб и помещают материал в пробирку с рекомендованным объемом лизирующего реагента для ФФПТ и протеиназой К. После чего этот раствор инкубируют в нагревательном блоке при 80 °C в течение 30 минут. После этого к образцу добавляют этанол и рекомендованный объем приготовленного лизата образца вносят непосредственно в аналитический картридж. Аналитический картридж устанавливают в модуль системы приборов GeneXpert, где выполняются полностью автоматизированные и объединенные системой процессы очистки нуклеиновых кислот, амплификации и обнаружения в реальном времени. В картридж заранее загружены все реактивы, необходимые для подготовки образца в приборе и ОТ-ПЦР анализа. Содержащиеся в лизате нуклеиновые кислоты задерживаются фильтром, отмываются и элюируются с ультразвуковой обработкой. Очищенные нуклеиновые кислоты смешивают с сухими реагентами для ОТ-ПЦР, и полученный раствор переносят в реакционную пробирку для проведения ОТ-ПЦР и детектирования. Продолжительность теста GeneXpert до получения результата составляет примерно 75 минут.

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

Пороговые значения детекции, применяемые в каждом флуоресцентном канале теста Xpert Breast Cancer STRAT4, установлены для достижения максимального положительного, отрицательного и общего процентного совпадения по сравнению с референсными результатами ИГХ или ИГХ/FISH в лаборатории для каждой целевой последовательности. Процедуры выполнения и оценки ИГХ для ER, PR, Ki67 и HER2, а также FISH для HER2 проведены в соответствии с указаниями инструкций по применению. Интерпретация результатов была выполнена в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP 2013 .[15] Опухоли классифицировали как ER- или PR IHC-положительные при условии, что ≥ 1 % клеток инвазивной опухоли имели несомненное окрашивание ядер, независимо от его интенсивности. Экспрессию HER2 оценивали с применением ИГХ набора HercepTest (Dako) по шкале 0, 1+, 2+ или 3+. Опухоли с оценкой 2+ дополнительно исследовали методом HER2 FISH с применением набора зондов ДНК PathVysion HER2 (Vysis-Abbott, Chicago, IL). Ткани классифицировали как HER2-положительные при наличии оценки 3+ методом ИГХ и (или) амплификации методом FISH по показателю HER2:CEP17 (отношение ≥ 2,0) и (или) среднему числу копий HER2 ≥ 6,0 сигналов на 1 клетку в соответствии с обновленными клиническими рекомендациями ASCO/CAP 2013 г. в отношении тестирования рака молочной железы по HER2.[15] Классификацию опухолей в отношении Ki67 считали положительной (высокое содержание), если несомненное окрашивание ядер обнаруживали в ≥ 20 % клеток инвазивной опухоли, независимо от его интенсивности.

Для случаев контроля референсного гена и внутреннего контроля ОТ-ПЦР пороговые значения детекции соответствовали диапазонам минимального и максимального пороговых циклов (Ct) ПЦР, определяющих действительный результат, достаточный минимальный вход образца и отсутствие подавления ПЦР. Для целевых последовательностей ESR1, PGR, ERBB2 и MKi67 пороги детекции были заданы по дельте порогового цикла (dCt) (Ct референсного гена минус Ct целевого гена), которые определяют результаты ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE) или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE) для данной целевой последовательности в канале.

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор Xpert Breast Cancer STRAT4 содержит достаточное количество реактивов для обработки 10 образцов контроля качества для FFPE лизатов, приготовленных с лизирующим набором Xpert FFPE (каталожный № GXFFPE-LYSIS-CE-10). Набор Xpert Breast Cancer STRAT4 содержит следующее:

Картриджи Xpert Breast Cancer STRAT4 со встроенными реакционными пробирками	**10**
● Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)	по 1 каждого типа на картридж
● Ополаскивающий реагент	1,0 мл на картридж
● Элюирующий реагент	2,0 мл на картридж
Компакт-диск	**1 в каждом наборе**
● Файл описания теста (ADF)	
● Инструкция по эксплуатации	
● Файлы отчетов ONCore	

Прим. Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке **ПОДДЕРЖКА (SUPPORT)**

Прим. Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства БСА не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

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

7 Хранение и обращение

- Содержимое набора Xpert Breast Cancer STRAT4 следует хранить при температуре 2–28 °C.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.
- Используйте картридж в течение 30 минут, после того как была открыта крышка.
- Не используйте картриджи с признаками утечки.

8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Лизирующий набор Xpert FFPE (каталожный № GXFFPE-LYSIS-CE-10) для приготовления лизата FFPE. Этот набор содержит лизирующий реактив FFPE, протеиназу K (ПК), пробирки вместимостью 1,5 мл и флаконы вместимостью 5 мл.
- Вихревая мешалка.
- Пипетки и наконечники с аэрозольным фильтром, подходящие для дозирования 600 мкл, 1,2 мкл и 520 мкл.
- Компьютер с патентованным программным обеспечением GeneXpert версии 4.7b или выше, либо Xpertise версии 6.4b или выше, сканер штрих-кодов и соответствующее руководство оператора системы приборов GeneXpert.
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.

9 Предупреждения и меры предосторожности

- Только для диагностических тестов *in vitro*.
- При работе со всеми биологическими образцами следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. При работе со всеми образцами, полученными у человека, требуется соблюдать стандартные меры предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами можно получить во Всемирной организации здравоохранения или в Центрах по контролю и профилактике заболеваний США.
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Функциональные характеристики этого теста установлены только для типов образцов, перечисленных в раздела 3. Функциональные характеристики этого теста для других образцов или типов образцов не определены.
- Ткань FFPE следует обрабатывать лизирующим набором Xpert FFPE (каталожный № GXFFPE-LYSIS-CE-10).
- Неполное удаление (соскоб) области опухоли со слайда для приготовления лизата ФФПТ может привести к получению недостаточного количества материала для теста и, в связи с этим, к более высокому по сравнению с ожидаемым проценту неопределенного результата или результата НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) в тесте Xpert Breast Cancer STRAT4.
- Открывайте крышку картриджа Xpert Breast Cancer STRAT4 только для добавления лизата FFPE.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.
- Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недействительных результатов.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Каждый одноразовый картридж Xpert Breast Cancer STRAT4 применяется для проведения одного анализа. Не используйте уже применявшиеся картриджи повторно.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрих-кодом.
- Во избежание контаминации образцов и реагентов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило смены перчаток перед началом работы с образцом каждого следующего пациента.
- По вопросам надлежащего удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реактивов проконсультируйтесь с лицами, ответственными за обращение с отходами в вашей организации. Ознакомьтесь с местными, территориальными или региональными нормативами, поскольку они могут отличаться от федеральных нормативов по утилизации отходов. Некоторые материалы могут быть определены как «опасные отходы», на которые распространяются особые требования по утилизации отходов. Учреждениям следует соблюдать требования по удалению опасных отходов.

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

10 Опасные химические факторы[16,17]

В соответствии с согласованной на глобальном уровне системой классификации опасности и маркировки химической продукции (Globally Harmonized System for Classification and Labeling, GHS) данный материал не считается опасным.

11 Взятие, транспортировка и хранение образцов

- Используйте только образцы FFPE, обработанные лизирующим набором Xpert FFPE (каталожный № GXFFPE-LYSIS-CE-10). При приготовлении ткани ФФПТ выполняйте указания ASCO/CAP [15].
- Лизат следует готовить из опухолевого блока ФФПТ с наибольшим участком жизнеспособной карциномы молочной железы (не менее 30 % опухолевых клеток); при необходимости перед выполнением теста Xpert Breast Cancer STRAT4 следует выполнить ручное макроскопическое иссечение препаратов. Для получения действительных результатов исследования образцов опухоли менее 10 мм^2, содержащих менее 30 % опухоли, может потребоваться процедура с концентрированным лизатом или анализ более одного среза толщиной 4–5 мкм.
- Лизат FFPE следует транспортировать в лабораторию при температуре 2–8 °C.
- Лизат FFPE стабилен в течение до 1 недели при 2–8 °C или 4 недель при ≤ -20 ºC перед выполнением теста Xpert Breast Cancer STRAT4. Длительное хранение возможно при температуре -80 ºC. Рекомендуется не более 1 цикла замораживания-оттаивания. После оттаивания доведите температуру лизата FFPE до комнатной и перед использованием обработайте его на вихревой мешалке в течение 15 секунд.

12 Процедура

Важное замечание **Для применения в картридже Xpert Breast Cancer STRAT4 лизат должен быть приготовлен с применением лизирующего набора Xpert FFPE (каталожный номер GXFFPE-LYSIS-CE-10).**

Важное замечание **Тест следует начать не позднее чем через 30 минут после введения приготовленного образца в картридж.**

12.1 Приготовление лизата FFPE

Подготовьте лизат ФФПТ в соответствии с инструкциями по применению лизирующего набора ФФПТ.

12.2 Подготовка картриджа

1. Извлеките картридж из картонной упаковки.
2. Перед использованием лизата FFPE обработайте его на вихревой мешалке в течение 15 секунд.
3. Откройте крышку картриджа.
4. Пипеткой перенесите 520 мкл лизата FFPE в камеру для образца картриджа. (Примечание: возможно наличие небольшого количества осадка, который не влияет на функциональные параметры теста).

   Храните остаток лизата FFPE при 2–8 °C или ≤ –20 °C на случай необходимости повторения теста.

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



Рис. 1. Картридж Xpert Breast Cancer STRAT4 (вид сверху)

5. Закройте крышку картриджа. Убедитесь, что крышка надежно защелкнулась на месте.

12.3 Запуск теста

Важное замечание **Перед началом теста убедитесь, что файл с описанием теста (assay definition file, ADF) Xpert Breast Cancer STRAT4 импортирован в программное обеспечение.**

В данном разделе описаны требуемые по умолчанию действия для работы с прибором GeneXpert. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемого прибора.

Прим. Выполняемые действия могут быть другими, если системный администратор изменит установленную по умолчанию рабочую последовательность системы.

1. Включите прибор GeneXpert:
   - При использовании прибора GeneXpert Dx следует сначала включить прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx на рабочем столе Windows®.

     или
   - При использовании прибора GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически или после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows.
2. Войдите в программное обеспечение приборной системы GeneXpert, используя свое имя пользователя и пароль. В окне системы GeneXpert щелкните **Создать анализ (Create Test)** (GeneXpert Dx) или щелкните **Orders (Команды)** и **Order Test (Задать команду на проведение анализа)** (Infinity). Откроется окно «Создать анализ» («Create Test»).
3. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. Идентификационный номер образца связывается с результатами теста и указывается в окне «Просмотр результатов» (View Results) и во всех отчетах. Открывается диалоговое окно «Сканирование картриджа» (Scan Cartridge).
4. Выполните сканирование штрих-кода картриджа Xpert Breast Cancer STRAT4. Открывается диалоговое окно «Создание теста» (Create Test). На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN).
5. Щелкните **Start Test (Начать тест)** (GeneXpert Dx) или **Отправить** (Infinity). При необходимости введите пароль.
6. Для прибора GeneXpert Dx:
   a) Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
   b) Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.

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

c) Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Извлеките картридж.

d) Удаляйте в отходы использованные картриджи в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении. См. раздела 9.

или

При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

13 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов даны в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемого прибора.

1. Щелкните по **Просмотр результатов** значку, чтобы просмотреть результаты.
2. По завершении теста нажмите кнопку **Report (Отчет)** в окне «Просмотреть результаты» (View Results) для просмотра отчета и (или) генерирования отчета в формате PDF.

Прим. В случае использования программного обеспечения ONCore для создания отчета процедура создания отчета описана в руководстве по применению программного обеспечения GeneXpert ONCore Software на компакт-диске руководства пользователя ONCore. Инструкции по отчету ONCore на компакт-диске Xpert Breast Cancer STRAT4 содержат указания по интерпретации отчета ONCore теста Xpert Breast Cancer STRAT4.

14 Контроль качества

Каждый тест включает контроль референсного гена (*CYFIP1*) и контроль зонда (PCC).

- ***Контроль* CYFIP1**: Этот референсный ген служит для нормализации уровней экспрессии *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* и *MKi67*. Он также служит контролем достаточности образца (Sample Adequacy Control, SAC), обеспечивая достаточное количество РНК в образце. Для получения действительного результата теста требуется минимальный сигнал *CYFIP1*. Сигнал *CYFIP1* ниже минимального уровня или отрицательный указывает на недостаточность количества РНК в образце.
- ***Дополнительный* CYFIP1**: Это повтор контроля *CYFIP1*, используемый в алгоритме в случаях, когда значения дельты порогового цикла (dCt) PGR или *MKi67* ниже установленного порогового значения теста. Эти целевые последовательности требуют дополнительного минимального сигнала *CYFIP1* для обеспечения действительного результата теста.
- **Контроль зондов (PCC):** Перед запуском ПЦР приборная система GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.
- **Внешние контроли (не входят в комплект поставки):** Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных организаций.

15 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются системой приборов GeneXpert System автоматически на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета и четко отображаются во вкладке «Результаты анализов» (Test Results) окна «Просмотреть результаты» (View Results). Результаты анализа и результаты по анализируемым веществам также отображаются в отчете по анализам. Возможные результаты показаны в Табл. 1 и Табл. 2.

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

Табл. 1. Все возможные окончательные результаты теста Xpert Breast Cancer STRAT4

Отображаемый результат	CYFIP1	Дополнительный CYFIP1	CIC
ESR1 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (ESR1 POSITIVE)	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
ESR1 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (ESR1 NEGATIVE)	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
PGR ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (PGR POSITIVE)	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
PGR ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (PGR NEGATIVE)	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖ.	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
ERBB2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (ERBB2 POSITIVE)	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
ERBB2 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (ERBB2 NEGATIVE)	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
MKi67 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (MKi67 POSITIVE)	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
MKi67 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (MKi67 NEGATIVE)	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖ.	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
PGR НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (PGR INDETERMINATE)	ПРОЙДЕН (PASS)	ОТРИЦ.	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
MKi67 НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MKi67 INDETERMINATE)	ПРОЙДЕН (PASS)	ОТРИЦ.	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
ПОВТОРИТЕ АНАЛИЗ (REPEAT TEST)	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ	ОТРИЦ.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	ОТРИЦ.	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ или ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
ОШИБКА (ERROR)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)

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

Табл. 2. Репрезентативные результаты теста Xpert Breast Cancer STRAT4 и их интерпретация

Результат	Интерпретация
ESR1 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (ESR1 POSITIVE) См. Рис. 2.	• Повышенная транскрипция мРНК *ESR1* со значением дельты порогового цикла (dCt) выше установленного значения отсечки. • *CYFIP1* — ПРОЙДЕН (PASS); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1* с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
PGR ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (PGR POSITIVE) См. Рис. 2.	• Повышенная транскрипция мРНК *PGR* с дельтой порогового цикла (dCt) выше установленного значения отсечки. • *CYFIP1* — ПРОЙДЕН (PASS); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1* с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
ERBB2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (ERBB2 POSITIVE) См. Рис. 2.	• Обнаружена повышенная транскрипция мРНК *ERBB2* с дельтой порогового цикла (dCt) выше установленного значения отсечки. • *CYFIP1* — ПРОЙДЕН (PASS); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1* с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
MKi67 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (MKi67 POSITIVE) См. Рис. 2.	• Повышенная транскрипция мРНК *MKi67* с дельтой порогового цикла (dCt) выше установленного значения отсечки. • *CYFIP1* — ПРОЙДЕН (PASS); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1* с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
ESR1 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (ESR1 NEGATIVE) См. Рис. 3.	• Отсутствие повышения транскрипции мРНК *ESR1* с дельтой порогового цикла (dCt) ниже установленного значения отсечки. • *CYFIP1* — ПРОЙДЕН (PASS); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1* с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
PGR ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (PGR NEGATIVE) См. Рис. 3.	• Отсутствие повышения транскрипции мРНК *PGR* с дельтой порогового цикла (dCt) ниже установленного значения отсечки. • *CYFIP1* — ПРОЙДЕН (PASS); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1* с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога. • *CYFIP1* дополнительный— ПОЛОЖ.; *CYFIP1* имеет пороговый цикл (Ct) в пределах действительного диапазона и конечную точку выше установленного порога. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.

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

Результат	Интерпретация
ERBB2 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (ERBB2 NEGATIVE) См. Рис. 3.	• Отсутствие повышения транскрипции мРНК *ERBB2* с дельтой порогового цикла (dCt) ниже установленного значения отсечки. • *CYFIP1* — ПРОЙДЕН (PASS); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1* с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
MKi67 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (MKi67 NEGATIVE) См. Рис. 3.	• Отсутствие повышения транскрипции мРНК *MKi67* с дельтой порогового цикла (dCt) ниже установленного значения отсечки. • *CYFIP1* — ПРОЙДЕН (PASS); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1* с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога. • *CYFIP1* дополнительный— ПОЛОЖ.; *CYFIP1* имеет пороговый цикл (Ct) в пределах действительного диапазона и конечную точку выше установленного порога. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
PGR неопределенный (PGR Indeterminate) См. Рис. 4.	• Невозможно определить уровень экспрессии мРНК *PGR* из-за недостаточного количества материала в образце. Повторите анализ с более концентрированным лизатом. • *CYFIP1* — ПРОЙДЕН (PASS); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1* с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога. • *CYFIP1* дополнительный— ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ; *CYFIP1* имеет пороговый цикл (Ct) за пределами действительного диапазона или конечную точку ниже установленного порога, необходимого для определения статуса PGR. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
MKi67 неопределенный (MKi67 Indeterminate) См. Рис. 4.	• Невозможно определить уровень экспрессии мРНК *MKi67* из-за недостаточного количества материала в образце. Повторите анализ с более концентрированным лизатом. • CYFIP1 — ПРОЙДЕН (PASS); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1* с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога. • CYFIP1 дополнительный— ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ; *CYFIP1* имеет пороговый цикл (Ct) за пределами действительного диапазона или конечную точку ниже установленного порога, необходимого для определения статуса MKi67. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.

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

Результат	Интерпретация
ПОВТОРИТЕ АНАЛИЗ (REPEAT TEST) См. Рис. 5.	• Невозможно определить уровни экспрессии мРНК *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67*. Повторите анализ с применением аликвоты сохраненного лизата образца FFPE. • *CYFIP1* — ПРОЙДЕН (PASS); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1* с пороговым циклом Ct в пределах действительного диапазона и с конечной точкой выше установленного порога. • *CYFIP1* дополнительный— ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ/ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (POS/NEG); обнаружена транскрипция мРНК *CYFIP1*. Этот транскрипт может иметь пороговый цикл (Ct) в пределах или за пределами действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. • CIC — ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ; внутренний контроль имеет пороговый цикл за пределами действительного диапазона. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	• НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) — невозможно определить уровень экспрессии мРНК *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67* из-за недостаточного количества материала в образце. Повторите анализ с более концентрированным лизатом. • *CYFIP1* — НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); *CYFIP1* имеет пороговый цикл (Ct) за пределами действительного диапазона или конечную точку ниже установленного порога. • *CYFIP1* дополнительный — ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ; *CYFIP1* имеет пороговый цикл (Ct) за пределами действительного диапазона или конечную точку ниже установленного порога. • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
ОШИБКА (ERROR)	• Невозможно определить уровни экспрессии мРНК *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67*. Повторите анализ с применением аликвоты сохраненного лизата образца FFPE. • *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67* – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • *CYFIP1/CYFIP1* дополнительный — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов — ПРОЙДЕН*/НЕ ПРОЙДЕН; все или одна из процедур контроля зондов не пройдены. * Если контроль зондов пройден, ошибка вызвана выходом предельного максимального давления за границы приемлемого диапазона, ошибкой формы кривой или отказом компонента системы.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	• Невозможно определить уровни экспрессии мРНК *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67*. Для получения результата теста было собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если оператор прервал текущий процесс теста. Повторите анализ с применением сохраненного лизата образца FFPE. • *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67* – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • *CYFIP1/CYFIP1* дополнительный — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов — неприменимо [NA (not applicable)]

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

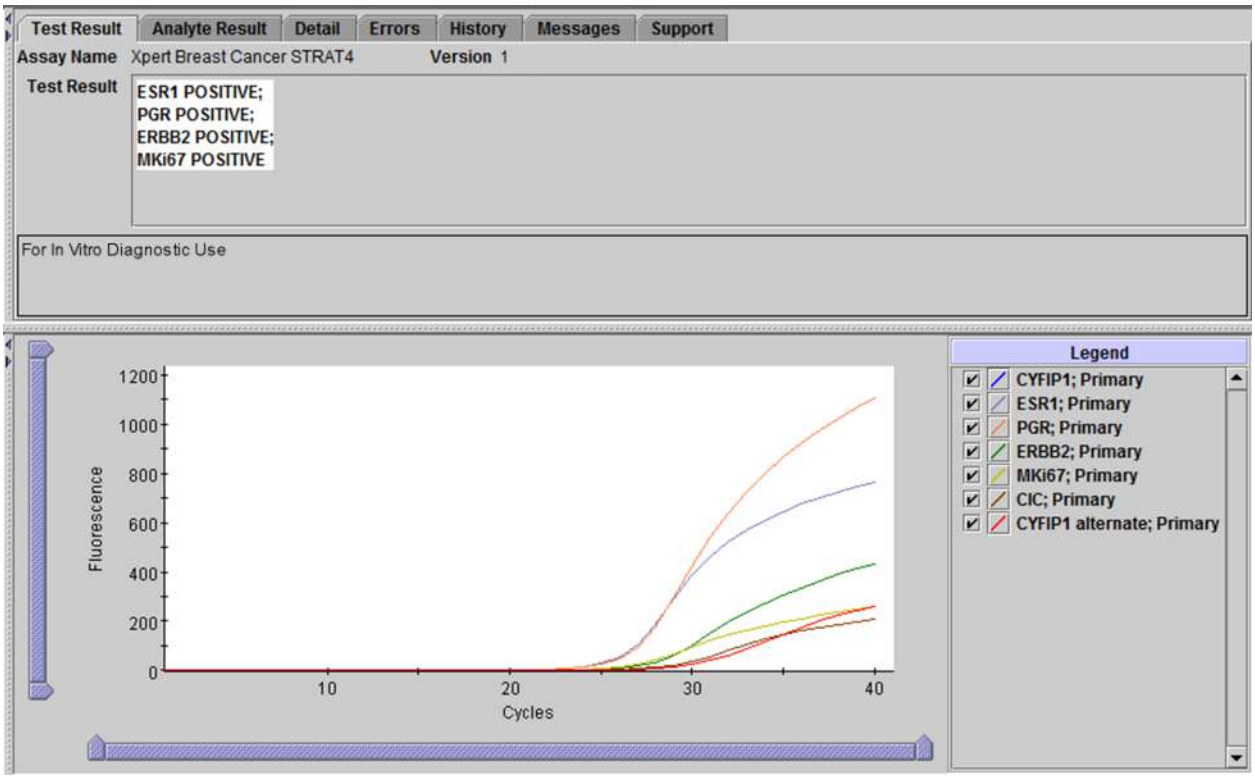


Рис. 2. Окно «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POSITIVE)

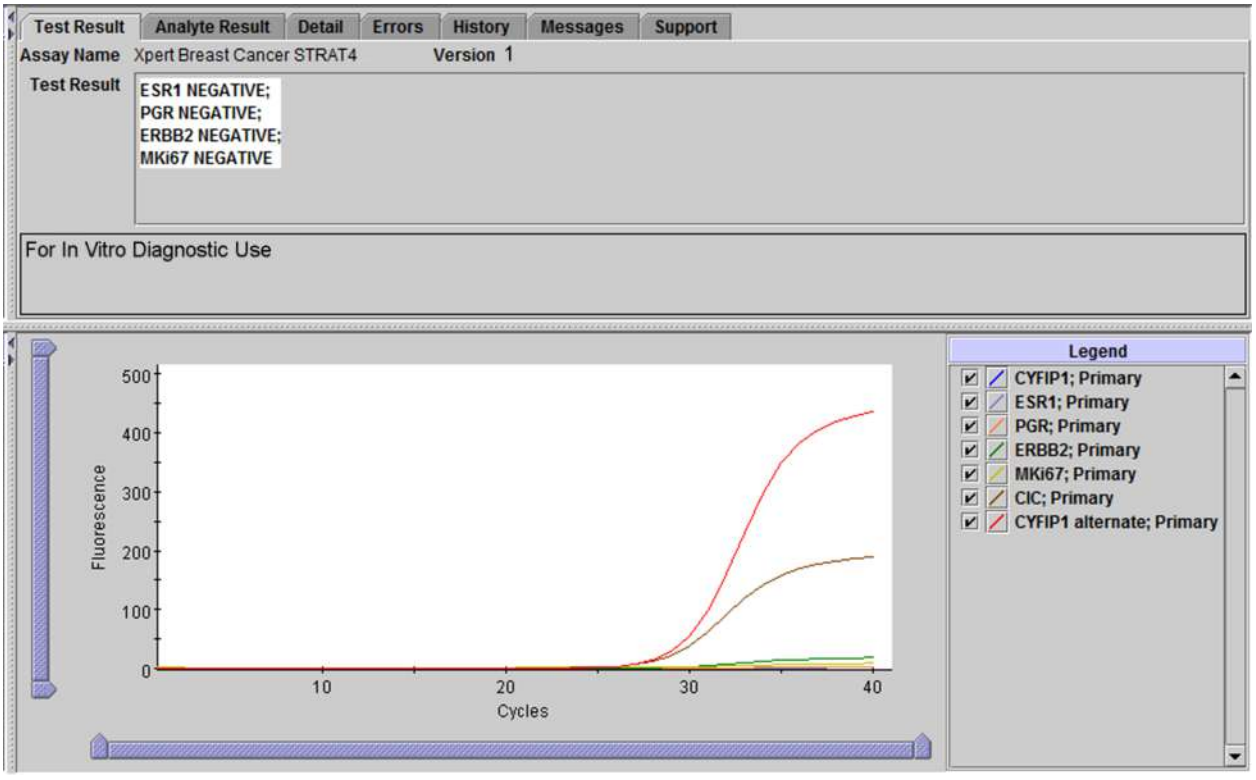


Рис. 3. Окно «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIVE)

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

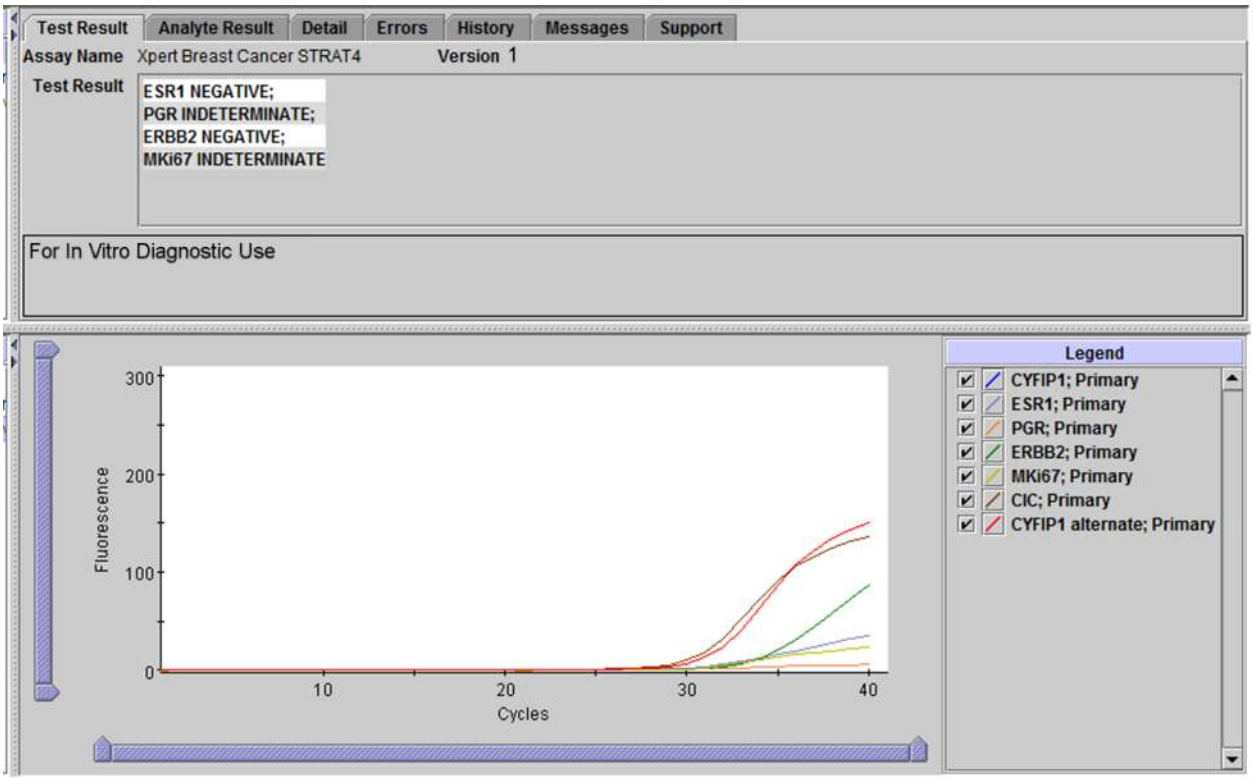


Рис. 4. Окно «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx: PGR/MKi67 НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (PGR/MKi67 INDETERMINATE)

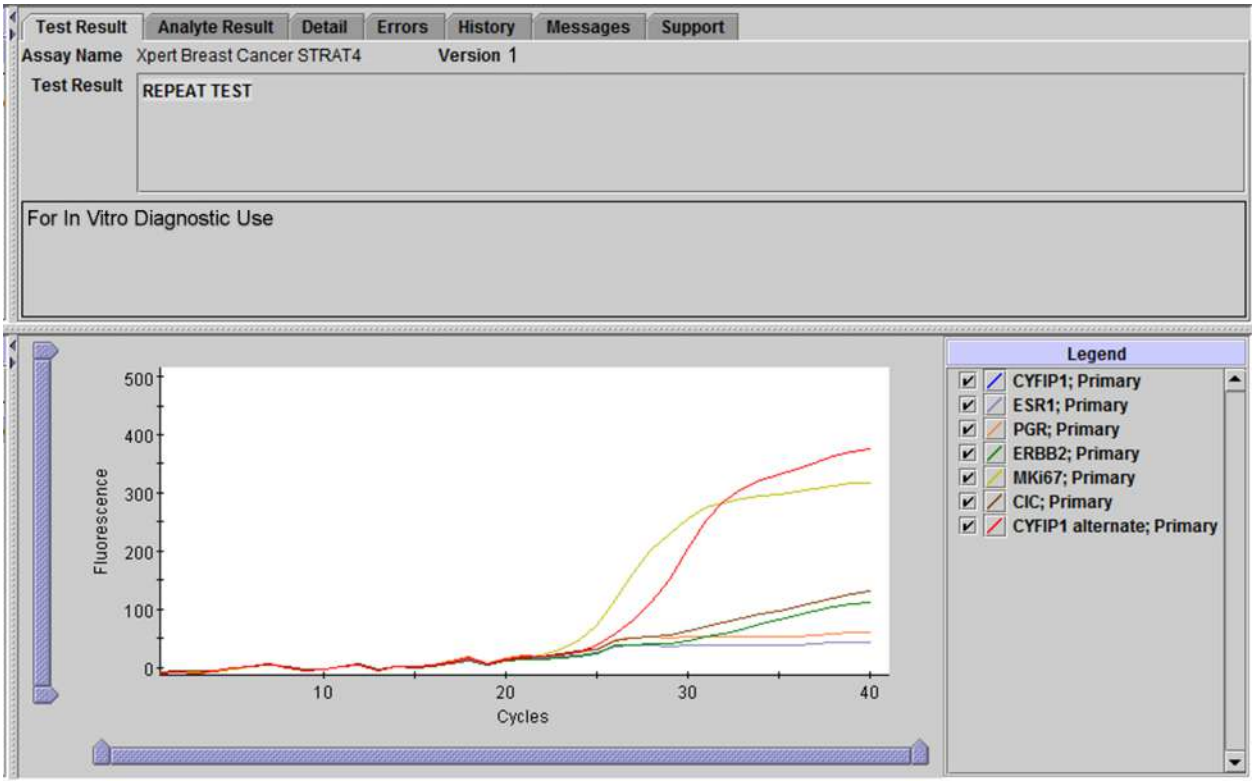


Рис. 5. Окно «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx: ПОВТОРИТЕ АНАЛИЗ (REPEAT TEST)

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

16 Причины повторного выполнения теста

Повторите анализ с новым картриджем (не используйте картридж повторно).

- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** означает, что не пройден внутренний контроль. Образец не был обработан надлежащим образом. В этом случае повторите анализ с применением новой аликвоты 520 мкл того же лизата FFPE.
- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** означает, что не пройден контроль референсного образца. Образец не был обработан надлежащим образом, имело место ингибирование ПЦР или качество РНК в исследованной опухоли не соответствовало требованиям. В этом случае повторите тест с более концентрированным лизатом ФФПТ в соответствии с указаниями инструкции лизирующего набора ФФПТ.
- Результат **ОШИБКА** означает, что не пройден контроль РСС и анализ был прерван по следующим возможным причинам: ненадлежащим образом была заполнена реакционная пробирка, выявлено нарушение целостности зонда, превышено максимально допустимое давление или обнаружена ошибка позиционирования клапана. В этом случае повторите анализ с применением новой аликвоты 520 мкл того же лизата FFPE.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии. В этом случае повторите анализ с применением новой аликвоты 520 мкл того же лизата FFPE.
- Если внешний контроль качества не выполнен ожидаемым образом, повторите анализ с внешним контролем и (или) обратитесь за помощью в компанию Cepheid.

17 Ограничения

- Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста. Результаты теста Xpert Breast Cancer STRAT4 следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.
- Функциональные характеристики теста Xpert Breast Cancer STRAT4 валидированы с применением процедур, указанных в этой инструкции и с образцами ФФПТ, давность которых составляла от пяти до десяти лет.
- Функциональные характеристики теста Xpert Breast Cancer STRAT4 валидированы только с применением процедур, указанных в этой инструкции.
- Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, ненадлежащим обращением с образцом и его хранением, либо с перемешиванием образцов. Чтобы избежать получения ошибочных результатов необходимо тщательно соблюдать данные инструкции.
- Функциональные характеристики не определялись для пациентов в возрасте до 25 лет.
- Мутации или полиморфизм в участках связывания праймеров или зондов могут привести к возникновению ошибочных, но правдоподобных результатов определения *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* и *MKi67*.

18 Функциональные характеристики

18.1 Клинические функциональные характеристики

Функциональные характеристики теста Xpert Breast Cancer STRAT4 были оценены в сравнении с результатами ИГХ тестов на ER, PR, HER2 и Ki67 и с флуоресцентной *in situ* гибридизацией (FISH) для амплификации гена HER2 в центрах США и ЕС. Первоначально в это исследование было включено всего 211 обезличенных оставшихся образцов ФФПТ первичных инвазивных опухолей пациентов с диагностированным раком молочной железы из США и ЕС. 10 образцов были исключены из-за того, что для тестирования в наличии было недостаточно материала опухоли, и один образец был исключен из-за отзыва согласия. Таким образом, для включения в анализ данных были доступны 200 образцов. Из каждого образца FFPE были приготовлены несколько слайдов для анализа Xpert; методом ИГХ на ER, PR, HER2 и Ki67, а также для обнаружения амплификации гена HER2 методом FISH.

В целом анализ Xpert Breast Cancer STRAT4 дал действительные результаты при первой попытке в 99,5 % (199/200) исследованных образцов. Один образец, в котором был первоначально получен непригодный для определения результат (**ОШИБКА (ERROR)**, **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**), дал результат при однократном повторном анализе. В целом доля успешных попыток составила 100.0 % (200/200).

Из 200 образцов с действительными результатами теста Xpert положительные или отрицательные результаты при выявлении ESR1 и ERBB2 были действительными в 100 % случаев (200/200). Действительные положительные или отрицательные результаты тестов на PGR и MKi67 были получены соответственно в 98,5 % (197/200) и 97,0 %

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

(194/200) случаев. Семь образцов с неопределенными результатами теста Xpert на PGR и (или) MKi67 были исследованы повторно с применением концентрированного лизата FFPE. Первоначальные (при первой попытке) и повторные результаты тестов показаны в Табл. 3.

В объединенном массиве данных, включающем результаты повторных тестов, Xpert Breast Cancer STRAT4 показал процент совпадения положительных результатов (Positive Percent Agreement, PPA) 97,2 %, процент совпадения отрицательных результатов (Negative Percent Agreement, NPA) 95,0 % и общий процент совпадения результатов (Overall Percent Agreement, OPA) 97,0 % при выявлении ESR1 по сравнению с ИГХ;[18]PPA 88,4 %, NPA 90,7 % и OPA 88,9 % при выявлении PGR по сравнению с ИГХ;[18]PPA 100,0 %, NPA 92,4 % и OPA 93,3 % при выявлении ERBB2 по сравнению с ИГХ;[19] и PPA 100 %, NPA 92,0 % и OPA 93,3 % при выявлении ERBB2 по сравнению с HER2 FISH.[19] При выявлении MKi67: PPA 88,8 %, NPA 100 % и OPA 90,7 % при установке порога ИГХ >20 % для положительных результатов и <10 % для отрицательных. Образцы с промежуточными значениями ИГХ MKi67 (порог 10–20 % включительно) были исключены из анализа. Общие показатели PPA, NPA и OPA для каждой целевой последовательности представлены в Табл. 3.

Табл. 3. Клинические функциональные характеристики

Сравнение	Массив данных[a]	Всего (n)[b]	PPA	95% ДИ	NPA	95% ДИ	OPA	95% ДИ
ESR1/ER Xpert по сравнению с ИГХ	Первоначальный	199	97,2 % (174/179)	93,6–98,8	100 % (20/20)	83,9–100	97,5 % (194/199)	94,3–98,9
	Повторный	199	97,2 % (174/179)	93,6–98,8	95,0 % (19/20)	76,4–99,1	97,0 % (193/199)	93,6–98,6
PGR/PR Xpert по сравнению с ИГХ	Первоначальный	196	89,0 % (137/154)	83,0–93,0	92,9 % (39/42)	81,0–97,5	89,8 % (176/196)	84,8–93,3
	Повторный	198	88,4 % (137/155)	82,4–92,5	90,7 % (39/43)	78,4–96,3	88,9 % (176/198)	83,8–92,5
ERBB2/HER2 Xpert по сравнению с ИГХ	Первоначальный	180	100 % (22/22)	85,1–100	92,4 % (146/158)	87,2–95,6	93,3 % (168/180)	88,7–96,1
	Повторный	180	100 % (22/22)	85,1–100	92,4 % (146/158)	87,2–95,6	93,3 % (168/180)	88,7–96,1
ERBB2/HER2 Xpert по сравнению с FISH	Первоначальный	178	100 % (28/28)	87,9–100	92,0 % (138/150)	86,5–95,4	93,3 % (166/178)	88,6–96,1
	Повторный	178	100 % (28/28)	87,9–100	92,0 % (138/150)	86,5–95,4	93,3 % (166/178)	88,6–96,1
ERBB2/HER2 Xpert по сравнению с ИГХ + FISH	Первоначальный	197	100 % (27/27)	87,5–100	91,2 % (155/170)	86,0–94,6	92,4 % (182/197)	87,8–95,3
	Повторный	197	100 % (27/27)	87,5–100	91,2 % (155/170)	86,0–94,6	92,4 % (182/197)	87,8–95,3
MKi67/Ki67 Xpert по сравнению с ИГХ	Первоначальный	148	88,7 % (110/124)	81,9–93,2	100 % (24/24)	86,2–100	90,5 % (134/148)	84,7–94,3
	Повторный	151	88,8 % (111/125)	82,1–93,2	100 % (26/26)	87,1–100	90,7 % (137/151)	85,0–94,4

[a] Первоначальный = однократный концентрат лизата в соответствии с указаниями инструкции; повторный = результат теста с лизатом в четырехкратной концентрации, если первоначальный образец (однократный концентрат лизата) дал неопределенный результат в отношении PGR и (или) MKi67.

[b] Образцы с непригодными для определения или неопределенными результатами теста Xpert, образцы с сомнительными или неопределенными результатами ИГХ, образцы с непройденными тестами ИГХ и FISH были исключены.

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

19 Аналитические функциональные характеристики

19.1 Аналитическая чувствительность или минимальный вход

Минимальный вход был определен путем оценки максимума Ct CYFIP1 (референсного гена), который точно определяет вход образца для надежного протекания теста. Этот вход образца обеспечивает получение действительных результатов при анализе большинства клинических образцов FFPE. Образцы со значением Ct CYFIP1 выше разрешенного дадут результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID).**

Аналитическую чувствительность или минимальный вход Xpert Breast Cancer STRAT4, определенный как максимум Ct CYFIP1, при котором тест дает ≥ 95 % действительных результатов, определяли путем разведения лизатов клинических образцов формалин-фиксированных парафинизированных тканей (ФФПТ) для изменения Ct CYFIP1. Для оценки чувствительности Ct CYFIP1 готовили серию разведений лизата клинического образца FFPE и выполняли анализ в N=20 повторах на каждый уровень разведения на протяжении 3 дней до получения ≤ 95 % действительных результатов. К числу уровней разведения относились один образец при ожидаемом значении минимального входа теста, два уровня ниже и два уровня выше этого уровня. Исследование было выполнено на двух партиях картриджей Xpert Breast Cancer STRAT4.

Перед началом исследования определяли предел анализа холостого образца в N=60 повторах в двух независимых партиях картриджей Xpert Breast Cancer STRAT4. Для определения предела холостого образца использовался холостой срез парафина (без образца ткани), и все тесты имели ожидаемый результат НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (**НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID).**). Серийные разведения полученного в клинике образца ткани ФФПТ в соотношении 1/1000 давали 20/20 действительных значений Ct CYFIP1 со средним значением Ct = 33,4 и CO 0,6 в партии 1 теста Xpert Breast Cancer STRAT4 и средним значением Ct = 33,6 и CO 0,5 в партии 2. Дальнейшие разведения с более поздними значениями Ct CYFIP1 не давали требуемый в данном исследовании уровень ≥ 95 % действительных результатов. В Табл. 4 дана сводка значений числа действительных циклов теста для каждого уровня серийного разведения введенного образца как относительное разведение или среднее значение Ct CYFIP1. Определение аналитической чувствительности с двумя партиями картриджей теста Xpert Breast Cancer STRAT4 выявило минимальное требуемое значение входа Ct CYFIP1 = 33,4. Это значение с учетом вариабельности теста позволяет установить для теста Xpert Breast Cancer STRAT4 предельное значение Ct CYFIP1 = 35.

Табл. 4. Минимальный вход в тест Breast Cancer STRAT4

Партия набора	Вход образца (относительное разведение)	Среднее значение Ct CYFIP1	CO	К-во действительных циклов (Ct ≤ 35)
00801 (партия 1)	1/20	27,6	0,4	20/20
	1/100	29,8	0,3	20/20
	1/1000	33,4	0,6	20/20
	1/2000	34,2	0,5	9/20
	1/4000	34,5	0,5	2/20
	NTC	неприменимо	неприменимо	0/20
00903 (партия 2)	1/20	27,8	0,3	20/20
	1/100	30,0	0,3	20/20
	1/1000	33,6	0,5	20/20
	1/2000	34,2	0,4	9/20
	1/4000	34,6	0,0	1/20
	NTC	неприменимо	неприменимо	0/20

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

19.2 Исследование факторов, влияющих на анализ

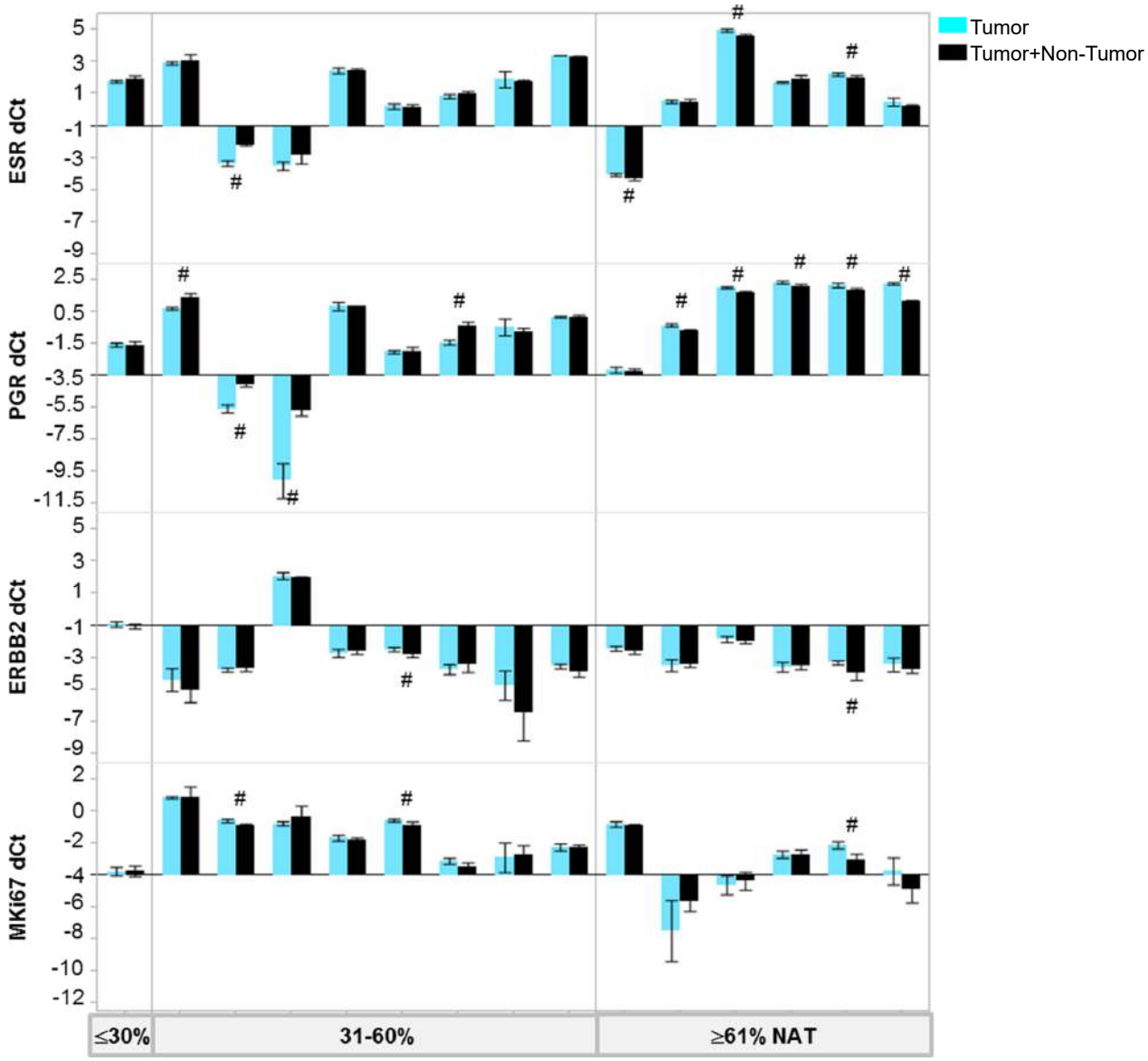
Прилежащая здоровая или неопухолевая ткань

Здоровые (неопухолевые) прилежащие ткани (ЗПТ) обычно присутствуют в образцах тканей рака молочной железы в качестве примесей, влияющих на детекцию конкретных целевых последовательностей. Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 может потребовать применения среза ткани ФФПТ, прошедшего патогистологическую проверку и подвергнутого макроскопическому иссечению для минимизации возможного влияния неопухолевых примесей, если эти процедуры необходимы по заключению патогистолога. Для оценки влияния прилежащих здоровых (неопухолевых) тканей был выполнен анализ пятнадцати (15) блоков ткани ФФПТ с инвазивной карциномой молочной железы, содержащих 21–98 % ЗПТ, в тесте Xpert Breast Cancer STRAT4 с предшествующим макроскопическим иссечением и без него. Тесты Xpert Breast Cancer STRAT4 были выполнены в N=4 повторах того же лизата для каждого условия. Оценку результатов определения dCt ESR1, PGR, ERBB2 и MKi67 для каждого образца ткани с макроскопическим иссечением (синие столбцы диаграммы) и без макроскопического иссечения (черные столбцы диаграммы) сначала выполняли методом однофакторного дисперсионного анализа с целью выявления статистического влияния ЗПТ. Клинически значимое влияние ЗПТ было признано существующим, если значение ddCt (дельта-дельта Ct) между прошедшими и не прошедшими макроскопическое иссечение образцами составляло >1,0 и было обнаружено изменение результата теста. Результаты этого исследования обобщены на Рис. 6.

Значения dCt для ESR1, PGR, ERBB2 и MKi67 всех 15 образцов группировали на основании % ЗПТ (≤30 %, 31–60 % или ≥61 %). Диаграммы с синими и черными вертикальными столбцами с СО представляют средние значения dCt целевых последовательностей из N=4 повторов срезов образцов обработанных методом FFPE блоков инвазивного рака молочной железы, подвергнутых и не подвергнутых макроскопическому иссечению. Во всех 15 блоках ФФПТ (N=1 менее 30 % ЗПТ, N=8 с 31–60 % ЗПТ, N=6 более 60 % ЗПТ) выявлено либо отсутствие статистически достоверного влияния прилегающей здоровой (неопухолевой) ткани в однофакторном дисперсионном анализе при уровне достоверности p ≥0,05, либо отсутствие клинического значения (отмечено как #), если вариабельность значений дельта Ct каждой целевой последовательности между образцами, подвергнутыми и не подвергнутыми макроскопическому иссечению, была ≤1,0 или если результат (положительный или отрицательный) теста на целевую последовательность оставался неизменным.

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

Рис. 6. Влияние прилежащей здоровой (неопухолевой) ткани на dCt целевых последовательностей в Xpert Breast Cancer STRAT4



ПКИС, некротизированные ткани и кровоизлияния

Для оценки влияния протоковой карциномы in situ (ПКИС), некротизированных тканей и кровоизлияний были исследованы в общей сложности 9 образцов ФФПТ рака молочной железы (3 блока ФФПТ опухоли молочной железы с 3–61 % ПКИС, 3 блока ФФПТ опухоли молочной железы с 10–65 % некротизированных тканей и 3 блока ФФПТ опухоли молочной железы с 15–41 % тканей с кровоизлияниями) в тесте Xpert Breast Cancer STRAT4 с предшествующим макроскопическим иссечением и без него. Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 был выполнен в N=4 повторах того же лизата для каждого условия. Все условия теста не имели либо статистического, либо клинического влияния на результаты теста Xpert Breast Cancer STRAT4 при разных уровнях присутствия ПКИС, некроза и кровоизлияний (графические данные не представлены).

Геномная ДНК человека (гчДНК)

Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 применяет высокочувствительные специфические праймеры и зонды для эффективной гибридизации с целевыми матрицами РНК ESR1, PGR, ERBB2 и MKi67 из пула геномных нуклеиновых кислот (геномная ДНК человека = гчДНК). Для оценки влияния гчДНК на тест Xpert Breast Cancer STRAT4 10 блоков ФФПТ опухоли молочной железы с разным содержанием клеток инвазивной протоковой карциномы были подвергнуты макроскопическому иссечению и исследованы с добавлением и без добавления 25 нг

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

гчДНК к лизатам образцов ФФПТ в тесте Xpert Breast Cancer STRAT4 с применением N=4 повторов одного и того же лизата для каждого условия. Все условия теста не имели либо статистического, либо клинического влияния на воздействие гчДНК (графические данные не представлены).

19.3 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Исследование проводилось с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет минимизировать контаминацию из высокоположительных образцов проб в последующие отрицательные образцы, исследуемые в том же модуле GeneXpert. Суть данного исследования состояла в том, что после анализа образца, высокоположительного в отношении ESR1/PGR/ERBB2/MKi67, в том же модуле GeneXpert обрабатывали отрицательный образец. В качестве отрицательного образца использовали транскрибированную *in vitro* (IVT) РНК, содержащую транскрпит CYFIP1 в количестве 5 x 10^4 копий для обеспечения присутствия последовательности референсного гена. В качестве высокоположительного образца использовали IVT РНК, содержащую транскрпит CYFIP1 в количестве 5 x 10^5 копий и IVT РНК, содержащую транскрипты ESR1, PGR, ERBB2 и MKi67 в количестве 5 x 10^6 копий, приготовленную как лизат FFPE. Схему анализа повторяли 41 раз в одном модуле GeneXpert с применением 20 высокоположительных и 21 отрицательного образца. Все 20 высокоположительных образцов были правильно определены как ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE), и все из 21 отрицательного образца были правильно определены как ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE).

19.4 Воспроизводимость и прецизионность теста

Воспроизводимость теста Xpert Breast Cancer STRAT4 оценивали с использованием панели из пяти лизатов образцов.

Три компонента панели готовили добавлением *in vitro* транскрипта (IVT) РНК к буферу лизиса FFPE с добавлением ~2dCt пороговых по dCt ESR1 (1-я IVT РНК), PGR (2-я IVT РНК) и ERBB2 (3-я IVT РНК), имеющих значения Ct CYFIP1 ~2–3 Ct от минимального уровня входа в тест.

Два компонента панели (4-й клинический образец FFPE и 5-й клинический образец FFPE) были созданы из объединенного клинического образца FFPE в буфере лизиса FFPE с целью создания значений Ct CYFIP1, близких к минимальному входу в тест, и для получения пороговых значений dCt всех целевых последовательностей по всему регистрируемому диапазону и, по мере возможности, вблизи порогов dCt теста.

Два оператора в каждом из трех исследовательских центров тестировали по две панели в день в течение шести дней (5 образцов x 6 дней x 2 оператора x 2 повтора x 3 центра). Были исследованы в общей сложности 72 повтора каждого образца. В каждом из 3 центров использовали три партии картриджей теста Xpert Breast Cancer STRAT4. Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 выполняли согласно процедуре, описанной в данной инструкции по применению.

Воспроизводимость теста Xpert Breast Cancer STRAT4 оценивали по dCt для каждой из четырех целевых последовательностей каждой панели. Средние значения, стандартное отклонение (СО) и коэффициент вариации (КВ) между центрами, партиями, днями и операторами, а также в пределах анализа для каждого компонента панели представлены в Табл. 5.

Табл. 5. Сводные данные по воспроизводимости

Образец	Канал теста (анализируемое вещество)	К-во[a]	Средн. dCt	Между центрами		Между партиями		Между днями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
				Вар	КВ (%)	Вар	КВ (%)	Вар	КВ (%)	Вар	КВ (%)	Вар	КВ (%)	Вар	КВ (%)
1-IVT РНК	ESR1	72	0,20	0,00	0,00	0,03	29,30	0,00	0,00	0,00	1,80	0,07	68,90	0,11	0,33
	PGR	72	-0,03	0,00	0,00	0,01	14,70	0,00	2,30	0,00	0,00	0,06	83,00	0,07	0,26
	ERBB2	72	-2,42	0,00	0,00	0,04	27,90	0,02	11,40	0,00	2,60	0,08	58,10	0,13	0,36
	MKi67	70	-2,55	0,00	0,00	0,32	62,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	37,90	0,52	0,72
2-IVT РНК	ESR1	72	-1,03	0,00	1,60	0,01	9,20	0,01	5,50	0,00	0,00	0,10	83,70	0,12	0,35
	PGR	72	-1,26	0,00	0,00	0,01	12,20	0,00	0,00	0,01	10,70	0,04	77,10	0,05	0,23
	ERBB2	72	-3,49	0,01	4,80	0,03	31,60	0,00	0,00	0,00	0,40	0,07	63,20	0,11	0,33
	MKi67	72	-3,53	0,00	0,00	0,08	49,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	51,00	0,16	0,40
3-IVT РНК	ESR1	72	3,64	0,00	0,00	0,01	8,40	0,01	16,50	0,00	0,00	0,06	75,10	0,08	0,29

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

Образец	Канал теста (анализируемое вещество)	К-во[a]	Средн. dCt	Между центрами		Между партиями		Между днями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
				Вар	КВ (%)	Вар	КВ (%)	Вар	КВ (%)	Вар	КВ (%)	Вар	КВ (%)	Вар	КВ (%)
	PGR	72	3,34	0,00	3,40	0,00	0,00	0,01	9,70	0,00	5,40	0,05	81,50	0,06	0,25
	ERBB2	72	0,91	0,02	20,60	0,01	10,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	69,10	0,08	0,28
	MKi67	72	1,14	0,00	0,00	0,02	15,40	0,02	18,00	0,00	0,00	0,07	66,60	0,10	0,31
4-Клинический образец ФФПТ	ESR1	72	-0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,40	0,00	15,90	0,02	69,70	0,03	0,17
	PGR	72	-1,99	0,00	6,30	0,01	19,70	0,00	2,50	0,00	0,00	0,02	71,60	0,03	0,18
	ERBB2	72	-2,39	0,02	31,30	0,00	2,20	0,00	0,00	0,00	3,70	0,05	62,80	0,07	0,27
	MKi67	72	-0,93	0,00	0,00	0,02	36,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	63,50	0,04	0,21
5-Клинический образец ФФПТ	ESR1	72	-2,83	0,00	0,00	0,05	13,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	86,30	0,39	0,63
	PGR	72	-5,66	0,00	0,00	0,02	3,60	0,03	4,40	0,00	0,00	0,56	92,00	0,60	0,78
	ERBB2	72	1,93	0,00	2,90	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	94,20	0,03	0,17
	MKi67	72	-1,57	0,00	1,70	0,01	17,10	0,01	9,00	0,00	11.10	0,05	61,10	0,09	0,29

[a] Результаты с действительными значениями дельта Ct из 72

20 Литература

1. American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2015.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp.
3. American Cancer Society, Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, Atlanta, GA: American Cancer Society, 2013.
4. Rose C, Thorpe SM, Lober J, Deenfeldt J, Palshof T, Mouridsen HT. Therapeutic effect of tamoxifen related to estrogen receptor level. Recent Results Cancer Res 1980: 71:134-41.
5. Stierer M, Rosen H, Weber R, Hanak H, Spona J, Tuchler H. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. Ann Surg 1993; 218:13-21.
6. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. J Clin Oncol 1991;9:1283-1297.
7. Fisher KB, Redmond KC, Brown A, Wickerham DL, Wolmark N, Allegra J, Escher G, Lippman M, Savlov E, Wittliff J. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. J Clin Oncol 1983:1:227-241.
8. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression; comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. J Clin Oncol 2002:20:3095-3105.
9. Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, Konstantoudakis K, Stamatakos M. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. Oncology. 2013;84:219-225.
10. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. BMC Cancer. 2011 Nov 14; 11:486. doi: 10.1186/1471-2407-11-486.
11. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. Breast. 2008 Aug;17(4):323-34.
12. de Matos LL, Trufelli DC, Luongo de Matos MG, da Silva Pinhal MA. Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. Biomarker Insights 2010:5, 9-20
13. Roepman P, Horlings HM, Krijgsman O, Kok M, Bueno-de-Mesquita JM, Bender R, Linn SC, Glas AM, van de Vijver MJ. Microarray-Based Determination of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Status in Breast Cancer Clin Cancer Res 2009; 15(22) 7003-11.
14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Bayde S, Fitsgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Magnu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams

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

RB, Wittliff JL, Wolff AC, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134:907-922.

15. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2013; 31(31): 3997-4013.
16. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
17. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
18. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC., American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2010 (134).
19. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2014 (138), 241-256.

21 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

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

США

Телефон: + 1 888 838 3222
Электронный адрес: techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319
Электронный адрес: support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической поддержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Условные обозначения

Символ	Значение
REF	Номер по каталогу
IVD	*in vitro*
CE	Маркировка CE – Европейское соответствие
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
2	Не использовать повторно
LOT	Код партии
	См. инструкцию по применению
	Предупреждение
	Производитель
	Страна производства
Σ	Содержит достаточное количество для *n* тестов
CONTROL	Контроль
	Срок годности
°C	Температурные ограничения
	Биологические риски

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

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
США
Тел.: +1 408 541 4191
Факс: +1 408 541 4192
www.cepheid.com

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция
Тел.: +33 563 825 300
Факс: +33 563 825 301
Электронный адрес: support@cepheideurope.com

24 История изменений

Описание изменений: С версии 301-4981 ред. C. до ред. D.

Цель: соответствовать требованиям Регламента (ЕС) 2017/746

Редакция	Описание изменения
Во всем документе	Употребление слова «assay» в качестве названия торговой марки заменено на «тест (assay)».
Раздел 24	Добавлен раздел истории изменений.

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

GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Тест Xpert® Carba-R

REF **GXCARBARP-CE-10**

GXCARBARP-CE-120

Cepheid®

Медицинское устройство для диагностики *in vitro*

IVD CE

301-9242-RU, Ред. C июнь 2020 г.

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

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid.
Remel™ is a trademark of Remel.
BBL™ and Sensi-Disc™ are trademarks of Becton Dickinson.
Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © Cepheid 2020 г. All rights reserved.

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid.
Remel™ является товарным знаком компании Remel.
BBL™ и Sensi-Disc™ являются товарными знаками компании Becton Dickinson.
Windows® является товарным знаком корпорации Microsoft Corporation.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМ ВКЛАДЫШЕМ-ИНСТРУКЦИЕЙ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

Copyright © Cepheid 2020 г. Все права защищены.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Phone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France
Phone: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301

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

Тест Xpert® Carba-R

Применение только для диагностических тестов *in vitro*

1 Фирменное название

Тест Xpert® Carba-R

2 Общепринятое название

Тест Xpert Carba-R

3 Назначение устройства

Тест Xpert Carba-R, выполняемый на системе Система GeneXpert®, представляет собой качественный диагностический тест *in vitro* для обнаружения и дифференциации нуклеотидных последовательностей генов bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{OXA-48} и bla_{IMP}, связанных с нечувствительностью к карбапенемам. В данном тесте используется автоматизированная технология полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Тест Xpert Carba-R предназначен для содействия инфекционному контролю путем обнаружения колонизации бактериями, нечувствительными к карбапенемам, у пациентов, находящихся в медицинских учреждениях. Отрицательный результат теста Xpert Carba-R не исключает наличия устойчивости вследствие других механизмов.

Тест Xpert Carba-R предназначен для исследования следующих типов образцов:

Чистые колонии

Тест выполняется на нечувствительных к карбапенемам колониях *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* или *Pseudomonas aeruginosa*, выращенных на кровяном агаре или агаре МакКонки. При использовании чистых колоний результаты теста Xpert Carba-R следует оценивать в сочетании с результатами других лабораторных тестов, включая исследование фенотипической чувствительности к антибактериальным препаратам.

Идентификация гена bla_{IMP}, bla_{NDM} или bla_{VIM} металло-беталактамаз (то есть генов, кодирующих металло-беталактамазы IMP, NDM и VIM, соответственно) может использоваться в качестве вспомогательного средства при выборе способов лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.

Образцы, полученные путем ректального и перириктального соскоба

Для тестирования используют образцы, полученные путем ректального или перириктального соскоба от пациентов, которые подвержены риску колонизации кишечника бактериями, нечувствительными к карбапенемам. Одновременно необходимо выполнить посев материала с целью выделения микроорганизмов для эпидемиологического типирования, определения чувствительности к антибактериальным препаратам и дальнейшей подтверждающей идентификации бактерий.

Исследование ректальных или перириктальных образцов при помощи теста Xpert Carba-R не предназначено для выбора лечения или контроля над ходом лечения инфекций, вызванных бактериями, нечувствительными к карбапенемам, или для диагностики таких инфекций.

4 Краткие сведения и разъяснения

Повсеместное распространение видов бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter*, продуцирующих карбапенемазы (т.е. микроорганизмов, нечувствительных к карбапенемам [carbapenem non-susceptible organisms, CNSO]), является серьезнейшей проблемой для медицины и здравоохранения.[1,2] Эти бактерии зачастую бывают устойчивыми ко всем бета-лактамным препаратам и одновременно устойчивыми ко многим другим классам антибактериальных средств, что существенно ограничивает возможности лечения.[3] Прослеживание распространения CNSO затруднено вследствие возникшего разнообразия ферментов, гидролизирующих карбапенемы, и способности генов устойчивости к распространению среди различных видов бактерий. Некоторые из этих генов устойчивости, например, детерминанты, отвечающие за образование карбапенемаз *Klebsiella pneumoniae* (KPC), характерны для успешных клональных линий бактерий (например, *K. pneumoniae* ST258)[4], которые обладают селекционным преимуществом в больничных условиях, где имеет место широкое использование антибактериальных препаратов.

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

Возможности таких микроорганизмов к распространению зачастую высоки, а дальнейшее распространение генов устойчивости происходит посредством трансмиссивных плазмид и интегронов. Штамм *K. pneumoniae* ST258 многократно вызывал эпидемические вспышки по всему миру, особенно в США[1] и Израиле.[5] Микроорганизмы, содержащие ген, кодирующий металло-беталактамазу из Нью-Дели (NDM), в большинстве случаев были занесены в Европу лицами, посещавшими Индию или Пакистан.[6] Третий механизм устойчивости к карбапенемам, связанный с интегрон-опосредованной металло-беталактамазой из Вероны (VIM), уже несколько лет является проблемой в странах Европы. Что касается других металло-беталактамаз: ферменты класса имипенемаз (IMP) уже давно известны в Японии и других странах азиатского региона, а теперь распространяются по всему миру,[3] тогда как оксациллиназа класса D (OXA-48), наличие которой часто является причиной устойчивости низкого уровня к карбапенемам, но не к бета-лактамным антимикробным препаратам широкого спектра действия, в настоящее время с высокой скоростью распространяется в Европе.[7,8] В настоящее время стандартным методом выявления пациентов с колонизацией микроорганизмами, нечувствительными к карбапенемам, является посев материала, взятого при ректальном или перириктальном соскобе, на чашки Петри с неселективным агаром (например, агаром МакКонки) и последующее определение чувствительности к антибактериальным препаратам колоний, ферментирующих лактозу, либо посев на селективный агар для скрининга.[9] Первый способ является трудоемким; для получения окончательного результата может потребоваться несколько дней. Для второго способа характерна высокая вариабельность чувствительности и специфичности в зависимости от используемой селективной среды.

Быстрый и точный метод обнаружения генов устойчивости к карбапенемам одного из этих пяти типов в образцах, полученных путем ректального или перириктального соскоба, либо в изолятах бактерий, нечувствительных к карбапенемам, может в существенной степени содействовать реализации программ инфекционного контроля, особенно во время вспышек инфекции, так как он позволяет: 1) выявлять присутствие определенного гена устойчивости в микроорганизме, и 2) отличать микроорганизмы, содержащие самые распространенные трансмиссивные гены устойчивости к карбапенемам, кодирующие карбапенемазы, от микроорганизмов, устойчивость которых связана с другими бета-лактамазами или изменениями в стенке микроорганизма, что может не требовать контактной изоляции пациентов.

Терапевтические сложности, связанные с устойчивыми к карбапенемам бактериями семейства Enterobacteriaceae, требуют быстрого обнаружения возбудителя и реализации эффективных мер ограничения распространения инфекции. Антибактериальные препараты, такие как новые комбинации бета-лактамных антибиотиков и ингибиторов бета-лактамаз, обладают различной активностью против бактерий, продуцирующих разные типы бета-лактамаз. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз bla_{IMP}, bla_{VIM} и bla_{NDM} в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения, включающих комбинации бета-лактамный антибиотик/ингибитор бета-лактамазы.[10,11,12,13,14]

5 Принципы выполнения анализа

В приборах системы GeneXpert объединены и автоматически выполняются следующие процессы: подготовка образцов, экстракция и амплификация нуклеиновых кислот и выявление целевой последовательности в простых и сложных образцах с использованием ПЦР в реальном времени. Система состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи, которые содержат реактивы для ПЦР и в которых происходит ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между образцами сводится к минимуму. Полное описание системы представлено в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

Тест Xpert Carba-R содержит реактивы для обнаружения нуклеотидных последовательностей генов bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{OXA-48}, и bla_{IMP} , а также контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC), предназначенный для контроля правильности обработки целевых бактерий и выявления ингибиторов в среде, где происходит ПЦР. SPC также позволяет удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ПЦР (температуры и времени) и в действенности реактивов для ПЦР. Дополнительный внутренний контроль — контроль зондов (Probe Check Control, PCC) — предназначен для проверки правильности регидратации реактивов, заполнения пробирки для проведения ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя.

Праймеры и зонды теста Xpert Carba-R позволяют обнаружить патентованные нуклеотидные последовательности генов bla_{KPC} (KPC), bla_{NDM} (NDM), bla_{VIM} (VIM), bla_{OXA-48} (OXA-48) и bla_{IMP} (IMP), связанные с наличием нечувствительности к карбапенемам у грамотрицательных бактерий.

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

6 Реактивы и приборы

6.1 Материалы, входящие в комплект поставки

Набор теста Carba-R (GXCARBARP-CE-10) содержит реактивы в количестве, достаточном для анализа 10 образцов, а набор теста Xpert Carba-R (GXCARBARP-CE-120) содержит реактивы в количестве, достаточном для анализа 120 образцов. В наборы входят указанные ниже компоненты.

Картриджи теста Xpert Carba-R со встроенными реакционными пробирками	**10**	**120**
• Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)	1 каждого из типов в одном картридже	1 каждого из типов в одном картридже
• Реактив 1	3 мл в одном картридже	3 мл в одном картридже
• Реактив 2 (хлорид гуанидина)	2,5 мл в одном картридже	2,5 мл в одном картридже
Флаконы реактива для проб теста Xpert Carba-R	**10**	**120**
• Реактив для проб	5,0 мл в одном флаконе	5,0 мл в одном флаконе
Одноразовые пипетки для переноса (1,7 мл)	**10**	**120**
Компакт-диск	**1**	**1**
• Файлы с описанием теста (Assay Definition File, ADF)		
• Инструкция по импортированию файла ADF в программное обеспечение		
• Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)		

Примечание. Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com, на вкладке **ПОДДЕРЖКА (SUPPORT)**.

Примечание. Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

6.2 Хранение и обращение

- Храните картриджи теста Xpert Carba-R при температуре 2–28 °C.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.
- Не используйте реактивы или картриджи с истекшим сроком годности.
- Реактив для проб является прозрачной бесцветной жидкостью. Не используйте помутневший или изменивший свой цвет реактив для проб.
- Используйте картридж в течение 30 минут после открывания крышки.
- Не используйте картриджи с вытекшими реактивами.

6.3 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Прибор GeneXpert DX или системы GeneXpert Infinity (номер по каталогу зависит от конфигурации): Прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора.
  - Для системы GeneXpert Dx: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.3 или выше
- Устройство для сбора образца: каталожный номер Cepheid 900-0370
- Кровяной агар (например, кровяной агар Remel™: каталожный номер R01200 или эквивалентный)
- Агар МакКонки (например, агар МакКонки Remel™: каталожный номер R01550 или эквивалентный)

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

- Диски с меропенемом 10 мкг (например, диски для определения чувствительности к антибактериальным препаратам BD BBL™ Sensi-Disc™ с меропенемом, каталожный номер 231704 или эквивалентный)
- Стерильный пинцет
- Одноразовые стерильные инокуляционные петли 10 мкл (например, Copan: каталожный номер COPS-10, или Hardy Diagnostics: каталожный номер L2002A или эквивалентный)
- Вихревая мешалка
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.

7 Предупреждения и меры предосторожности

- Для диагностических тестов *in vitro*.
- Только по предписанию врача.
- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)[15, 16] и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).[17]
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами/чашками Петри с агаровой средой, на которых находятся чистые колонии.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, и они требуют соблюдения стандартных мер предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реактивов выполняйте принятые в вашем учреждении правила защиты окружающей среды. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.
- С целью избежать контаминации образцов и реактивов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило замены перчаток перед началом работы с образцом следующего пациента.
- Не заменяйте реактив для проб теста Xpert Carba-R другими реактивами.
- Не открывайте крышку картриджа Xpert Carba-R до тех пор, пока не будете готовы внести образец.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.
- Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недействительных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрих-кодом.
- Каждый одноразовый картридж теста Xpert Carba-R применяется для проведения одного теста. Не использовать повторно уже применявшиеся картриджи.
- Не использовать картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Пользуйтесь чистыми лабораторными халатами и перчатками. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждого следующего образца.
- В случае загрязнения рабочей зоны или оборудования образцами или контролями тщательно протрите контаминированный участок разбавленным в соотношении 1:10 хлорсодержащим хозяйственным отбеливателем, а затем повторно очистите рабочую зону 70 % этиловым спиртом. Прежде чем продолжать, протрите рабочие поверхности насухо.

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

8 Опасные химические факторы[18, 19]

- Символ опасности СГС ООН: 
- Сигнальное слово: ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ!
- **Меры предосторожности СГС ООН**
  - **Профилактика**
    - После использования тщательно вымыть.
    - Пользуйтесь защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
  - **Реагирование**
    - ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом.
    - Требуется специальное лечение. См. дополнительную информацию о первой помощи.
    - Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием.
    - При раздражении кожи: обратиться за медицинской консультацией/помощью.
    - ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА. Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание.
    - Если раздражение глаз не проходит: обратиться за медицинской консультацией/помощью.
    - При плохом самочувствии обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.

9 Подготовка и хранение образца

Образцы, полученные путем ректального или перириктального соскоба:

Сведения о подлежащих применению зонды-тампоны приводятся в Раздел 6.3, Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки.

- Выполнение двойного ректального соскоба: аккуратно введите кончики обоих зондов-тампонов примерно на 1 см от уровня анального сфинктера и осторожно поверните их вокруг своей оси. В разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки» указано, какой зонд-тампон необходимо использовать. См. Рисунок 1 и Рисунок 2, на которых представлены примеры образцов на зондах-тампонах, пригодных и непригодных для теста Xpert Carba-R.
- Выполнение двойного перириктального соскоба: аккуратно введите кончики обоих зондов-тампонов в анальное отверстие (расстояние должно составлять не более 1 см до уровня анального сфинктера) и осторожно поверните их вокруг своей оси.



- Зонды-тампоны в транспортной пробирке могут храниться в течение до пяти дней при температуре 15–28 °C.
- См. рисунок Рисунок 1 ниже, где представлены примеры образцов на зондах-тампонах, пригодных для использования в тесте Xpert Carba-R, а также рисунок Рисунок 2, содержащий пример чрезмерно загрязненных каловыми массами зондов-тампонов, которые непригодны для использования в тесте Xpert Carba-R.

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

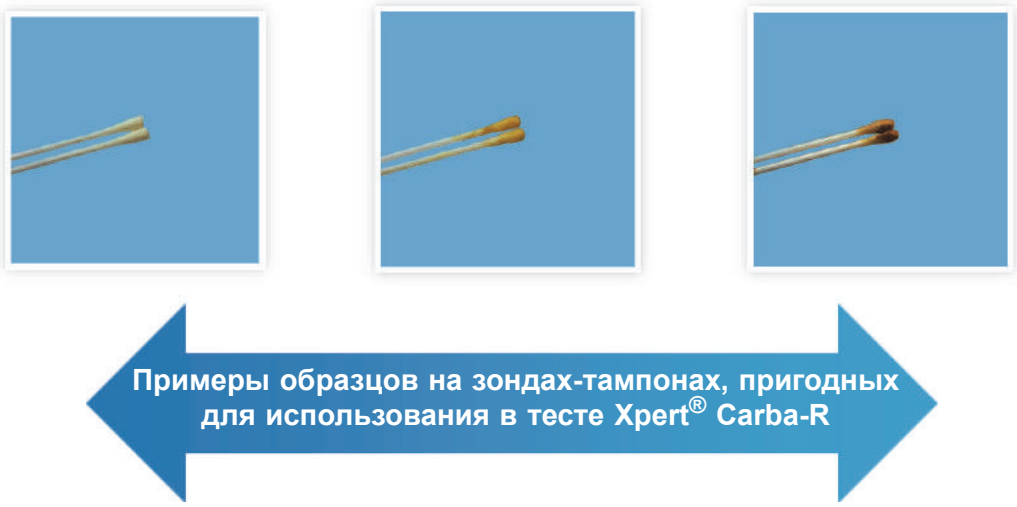


Рисунок 1. Примеры образцов на зондах-тампонах, пригодных для использования в тесте Xpert Carba-R



Рисунок 2. Примеры образцов на зондах-тампонах, не пригодных для использования в тесте Xpert Carba-R

Бактериальные изоляты:

1. Должна быть выполнена идентификация микроорганизмов, и определен статус нечувствительности к карбапенемам, согласно одобренному Управлением FDA вкладышу-инструкции и последней редакции рекомендаций CLSI M100,[20] прежде чем приступать к анализу при помощи теста Xpert Carba-R.
2. Штриховым методом для изоляции микроорганизмов выполните посев на чашку Петри с кровяным агаром или агаром МакКонки, и поместите диск с 10 мкг меропенема на квадрант, с которого начат посев. Это позволит подтвердить сохранность нечувствительности изолята к карбапенемам.
3. Инкубируйте чашку Петри 18–24 часов при температуре 35 °C в условиях обычной атмосферы.

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

4. Для приготовления суспензии бактериального изолята мутностью 0,5 ед. по МакФарланду следует использовать прямой метод суспендирования колоний, касаясь колоний изолята зондом-тампоном или петлей, в соответствии с утвержденным стандартом CLSI M07.[21] Эти действия также описываются далее.

   A. Приготовьте суспензию из изолированных колоний, выбранных на чашке Петри с агаром (например, с неселективной средой, такой как кровяной агар, которая инкубировалась в течение 18–24 часов), непосредственно в бульоне или физиологическом растворе.

   B. Суспензия должна иметь мутность, эквивалентную 0,5 ед. по стандарту МакФарланда. Это соответствует суспензии, содержащей примерно 1–2 x 10^8 КОЕ/мл для *E. coli* Американской коллекции типовых культур (American Type Culture Collection, ATCC) 25922.

   C. При помощи фотометрического устройства или визуально, при адекватном освещении, сравните пробирку с полученной суспензией и стандарт МакФарланда 0,5 ед. на белом фоне с контрастными черными полосами.

10 Процедура

10.1 Подготовка картриджа

Важно! **Картридж следует загружать в прибор GeneXpert не позднее чем через 30 минут после внесения образца в картридж.**

1. Извлеките из набора картридж Xpert Carba-R, флакон реактива для проб и пипетку для переноса. Откройте флакон реактива для проб.
2. Порядок внесения образца в картридж:

- Внесение в картридж образца на зонде-тампоне, полученного при ректальном и перириктальном соскобе:
  - Поместите во флакон с реактивом для проб один из парных зондов-тампонов. Неиспользованный зонд-тампон поместите обратно в транспортную пробирку на хранение.

Примечание. Условия хранения ректальных и перириктальных образцов на зондах-тампонах см. в Раздел 9. Оставшийся второй зонд-тампон может быть использовать для повторного анализа.

Примечание. Чтобы выполнить повторное тестирование ректальных или перириктальных образцов, ознакомьтесь с Раздел 14, Процедура повторного тестирования.

  - Удерживая зонд-тампон за стержень возле края горлышка флакона, приподнимите зонд-тампон на несколько миллиметров от дна флакона и, перегнув стержень через край флакона, разломите стержень на уровне риски. Оставшаяся часть зонда-тампона должна быть достаточно короткой, чтобы уместиться во флаконе и позволить плотно закрыть флакон колпачком.

- Порядок внесения суспензии мутностью 0,5 ед. по МакФарланду с бактериальным изолятом:
  - Перемешайте суспензию мутностью 0,5 ед. по МакФарланду на вихревой мешалке. Петлей на 10 мкл перенесите 10 мкл суспензии мутностью 0,5 ед. по МакФарланду во флакон с реактивом для проб объемом 5 мл. Выполните не менее трех вращательных движений петлей, находящейся в реактиве для проб. После выполнения первоначального тестирования оставшийся образец в реактиве для проб можно хранить при температуре 2–28 °C до пяти дней на случай необходимости в повторном тестировании.

Примечание. В Раздел 14, Процедура повторного тестирования приводятся инструкции по проведению повторного тестирования образцов бактериальных изолятов.

Примечание. Петля объемом 10 мкл должна быть заполнена образцом, и при переносе суспензии мутностью 0,5 ед. по МакФарланду во флакон с реактивом для проб следует избегать разбрызгивания.

3. Плотно закройте флакон реактива для проб и перемешайте содержимое флакона на вихревой мешалке в течение 10 секунд на высокой скорости.
4. Откройте крышку картриджа. Откройте колпачок флакона реактива для проб. Пипеткой для переноса наберите подготовленный образец (реактив для проб, содержащий образец, полученный в Действие 2) до отметки на пипетке (что составляет около 1,7 мл; см. Рисунок 3) и затем перенесите материал в большое отверстие камеры для образца (см. рисунок 4) картриджа Xpert Carba-R.

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

5. Закройте крышку картриджа и загрузите его в прибор GeneXpert не позднее чем через 30 минут после внесения образца в картридж.



Рисунок 3. Пипетка для переноса образца в картридж

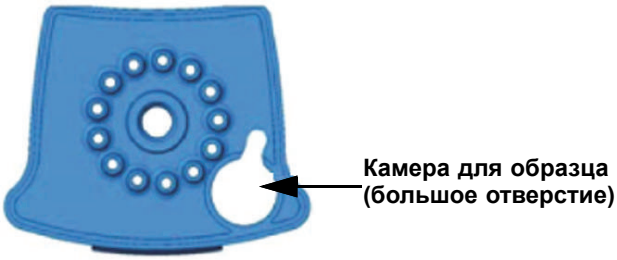


Рисунок 4. Картридж теста Xpert Carba-R (вид сверху)

10.2 Запуск теста

Важно! **Прежде чем начинать анализ, убедитесь, что файл с описанием теста (Assay Definition File, ADF) Xpert Carba-R импортирован в программное обеспечение. В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.**

Примечание. Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменит установленную по умолчанию рабочую последовательность. Рабочая последовательность, установленная по умолчанию, рассматривается ниже.

1. Включите анализатор GeneXpert:
   - При использовании GeneXpert Dx вначале следует включить прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения GeneXpert Dx, находящегося на рабочем столе Windows®.

     или

   - При использовании GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение Xpertise запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows.
2. Войдите в программное обеспечение системы GeneXpert под своим именем пользователя и паролем.
3. В окне системы GeneXpert выберите пункт **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Команды (Orders)**, а затем **Заказать тест (Order Test)** (для Infinity).
4. Отсканируйте «ID пациента» (Patient ID) (не обязательно). Удостоверьтесь в правильности введенного вручную «ID пациента» (Patient ID). «ID пациента» (Patient ID) связывается с результатом теста и указывается в окне «Просмотреть результаты» (View Results).

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

5. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Удостоверьтесь в правильности введенного вручную «ID образца» (Sample ID). «ID образца» (Sample ID) связывается с результатами анализа и указывается в окне «Просмотреть результаты» (View Results).
6. Отсканируйте штрих-код на картридже теста Xpert Carba-R. На основе информации, считанной со штрих-кода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «C/H картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

Примечание. Если штрих-код картриджа Xpert Carba-R не сканируется, начните новый анализ, следуя процедуре повторного тестирования (Раздел 14).

7. Выберите пункт **Начать анализ (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). При необходимости введите пароль.
8. При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен анализ, а использованный картридж удален в контейнер для отходов.

   или

   Для прибора GeneXpert Dx:

   A. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.

   B. Закройте дверцу. После этого начинается анализ, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса анализа индикаторная лампа выключается.

   C. Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Затем извлеките картридж.

   D. Использованные картриджи следует удалять в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

10.3 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечисляются основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

1. Для просмотра результатов выберите ярлык **Просмотреть результаты (View Results)**.
2. По завершении анализа выберите кнопку Отчет (Report) в окне «Просмотреть результаты» (View Results) для просмотра отчета и (или) получения отчета в формате PDF.

11 Контроль качества

CONTROL

Встроенные контроли качества

В каждый тест входит контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и контроль зондов (Probe Check Control, PCC).

- **Контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC)** — контроль, подтверждающий правильную обработку образца. SPC содержит споры *Bacillus globigii* в виде высушенных гранул; они имеются в каждом картридже для подтверждения правильности обработки образца. SPC позволяет верифицировать лизис бактерий (если они присутствуют) и убедиться в правильности обработки образца. Кроме того, этот контроль позволяет выявить связанное с образцом ингибирование реакции ПЦР в реальном времени, удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ПЦР (температура и время) и в действенности реактивов для ПЦР.

  Результат для контроля SPC должен быть положительным при отрицательном результате анализа образца и может быть как положительным, так и отрицательным при положительном результате анализа образца. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.

- **Контроль зондов (PCC)** — перед началом ПЦР системой GeneXpert измеряется флуоресцентный сигнал от зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль зондов считается пройденным, если его результат соответствует установленным критериям приемлемости.

Внешние контроли

Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных органов..

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

12 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются системой GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета; они отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results). В данном документе не представлены снимки с экрана и интерпретации всех возможных комбинаций результатов для пяти целевых анализируемых веществ теста Xpert Carba-R, однако указанные далее примеры являются характерными для ожидаемых типов результатов.

Примечание. В таблице и на рисунках ниже находятся только типичные примеры результатов, которых можно ожидать при использовании теста Xpert Carba-R. Показаны не все возможные комбинации результатов для данных пяти целевых анализируемых веществ.

Таблица 1. Типичные результаты теста Xpert Carba-R и их интерпретация

Результат	Интерпретация
IMP ОБНАРУЖЕН (IMP DETECTED); VIM НЕ ОБНАРУЖЕН (VIM NOT DETECTED); NDM НЕ ОБНАРУЖЕН (NDM NOT DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН (OXA48 NOT DETECTED) См. Рисунок 5.	Обнаружена целевая последовательность ДНК IMP, целевые последовательности ДНК VIM, NDM, KPC и OXA-48 не обнаружены. • В результате ПЦР-амплификации целевой ДНК IMP получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения; целевые последовательности ДНК VIM, NDM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. • SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК IMP с данным контролем. • PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. • Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактамного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз bla_{IMP}, bla_{VIM} и bla_{NDM} в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.
IMP НЕ ОБНАРУЖЕН (IMP NOT DETECTED); VIM ОБНАРУЖЕН (VIM DETECTED); NDM НЕ ОБНАРУЖЕН (NDM NOT DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН (OXA48 NOT DETECTED) См. Рисунок 6.	Обнаружена целевая последовательность ДНК VIM, целевые последовательности ДНК IMP, NDM, KPC и OXA-48 не обнаружены. • В результате ПЦР-амплификации целевой ДНК VIM получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения; целевые последовательности ДНК IMP, NDM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. • SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК VIM с данным контролем. • PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. • Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактамного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз bla_{IMP}, bla_{VIM} и bla_{NDM} в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.

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

Таблица 1. Типичные результаты теста Xpert Carba-R и их интерпретация (продолжение)

Результат	Интерпретация
IMP НЕ ОБНАРУЖЕН (IMP NOT DETECTED); VIM ОБНАРУЖЕН (VIM DETECTED); NDM ОБНАРУЖЕН (NDM DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН (OXA48 NOT DETECTED) См. Рисунок 7.	Обнаружены целевые последовательности ДНК VIM и NDM, целевые последовательности ДНК IMP, KPC и OXA-48 не обнаружены. • В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК VIM и NDM получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевые последовательности ДНК IMP, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. • SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК VIM и NDM с данным контролем. • PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. • Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактамного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз *bla*$_{IMP}$, *bla*$_{VIM}$ и *bla*$_{NDM}$ в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.
IMP ОБНАРУЖЕН (IMP DETECTED); VIM НЕ ОБНАРУЖЕН (VIM NOT DETECTED); NDM ОБНАРУЖЕН (NDM DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН (OXA48 NOT DETECTED) См. Рисунок 8.	Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP и NDM, целевые последовательности ДНК VIM, KPC и OXA-48 не обнаружены. • В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP и NDM получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевые последовательности ДНК VIM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. • SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP и NDM с данным контролем. • PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. • Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактамного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз *bla*$_{IMP}$, *bla*$_{VIM}$ и *bla*$_{NDM}$ в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.
IMP ОБНАРУЖЕН (IMP DETECTED); VIM ОБНАРУЖЕН (VIM DETECTED); NDM НЕ ОБНАРУЖЕН (NDM NOT DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 ОБНАРУЖЕН (OXA48 DETECTED) См. Рисунок 9.	Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP, VIM и OXA-48, целевые последовательности ДНК NDM и KPC не обнаружены. • В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP, VIM и OXA-48 получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевые последовательности ДНК KPC и NDM отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. • SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP, VIM и OXA-48 с данным контролем. • PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. • Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактамного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз *bla*$_{IMP}$, *bla*$_{VIM}$ и *bla*$_{NDM}$ в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.

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

Таблица 1. Типичные результаты теста Xpert Carba-R и их интерпретация (продолжение)

Результат	Интерпретация
IMP ОБНАРУЖЕН (IMP DETECTED); VIM ОБНАРУЖЕН (VIM DETECTED); NDM ОБНАРУЖЕН (NDM DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 ОБНАРУЖЕН (OXA48 DETECTED) См. Рисунок 10.	Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP, VIM, NDM и OXA-48, целевая последовательность ДНК KPC не обнаружена. • В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP, VIM, NDM и OXA-48 получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевая последовательность ДНК KPC отсутствует или ее количество ниже предела обнаружения данного теста. • SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP, VIM, NDM и OXA-48 с данным контролем. • PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. • Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактамного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз bla_{IMP}, bla_{VIM} и bla_{NDM} в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.
IMP ОБНАРУЖЕН (IMP DETECTED); VIM ОБНАРУЖЕН (VIM DETECTED); NDM ОБНАРУЖЕН (NDM DETECTED); KPC ОБНАРУЖЕН (KPC DETECTED); OXA48 ОБНАРУЖЕН (OXA48 DETECTED) См. Рисунок 11.	Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48. • В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48 получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений. • SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48 с данным контролем. • PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. • Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактамного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз bla_{IMP}, bla_{VIM} и bla_{NDM} в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.
IMP НЕ ОБНАРУЖЕН (IMP NOT DETECTED); VIM НЕ ОБНАРУЖЕН (VIM NOT DETECTED); NDM НЕ ОБНАРУЖЕН (NDM NOT DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН (OXA48 NOT DETECTED) См. Рисунок 12.	Целевые последовательности ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48 не обнаружены. • Целевые последовательности ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. • SPC: ПРОЙДЕН (PASS); значение Ct, полученное в результате ПЦР-амплификации ДНК-последовательности SPC, находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. • PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) См. Рисунок 13.	Невозможно установить наличие или отсутствие целевых последовательностей ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 14, Процедура повторного тестирования. • SPC: НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); отсутствует ПЦР-амплификация ДНК-последовательности SPC или Ct SPC не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. • PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.

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

Таблица 1. Типичные результаты теста Xpert Carba-R и их интерпретация (продолжение)

Результат	Интерпретация
ОШИБКА (ERROR)	Невозможно установить наличие или отсутствие целевых последовательностей ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 14, Процедура повторного тестирования. • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • PCC: НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)*; одна (или более) проверка в рамках контроля зондов не пройдена (-ы). Возможно, что проверка PCC не пройдена из-за ненадлежащего заполнения реакционной пробирки или обнаружена проблема целостности зонда. * Если проверка качества зондов пройдена, ошибка вызвана сбоем компонента системы.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Невозможно установить наличие или отсутствие целевых последовательностей ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 14, Процедура повторного тестирования. Для предоставления результата собрано недостаточно данных (например, оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии). • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • PCC: Неприменимо

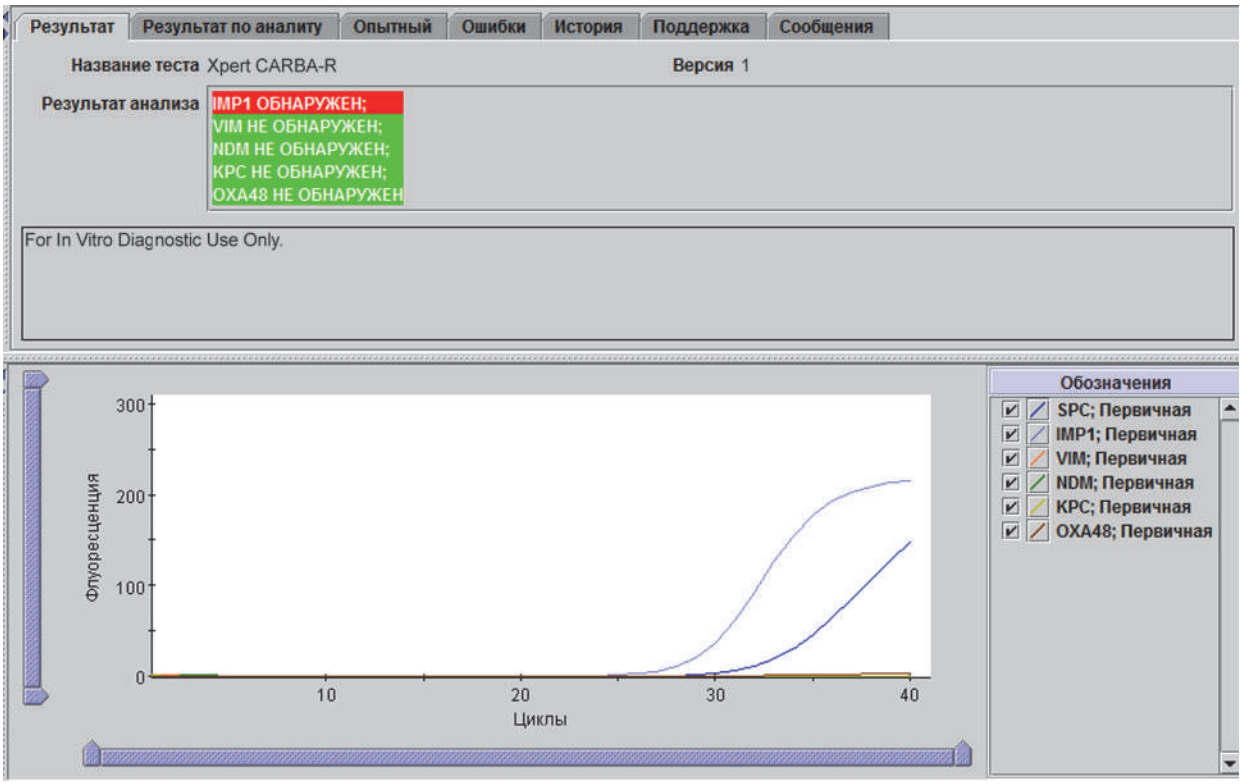


Рисунок 5. Тест Carba-R — обнаружен IMP

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

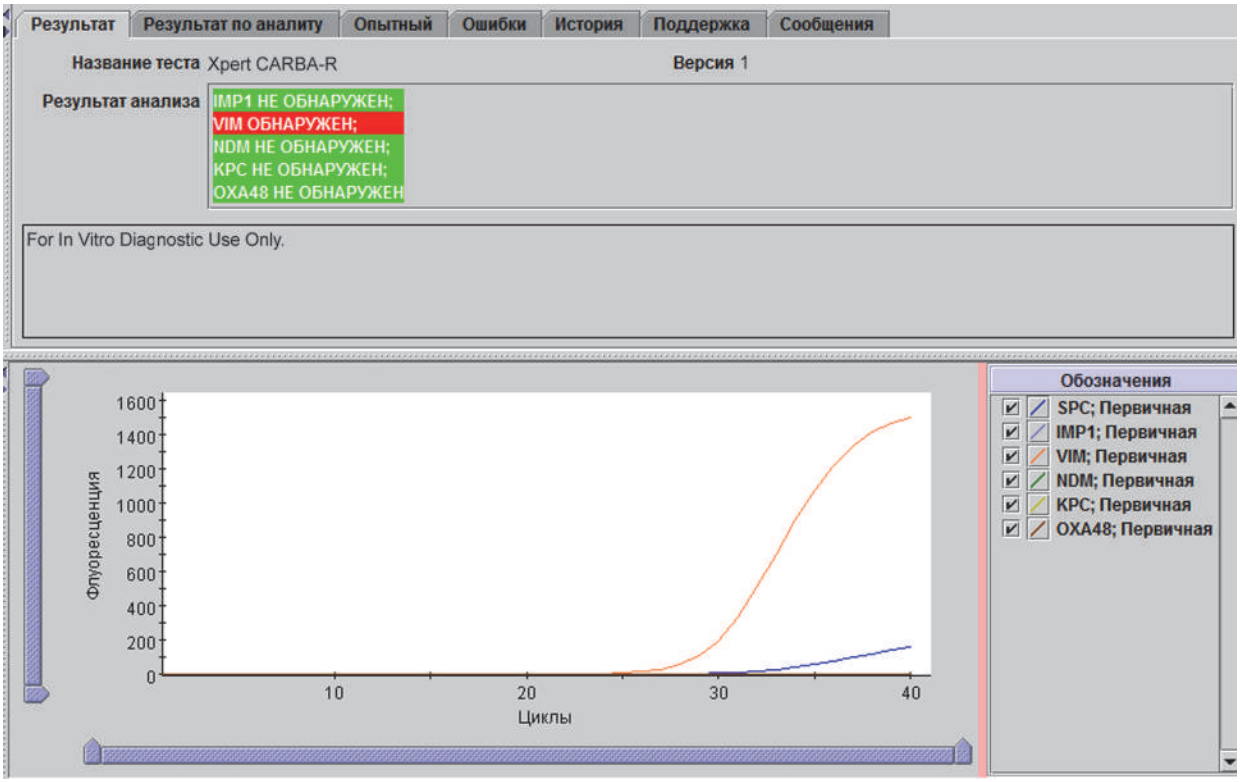


Рисунок 6. Тест Carba-R — обнаружен VIM

Примечание. Примеры для образцов, положительных на NDM, KPC и OXA, не показаны.

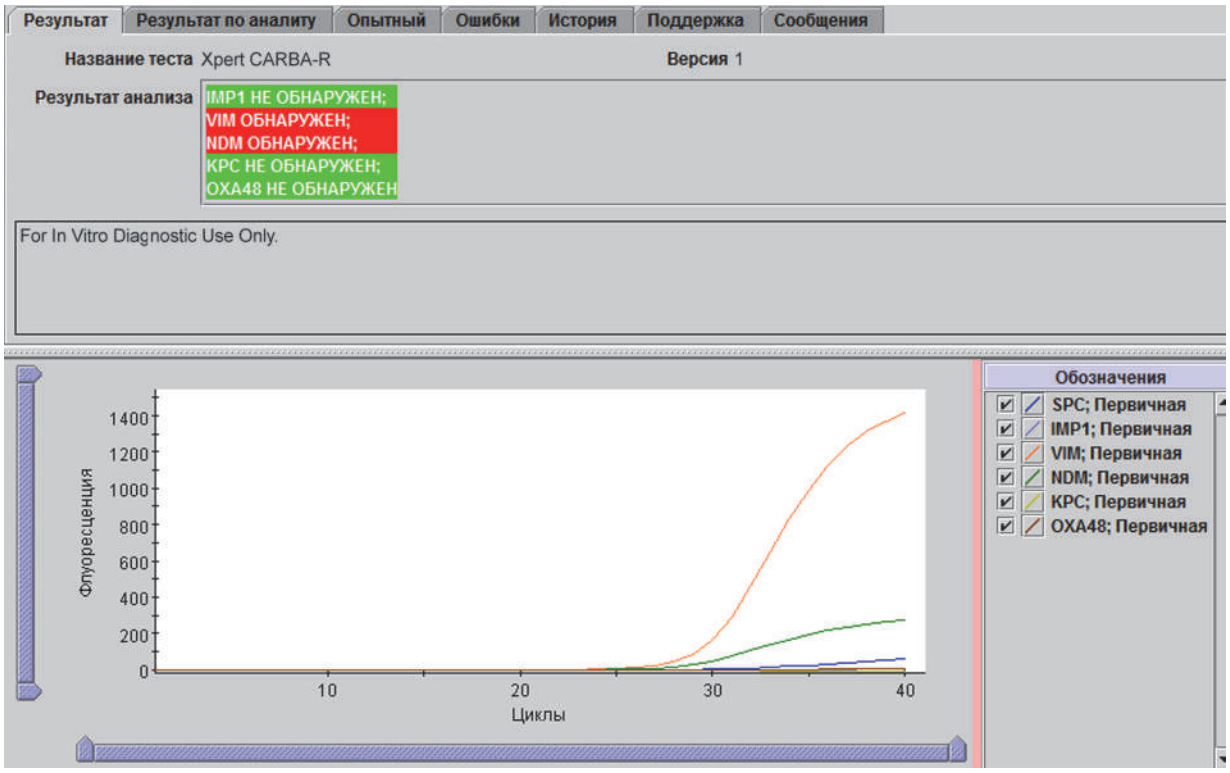


Рисунок 7. Тест Carba-R — обнаружены VIM и NDM

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

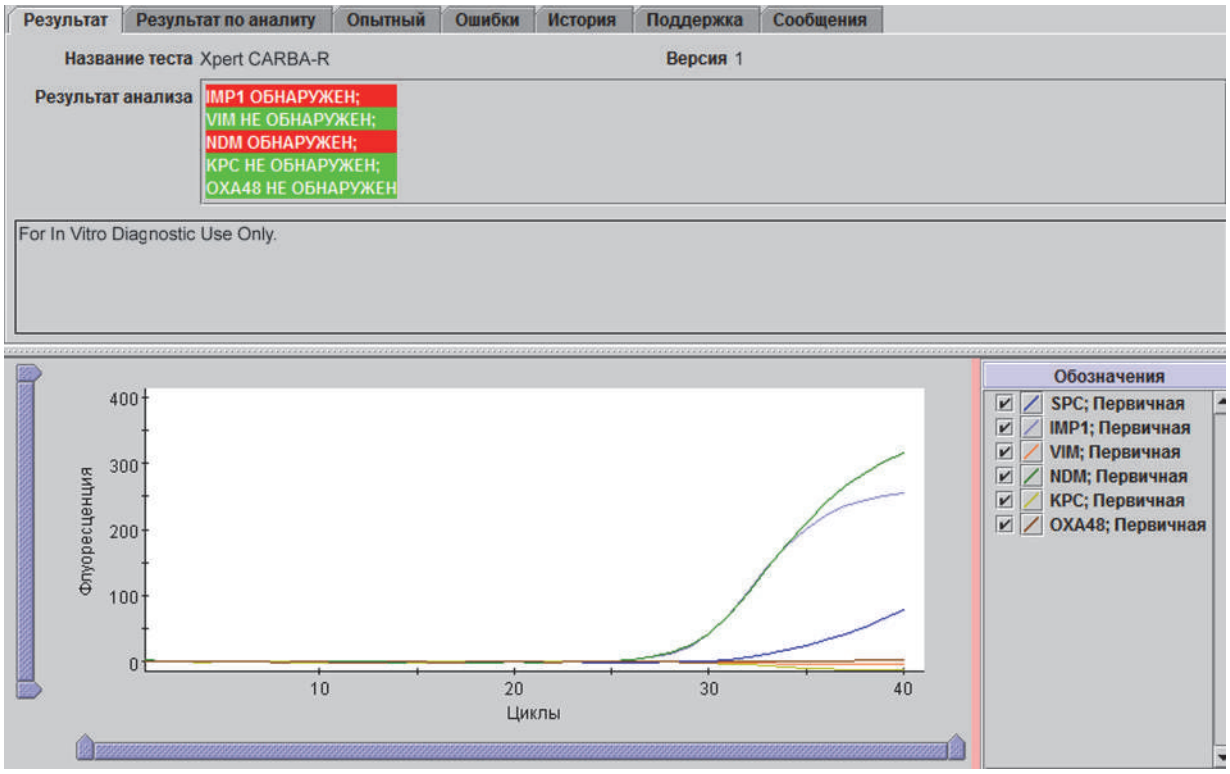


Рисунок 8. Тест Carba-R — обнаружены IMP и NDM

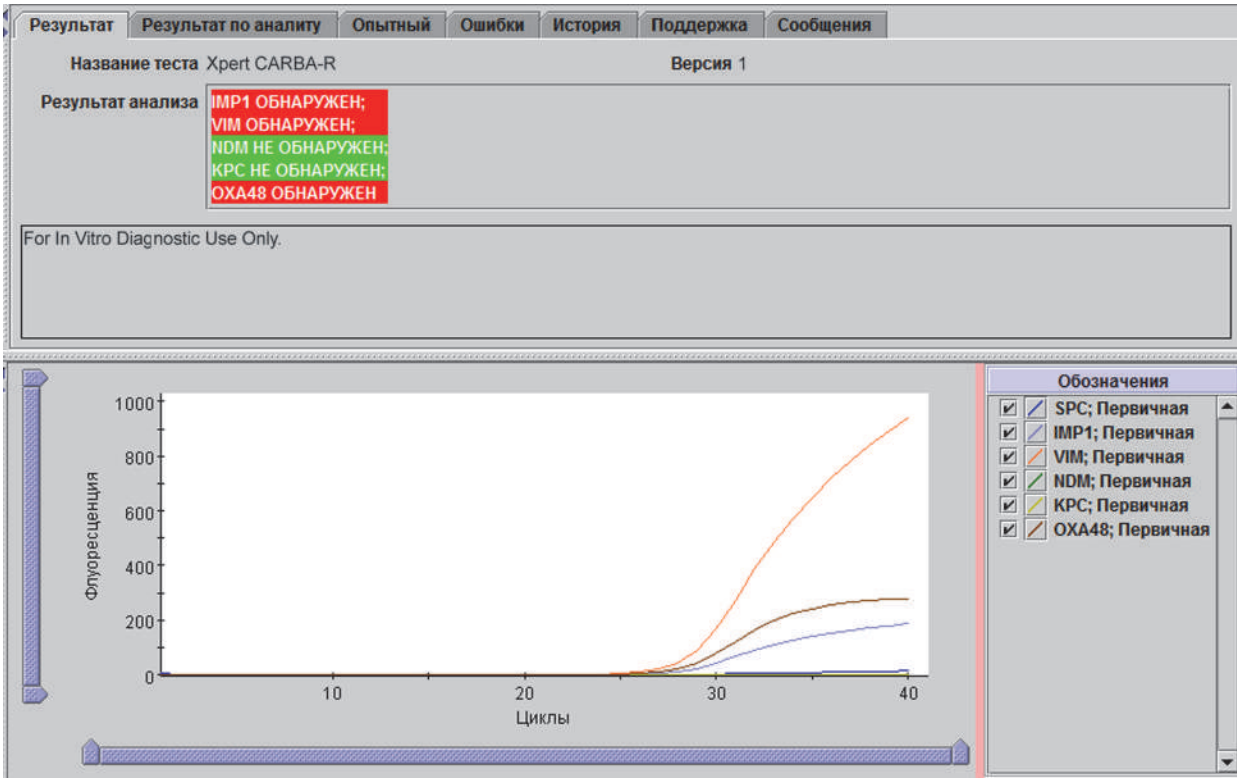


Рисунок 9. Тест Carba-R — обнаружены IMP, VIM и OXA-48

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

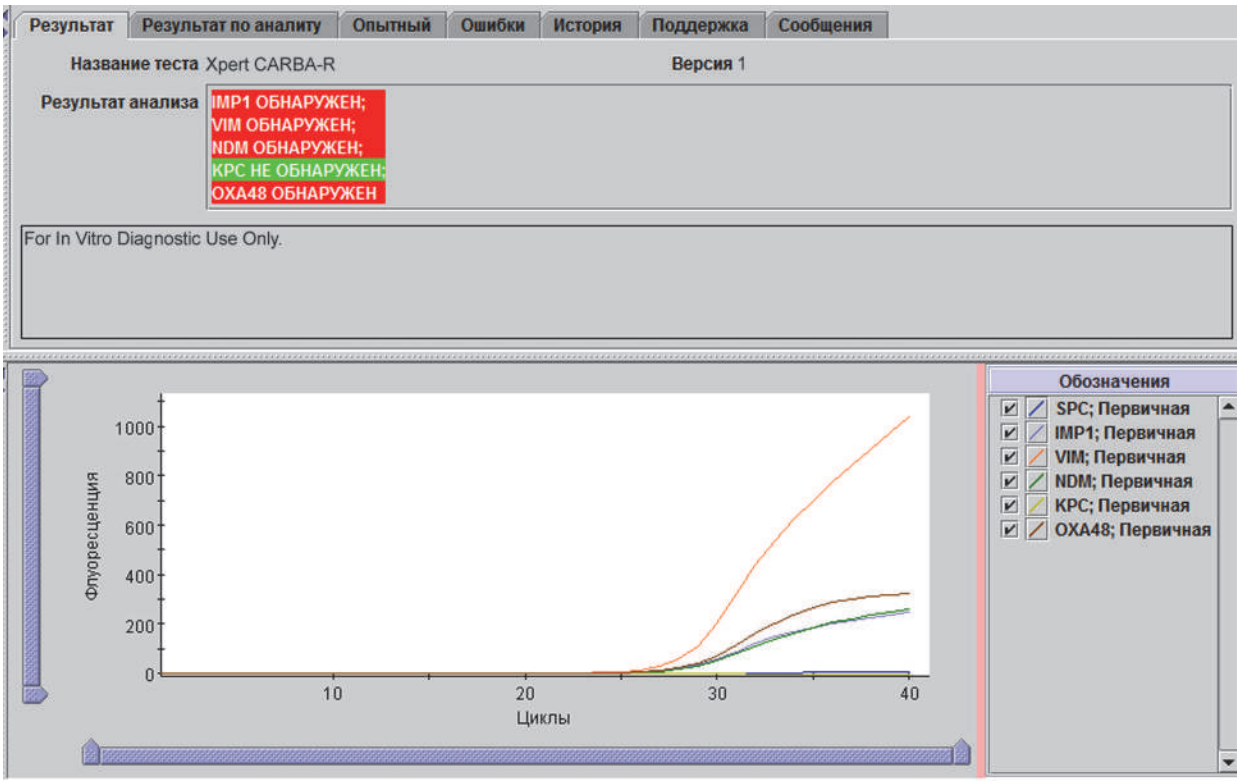


Рисунок 10. Тест Carba-R — обнаружены IMP, VIM, NDM и OXA-48

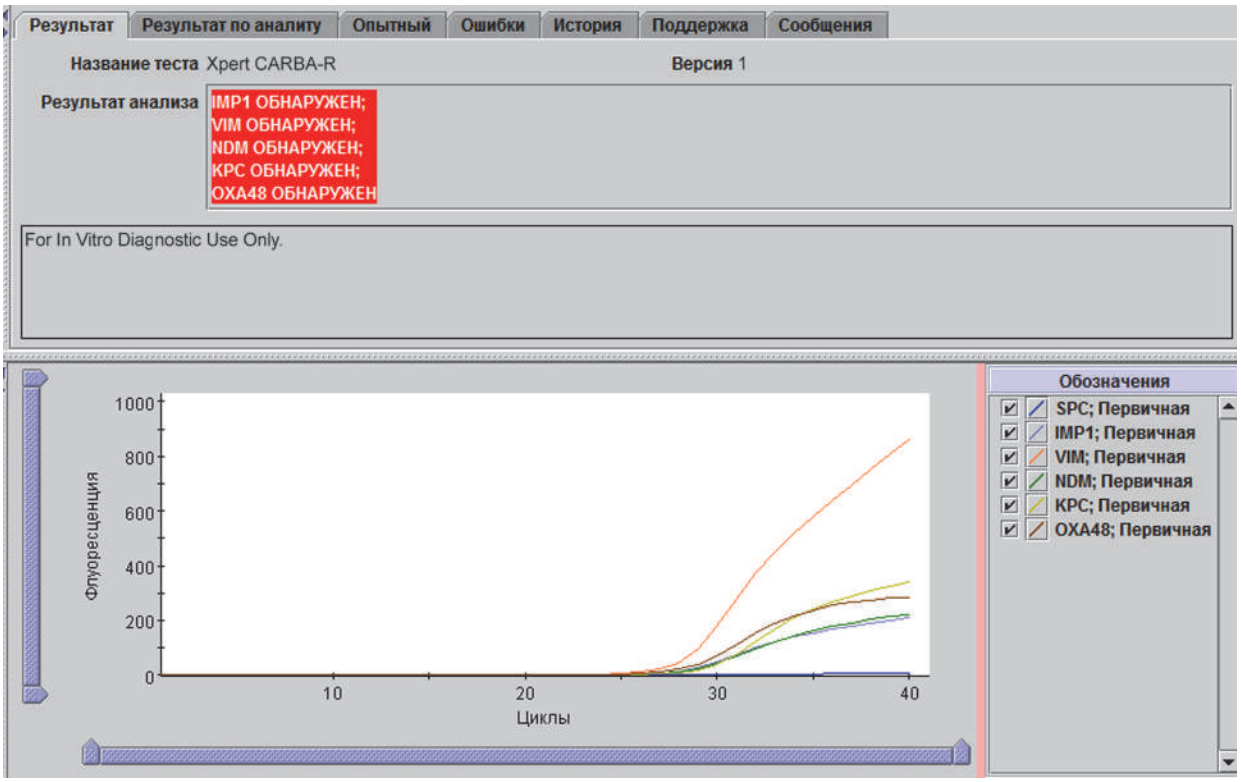


Рисунок 11. Тест Carba-R — обнаружены IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48

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

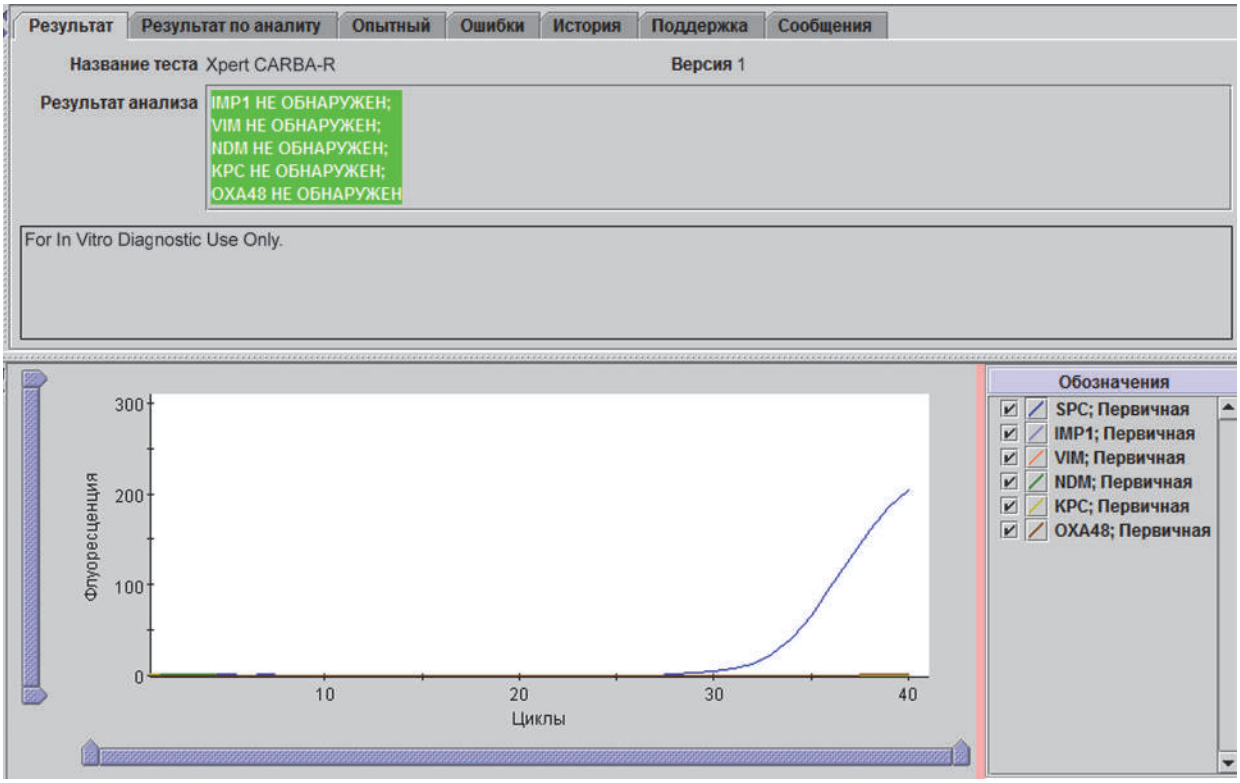


Рисунок 12. Тест Carba-R — не обнаружены IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48

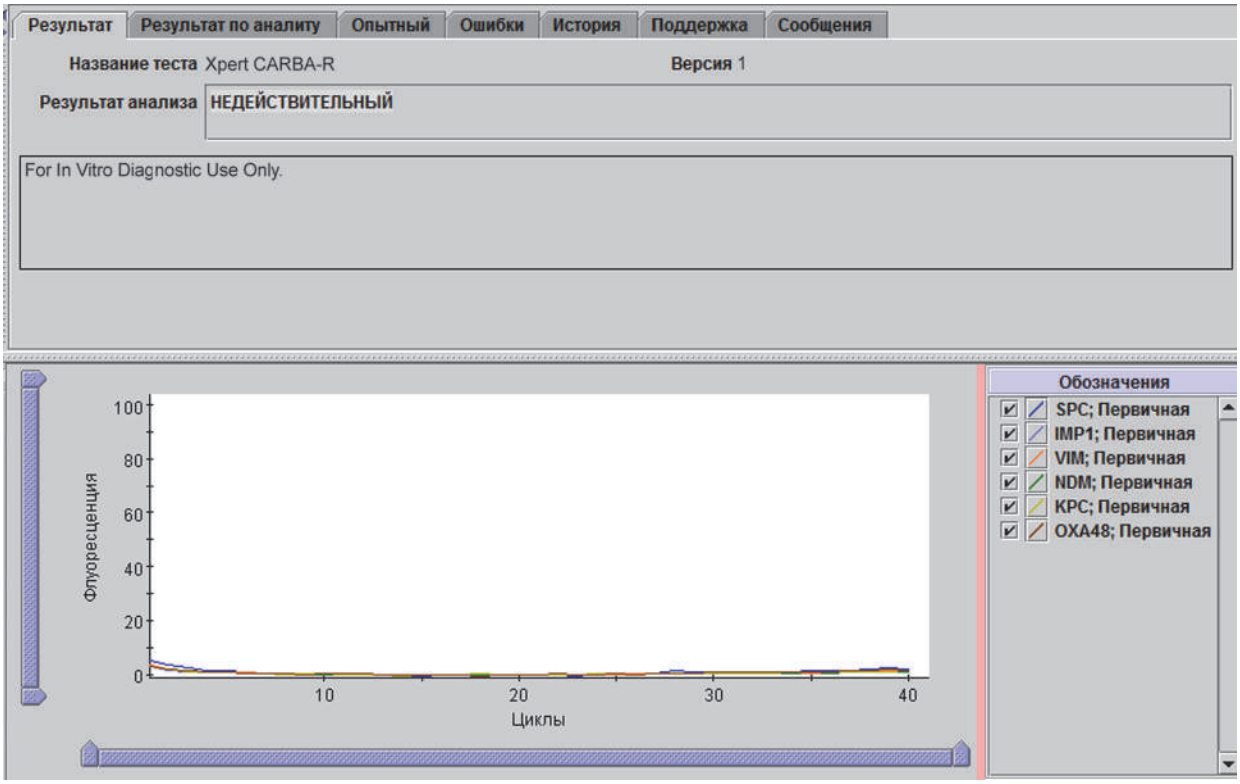


Рисунок 13. Тест Carba-R — недействительный результат

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

13 Причины повторного выполнения анализа

Повторите анализ еще раз с новым картриджем (не используйте картридж повторно), воспользовавшись новым флаконом реактива для проб. Чтобы ознакомиться с процедурой повторного тестирования, см. Раздел 14, Процедура повторного тестирования.

- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** означает, что не пройден контроль SPC. Процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или произошло ингибирование ПЦР или был внесен недостаточный объем образца.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** означает, что не пройден контроль зондов (PCC) и анализ был прерван, по следующим возможным причинам: ненадлежащим образом была заполнена реакционная пробирка, выявлено нарушение целостности зонда, превышено максимально допустимое давление или обнаружена ошибка позиционирования клапана.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.
- Если для внешнего контроля не получены ожидаемые результаты, повторите анализ с внешним контролем и (или) обратитесь за помощью в Служба технической поддержки компании Cepheid.

14 Процедура повторного тестирования

14.1 Процедура повторного тестирования образцов, полученных путем ректального или перириктального соскоба

1. Извлеките новый картридж, новый флакон реактива для проб и новую пипетку для переноса из набора.
2. Извлеките оставшийся зонд-тампон из транспортного контейнера.
3. Введите зонд-тампон в новый флакон реактива для проб. Удерживая зонд-тампон за стержень возле края горлышка флакона, приподнимите зонд-тампон на несколько миллиметров от дна флакона и, перегнув стержень через край флакона, разломите стержень на уровне риски. Оставшаяся часть зонда-тампона должна быть достаточно короткой, чтобы уместиться во флаконе и позволить плотно закрыть флакон колпачком.
4. Плотно закройте новый флакон реактива для проб и перемешайте содержимое флакона на вихревой мешалке в течение 10 секунд на высокой скорости.
5. Откройте крышку картриджа. Пипеткой для переноса, входящей в комплект, наберите реактив для проб до отметки на пипетке и затем перенесите материал в камеру для образца картриджа теста Xpert Carba-R.
6. Закройте крышку картриджа и не позднее чем через 30 минут поместите его в прибор GeneXpert. Следуйте указаниям Раздел 10.2, Запуск теста.

14.2 Процедура повторного тестирования бактериальных изолятов

1. Извлеките новый картридж, новый флакон реактива для проб и новую пипетку для переноса из набора.
2. Перенесите весь образец, оставшийся во флаконе реактива для проб, в новый флакон реактива для проб.
3. Плотно закройте новый флакон реактива для проб и перемешайте содержимое флакона на вихревой мешалке в течение 10 секунд на высокой скорости.
4. Откройте крышку картриджа. Пипеткой для переноса, входящей в комплект, наберите реактив для проб до отметки на пипетке и затем перенесите материал в камеру для образца картриджа теста Xpert Carba-R.
5. Закройте крышку картриджа и не позднее чем через 30 минут поместите его в прибор GeneXpert. Следуйте указаниям Раздел 10.2, Запуск теста.

Примечание. Не выполняйте повторно тестирование образцов бактериальных изолятов более одного раза, так как дополнительное разведение может привести к получению ложно-отрицательных результатов.

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

15 Ограничения

15.1 Общие ограничения

- Тест Xpert Carba-R позволяет обнаруживать нуклеотидные последовательности генов bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{OXA-48} и bla_{IMP} в образцах, полученных путем ректального и перириктального соскоба, а также в чистых колониях. Он не предназначен для идентификации бактерий. Обнаружение данных нуклеотидных последовательностей генов не указывает на присутствие жизнеспособных микроорганизмов.
- Тест Xpert Carba-R не предназначен для определения подтипов и не обнаруживает варианты генов bla_{IMP}, bla_{VIM}, bla_{NDM}, bla_{KPC} или bla_{OXA-48}.
- Установлено, что определенные виды бактерий, такие как *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, обладают устойчивостью к карбапенемам за счет собственных механизмов устойчивости.
- Не изучалась возможность обнаружения других генов OXA-карбапенемазы, помимо bla_{OXA-48} и $bla_{OXA-181}$.
- Компьютерный анализ *in silico*, который применяли для прогнозирования возможности теста обнаруживать те или иные варианты, основан на сравнении целевых нуклеотидных последовательностей генов, имеющихся в базе GenBank, с олигонуклеотидными последовательностями праймеров/зондов теста Xpert Carba-R и ампликонов для каждого целевого гена. Поиск в системе BLAST в целях анализа *in silico* выполняли в 2014–2015 гг. Анализ *in silico* для нуклеотидных последовательностей генов новых вариантов пяти целевых генов, сохраненных в базе данных после 2015 г., не проводился.
- Мутации или полиморфизм в участках связывания праймера или зонда могут повлиять на возможность обнаружения известных, новых или неизвестных вариантов bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{OXA-48} и bla_{IMP}, и привести к получению ложно-отрицательных результатов.
- Результат теста Xpert Carba-R будет отрицательным в отношении IMP, при анализе образцов, содержащих нуклеотидные последовательности генов IMP-7, IMP-13 или IMP-14.
- Неизвестно, каковы функциональные характеристики теста Xpert Carba-R в отношении нецелевых генов карбапенемаз, помимо bla_{SPM}, bla_{SME} и bla_{IMI}.
- Так как возможность обнаружения нуклеотидных последовательностей генов bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{OXA-48} и bla_{IMP} зависит от количества присутствующих в образце микроорганизмов, достоверность результатов зависит от правильности сбора образца, обращения с ним и его хранения.
- Анализ с использованием теста Xpert Carba-R следует использовать в качестве дополнения к другим доступным методам.
- При анализе с использованием теста Xpert Carba-R иногда можно получить результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, когда контроль SPC оказывается непройденным, или такие результаты как **ОШИБКА (ERROR)** или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**, что требует проведения повторного тестирования и может приводить к задержке получения окончательных результатов.

15.2 Ограничения при тестировании ректальных и перириктальных образцов.

- Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R не изучались на образцах, полученных путем ректального и перириктального соскоба у детей и подростков.
- Результаты аналитических исследований с использованием двух популяций бактерий в искусственных образцах на основе материала соскобов показывают, что при введении одного из видов бактерий, продуцирующих карбапенемазы, в концентрации почти на уровне порога обнаружения (LoD), и другого вида бактерий, продуцирующих карбапенемазы, в концентрации 5 x 10^6 КОЕ/зонд-тампон или выше, целевой ген в низкой концентрации может не обнаруживаться. При использовании теста Xpert Carba-R сообщалось об обнаружении сопутствующей колонизации двумя или более микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы, однако такие случаи были редкими. Необнаружение второго целевого гена не должно оказать особого влияния на лечение пациента, так как при получении любого положительного результата на микроорганизм, продуцирующий карбапенемазу, пациента требуется изолировать.
- Влияние на результаты теста Xpert Carba-R может наблюдаться в присутствии сульфата бария при > 0,1 % вес/объем, а также в присутствии препарата Pepto-Bismol при > 0,01 % вес/объем в ректальных образцах.
- Влияние на результаты теста Xpert Carba-R может наблюдаться в присутствии сульфата бария при > 0,1 % вес/объем, а также в присутствии препарата Pepto-Bismol при > 0,025 % вес/объем в перириктальных образцах.
- В ректальных образцах, полученных путем соскоба и содержащих целевой ген VIM, присутствие фекального жира в концентрации 0,25 % вес/объем может влиять на результаты теста, а именно приводить к задержке в получении пороговых значений цикла.

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

- Помимо *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, в исследовании с применением искусственных образцов оценивали также и другие микроорганизмы, не относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae*: *Pseudomonas stutzeri* (1)*, Pseudomonas oryzihabitans* (1)*, Pseudomonas putida* (2) и *Empedobacter brevis* (1). Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R в отношении других бактерий, не входящих в семейство *Enterobacteriaceae*, помимо данных шести видов, не изучались и, следовательно, неизвестны.
- При тестировании ректальных образцов был ниже процент совпадения положительных результатов (PPA) теста Xpert Carba-R, который составил 55,6 %, в отношении обнаружения нуклеотидной последовательности гена bla_{VIM} *Pseudomonas aeruginosa.* Наблюдалось 4 ложно-отрицательных результата при тестировании образцов, в которых *Pseudomonas aeruginosa*, имеющие нуклеотидную последовательность bla_{VIM}, обнаруживались референсным методом.
- При тестировании искусственных ректальных образцов был ниже процент совпадения положительных результатов (PPA) теста Xpert Carba-R, который составил 85,7 %, в отношении обнаружения нуклеотидной последовательности гена bla_{IMP} *Acinetobacter baumannii.* Кроме этого, наблюдался низкий общий процент совпадений (86,1 %) по всем исследовательским центрам в исследовании воспроизводимости для образцов, которые содержали низкие концентрации микроорганизмов, имеющих нуклеотидную последовательность гена bla_{IMP}.
- Возможность обнаружения анаэробных микроорганизмов, устойчивых к карбапенемам, которые могут присутствовать в образцах кала, не изучалась при помощи теста Xpert Carba-R.
- Гены bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{OXA-48} и (или) bla_{IMP} могут обнаруживаться в ректальных и перириктальных образцах, полученных путем соскоба, за счет присутствия других микроорганизмов, не относящихся к *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii.*
- Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R с чувствительными изолятами, содержащими нуклеотидные последовательности генов bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{OXA-48} и (или) bla_{IMP} полностью не изучены.

15.3 Ограничения при тестировании чистых колоний

- Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R не изучались в отношении чистых колоний других бактерий, помимо Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa или Acinetobacter baumannii. Прежде чем исследовать чистые колонии при помощи теста Xpert Carba-R, должна быть выполнена идентификация микроорганизмов, и определен статус нечувствительности к карбапенемам.
- Ошибочные результаты анализа могут быть связаны с неправильной техникой культивирования, несоблюдением рекомендаций по приготовлению суспензии со степенью мутности 0,5 ед. по МакФарланду, неправильным обращением и хранением, технической ошибкой, перемешиванием образцов или недостаточным для обнаружения при помощи данного теста количеством микроорганизмов в образце. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данном листке-вкладыше.

16 Ожидаемые значения

В клиническом исследовании теста Xpert Carba-R изучали 2543 образца (полученные путем ректального или перириктального соскоба, а также искусственные) в 8 исследовательских центрах в США и за их пределами. Сравнение результатов теста Xpert Carba-R и культурального метода с двунаправленным секвенированием ДНК по целевому гену для проспективных, комбинированных и искусственных образцов, представлены в Таблица 2.

В отдельном клиническом исследовании теста Xpert Carba-R изучали всего 467 бактериальных изолятов в 4 исследовательских центрах в США и за их пределами. Сравнение результатов теста Xpert Carba-R и двунаправленного секвенирования ДНК по целевому гену для каждого из двух типов агара представлено в Таблица 8, Таблица 9, Таблица 10, Таблица 11 и Таблица 12.

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

17 Функциональные характеристики

17.1 Клинические функциональные характеристики — образцы, полученные путем ректального и перириктального соскоба

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R при исследовании образцов, полученных путем ректального и перириктального соскоба, изучали в многоцентровом исследовании. Процент совпадения положительных результатов (PPA) и отрицательных результатов (NPA) теста Xpert Carba-R изучали в сравнении с референсным методом — культуральный метод (посев накопительной культуры в бульоне МакКонки) с ПЦР/двунаправленным секвенированием ДНК.

В восьми центрах с различным географическим местоположением (шесть в разных частях США и два в Европе) выполняли проспективный сбор ректальных или перириктальных соскобов на парные зонды-тампоны у лиц, госпитализированных в учреждение длительного пребывания. Из исследования исключали зонды-тампоны, чрезмерно загрязненные каловыми массами, согласно указаниям, представленным в разделе 9 (Подготовка и хранение образца). В связи с низкой распространенностью каждого из целевых генов теста Xpert Carba-R в отсутствие эпидемической вспышки в исследование также включали искусственные образцы.

Один зонд-тампон из пары использовали для исследования при помощи теста Xpert Carba-R. Второй зонд-тампон инокулировали в накопительный бульон МакКонки и тестировали референсным методом. В референсной микробиологической лаборатории определяли присутствие микроорганизмов, нечувствительных к карбапенемам, путем культивирования в накопительном бульоне МакКонки каждого образца. Сначала выполняли скрининг культур в накопительном бульоне МакКонки на присутствие микроорганизмов, нечувствительных к карбапенему, выполняя посев бульона на чашки Петри с агаром МакКонки с меропенемовым диском. Для образцов с ростом грамотрицательных бактерий вокруг меропенемового диска проводили подтверждение нечувствительности к карбапенемам на изолированных колониях диско-диффузионным методом (согласно документам CLSI M02 и CLSI M100).[20] ДНК, экстрагированная из изолятов, нечувствительных к карбапенемам, очищалась, и выполнялось количественное определение и амплификация при помощи праймеров, специфичных ко всем пяти целевым генам; амплифицированные регионы включали большее число оснований, чем регионы, амплифицируемые в тесте Xpert Carba-R. Образование продуктов амплификации надлежащего размера подтверждали на анализаторе Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, США).

Если полосы, наблюдаемые на анализаторе Bioanalyzer, соответствовали ожидаемому размеру ампликона для любого из пяти целевых генов, обнаруживаемых в тесте Xpert Carba-R, ампликон для данного изолята отправляли в независимую лабораторию для тестирования референсным методом двунаправленного секвенирования, который был валидирован для детекции пяти целевых генов теста Xpert Carba-R. Если на анализаторе Bioanalyzer не обнаруживали полосы ни для одного из пяти целевых генов, изолят не направлялся на секвенирование и результат тестирования референсным методом считался отрицательным для пяти целевых генов.

Результаты для проспективных образцов, полученные в тесте Xpert Carba-R — сравнение с референсным методом

Всего в данном клиническом исследовании первоначально было получено 802 проспективных ректальных образца, из которых 785 оказались пригодными для включения в исследование. Из этих 785 пригодных образцов в итоговый набор данных были включены 755 образцов, после исключения образцов в связи с отклонениями от протокола (включая 16 образцов с *Stenotrophomonas maltophilia*, которые исключались в связи с собственной устойчивостью бактерий к использовавшимся в исследовании карбапенемам).

Всего в данном клиническом исследовании первоначально было получено 963 проспективных перириктальных образца, из которых 947 оказались пригодными для включения в исследование. Из этих 947 пригодных образцов в итоговый набор данных были включены 924 образцов, после исключения образцов в связи с отклонениями от протокола (включая 10 образцов с *Stenotrophomonas maltophilia*, один образец с *Psudomonas putida* и один образец с *Pseudomonas stutzeri*, которые исключались в связи с критериями дизайна исследования).

Значение PPA теста Xpert Carba-R при исследовании проспективных ректальных образцов составило от 60,0 % до 100 % для четырех целевых генов (bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM} и bla_{OXA-48}), по сравнению с референсным методом (Таблица 2). Значение NPA для нуклеотидных последовательностей генов bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{OXA-48} и bla_{IMP} составило от 98,6 % до 99,9 % по сравнению с референсным методом (Таблица 2).

Значение PPA теста Xpert Carba-R при исследовании проспективных перириктальных образцов составило 100 % для трех целевых генов (bla_{NDM}, bla_{KPC} и bla_{OXA-48}), по сравнению с референсным методом. Значение NPA для нуклеотидных последовательностей генов bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{OXA-48} и bla_{IMP} составило от 99,6 % до 100 % по сравнению с референсным методом (Таблица 2).

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

Значение PPA теста Xpert Carba-R при объединении результатов для проспективных ректальных и перириктальных образцов составило от 60,0 % до 100 % для четырех целевых генов (bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM} и bla_{OXA-48}), по сравнению с референсным методом (таблица 2). Значение NPA для нуклеотидных последовательностей генов bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{OXA-48}, и bla_{IMP} составило от 99,3 % до 99,9 %, по сравнению с референсным методом (Таблица 2).

Для образцов с несовпадающими результатами (положительный результат на целевой ген в тесте Xpert Carba-R, при этом нечувствительный к карбапенемам микроорганизм не выделен при использовании референсного культурального метода), выполнен дополнительный анализ при помощи двунаправленного секвенирования ДНК, выделенной непосредственно из накопительного бульона МакКонки. Результаты дополнительного тестирования образцов с несовпадающими результатами представлены в сноске (Таблица 2).

Таблица 2. Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R по сравнению с референсным культуральным методом + секвенированием — проспективные образцы

Тип образца	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
Ректальные[a]	IMP	755	0	1[b]	754	0	Неприменимо	99,9 % (99,3-100)
	VIM	755	6	8[c]	737	4	60,0 % (31,3-83,2)	98,9 % (97,9-99,5)
	NDM	755	7	3[d]	745	0	100 % (64,6-100)	99,6 % (98,8-99,9)
	KPC	755	29	6[e,f]	720	0	100 % (88,3-100)	99,2 % (98,2-99,6)
	OXA-48	755	29	10[g]	715	1	96,7 % (83,3-99,4)	98,6 % (97,5-99,2)
Перириктальные[h]	IMP	924	0	0	924	0	Неприменимо	100 % (99,6-100)
	VIM	924	0	0	924	0	Неприменимо	100 % (99,6-100)
	NDM	924	1	0	923	0	100 % (20,7-100)	100 % (99,6-100)
	KPC	924	2	4[i]	918	0	100 % (34,2-100)	99,6 % (98,9-99,8)
	OXA-48	924	1	1[j]	922	0	100 % (20,7-100)	99,9 % (99,4-100)

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

Таблица 2. Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R по сравнению с референсным культуральным методом + секвенированием — проспективные образцы (продолжение)

Тип образца	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
Комбинированные[a,h]	IMP	1679	0	1[b]	1678	0	Неприменимо	99,9 % (99,7-100)
	VIM	1679	6	8[c]	1661	4	60,0 % (31,3-83,2)	99,5 % (99,1-99,8)
	NDM	1679	8	3[d]	1668	0	100 % (67,6-100)	99,8 % (99,5-99,9)
	KPC	1679	31	10[k]	1638	0	100 % (89,0-100)	99,4 % (98,9-99,7)
	OXA-48	1679	30	11[l]	1637	1	96,8 % (83,8-99,4)	99,3 % (98,8-99,6)

N = количество, истинноположит. = истинно-положительный, ложноположит. = ложно-положительный, истинноотрицат. = истинно-отрицательный, ложноотриц.= ложно-отрицательный

a. Из 755 ректальных образцов, собранных проспективно, изоляты культур при посеве не были получены для 636 образцов. Из оставшихся 119 образцов, референсным культуральным методом в 112 случаях обнаружены нечувствительные к карбапенемам микроорганизмы, и в 7 случаях — чувствительные к карбапенемам микроорганизмы [*Pseudomonas aeruginosa* (5); *Escherichia coli* (1) и *Enterobacter cloacae* (1)].
b. Результаты секвенирования: 1 образец (из 1) был отрицательным на IMP.
c. Результаты секвенирования: 2 образца (из 8) были положительными на VIM; 6 образцов (из 8) были отрицательными на VIM.
d. Результаты секвенирования: 1 образец (из 3) был положительными на NDM; 2 образца (из 3) были отрицательными на NDM.
e. Результаты секвенирования: 1 образец (из 6) был положительными на KPC; 5 образцов (из 6) были отрицательными на KPC.
f. Сотрудники центра сообщили, что сбор образца выполнялся в тот период, когда участник получал эртапенем.
g. Результаты секвенирования: 3 образца (из 10) были положительными на OXA-48; 7 образцов (из 10) были отрицательными на OXA-48.
h. Из 924 перириктальных образцов, собранных проспективно, изоляты культур при посеве не были получены для 891 образца. Из оставшихся 33 образцов, референсным культуральным методом в 31 случае обнаружены нечувствительные к карбапенемам микроорганизмы, и в двух случаях — чувствительные к карбапенемам микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*).
i. Результаты тестирования путем секвенирования: 4 образца (из 4) были отрицательными на KPC.
j. Результаты секвенирования: 1 образец (из 1) был отрицательным на OXA-48.
k. Результаты секвенирования: 1 образец (из 10) был положительными на KPC; 9 образцов (из 10) были отрицательными на KPC.
l. Результаты секвенирования: 3 образца (из 11) был положительными на OXA-48; 8 образцов (из 11) были отрицательными на OXA-48.

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

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R при исследовании проспективных ректальных и перириктальных образцов (объединенные данные) представлены в Таблица 3 по виду микроорганизмов. В Таблица 3 включены только микроорганизмы, в отношении которых был получен хотя бы один положительный образец.

Таблица 3. Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R по сравнению с референсным культуральным методом + секвенированием, по типу микроорганизма — проспективные ректальные и перириктальные образцы

Виды[a]	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
Enterobacter aerogenes	IMP	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	KPC	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	Н/П
	OXA-48	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
Enterobacter cloacae	IMP	4	0	0	4	0	Н/П	100 % (51,0-100)
	VIM	4	1	0	3	0	100 % (20,7-100)	100 % (43,9-100)
	NDM	4	0	0	4	0	Н/П	100 % (51,0-100)
	KPC	4	0	0	4	0	Н/П	100 % (51,0-100)
	OXA-48	4	1	0	3	0	100 % (20,7-100)	100 % (43,9-100)
E. coli	IMP	10	0	0	10	0	Н/П	100 % (72,3-100)
	VIM	10	0	0	10	0	Н/П	100 % (72,3-100)
	NDM	10	3	0	7	0	100 % (43,9-100)	100 % (67,6-100)
	KPC	10	2	0	8	0	100 % (34,2-100)	100 % (64,6-100)
	OXA-48	10	3	0	7	0	100 % (43,9-100)	100 % (64,6-100)

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

Таблица 3. Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R по сравнению с референсным культуральным методом + секвенированием, по типу микроорганизма — проспективные ректальные и перириктальные образцы (продолжение)

Виды[a]	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
Klebsiella oxytoca	IMP	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	KPC	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	OXA-48	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	Н/П
Klebsiella pneumoniae	IMP	63	0	1	62	0	Н/П	98,4 % (91,5-99,7)
	VIM	63	0	1	62	0	Н/П	98,4 % (91,5-99,7)
	NDM	63	5	1	57	0	100 % (56,6-100)	98,3 % (90,9-99,7)
	KPC	63	28	1	34	0	100 % (87,9-100)	97,1 % (85,5-99,5)
	OXA-48	63	25	3	34	1	96,2 % (81,1-99,3)	91,9 % (78,7-97,2)
Pseudomonas aeruginosa	IMP	58	0	0	58	0	Н/П	100 % (93,8-100)
	VIM	58	5	0	49	4	55,6 % (26,7-81,1)	100 % (92,7-100)
	NDM	58	0	1	57	0	Н/П	98,3 % (90,9-99,7)
	KPC	58	0	2	56	0	Н/П	96,6 % (88,3-99,1)
	OXA-48	58	0	0	58	0	Н/П	100 % (93,8-100)

a. *Acinetobacter baumannii* (14) и *Enterobacter amnigensus* (1) обнаруживались, но не содержали целевых последовательностей по результатам референсного метода или теста Xpert Carba-R.

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

Несколько целевых генов обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R в девяти проспективных образцах. Более подробные сведения, включая результаты дополнительного анализа образцов с несовпадающими результатами, представлены в Таблица 4.

Таблица 4. Проспективные ректальные и перириктальные образцы, в которых обнаружено несколько целевых генов

Образец	Целевые гены, обнаруженные при помощи теста Xpert Carba-R	Целевые гены, обнаруженные при помощи референсного метода секвенирования	Результаты дополнительного анализа образцов с несовпадающими результатами — целевые гены, обнаруженные при помощи референсного метода секвенирования
1	KPC, OXA-48	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
2	VIM, KPC	ОТРИЦ.[a]	ОТРИЦ.[a]
3	VIM, OXA-48	OXA-48	OXA-48
4	KPC, OXA-48	KPC	KPC, OXA-48
5	NDM, OXA-48	NDM	NDM, OXA-48
6	VIM, NDM	ОТРИЦ.[a]	ОТРИЦ.
7	NDM, KPC	KPC	NDM, KPC
8	VIM, KPC	VIM	VIM, KPC
9	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48	Н/П

a. При посеве (референсный метод) микроорганизм не был изолирован, поэтому референсное секвенирование не выполнялось.

Результаты для искусственных образцов, полученные в тесте Xpert Carba-R — сравнение с референсным методом

Также в рамках данного клинического исследования выполняли анализ 864 искусственных образцов (432 были приготовлены из материала, полученного путем ректального, и 432 — перириктального соскоба).

В образцы добавляли микроорганизмы групп *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, а также 5 других штаммов, не относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*: *Pseudomonas stutzeri* (1)*, Pseudomonas oryzihabitans* (1)*, Pseudomonas putida* (2) и *Empedobacter brevis* (1)*.*

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

Значения PPA теста Xpert Carba-R при исследовании искусственных образцов составили от 95 % до 100 % в отношении целевых генов (*bla*$_{KPC}$, *bla*$_{NDM}$, *bla*$_{VIM}$, *bla*$_{OXA-48}$ и *bla*$_{IMP}$). Значение NPA для нуклеотидных последовательностей генов *bla*$_{KPC}$, *bla*$_{NDM}$, *bla*$_{VIM}$, *bla*$_{OXA-48}$ и *bla*$_{IMP}$ составило 100 % по сравнению с референсным методом (Таблица 5).

Таблица 5. Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R в сравнении с референсным методом — искусственные образцы

Материал	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
Ректальный	IMP	432	76	0	352	4	95,0 % (87,8-98,0)	100 % (98,9-100)
	VIM	432	81	0	350	1	98,8 % (93,4-99,8)	100 % (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	OXA-48	432	79	0	352	1	98,8 % (93,3-99,8)	100 % (98,9-100)
Перириктальный	IMP	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	VIM	432	82	0	350	0	100 % (95,5-100)	100 % (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	OXA-48	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
Объединенный	IMP	864	156	0	704	4	97,5 % (93,7-99,0)	100 % (99,5-100)
	VIM	864	163	0	700	1	99,4 % (96,6-99,9)	100 % (99,5-100)
	NDM	864	160	0	704	0	100 % (97,7-100)	100 % (99,5-100)
	KPC	864	160	0	704	0	100 % (97,7-100)	100 % (99,5-100)
	OXA-48	864	159	0	704	1	99,4 % (96,5-99,9)	100 % (99,5-100)

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

Исследование по оценке эквивалентности образцов, полученных путем ректального и перириктального соскоба

В одном из центров было проведено исследование с целью показать эквивалентность образцов, полученных путем ректального и перириктального соскоба. Для этого использовали свежие собираемые проспективно образцы обоих типов у лиц, принятых на стационарное лечение и давших свое согласие.

Для получения образцов у каждого участника использовали парные зонды-тампоны из устройства для сбора образца Cepheid. Один парный зонд-тампон применяли для перириктального соскоба, а второй — для ректального. Сначала получали перириктальный образец, а потом у того же пациента брали ректальный образец. Один зонд-тампон из каждой пары использовали для анализа в тесте Xpert Carba-R. Второй зонд-тампон из каждой пары использовали для посева и определения чувствительности, если один или оба образца (перириктальный и ректальный) были положительными в отношении одного или более целевых генов по результатам теста Xpert Carba-R. Посев не выполнялся, если оба образца (ректальный и перириктальный) были отрицательными по результатам теста Xpert.

Если результаты посева были отрицательными, а результат теста Xpert Carba-R был положительным, выполняли двунаправленное секвенирование ДНК с использование ДНК, экстрагированной из изолированных колоний, которые показали нечувствительность к карбапенемам при исследовании диско-диффузионным методом по CLSI или исследовании культуры на бульоне МакКонки с меропенемовым диском. Результаты, полученные референсным методом, не использовали для оценки функциональных характеристик в этом исследовании эквивалентности образцов.

Всего в данном клиническом исследовании первоначально было получено 207 образцов, все из которых оказались пригодными. Из этих 207 пригодных образцов в итоговый набор данных для анализа был включен 201 образец. Шесть образцов (4 из них были получены путем перириктального соскоба и 2 — путем ректального соскоба) были исключены из анализа, так как результаты теста Xpert Carba-R оказались неопределенными.

Из 201 образца, включенного в набор данных для анализа, 92 (45,8 %) были взяты у женщин и 109 (54,2 %) — у мужчин. Из всего числа образцов 45,8 % (92/201) были получены у участников в возрасте от 21 до 65 лет, и 54,2 % (109/201) — у участников в возрасте >65 лет.

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R (PPA и NPA) при исследовании перириктальных образцов определяли в сравнении с результатами теста Xpert Carba-R при исследовании ректальных образцов, полученных у того же участника. Оценочные показатели PPA и NPA представлены в таблице 6. В сравнении с результатами исследования ректальных образцов в тесте Xpert Carba-R, общие значения PPA и NPA для перириктальных образцов составили 94,7 % (95 % ДИ: 75,4–99,1) и 97,8 % (95 % ДИ: 94,5—99,1) соответственно.

Таблица 6. Тест Xpert Carba-R — сравнение перириктальных и ректальных образцов

		Тест Xpert Carba-R — ректальные образцы		
Тест Xpert Carba-R — перириктальные образцы		**Полож.**	**Отриц.**	**Всего**
	Полож.	18[a]	4[b]	22
	Отриц.	1[c]	178	179
	Всего	19	182	201
		PPA	94,7 % (95 % ДИ: 75,4-99,1)	
		NPA	97,8 % (95 % ДИ: 94,5-99,1)	

a. В одном случае результат теста Xpert при исследовании ректального образца был положительным на KPC и OXA-48, а при исследовании перириктального образца — только на OXA-48. Результаты посева в этом случае были отрицательными как для ректального, так и для перириктального образца. Секвенирование культур, выращенных на бульоне МакКонки, дало отрицательный результат для перириктального образца и положительный результат в отношении OXA-48 для ректального образца.

b. В 2 из 4 случаев результаты посева были положительными для ректальных и перириктальных образцов, результаты секвенирования изолятов в обоих случаях были положительными на OXA-48, в 1 из 4 случаев результаты посева были отрицательными для ректальных и перириктальных образцов, результаты секвенирования недоступны, так как изоляты не были сохранены; перириктальный изолят был расценен как чувствительный к карбапенемам, и исследование методом секвенирования не требовалось согласно протоколу.

c. Результаты посева отрицательные как для ректального, так и для перириктального образца, результаты секвенирования культур, выращенных на бульоне МакКонки, были в обоих случаях положительными в отношении OXA-48.

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

17.2 Клинические функциональные характеристики — бактериальные изоляты

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R при использовании бактериальных изолятов определяли во многоцентровом исследовании путем сравнения результатов теста Xpert Carba-R и референсного метода двунаправленного секвенирования амплифицированной ДНК-мишени. Исследуемые образцы включали бактериальные изоляты, выращенные на кровяном агаре и агаре МакКонки.

Для включения изолятов в исследование должно быть ранее установлено, что они состоят из микроорганизмов *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter baumannii*. Для определения чувствительности изоляты должны были иметь промежуточную устойчивость, либо быть устойчивыми к меропенему, эртапенему и (или) имипенему согласно CLSI M100-S24.[22] Изоляты, состоящие из *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter baumanii*, должны были либо иметь промежуточную устойчивость, либо быть устойчивы к меропенему к имипенему или меропенему. Указанные микроорганизмы имеют собственные механизмы устойчивости к эртапенему. Для оценки специфичности изоляты должны были быть чувствительными либо устойчивыми к меропенему, эртапенему и имипенему согласно CLSI M100-S24.[22] Изоляты *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* должны были быть чувствительными как к имипенему, так и меропенему. Изоляты в данном исследовании тестировали только однократно.

Всего в исследование первоначально было включено 489 бактериальных изолятов (431 клинический сохраненный изолят и 58 свежих изолятов), из них 485 оказались пригодными. К непригодным изолятам относились четыре изолята, которые до этого уже были включены в исследование.

Из 485 пригодных изолятов в итоговый набор данных для анализа, представленный в данном отчете, были включены 467 изолятов (410 клинических сохраненных изолятов и 57 свежих изолятов); два изолята были исключены, так как не было выполнено тестирование референсным методом; шестнадцать изолятов были исключены, так как они не были идентифицированы как бактерии *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* или *P. aeruginosa.*

Для исследования при помощи теста Xpert Carba-R хорошо изолированные колонии, выросшие на каждом из типов агара, разбавляли до эквивалента стандартной суспензии МакФарланда 0,5 ед. при помощи прямого метода суспендирования колоний по CLSI M07-A9.[23]

Для секвенирования референсным методом ДНК из изолятов культур очищалась, проводилось количественное определение и амплификация при помощи праймеров, специфичным ко всем 5 целевым генам. Праймеры были предназначены для амплификации более крупных регионов целевых последовательностей, чем праймеры, включенные в тест Xpert Carba-R. Образование продуктов амплификации надлежащего размера подтверждалось на анализаторе Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, США).

Если полосы, наблюдаемые на анализаторе Bioanalyzer, соответствовали ожидаемому размеру ампликона для любого из пяти целевых генов, обнаруживаемых в тесте Xpert Carba-R, ампликон для данного изолята отправляли в независимую лабораторию для тестирования референсным методом двунаправленного секвенирования, который был валидирован для детекции пяти целевых генов теста Xpert Carba-R. Если на анализаторе Bioanalyzer не обнаруживали полосы ни для одного из пяти целевых генов, изолят не направлялся на секвенирование и результат тестирования референсным методом считался отрицательным для пяти целевых генов.

Несколько целевых генов обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R в образцах из десяти изолятов. Более подробные сведения, и результаты, полученные референсным методом секвенирования, представлены в Таблица 7.

Таблица 7. Изоляты, в которых обнаружено несколько целевых генов

Изолят	Тип агара[a]	Целевые гены, обнаруженные при помощи теста Xpert Carba-R	Целевые гены, обнаруженные при помощи референсного метода секвенирования
1	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
2	КА	VIM, KPC	VIM
3	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
4	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
5	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
6	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
7	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
8	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48

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

Таблица 7. Изоляты, в которых обнаружено несколько целевых генов (продолжение)

Изолят	Тип агара[a]	Целевые гены, обнаруженные при помощи теста Xpert Carba-R	Целевые гены, обнаруженные при помощи референсного метода секвенирования
9	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
10	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48

a. КА = кровяной агар; МК = агар МакКонки

При исследовании изолятов культур на кровяном агаре общая чувствительность и специфичность теста Xpert Carba-R составили 100,0 % (95 % ДИ: 99,0–100) и 98,1 % (95 % ДИ: 93,2–99,5) соответственно, по сравнению с референсным методом секвенирования изолятов культур на кровяном агаре (Таблица 8). Объединенный результат считался положительным в тесте Xpert Carba-R, если был получен положительный результат для любого из целевых генов, и отрицательным, если все целевые гены не обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R.

Таблица 8. Тест Xpert Carba-R (кровяной агар) по сравнению с референсным методом секвенирования (изоляты, выращенные на кровяном агаре) — объединенные результаты

Целевая последовательность	N	Истинноположит.	Ложноположит.	Истиннотрицат.	Ложноотриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
Объединенные	467	364[a]	2[a]	101	0	100 % (99,0-100)	98,1 % (93,2-99,5)

a. Объединенные результаты соответствуют результатам для изолятов. Для некоторых изолятов были получены положительные результаты в отношении нескольких целевых генов.

При исследовании изолятов, выращенных на кровяном агаре, чувствительность и специфичность теста Xpert Carba-R составили >99 % для каждого из пяти целевых генов теста, по сравнению с референсным методом секвенирования изолятов, выращенных на кровяном агаре (Таблица 9).

Изоляты, для которых результаты теста Xpert Carba-R и референсного метода секвенирования не совпадали, выполнен дополнительный анализ методом двунаправленного секвенирования изолятов, выращенных на чашках Петри с агаром МакКонки. Информация о результатах дополнительного анализа изолятов с несовпадающими результатами представлены в сносках Таблица 9 и Таблица 11.

Таблица 9. Тест Xpert Carba-R (кровяной агар) по сравнению с референсным методом секвенирования (изоляты, выращенные на кровяном агаре) — по целевым генам

Целевая последовательность	N	Истинноположит.	Ложноположит.	Истиннотрицат.	Ложноотриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
IMP	467	40	1[a]	426	0	100 % (91,2-100)	99,8 % (98,7-100)
VIM	467	82	1[b]	384	0	100 % (95,5-100)	99,7 % (98,5-100)
NDM	467	78	0	389	0	100 % (95,3-100)	100 % (99,0-100)

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

Таблица 9. Тест Xpert Carba-R (кровяной агар) по сравнению с референсным методом секвенирования (изоляты, выращенные на кровяном агаре) — по целевым генам (продолжение)

Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
KPC	467	84	1[c]	382	0	100 % (95,6-100)	99,7 % (98,5-100)
OXA-48	467	89	0	378	0	100 % (95,9-100)	100 % (99,0-100)

a. При двунаправленном секвенировании ДНК изолята, для которого получен ложно-положительный результат на IMP, наблюдалась 92,95 % гомология последовательностей, что несколько ниже порогового критерия диагностики, составляющего 95 %. Дополнительное тестирование образца, для которого получены несовпадающие результаты, не проводилось.

b. Результаты дополнительного тестирования образца, для которого получены несовпадающие результаты: 1 образец (из 1) оказался положительным на VIM.

c. Данный изолят вероятнее всего оказался ложно-положительным из-за перекрестной контаминации KPC на этапе подготовки образца. При дополнительном тестировании образца, для которого получены несовпадающие результаты, не обнаружена последовательность, соответствующая целевому гену KPC. При дополнительном тестировании образца, для которого получены несовпадающие результаты, обнаружена последовательность, соответствующая целевому гену VIM, и, таким образом, данный изолят был отнесен к истинно-положительным в объединенной оценке, представленной выше (Таблица 8).

При исследовании изолятов культур на агаре МакКонки общая чувствительность и специфичность теста Xpert Carba-R составили 100 % (95 % ДИ: 99,0–100) и 97,1 % (95 % ДИ: 91,8–99,0) соответственно, по сравнению с референсным методом секвенирования изолятов культур на кровяном агаре (Таблица 10). Объединенный результат считался положительным в тесте Xpert Carba-R, если был получен положительный результат для любого из целевых генов, и отрицательным, если все целевые гены не обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R.

Таблица 10. Тест Xpert Carba-R (агар МакКонки) по сравнению с референсным методом секвенирования (изоляты, выращенные на кровяном агаре) — объединенные результаты

Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
Объединенные	467	364[a]	3	100	0	100 % (99,0-100)	97,1 % (91,8-99,0)

a. Объединенные результаты соответствуют результатам для изолятов. Для некоторых изолятов были получены положительные результаты в отношении нескольких целевых генов.

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

При исследовании изолятов, выращенных на агаре МакКонки, чувствительность и специфичность теста Xpert Carba-R составили >99 % для каждого из пяти целевых генов теста, по сравнению с референсным методом секвенирования материала, полученного из изолятов, выращенных на кровяном агаре (Таблица 11).

Таблица 11. Тест Xpert Carba-R (агар МакКонки) по сравнению с референсным методом секвенирования (изоляты, выращенные на кровяном агаре) — по целевым генам

Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
IMP	467	40	1[a]	426	0	100 % (91,2-100)	99,8 % (98,7-100)
VIM	467	82	1[b]	384	0	100 % (95,5-100)	99,7 % (98,5-100)
NDM	467	78	1[c]	388	0	100 % (95,3-100)	99,7 % (98,6-100)
KPC	467	84	0	383	0	100 % (95,6-100)	100 % (99,0-100)
OXA-48	467	89	0	378	0	100 % (95,9-100)	100 % (99,0-100)

a. При двунаправленном секвенировании ДНК изолята, для которого получен ложно-положительный результат на IMP, наблюдалась 92,95 % гомология последовательностей, что несколько ниже порогового критерия диагностики, составляющего 95 %. Дополнительное тестирование образца, для которого получены несовпадающие результаты, не проводилось.

b. Результаты дополнительного тестирования образца, для которого получены несовпадающие результаты: 1 образец (из 1) оказался положительным на VIM.

c. Исследовательский центр сообщил, что до выполнения тестирования данного ложно-положительного изолята в рамках исследования, был получен собственный положительный результат в отношении целевого гена NDM. При дополнительном тестировании образца, для которого получены несовпадающие результаты, не обнаружено соответствия последовательности ни одному из 5 целевых генов.

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R в отношении конкретных групп микроорганизмов представлены в Таблица 12, при использовании как кровяного агара, так и агара МакКонки. Общий результат считался положительным в тесте Xpert Carba-R, если был получен положительный результат для любого из целевых генов, и отрицательным, если все целевые гены не обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R.

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

Таблица 12. Сравнение теста Xpert Carba-R и референсного метода секвенирования

Культуральная среда	Микроорганизмы	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
Кровяной агар	*Enterobacteriaceae*	IMP	343	4	0	339	0	100 % (51,0-100)	100 % (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100 % (93,0-100)	99,7 % (98,1-99,9)
		NDM	343	73	0	270	0	100 % (95,0-100)	100 % (98,6-100)
		KPC	343	83	1	259	0	100 % (95,6-100)	99,6 % (97,9-99,9)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100 % (95,9-100)	100 % (98,5-100)
		Общий результат	343	291[a]	1[a]	51	0	100 % (98,7-100)	98,1 % (89,9-99,7)
	Pseudomonas aeruginosa	IMP	80	16	1	63	0	100 % (80,6-100)	98,4 % (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100 % (89,0-100)	100 % (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	Н/П	100 % (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100 % (20,7-100)	100 % (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	Н/П	100 % (95,4-100)
		Общий результат	80	48	1	31	0	100 % (92,6-100)	96,9 % (84,3-99,5)
	Acinetobacter baumannii	IMP	44	20	0	24	0	100 % (83,9-100)	100 % (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		Общий результат	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

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

Таблица 12. Сравнение теста Xpert Carba-R и референсного метода секвенирования (продолжение)

Культуральная среда	Микроорганизмы	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
Агар МакКонки	*Enterobacteriaceae*	IMP	343	4	0	339	0	100 % (51,0-100)	100 % (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100 % (93,0-100)	99,7 % (98,1-99,9)
		NDM	343	73	1	269	0	100 % (95,0-100)	99,6 % (97,9-99,9)
		KPC	343	83	0	260	0	100 % (95,6-100)	100 % (98,5-100)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100 % (95,9-100)	100 % (98,5-100)
		Общий результат	343	291[a]	2	50	0	100 % (98,7-100)	96,2 % (87,0-98,9)
	Pseudomonas aeruginosa	IMP	80	16	1	63	0	100 % (80,6-100)	98,4 % (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100 % (89,0-100)	100 % (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	Н/П	100 % (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100 % (20,7-100)	100 % (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	Н/П	100 % (95,4-100)
		Общий результат	80	48	1	31	0	100 % (92,6-100)	96,9 % (84,3-99,5)
	Acinetobacter baumannii	IMP	44	20	0	24	0	100 % (83,9-100)	100 % (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		Общий результат	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

a. Общие результаты соответствуют результатам для изолятов. Для некоторых изолятов были получены положительные результаты в отношении нескольких целевых генов.

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

Результаты теста Xpert Carba-R с распределением по фенотипам представлены ниже (Таблица 13 и Таблица 14). Результаты фенотипирования основаны на идентификации микроорганизма и результатах определения чувствительности для каждого изолята. Объединенный результат считался положительным в тесте Xpert Carba-R, если был получен положительный результат для любого из пяти целевых генов, и отрицательным, если все пять целевых генов не обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R. Нечувствительный фенотип означал, что изолят имеет промежуточную устойчивость либо устойчив как минимум к одному карбапенему. Чувствительный фенотип означал, что изолят чувствителен к имипенему, меропенему и эртапенему.

Таблица 13. Тест Xpert Carba-R (кровяной агар) по сравнению с фенотипированием — объединенные результаты

		Результаты фенотипирования		
Xpert Carba-R		Нечувствительные	Чувствительные	Всего
	Ген обнаружен	356	10	366
	Ген не обнаружен	95	6	101
	Всего	451	16	467

Таблица 14. Тест Xpert Carba-R (агар МакКонки) по сравнению с фенотипированием — объединенные результаты

		Результаты фенотипирования		
Xpert Carba-R		Нечувствительные	Чувствительные	Всего
	Ген обнаружен	357	10[a]	367
	Ген не обнаружен	94[b]	6	100
	Всего	451	16	467

a. Десять (10) изолятов, фенотипически чувствительных к карбапенемам, но положительных по результатам теста Xpert Carba-R, могут иметь мутации, которые инактивируют или подавляют экспрессию гена устойчивости к карбапенемам, обнаруживаемого в тесте Xpert Carba-R.

b. Девяносто четыре (94) изолята, фенотипически нечувствительных к карбапенемам, но отрицательных по результатам теста Xpert Carba-R, могут иметь другие механизмы устойчивости к карбапенемам, такие как бета-лактамазы AmpC или бета-лактамазы расширенного спектра, в комбинации с мутациями порина, либо другие гены устойчивости к карбапенемам, не обнаруживаемые в тесте Xpert Carba-R.

В одном из 934 выполненных тестов (467 изолятов x 2 типа агара) был первоначально получен показатель **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** (0,10 %, 95 % ДИ 0,00-0,58). При повторном тестировании для данного изолята получен действительный результат. Общая частота получения действительных результатов теста составила 100 % (934/934).

18 Аналитические функциональные характеристики

18.1 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения) — ректальные и перириктальные образцы

Аналитическая чувствительность или порог обнаружения (Limit of Detection, LoD) теста Xpert Carba-R оценивали с использованием микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, которые высевали в объединенный человеческий материал отрицательных образцов, полученных путем ректального соскоба, и в объединенный человеческий материал отрицательных образцов, полученных путем перириктального соскоба. Порог обнаружения по каждому анализируемому веществу, т.е. гену, кодирующему KPC, NDM, VIM, OXA-48 и IMP, определяли с использованием двух бактерий, продуцирующих карбапенемазы. Титрование бактерий выполняли путем подсчета количества колоний чашечным методом. Бактерии наносили на чистые зонды-тампоны. Зонды-тампоны помещали в объединенный материал отрицательных ректальных образцов или в объединенный материал отрицательных перириктальных образцов, и тестировали в 20 повторах, используя минимум пять различных концентрацией, в течение четырех дней. Порог обнаружения (LoD) для каждого из десяти микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, оценивали путем пробит-анализа. Для данного исследования порог обнаружения определялся как наименьшая концентрация целевых клеток (КОЕ/зонд-тампон), которая может воспроизводимо различаться при помощи теста от отрицательных образцов с 95 % доверительным интервалом.

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

Исследование проводили с двумя различными партиями реактивов Xpert Carba-R, и в качестве заявленного порога обнаружения принят наибольший результат из этих двух измерений. Для верификации расчетных значений предела обнаружения подготавливали образцы из двух независимых разведений каждой бактерии для каждого расчетного показателя предела обнаружения, и каждый образец тестировали в 10 повторах.

Заявленные значения порога обнаружения (LoD) для каждого микроорганизма, продуцирующего карбапенемазы, в материалах, полученных путем ректального и перириктального соскоба, для каждого из двух зондов-тампонов, представлены в Таблица 15 и Таблица 16.

Таблица 15. Оценочные значения LoD и верификация присутствия микроорганизмов, содержащих гены карбапенемаз, тест Xpert Carba-R, материал, полученный путем ректального соскоба

Целевой ген и микроорганизм	Оценочное значение LoD (пробит-анализ) КОЕ/зонд-тампон		Заявленное значение LoD КОЕ/ зонд-тампон	Оценочное значение LoD в реактиве для проб (КОЭ/мл)	Верификация (положительных из 20)
	Партия 1	Партия 2			
IMP-1 *Acinetobacter baumannii*	174	141	174	35	20/20
IMP-1 *Klebsiella pneumoniae*	303	306	306	61	20/20
VIM-1 *Klebsiella pneumoniae*	247	305	305	61	20/20
VIM-4 *Escherichia coli*	815	468	815	163	20/20
NDM-1 *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-2146	117	251	251	50	20/20
NDM *Klebsiella pneumoniae*	74	57	74	15	19/20
KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* NCTC 13438	373	292	373	75	20/20
KPC *Enterobacter cloacae*	779	537	779	156	20/20
OXA-48 *Enterobacter cloacae*	154	109	154	31	20/20
OXA-48 *Escherichia coli*	104	99	104	21	20/20

Таблица 16. Оценочные значения LoD и верификация присутствия микроорганизмов, содержащих гены карбапенемаз, тест Xpert Carba-R, материал, полученный путем перириктального соскоба

Целевой ген и микроорганизм	Оценочное значение LoD (пробит-анализ) КОЕ/зонд-тампон		Заявленное значение LoD КОЕ/ зонд-тампон	Оценочное значение LoD в реактиве для проб (КОЭ/мл)	Верификация (положительных из 20)
	Партия 1	Партия 2			
IMP-1 *Acinetobacter baumannii*	90	118	118	24	19/20
IMP-1 *Klebsiella pneumoniae*	269	635	635	127	20/20
VIM-1 *Klebsiella pneumoniae*	901	514	901	180	20/20
VIM-4 *Escherichia coli*	446	403	446	89	20/20
NDM-1 *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-2146	133	113	133	27	20/20
NDM *Klebsiella pneumoniae*	56	54	56	11	20/20
KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* NCTC 13438	358	292	358	72	20/20
KPC *Enterobacter cloacae*	1259	1303	1303	261	20/20
OXA-48 *Enterobacter cloacae*	223	166	223	45	20/20
OXA-48 *Escherichia coli*	126	137	137	27	20/20

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

18.2 Аналитическая реактивность (инклюзивность)

18.2.1 Исследование с применением материала, полученного путем ректального и перириктального соскоба

Аналитическую реактивность теста Xpert Carba-R при использовании материала, полученного путем ректального и перириктального соскоба, оценивали путем тестирования панели из 72 образцов. Панель состояла из хорошо изученных бактериальных штаммов — 11 bla_{KPC} (KPC), 11 bla_{VIM} (VIM), 8 bla_{OXA-48} (OXA-48), 5 bla_{NDM}/$bla_{OXA-181}$ (NDM/OXA-181), 6 $bla_{OXA-181}$ (OXA-181), 17 bla_{IMP} (IMP) и одного штамма bla_{KPC}/bla_{VIM} (KPC/VIM). Штаммы тестировали в материале, полученном путем ректальных и перириктальных соскобов, использовавшиеся концентрации представлены в Таблица 17.

Для тестирования в материале, полученном путем ректальных и перириктальных соскобов, микроорганизмы высевались в объединенный материал отрицательных ректальных образцов или объединенный материал отрицательных перириктальных образцов. Все бактериальные штаммы тестировали в трех повторах в обоих материалах. Целевые гены теста Xpert Carba-R обнаружены у 69 из 72 бактериальных штаммов, продуцирующих карбапенемазы, однако ген IMP-4 обнаружен только при использовании высокой концентрации (Таблица 17). Целевые последовательности ДНК теста Xpert Carba-R не обнаруживались в образцах трех бактериальных штаммов (Таблица 17). В одном из этих трех бактериальных штаммов ген IMP-13 не был обнаружен при помощи теста Xpert Carba-R, хотя возможность обнаружения этого гена прогнозировалась по результатам анализа *in silico* (т. е. методом компьютерного моделирования). В двух других штаммах возможность обнаружения генов IMP-7 и IMP-14 не прогнозировалась в анализе *in silico*, и эти гены не были обнаружены при помощи теста Xpert Carba-R. См. раздел Раздел 15, Ограничения вкладыша-инструкции.

Таблица 17. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R при исследовании материала, полученного путем ректальных и перириктальных соскобов

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте	Использовавшиеся при тестировании концентрации в материале ректальных и перириктальных образцов (КОЕ/мл)
NCTC 13438	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-3	153
31551	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-4	50
ATCC BAA-1705	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-2	130
PA-Col	*Pseudomonas aeruginosa*	KPC-2	250
KBM18	*Enterobacter aerogenes*	KPC-2	250
BM9	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-3	330
PA3	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-2	100
CGNC	*Serratia marcescens*	KPC-2	300
CFVL	*Enterobacter cloacae*	KPC-2	160
COL	*Escherichia coli*	KPC-2	147
GR-04/KP-69	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-2, VIM	80
164-3	*Klebsiella oxytoca*	KPC	70
NCTC 13437	*Pseudomonas aeruginosa*	VIM-10	500
NCTC 13439	*Klebsiella pneumoniae*	VIM-1	130
NCTC 13440	*Klebsiella pneumoniae*	VIM-1	70
758	*Pseudomonas aeruginosa*	VIM	250
PA-87	*Klebsiella pneumoniae*	VIM	200

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

Таблица 17. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R при исследовании материала, полученного путем ректальных и перириктальных соскобов (продолжение)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте	Использовавшиеся при тестировании концентрации в материале ректальных и перириктальных образцов (КОЕ/мл)
B92A	*Pseudomonas aeruginosa*	VIM	2000
Col1	*Pseudomonas aeruginosa*	VIM-2	500
BM19	*Serratia marcescens*	VIM-2	250
KOW7	*Escherichia coli*	VIM-4	250
DIH	*Klebsiella pneumoniae*	VIM-19	250
MSH2014-3	*Enterobacter cloacae*	VIM	500
NCTC 13443	*Klebsiella pneumoniae*	NDM-1	80
ATCC BAA-2146	*Klebsiella pneumoniae*	NDM-1	80
34262	*Klebsiella pneumoniae*	NDM	80
GEN	*Acinetobacter baumannii*	NDM-1	130
3047	*Enterobacter cloacae*	NDM-1	70
7892	*Proteus mirabilis*	NDM-1	30
CAN	*Salmonella spp.*	NDM-1	70
EGY	*Acinetobacter baumannii*	NDM-2	40
I5	*Escherichia coli*	NDM-4	30
405	*Escherichia coli*	NDM-5	30
CF-ABE	*Citrobacter freundii*	NDM	30
73999	*Pseudomonas aeruginosa*	NDM	50
39365	*Providencia rettgeri*	NDM-1	70
NCTC 13442	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-48	40
OM11	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-48	60
501	*Enterobacter cloacae*	OXA-48	80
DUW	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-48	120
OM22	*Escherichia coli*	OXA-48	80
BOU	*Enterobacter cloacae*	OXA-48	80
TUR	*Enterobacter cloacae*	OXA-48	120
11670	*Escherichia coli*	OXA-48	100
166643	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-181	20
42194	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-181	20
MSH2014-64	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-181	280
MSH2014-72	*Escherichia coli*	OXA-181	100
74	*Escherichia coli*	OXA-181	100

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

Таблица 17. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R при исследовании материала, полученного путем ректальных и перириктальных соскобов (продолжение)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте	Использовавшиеся при тестировании концентрации в материале ректальных и перириктальных образцов (КОЕ/мл)
CDC0051	*Klebsiella ozaenae* [a]	OXA-181	250
B108A	*Klebsiella pneumoniae*	NDM, OXA-181	10
C10192-DISCS	*Enterobacter aerogenes*	NDM, OXA-181	10
KP-OMA3	*Klebsiella pneumoniae*	NDM, OXA-181	60
1300920	*Klebsiella pneumoniae*	NDM, OXA-181	15
MSH2014-69	*Klebsiella pneumoniae*	NDM, OXA-181	20
NCTC 13476	*Escherichia coli*	IMP-1	250
695	*Acinetobacter baumannii*	IMP-1	1720
2340	*Enterobacter cloacae*	IMP-1	250
IMPBMI	*Klebsiella pneumoniae*	IMP-1	100
Yonsei_1	*Acinetobacter baumannii*	IMP-1	1000
Yonsei_2	*Acinetobacter baumannii*	IMP-1	500
6852	*Klebsiella pneumoniae*	IMP-1	100
MKAM	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-1	500
70450-1	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-1	250
3994	*Pseudomonas spp.*	IMP-10	250
CDC0161	*Enterobacter aerogenes*[a]	IMP-4	5,00E+04
5344	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-2	60
3985	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-11	2000
4032	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-6	80
3424	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-7 [b,c]	1,00E+06
32443	*Klebsiella pneumoniae*	IMP-13[c]	1,00E+06
92	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-14 [b,c]	1,00E+06

a. Эти микроорганизмы не тестировались как бактериальные изоляты.
b. Гены IMP-7 и IMP-14 (*Pseudomonas aeruginosa*) не обнаружены по результатам тестирования; их обнаружение не прогнозировалось в анализе *in silico* (см. Раздел 15, Ограничения).
c. Ген IMP-13 (*Klebsiella pneumoniae*): несмотря на то, что возможность обнаружения этого гена прогнозировалось в анализе *in silico*, IMP-13 не был обнаружен по результатам тестирования (см. Раздел 15, Ограничения).

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

18.2.2 Исследование с бактериальными изолятами

Оценку аналитической чувствительности теста Xpert Carba-R с использованием бактериальных изолятов также выполняли путем исследования панели из 71 образцов, включающих хорошо изученные бактериальные штаммы — 11 bla_{KPC} (KPC), 13 bla_{NDM} (NDM), 11 bla_{VIM} (VIM), 8 bla_{OXA-48} (OXA-48), 5 bla_{NDM}/$bla_{OXA-181}$ (NDM/OXA-181), 5 $bla_{OXA-181}$ (OXA-181), 17 bla_{IMP} (IMP) и один штамм bla_{KPC}/bla_{VIM} (KPC/VIM). Штаммы, тестировавшиеся как бактериальные изоляты, представлены в Таблица 18.

Для этого микроорганизмы тестировали в четырех повторах. Образцы готовили путем разведения 10 мкл клеточной суспензии мутностью 0,5 ед. по МакФарланду, приготовленной из каждого бактериального штамма, в 5 мл реактива для проб. Для тестирования использовали изоляты, выращенные в чашках Петри с кровяным агаром и агаром МакКонки. Целевые гены теста Xpert Carba-R были обнаружены в 68 из 71 бактериальных штаммов в обоих типах сред. Целевые нуклеотидные последовательности ДНК теста Xpert Carba-R не были обнаружены в трех бактериальных штаммах, см. сноску к Таблица 18. В одном из этих трех бактериальных штаммов ген IMP-13 не был обнаружен при помощи теста, хотя возможность обнаружения этого гена прогнозировалась по результатам анализа *in silico* (т. е. методом компьютерного моделирования). В двух из трех бактериальных штаммов гены IMP-7 и IMP-14 не обнаружены при помощи теста; их обнаружение не прогнозировалось в анализе *in silico*. См. раздел «Ограничения» вкладыша-инструкции.

Таблица 18. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R — бактериальные изоляты

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте
NCTC 13438	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-3
31551	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-4
ATCC BAA-1705	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-2
PA-Col	*Pseudomonas aeruginosa*	KPC-2
KBM18	*Enterobacter aerogenes*	KPC-2
BM9	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-3
PA3	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-2
CGNC	*Serratia marcescens*	KPC-2
CFVL	*Enterobacter cloacae*	KPC-2
COL	*Escherichia coli*	KPC-2
GR-04/KP-69	*Klebsiella pneumoniae*	KPC-2, VIM
164-3	*Klebsiella oxytoca*	KPC
NCTC 13437	*Pseudomonas aeruginosa*	VIM-10
NCTC 13439	*Klebsiella pneumoniae*	VIM-1
NCTC 13440	*Klebsiella pneumoniae*	VIM-1
758	*Pseudomonas aeruginosa*	VIM
PA-87	*Klebsiella pneumoniae*	VIM
B92A	*Pseudomonas aeruginosa*	VIM
Col1	*Pseudomonas aeruginosa*	VIM-2
BM19	*Serratia marcescens*	VIM-2
KOW7	*Escherichia coli*	VIM-4
DIH	*Klebsiella pneumoniae*	VIM-19
MSH2014-3	*Enterobacter cloacae*	VIM
NCTC 13443	*Klebsiella pneumoniae*	NDM-1
ATCC BAA-2146	*Klebsiella pneumoniae*	NDM-1

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

Таблица 18. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R — бактериальные изоляты (продолжение)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте
34262	*Klebsiella pneumoniae*	NDM
GEN	*Acinetobacter baumannii*	NDM-1
3047	*Enterobacter cloacae*	NDM-1
7892	*Proteus mirabilis*	NDM-1
CAN	*Salmonella spp.*	NDM-1
EGY	*Acinetobacter baumannii*	NDM-2
I5	*Escherichia coli*	NDM-4
405	*Escherichia coli*	NDM-5
CF-ABE	*Citrobacter freundii*	NDM
73999	*Pseudomonas aeruginosa*	NDM
39365	*Providencia rettgeri*	NDM-1
NCTC 13442	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-48
OM11	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-48
501	*Enterobacter cloacae*	OXA-48
DUW	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-48
OM22	*Escherichia coli*	OXA-48
BOU	*Enterobacter cloacae*	OXA-48
TUR	*Enterobacter cloacae*	OXA-48
11670	*Escherichia coli*	OXA-48
MSH2014-64	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-181
MSH2014-72	*Escherichia coli*	OXA-181
B108A	*Klebsiella pneumoniae*	NDM, OXA-181
C10192-DISCS	*Enterobacter aerogenes*	NDM, OXA-181
KP-OMA3	*Klebsiella pneumoniae*	NDM-1, OXA-181
166643	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-181
42194	*Klebsiella pneumoniae*	OXA-181
1300920	*Klebsiella pneumoniae*	NDM, OXA-181
MSH2014-69	*Klebsiella pneumoniae*	NDM, OXA-181
74	*Escherichia coli*	OXA-181
NCTC 13476	*Escherichia coli*	IMP-1
695	*Acinetobacter baumannii*	IMP-1
2340	*Enterobacter cloacae*	IMP-1
IMPBMI	*Klebsiella pneumoniae*	IMP-1
6852	*Klebsiella pneumoniae*	IMP-1
Yonsei_1	*Acinetobacter baumannii*	IMP-1
Yonsei_2	*Acinetobacter baumannii*	IMP-1
70450-1	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-1

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

Таблица 18. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R — бактериальные изоляты (продолжение)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте
3994	*Pseudomonas spp.*	IMP-10
MKAM	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-1
5344	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-2
G029	*Salmonella spp*	IMP-4
3985	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-11
4032	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-6
3424	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-7[a,b]
32443	*Klebsiella pneumoniae*	IMP-13[a]
92	*Pseudomonas aeruginosa*	IMP-14[a,b]

a. Не обнаруживался в тесте Xpert Carba-R (см. Раздел 15, Ограничения).
b. Гены IMP-7 и IMP-14 не обнаружены по результатам тестирования; их обнаружение не прогнозировалось в анализе *in silico* (см. Раздел 15, Ограничения).

Обнаруженные варианты и прогнозируемая возможность обнаружения для других подтипов каждого из генов устойчивости на основе анализа *in silico* представлены в Таблица 19 (результаты исследования с использованием материала ректальных соскобов и исследования бактериальных изолятов).

Таблица 19. Обобщенные данные по вариантам, обнаруженным при лабораторном тестировании, или обнаружение которых прогнозируется по результатам анализа *in silico*

Маркер (или традиционная подгруппа)	Лабораторное тестирование			Тестирование не выполнялось, возможность обнаружения прогнозировалась в анализе *in silico*
	Количество образцов	Обнаруженные типы	Необнаруженные типы	
KPC	12	KPC-2,3,4	--	KPC-5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
NDM	18	NDM-1,2,4,5	--	NDM-3, 6, 7, 8, 9
VIM	12	VIM-1,2,4,10,19	--	VIM-5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38
OXA-48	18	OXA-48, 181 (вариант OXA-48)	--	OXA-162, 163, 204, 232, 244, 245, 247
IMP	17	IMP-1 (9 штаммов), IMP-2, 4, 6, 10, 11	IMP-7[a], 13[b], 14[a]	IMP-3, 8, 9, 13[b], 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 37, 40, 42

a. Гены IMP-7 и IMP-14 (*Pseudomonas aeruginosa*) не обнаружены по результатам тестирования; их обнаружение не прогнозировалось в анализе *in silico* (см. Раздел 15, Ограничения).
b. Выполнялось тестирование на ген IMP-13 (*Klebsiella pneumoniae*): несмотря на то, что возможность обнаружения этого гена прогнозировалось в анализе *in silico*, IMP-13 не был обнаружен по результатам тестирования (см. Раздел 15, Ограничения).

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

18.3 Аналитическая специфичность (перекрестная реактивность)

Аналитическую специфичность теста Xpert Carba-R оценивали в отношении бактериальных изолятов; микроорганизмы высевали в материал, полученный путем ректального соскоба, и в материал, полученный путем перириктального соскоба. Для всех трех типов образцов использовали панель из 62 хорошо изученных штаммов бактерий, чувствительных к карбапенемам или нечувствительных к карбапенемам, имевших другой механизм устойчивости или другие гены устойчивости, не относящиеся к целевым генам теста Xpert Carba-R (Таблица 20 и Таблица 21). Также в исследовании использовали 24 условно-патогенных штаммов бактерий и другие кишечные микроорганизмы (Таблица 22). Кроме того, в материале, полученном путем ректального или перириктального соскоба, тестировали клетки человека (Таблица 23). Механизмы устойчивости определяли путем применения отдельных тестов ПЦР, секвенирования ДНК или микроматричный анализ Check-Points версии CT102.

Для образцов из материала, полученного путем ректального и перириктального соскоба, тестировали 62 штамма в концентрации >1 x 10^6 КОЕ/мл, за исключением *Peptostreptococcus anaerobius*, который тестировали в концентрации 5 x 10^5 КОЕ/мл. Вирусы тестировали в концентрации >1 x 10^5 $TCID_{50}$/мл или более чем 2,5 x10^7 копий РНК/мл. Линию клеток мочевого пузыря (геномная ДНК человека) использовали для анализа в концентрации 1 x 10^5 клеток в 1 мл. Микроорганизмы разводили в объединенном отрицательном материале, полученном путем ректального соскоба, или в объединенном отрицательном материале, полученном путем перириктального соскоба, и тестировали в трех повторах. При помощи теста Xpert Carba-R не обнаруживались какие-либо из 94 использовавшихся в анализе потенциально перекрестно-реактивных микроорганизмов и нуклеиновых кислот.

Бактериальные изоляты выращивали в аэробных условиях на чашках Петри с кровяным агаром или агаром МакКонки. Из изолированных колоний на каждом типе культуральной среды готовили по две клеточных суспензии, эквивалентных клеточной суспензии МакФарланда 0,5 ед. Каждый микроорганизм тестировали всего четыре раза (по два повтора на каждую из двух клеточных суспензий 0,5 ед. по МакФарланду на микроорганизм) из каждой чашки Петри.

Отсутствовала перекрестная реактивность теста Xpert Carba-R с каким-либо из тестировавшихся микроорганизмов (Таблица 20, Таблица 21, Таблица 22 и Таблица 23). Аналитическая специфичность теста составила 100 %.

Таблица 20. Количество микроорганизмов, чувствительных и нечувствительных к карбапенемам, для каждого антибиотика

	Эртапенем	Имипенем	Меропенем
Чувствительные	19	30	24
Промежуточная устойчивость	0	8	4
Устойчивые	43	24	34

Таблица 21. Панель перекрестной реактивности

Микроорганизм	Идентификатор штамма	Подтвержденные механизмы устойчивости	Чувствительность к карбапенемам (Ч/Пр/У)[a]		
			ETP[a]	IMP[a]	MEM[a]
Escherichia coli	NCTC 13441	CTX-M (-1, -подобный 15); TEM	Ч	Ч	Ч
Klebsiella pneumoniae	NCTC 13465	CTX-M (25)	Ч	Ч	Ч
Enterobacter aerogenes	810	Дефицит OmpC/OmpF; TEM	У	У	У
Citrobacter freundii	1698	TEM (WT+164S)	Ч	Ч	Ч
Enterobacter cloacae	5557	AmpC (ACT/MIR)	У	У	У
Klebsiella pneumoniae	kpn5	CTX-M-2	У	Ч	У
Klebsiella pneumoniae	kpn12	TEM; SHV; CTX-M	У	У	У
Escherichia coli	eco1	TEM; CTX-M-2	У	У	У
Escherichia coli	eco2	CTX-M (2); TEM; OXA-2	У	Ч	Ч

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

Таблица 21. Панель перекрестной реактивности (продолжение)

Микроорганизм	Идентификатор штамма	Подтвержденные механизмы устойчивости	Чувствительность к карбапенемам (Ч/Пр/У)[a]		
			ETP[a]	IMP[a]	MEM[a]
Enterobacter cloacae	cor1	CTX-M (2); TEM	У	У	У
Serratia marcescens	hpp21	CTX-M (2); TEM	Ч	Ч	Ч
Morganella morganii	fer29	CTX-M (2); TEM	Ч	У	Ч
Proteus mirabilis	gut25	CTX-M (2); TEM	Ч	У	Ч
Salmonella spp.	3209	CTX-M (2); TEM	Ч	Ч	Ч
Shigella flexnerii	3331	CTX-M (2); TEM	Ч	Ч	Ч
Enterobacter cloacae	PA_3	AmpC; CTX-M-15; TEM	Ч	Ч	Ч
Klebsiella pneumoniae	32189	SHV	Ч	Ч	Ч
Klebsiella pneumoniae	32443	CTX-M (1, -подобный 15); SHV	Ч	Ч	Ч
Klebsiella pneumoniae	32598	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV; TEM	У	Пр	У
Klebsiella pneumoniae	33560	CTX-M (15); SHV-11; TEM-1	Ч	Ч	Ч
Klebsiella pneumoniae	33603	SHV-2	У	Пр	У
Klebsiella pneumoniae	33617	SHV-27	Ч	Ч	Ч
Klebsiella pneumoniae	33643	SHV (-5, -55); TEM	Ч	Ч	Ч
Klebsiella pneumoniae	34430	SHV; TEM; CTX-M-15	Ч	Ч	Ч
Klebsiella pneumoniae	34680	TEM; CTX-M-2	У	Ч	У
Klebsiella pneumoniae	34732	CTX-M (15); SHV; TEM	У	Ч	Ч
Enterobacter cloacae	PA_174	GX-/Culture+; SHV; TEM	Ч	Ч	Ч
Enterobacter aerogenes	STU 645	SHV (WT+238S+240K)	У	Ч	У
Enterobacter aerogenes	STU 669	SHV (WT+238S+240K)	У	У	У
Escherichia coli	C3015	AmpC (CMY II); TEM	У	У	У
Enterobacter aerogenes	RI_100	AmpC (DHA); SHV	У	У	У
Klebsiella pneumoniae	B4A	SHV (WT + 238S +240K)	У	У	У
Klebsiella pneumoniae	B13A	SHV (WT + 238S +240K)	У	Ч	Ч
Enterobacter cloacae	RI_474	AmpC (ACT/MIR)	У	Пр	Пр
Enterobacter amnigenus	B71	AmpC (ACT/MIR)	У	У	У
Klebsiella pneumoniae	DD82A	SHV (WT + 238S + 240K)	У	Ч	У
Klebsiella pneumoniae	B100	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV (WT+238S); TEM	У	Ч	У
Enterobacter cloacae	135B	TEM	Ч	Ч	Ч
Klebsiella pneumoniae	B157	SHV; TEM	У	У	У
Escherichia coli	T2914280	CTX-M (-1, -15); TEM	У	Ч	У
Providencia stuartii	DD188	TEM (104K + 164S)	У	Пр	Пр
Enterobacter cloacae	DD189	AmpC (ACT/MIR)	У	Ч	Ч
Escherichia coli	B198B	CTX-M (-1, -подобный 15); TEM	У	Ч	У

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

Таблица 21. Панель перекрестной реактивности (продолжение)

Микроорганизм	Идентификатор штамма	Подтвержденные механизмы устойчивости	Чувствительность к карбапенемам (Ч/Пр/У)[a]		
			ETP[a]	IMP[a]	MEM[a]
Klebsiella pneumoniae	T3019989-1	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV	У	Пр	У
Klebsiella pneumoniae	T3019989-2	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV	У	Ч	У
Enterobacter cloacae	ENC-THAI14	VEB-1, TEM	Ч	Ч	Ч
Escherichia coli	CB154006	CTX-M (9); TEM	У	Пр	Пр
Enterobacter cloacae	S35766	AmpC (ACT/MIR)	Ч	Ч	Ч
Enterobacter cloacae	X1856910	AmpC (ACT/MIR); TEM	У	Пр	Пр
Klebsiella pneumoniae	W3758164	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV; TEM	У	Пр	У
Klebsiella pneumoniae	X2135758	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV	У	Ч	Ч
Klebsiella pneumoniae	W3809535	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV	У	У	У
Pseudomonas aeruginosa	CDC0064	SPM	У	У	У
Serratia marcescens	CDC0099	SME	У	У	У
Serratia marcescens	CDC0121	SME	У	У	У
Serratia marcescens	CDC0122	SME	У	У	У
Serratia marcescens	CDC0123	SME	У	У	У
Serratia marcescens	CDC0124	SME	У	У	У
Serratia marcescens	CDC0130	SME	У	У	У
Serratia marcescens	CDC0131	SME	У	У	У
Группа *Enterobacter cloacae*	CDC0132	IMI	У	У	У
Enterobacter cloacae комплекс	CDC0164	IMI	У	У	У

a. Ч/Пр/У = чувствительный/промежуточная устойчивость/устойчивый, ETP = эртапенем, IMP = имипенем, MEM = меропенем

Таблица 22. Панель перекрестной реактивности (условно-патогенные и другие кишечные микроорганизмы)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Использовавшиеся при тестировании концентрации (КОЕ/мл, если не указано иное)
ATCC 25922	*Escherichia coli*	2,67E+06
ATCC 29212	*Enterococcus faecalis*	3,15E+06
ATCC 700603	*Klebsiella pneumoniae*	5,20E+06
ATCC 35218	*Escherichia coli*	2,47E+06
ATCC 25923	*Staphylococcus aureus*	4,53E+06

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

Таблица 22. Панель перекрестной реактивности (условно-патогенные и другие кишечные микроорганизмы) (продолжение)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Использовавшиеся при тестировании концентрации (КОЕ/мл, если не указано иное)
ATCC 27853	*Pseudomonas aeruginosa*	3,17E+06
ATCC 9689	*Clostridium difficile*[a]	1,80E+07
ATCC 700621	*Enterobacter cloacae*	8,95E+06
ATCC 9756	*Enterococcus faecium*	6,54E+06
ATCC 13182	*Klebsiella oxytoca*	4,76E+06
ATCC BAA-747	*Acinetobacter baumannii*	2,27E+06
ATCC 33128	*Citrobacter freundii*	2,01E+06
ATCC 49948	*Morganella morganii*	8,19E+06
ATCC 51331	*Stenotrophomonas maltophilia*	3,15E+06
ATCC 27028	*Citrobacter koseri*	5,05E+06
ATCC 49809	*Providencia stuartii*	3,01E+06
ATCC 49037	*Peptostreptococcus anaerobius*[a]	5,00E+05
CCUG 29780 / ATCC 12401	*Streptococcus agalactiae*	5,21E+06
ATCC 15703	*Bifidobacterium adolescentis*[a]	1,10E+08
ATCC 51697	*Enterobacter aerogenes*	3,19E+06
ATCC 43071	*Proteus mirabilis*	1,78E+06
CCUG 34787	*Acinetobacter spp.*	2,40E+06
CCUG 418	*Citrobacter freundii*	2,95E+06
CCUG 33629	*Corynebacterium diphtheriae*	4,48E+06
CCUG 17874	*Helicobacter pylori*	1,61E+06
CCUG 33548	*Listeria monocytogenes*	4,77E+06
CCUG 6325	*Providencia alcalifaciens*	4,91E+06
CCUG 43594 / ATCC 33560	*Campylobacter jejuni*[a]	3,27E+06
MRVP/ZeptoMetrix	Аденовирус B типа 7A/NY[a]	1,40E+05 $TCID_{50}$/мл
MRVP/ZeptoMetrix	Энтеровирус типа 71/NY[a]	4,40E+05 $TCID_{50}$/мл
Клинический образец — Cepheid	Норовирус GII[a]	2,5 x 10^7 копий РНК в 1 мл

a. Эти микроорганизмы тестировали в материале, полученном при ректальном и перириктальном соскобе.

Таблица 23. Клеточная линия, содержащая геномную ДНК человека

Название микроорганизма	Источник
Клетки карциномы мочевого пузыря (геномн. ДНК челов.)	ATCC HTB-4

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

18.4 Конкурентная интерференция

Исследование конкурентной интерференции проводилось с цель определить, будет ли присутствие одного или более микроорганизма, продуцирующего карбапенемазу, в высоком титре, препятствовать обнаружению второго целевого микроорганизма, продуцирующего карбапенемазу, титр которого ниже. Образцы с высоким титром имели концентрацию 5 x 10^6 КОЕ/зонд-тампон, а образцы с низким титром целевой последовательности содержали примерно 2 x LoD соответствующего штамма в материале, полученном путем ректального или перириктального соскоба. Для исследования использовали по одному штамму бактерий, продуцирующих карбапенемазы, для каждого анализируемого гена, кодирующего KPC, NDM, VIM, OXA-48 и IMP. Каждый тип штаммов бактерий, продуцирующих карбапенемазы, тестировали в низком титре с добавлением в образец другого одного или двух типов штаммов бактерий, продуцирующих карбапенемазы в высоком титре, и так с каждым типом штаммов (Таблица 24). Образцы тестировали в восьми повторах.

Ингибирующий эффект в материале ректальных образцов наблюдался для трех из пяти целевых генов (IMP, VIM и OXA-48), когда низкой концентрации каждого целевого гена сопутствовала высокая концентрация одного или двух других целевых генов. Эти три целевых гена (IMP, VIM и OXA-48) тестировали в более высокой концентрации (4 x LoD) в материале ректальных образцов и в присутствии высокой концентрации одного или двух других целевых генов. Не наблюдалось ингибирующего эффекта в отношении трех целевых генов (IMP, VIM и OXA-48) при 4 x LoD в присутствии клинически значимых возбудителей коинфекции при использовании теста Xpert Carba-R.

Ингибирующий эффект в материале перириктальных образцов наблюдался в отношении двух из пяти целевых генов (NDM и IMP), когда низкой концентрации каждого целевого гена сопутствовала высокая концентрация одного или двух других целевых генов. Эти два целевых гена (NDM и IMP) тестировали в более высокой концентрации (4 x LoD) в материале перириктальных образцов и в присутствии высокой концентрации одного или двух других целевых генов. Не наблюдалось ингибирующего эффекта в отношении двух целевых генов (NDM и IMP) при 4 x LoD в присутствии клинически значимых возбудителей коинфекции при использовании теста Xpert Carba-R.

Эффект конкурентного ингибирования целевых генов (NDM, IMP, VIM и OXA-48) рассматривается в разделе Раздел 15, Ограничения вкладыша-инструкции.

Таблица 24. Комбинации бактерий, продуцирующих карбапенемазы, исследовавшиеся с использованием теста Xpert Carba-R

Комбинация
Высокая концентрация KPC/ высокая концентрация NDM/ низкая концентрация VIM
Высокая концентрация KPC/ высокая концентрация NDM/ низкая концентрация OXA
Высокая концентрация KPC/ высокая концентрация NDM/ низкая концентрация IMP
Высокая концентрация VIM/ высокая концентрация OXA/ низкая концентрация KPC
Высокая концентрация VIM/ высокая концентрация OXA/ низкая концентрация NDM
Высокая концентрация VIM/ высокая концентрация OXA/ низкая концентрация IMP
Высокая концентрация IMP/ низкая концентрация KPC
Высокая концентрация IMP/ низкая концентрация NDM

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

Таблица 24. Комбинации бактерий, продуцирующих карбапенемазы, исследовавшиеся с использованием теста Xpert Carba-R (продолжение)

Комбинация
Высокая концентрация IMP/ низкая концентрация VIM
Высокая концентрация IMP/ низкая концентрация OXA
Высокая концентрация OXA/ низкая концентрация VIM
Высокая концентрация VIM/ низкая концентрация OXA
Высокая концентрация KPC/ низкая концентрация NDM
Отрицательные

18.5 Субстанции, потенциально способные препятствовать проведению анализа

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R оценивали с использованием 24 субстанций, потенциально способных препятствовать проведению анализа, которые могут присутствовать в ректальных и периректальных образцах, получаемых путем соскоба. Растворы таких субстанций подготавливали и тестировали в концентрациях, указанных в Таблица 25. В исследовании применялись положительные и отрицательные образцы. Положительные образцы представляли собой смесь из пяти микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, которые содержат нуклеотидные последовательности генов KPC, NDM, VIM, IMP-1 и OXA-48. Микроорганизмы высевали в объединенный материал отрицательных ректальных образцов или объединенный материал отрицательных периректальных образцов, полученных путем соскоба, в концентрации около 3 x LoD. Положительные образцы тестировали в восьми повторах на каждую субстанцию. Отрицательные образцы представляли собой объединенный материал отрицательных ректальных образцов или объединенный материал отрицательных периректальных образцов, полученных путем соскоба, в которые не вносили микроорганизмы, продуцирующие карбапенемазы. Тестировали по восемь повторов отрицательных образцов на каждую субстанцию для определения влияния на функциональные характеристики контроля обработки образца (sample processing control, SPC). Контроли представляли собой положительные и отрицательные образцы, не содержащие субстанций, способные препятствовать проведению анализа. Влияние каждой субстанции, потенциально способной препятствовать проведению анализа на результаты, полученные для положительных и отрицательных образцов, оценивали путем сравнения значений порога цикла (Ct), получаемых в присутствии субстанции, со значениями Ct для контролей без субстанции. Положительные и отрицательные образцы-повторы для каждого из 22 веществ, потенциально способных препятствовать проведению анализа, были идентифицированы верно в тесте Xpert Carba-R. Влияние на результаты теста Xpert Carba-R может наблюдаться в присутствии сульфата бария при > 0,1 % вес/объем, а также в присутствии препарата Pepto-Bismol при > 0,01 % вес/объем в ректальных образцах. См. раздел Раздел 15, Ограничения вкладыша-инструкции. Образцы из материала, полученного путем ректального соскоба, содержащие смесь из пяти микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы и несущие нуклеотидные последовательности генов KPC, NDM, VIM, IMP-1 и OXA-48, тестировали в присутствии фекального жира 0,25 % вес/объем. Ложно-отрицательные результаты отсутствовали, однако отмечалась задержка в получении пороговых значений цикла для целевого гена VIM. Сведения о возможном влиянии на результаты теста в присутствии фекального жира 0,25 % вес/объем представлены в разделе «Ограничения» вкладыша-инструкции. Влияние на результаты теста Xpert Carba-R может наблюдаться в присутствии сульфата бария при > 0,1 % вес/объем, а также в присутствии препарата Pepto-Bismol при > 0,025 % вес/объем в периректальных образцах. См. Раздел 15, Ограничения.

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

Таблица 25. Исследовавшиеся субстанции, потенциально способные препятствовать проведению анализа

Субстанция/класс	Активный ингредиент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Нестероидный противовоспалительный препарат	Напроксен	0,25 % вес/объем
Контрастное вещество	Бария сульфат	0,25 % и 0,1 % вес/объем
Антибиотик (для перорального приема)	Цефалексин	0,25 % вес/объем
Антибиотик (для перорального приема)	Ципрофлоксацин	0,25 % вес/объем
Презерватив со спермицидным лубрикантом	Ноноксинол-9	1 презерватив[a]
Кремы/мази/суппозитории	Гидрокортизон	0,25 % вес/объем
Слабительное	Сеннозиды	0,25 % вес/объем
Липиды	Стеариновая кислота/пальмитиновая кислота/холестерин (фекальный жир)	0,25 % вес/объем
Препарат против диареи	Лоперамида гидрохлорид/висмута субсалицилат (Imodium)	0,25 % вес/объем
Препарат против диареи	Лоперамида гидрохлорид/висмута субсалицилат (Kaopectate)	0,25 % вес/объем
Местный крем	K-Y Jelly	0,25 % вес/объем
Антациды	Кальция карбонат/алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон (гидроокись магния)	0,25 % вес/объем
Клизмы	Вазелиновое масло	0,25 % вес/объем
Антибиотик (местного применения)	Полимиксин B/ неомицин/ бацитрацин (Neosporin)	0,25 % вес/объем
Вагинальный препарат противогрибковый/ bагинальный препарат против зуда	Нистатин	0,25 % вес/объем
Антацид	Фамотидин (Pepcid)	0,25 % вес/объем
Препарат против диареи	Лоперамида гидрохлорид/висмута субсалицилат (Pepto-Bismol)	0,25 %, 0,1 %, 0,05 %, 0,025 %, 0,01 % вес/объем
Местный крем	Вазелин	0,25 % вес/объем

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

Таблица 25. Исследовавшиеся субстанции, потенциально способные препятствовать проведению анализа (продолжение)

Субстанция/класс	Активный ингредиент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Антигеморроидальные кремы/мази	Фенилэфрин (Preparation H)	0,25 % вес/объем
Препарат, снижающий кислотность; антацид	Омепразол (Prilosec)	0,25 % вес/объем
Клизмы	Солевая клизма	0,25 % вес/объем
Антацид	Циметидин (Tagamet)	0,25 % вес/объем
Вагинальный препарат противогрибковый/против зуда	Бензокаин, резорцинол (Vagisil)	0,25 % вес/объем
Влажные салфетки	Бензалкония хлорид, этиловый спирт (Wet Ones)	1 салфетка[b]

a. В 40 мл материала, полученного путем соскоба, вносили 1 презерватив.
b. В 40 мл материала, полученного путем соскоба, вносили 1 салфетку (12,7 см x 19,05 см).

18.6 Исследование контаминации продуктами предыдущей реакции

Исследование проводилось с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет предотвратить контаминацию отрицательных образцов продуктами предыдущей реакции с использованием высокоположительных результатов. Суть данного исследования состояла в том, что после анализа высокоположительного образца в том же модуле GeneXpert обрабатывались отрицательные образцы. В состав высокоположительного образца входили инактивированные клетки *E. coli*, содержащие плазмиды со вставкой из синтетического олигонуклеотида ампликонных последовательностей пяти генов — целевых анализируемых веществ теста Xpert Carba-R (KPC, NDM, VIM, IMP и OXA-48). Положительные клетки разводили в объединенном материале отрицательных ректальных и перириктальных соскобов до концентрации 1 x 10^6 КОЕ/мл. Схему тестирования повторяли 25 раз на двух модулях GeneXpert, всего выполнено 102 тестов (по 25 высокоположительных и 26 отрицательных образцов на модуль) для ректального и перириктального материала. Для всех 50 положительных образцов получены правильные результаты в отношении целевых генов теста Xpert Carba-R (**ОБНАРУЖЕН (DETECTED)**), и для всех 52 отрицательных образцов получены правильные результаты в отношении целевых генов теста Xpert Carba-R (**НЕ ОБНАРУЖЕН (NOT DETECTED)**) для каждого из типов исследовавшегося материала.

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

19 Воспроизводимость

19.1 Исследование с применением материала, полученного путем ректального и перириктального соскоба

Воспроизводимость теста Xpert Carba-R оценивали с использованием двух панелей из 11 образцов, которые готовили из объединенного материала отрицательных ректальных образцов и объединенного материала отрицательных перириктальных образцов. Два оператора в каждом из трех исследовательских центров тестировали одну панель из 11 образцов в четырех повторах за день, в течение шести дней (11 образцов x 2 повтора x 2 раза в день x 6 дня x 2 оператора x 3 центра). В каждом из 3 центров использовали три партии картриджей теста Xpert Carba-R. Тестирование выполняли согласно процедуре проведения теста Xpert Carba-R. Результаты обобщены в Таблица 26.

Таблица 26. Сводные данные по воспроизводимости — процент совпадения, ректальный и перириктальный материал

Образец	Материал[a]	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общий % совпадений на образец
		Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	
Отриц.	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
умеренно-положит. IMP	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. IMP	P	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	89,5 % (43/48)	83,3 % (20/24)	87,5 % (21/24)	85,4 % (41/48)	87,5 % (21/24)	79,2 % (19/24)	83,3 % (40/48)	86,1 % (124/144)
умеренно-положит. VIM	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. VIM	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
умеренно-положит. NDM	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. NDM	P	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	95,1 % (137/144)
умеренно-положит. KPC	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. KPC	P	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	96,5 % (139/144)
умеренно-положит. OXA-48	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. OXA-48	P	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	97,2 % (140/144)
Отриц.	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
умеренно-положит. IMP	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. IMP	ПР	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	93,8 % (45/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	96,5 % (139/144)

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

Таблица 26. Сводные данные по воспроизводимости — процент совпадения, ректальный и перириктальный материал (продолжение)

Образец	Материал[a]	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общий % совпадений на образец
		Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	
умеренно-положит. VIM	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. VIM	ПР	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	95,8 % (23/24)	83,3 % (20/24)	89,6 % (43/48)	92,4 % (133/144)
умеренно-положит. NDM	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. NDM	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	87,5 % (21/24)	100 % (24/24)	93,8 % (45/48)	97,9 % (141/144)
умеренно-положит. KPC	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. KPC	ПР	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	93,8 % (135/144)
умеренно-положит. OXA-48	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. OXA-48	ПР	87,5 % (21/24)	87,5 % (21/24)	87,5 % (42/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	93,8 % (135/144)

a. Р=ректальный, ПР=перириктальный

Воспроизводимость теста Xpert Carba-R также оценивали по флуоресцентному сигналу, выраженному в Ct, для каждой обнаруживаемой цели. Средние значения, а также стандартное отклонение (СО) и коэффициент вариации (КВ) между центрами, партиями, днями и операторами, и в пределах тестов для каждого компонента панели представлены в Таблица 27.

Таблица 27. Сводные данные по воспроизводимости, ректальный и перириктальный материал

Образец	Материал[a]	Канал теста (анализируемое вещество)	N[b]	Среднее Ct	Между центрами		Между партиями		Между днями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
					СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)
Отриц.	Р	SPC	144	32.9	0,2	0,5	0,2	0,7	0,0	0,1	0,0	0	0,6	1,8	0,7	2,0
умеренноположит. IMP	Р	IMP	144	34,5	0,0	0,0	0,2	0,5	0	0,0	0,1	0,2	0,7	2,0	0,7	2,1
слабоположит. IMP	Р	IMP	140	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,0	0	1,2	3,3	1,2	3,4
умеренноположит. VIM	Р	VIM	144	31,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,6	0,6	1,9
слабоположит. VIM	Р	VIM	144	33,8	0,0	0,0	0,6	1,8	0,3	0,9	0,3	1,0	1,4	4,0	1,6	4,6

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

Таблица 27. Сводные данные по воспроизводимости, ректальный и перириктальный материал (продолжение)

Образец	Материал[a]	Канал теста (анализируемое вещество)	N[b]	Среднее Ct	Между центрами		Между партиями		Между днями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
					СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)
умеренноположит. NDM	Р	NDM	144	33,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,6	1,7	0,6	1,7
слабоположит. NDM	Р	NDM	143	36,2	0,2	0,7	0,0	0,0	0,3	0,7	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,5
умеренноположит. KPC	Р	KPC	144	34,2	0,0	0,0	0,3	0,8	0,2	0,6	0,0	0,0	0,4	1,2	0,6	1,6
слабоположит. KPC	Р	KPC	141	35,8	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,3	0,9	0,7	1,9	0,9	2,6
умеренноположит. OXA-48	Р	OXA-48	144	34,3	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,1	0,3	0,5	1,6	0,6	1,7
слабоположит. OXA-48	Р	OXA-48	143	36,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,4
Отриц.	ПР	SPC	144	32,7	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
умеренноположит. IMP	ПР	IMP	144	33,7	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,5	1,6
слабоположит. IMP	ПР	IMP	142	36,0	0,2	0,5	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,5	0,8	2,1	0,8	2,3
умеренноположит. VIM	ПР	VIM	144	31,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,0	0,1	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5
слабоположит. VIM	ПР	VIM	142	35,0	0,0	0,0	0,6	1,6	0,0	0,0	0,6	1,7	1,4	4,1	1,6	4,7
умеренноположит. NDM	ПР	NDM	144	33,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
слабоположит. NDM	ПР	NDM	143	35,7	0,2	0,5	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,9	2,4	0,9	2,5
умеренноположит. KPC	ПР	KPC	144	34,6	0,0	0,0	0,3	1,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,6	1,7
слабоположит. KPC	ПР	KPC	143	36,4	0,0	0,0	0,5	1,3	0,1	0,4	0,0	0,0	0,7	2,0	0,9	2,4
умеренноположит. OXA-48	ПР	OXA-48	144	34,4	0,1	0,2	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,6	1,7
слабоположит. OXA-48	ПР	OXA-48	144	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,2	0,0	0,0	1,0	2,7	1,1	2,9

a. Р=ректальный, ПР=перириктальный

b. Результаты с ненулевым значением Ct из 144 результатов.

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

19.2 Исследование с бактериальными изолятами

Воспроизводимость теста Xpert Carba-R оценивали с использованием панели из 13 бактериальных образцов, которые включали: два различных микроорганизма на каждый из пяти целевых генов устойчивости, обнаруживаемых в тесте Xpert Carba-R; два архивных образца, содержащих два целевых гена, и один архивный образец, отрицательный на все пять целевых генов. Два оператора в каждом из трех исследовательских центров тестировали одну панель из 13 образцов в четырех повторах за день. Каждый образец использовали для приготовления двух суспензий, эквивалентных по степени мутности 0,5 ед. по МакФарланду, которые тестировали в двух повторах в течение шести дней (13 образцов x 2 повтора x 2 раза в день x 6 дней x 2 оператора x 3 центра). В каждом из 3 центров использовали три партии картриджей теста Xpert Carba-R. Исследование при помощи Xpert Carba-R выполняли согласно процедуре проведения теста Xpert Carba-R. По завершению тестирования 25 циклов на одном модуле прибора были исключены, и всего в анализ были включены 1847 образцов. Результаты обобщены в Таблица 28.

Таблица 28. Сводные данные по воспроизводимости — процент совпадения, бактериальные изоляты

Ген устойчивости (кол-во образцов)	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общий % совпадений на образец
	Оператор 1	Оператор 2	Исследовательский центр	Оператор 1	Оператор 2	Исследовательский центр	Оператор 1	Оператор 2	Исследовательский центр	
KPC (1)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
KPC (2)	100 % (23/23)	100 % (22/22)	100 % (45/45)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (140/141)
VIM (1)	100 % (22/22)	100 % (23/23)	100 % (45/45)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (141/141)
VIM (2)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)
IMP (1)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
IMP (2)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)
OXA (1)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	98,6 % (140/142)
OXA (2)	100 % (23/23)	100 % (22/22)	100 % (45/45)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (141/141)
NDM (1)	100 % (22/22)	100 % (21/21)	100 % (43/43)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (139/139)
NDM (2)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	98,6 % (140/142)
OXA,NDM (1)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
OXA,NDM (2)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
Отриц.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)

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

Воспроизводимость теста Xpert Carba-R также оценивали по флуоресцентному сигналу, выраженному в Ct, для каждой обнаруживаемой цели. Средние значения, а также стандартное отклонение (СО) и коэффициент вариации (КВ) между центрами, днями, партиями и операторами, и в пределах тестов для каждого компонента панели представлены в Таблица 29.

Таблица 29. Сводные данные по воспроизводимости — бактериальные изоляты

Ген устойчивости (кол-во образцов)	Канал теста (анализируемое вещество)	N[a]	Между центрами		Между партиями		Между днями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
			СО	КВ	СО	КВ	СО	КВ	СО	КВ	СО	КВ	СО	КВ
KPC (1)	KPC	144	1,1	4,4	0	0	0	0	0,6	2,6	0,6	2,6	1,4	5,8
KPC (2)	KPC	143	0,8	3,1	0,1	0,2	0,2	0,9	0,5	2,0	0,8	3,1	1,2	4,9
VIM (1)	VIM	141	1,1	5,1	0	0	0	0	0,5	2,3	0,8	3,7	1,5	6,7
VIM (2)	VIM	142	0,3	1,3	0,2	0,8	0	0	0,8	3,8	0,7	3,1	1,1	5,1
IMP (1)	IMP	143	0,3	1,0	0	0	0,3	1,2	0,6	2,3	0,8	3,1	1,0	4,2
IMP (2)	IMP	142	1,4	6,3	0,1	0,5	0	0	0,6	2,8	0,7	3,2	1,7	7,6
OXA (1)	OXA48	140	0,6	2,6	0	0	0	0	0,7	2,8	0,8	3,5	1,2	5,2
OXA (2)	OXA48	141	1,1	4,9	0,3	1,5	0	0	0,5	2,0	0,7	3,3	1,5	6,4
NDM (1)	NDM	139	1,2	5,3	0	0	0	0	0,6	2,4	0,7	3,1	1,5	6,6
NDM (2)	NDM	140	0,9	4,0	0,3	1,4	0	0	0,8	3,3	0,8	3,3	1,5	6,3
NDM/OXA (1)	NDM	143	1,3	5,4	0,2	0,8	0	0	0,6	2,5	0,7	3,1	1,6	6,8
	OXA48	143	1,2	6,2	0,3	1,4	0	0	0,5	2,4	0,7	3,7	1,5	7,7
NDM/OXA (2)	NDM	143	1,2	5,3	0,2	1,1	0	0	0,5	2,4	0,8	3,5	1,6	6,9
	OXA48	143	1,2	6,0	0,2	1,2	0	0	0,5	2,5	0,7	3,8	1,5	7,6
ОТРИЦ.	SPC	144	0,1	0,3	0,1	0,3	0	0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5

a. Результаты с ненулевым значением Ct из 144 результатов.

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

20 Справочная литература

1. Kallen AJ, et al. 2010. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol. 31 Suppl 1: S51–54.
2. Nordmann P, et al. 2012. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a call for action! Clin Microbiol Infect. 18: 411–412.
3. Cornaglia G, et al. 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? Lancet Infect Dis. 11: 381–393.
4. Kitchel B, et al. 2009. Molecular epidemiology of KPC-producing Klebsiella pneumoniae in the United States: Clonal expansion of MLST sequence type 258. Antimicrob Agents Chemother. 53:3365–3370.
5. Schwaber MJ, et al. 2011. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. 52: 848–855.
6. Kumarasamy KK, et al. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis. 10: 597–602.
7. Cuzon G, et al. 2008. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible Klebsiella pneumoniae strain from Belgium. Antimicrob Agents Chemother. 52: 3463–3464.
8. Nordmann P, et al. 2011. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Emerg Infect Dis. 17: 1791–1798.
9. Grundmann H, et al. 2010. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. Euro Surveill. 15:1-13.
10. van Duin D, et al. 2016. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations. Clin Infect Dis. 63(2):234-241.
11. Falcone M, Paterson D. 2016. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR gram-negative infections. J Antimicrob. 71(10):2713-2722.
12. Navas, M and Jacobs M. 2016. Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae - A review for laboratorians. American Association for Clinical Chemistry (AACC) Clinical Laboratory News.
13. Vasoo S, et al. 2015. In vitro activities of ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, and a panel of older and contemporary antimicrobial agents against carbapenemase-producing gram-negative bacilli. Antimicrob Agnets Chemother. 59(12:7842-7846.
14. Avycaz package insert. Section 14.2 Microbiology.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). http://www.cdc.gov/biosafety/publications/
16. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed January 20, 2016. Healthcare-associated Infections (HAIs). http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
18. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
19. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
20. CLSI M100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA (refer to latest edition).
21. CLSI M07-A10. 2015. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Tenth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
22. CLSI M100-S24. 2014. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
23. CLSI M07-A9. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Ninth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.

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

21 Расположение штаб-квартир корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Соединенные Штаты Америки

Телефон: + 1 408 541 4191

Факс: + 1 408 541 4192

www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция

Телефон: + 33 563 825 300

Факс: + 33 563 825 301

www.cepheidinternational.com

22 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в Служба технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

Контактная информация

Соединенные Штаты Америки

Телефон: + 1 888 838 3222

Адрес электронной почты:
techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319

Адрес электронной почты:
support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической подержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

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

23 Условные обозначения

Символ	Значение
REF	Каталожный номер
IVD	Медицинское устройство для диагностики in vitro
2	Не использовать повторно
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском Союзе
LOT	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно!
	Производитель
CC	Страна-изготовитель
Σ	Содержимого достаточно для проведения <n> анализов
CONTROL	Контроль
	Срок годности
°C	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Предостережение
CE	Марка CE – Европейское соответствие



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA (США)
Тел.: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe S.A.S.
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция
Тел.: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301



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

GeneXpert®
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® EV

REF **GXEV-100N-10**

Cepheid®

Медицинское устройство для диагностики *in vitro*

CE IVD

300-5052-RU, ред. L апрель 2021 г.

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

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid.
Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © 2007-2021 Cepheid. All rights reserved.

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid.
Windows® является товарным знаком корпорации Microsoft Corporation.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМ ВКЛАДЫШЕМ-ИНСТРУКЦИЕЙ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

Авторское право © 2007-2021 Cepheid. Все права защищены.

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

Xpert® EV

Для диагностического применения *in vitro*.

℞only

1 Фирменное название

Xpert® EV

2 Общепринятое название

Тест Xpert EV

3 Назначение

Тест Xpert EV Cepheid®, основан на полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и выполняется на системе GeneXpert® Dx для предварительного качественного обнаружения РНК энтеровируса (EV) в образцах спинномозговой жидкости, полученных у лиц с симптомами менингита. Результаты данного теста, в совокупности с результатами других лабораторных исследований и клинической информацией, могут применяться в качестве вспомогательного средства при лабораторной диагностике энтеровирусной инфекции у пациентов с клиническими данными, указывающими на менингит или менингоэнцефалит. Функциональные характеристики теста не устанавливались для пациентов с ослабленным иммунитетом или иммуносупрессией.

Осторожно!

Результаты, получаемые при помощи теста Xpert EV, следует использовать только вместе с данными клинического наблюдения и другой информацией, доступной врачу. Положительные результаты теста Xpert EV не исключают наличия других причин менингита, включая бактерии, микобактерии, другие вирусы (например, из семейства вирусов герпеса, арбовирусы, вирус эпидемического паротита и др.) и грибки.

4 Краткие сведения и разъяснения

Тест Xpert EV Cepheid® основан на полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и используется для обнаружения РНК энтеровируса в образцах спинномозговой жидкости. По таксономической классификации к группе энтеровирусов относятся полиовирусы, вирусы Коксаки, эховирусы и энтеровирусы.[3] Энтеровирусы вызывают различные инфекции и чаще всего передаются при прямом контакте с выделениями из дыхательных путей инфицированного лица.[1] Как правило, инфекция проявляется такими симптомами, как лихорадка, сильная головная боль, скованность мышц шеи, светобоязнь, сонливость или спутанность сознания, тошнота и рвота. Инфекция у детей сопровождается лихорадкой, беспокойством или раздражительностью, затрудненным пробуждением или потерей аппетита.[1] Хотя в большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно или имеет нетяжелое течение с повышением температуры, заболевание нередко приводит к госпитализации, особенно если развивается у детей, в том числе грудных. Около 90 % случаев вирусного менингита вызваны энтеровирусной инфекцией.[2] Энтеровирусы являются основным этиологическим фактором менингита в США, а количество госпитализаций составляет, по оценке, от 30 000 до 50 000 каждый год.[3] Энтеровирусный менингит обычно проходит самостоятельно за 7–10 дней. При этом невирусные менингиты, например бактериальный менингит, могут иметь тяжелое течение и при отсутствии своевременного лечения приводить к инвалидизации или смерти. Поэтому случаи менингита следует рассматривать серьезно.[1]

Результаты тестирования на энтеровирус, вместе с данными, полученными при наблюдении за пациентом и прочей клинической информацией, помогут врачам выявлять пациентов с энтеровирусным менингитом и проводить надлежащее лечение.[4]

5 Принципы выполнения анализа

Система GeneXpert Dx автоматизирует и объединяет процессы очистки образцов, амплификации нуклеиновых кислот и обнаружения целевой последовательности в простых и сложных образцах с использованием ПЦР в реальном времени и ОТ-ПЦР. Система состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для анализа собранных образцов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert®, которые содержат реактивы для ПЦР и в которых происходит ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы для проведения реакции, исключена перекрестная контаминация между образцами. Полное описание системы см. в *руководстве оператора системы GeneXpert® Dx.*

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

Тест Xpert EV предназначен для обнаружения РНК энтеровируса (EV) (5'-нетранслируемая область [untranslated region, UTR] генома энтеровируса между нуклеотидами 452 и 596) в образцах спинномозговой жидкости. Тест содержит реактивы, праймеры и зонды для одновременного обнаружения целевых нуклеиновых кислот энтеровируса и контроля обработки образца/внутреннего контроля (SPC/IC). Включенный в тест контроль SPC/IC позволяет подтвердить правильность обработки целевой вирусной последовательности и отслеживать присутствие ингибиторов ОТ-ПЦР, не допуская получения ложно-отрицательного результата. (Примите к сведению, что в программном обеспечении системы GeneXpert® Dx контроль SPC/IC имеет название «CIC».) Тест также включает контроль зондов, который позволяет убедиться в правильности регидратации реактивов, заполнения реакционной пробирки в картридже и целостности зонда.

Для выполнения теста образец спинномозговой жидкости и четыре реактива вносятся в определенные камеры картриджа Xpert EV. В системе GeneXpert Dx происходит подготовка образца путем лизиса вируса и SPC (заключенной в капсид псевдовирусной РНК), связывания РНК с захватывающим матриксом и элюирования РНК. РНК перемешивается с сухими реактивами для реакции обратной транскрипции и переносится в реакционную пробирку для образования кДНК. Затем кДНК смешивается с сухими реактивами для ПЦР и переносится в реакционную пробирку для выполнения реакции ПЦР в реальном времени и обнаружения. Праймеры и зонд теста EV амплифицируют и обнаруживают консенсусный участок 5'-нетранслируемой области (UTR) энтеровируса. Тест выполняется около 2,5 часов.

6 Реактивы

6.1 Материалы, входящие в комплект поставки



Набор теста Xpert EV (GXEV-100N-10) содержит реактивы в количестве, достаточном для анализа 10 образцов. В набор входят:

Картриджи Xpert EV	**10 картриджей в наборе**
• Гранулы 1, 2, 3, 4 и 5 (лиофилизированные)	1 каждого из типов в одном картридже
• Реактив связывания (этиловый спирт) (1)	10 × 1 мл
• Реактив для промывки (2)	10 × 3,2 мл
• Реактив для вымывания (3)	10 × 2,0 мл
• Реактив для лизирования (гуанидина тиоцианат) (4)	10 × 300 мкл
Компакт-диск	**1 в каждом наборе**
• Файл с описанием теста (assay definition file, ADF)	
• Инструкция по импортированию файла ADF в программное обеспечение GeneXpert	
• Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)	

Примечание Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheets, SDS) можно найти по адресам www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com, на вкладке **ПОДДЕРЖКА (SUPPORT)**.

Примечание Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

7 Хранение и обращение

- Храните картриджи и реактивы теста Xpert EV при температуре 2–28 °C.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.



- Используйте картридж и реактивы в течение 30 минут после вскрытия упаковки.
- Не используйте картриджи или реактивы с истекшим сроком годности.
- Не используйте помутневшие или изменившие цвет реактивы.

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

8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Система GeneXpert Dx (номер по каталогу варьируется в зависимости от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь к торговому представителю компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Пипетка объемом 200 мкл
- Стерильные наконечники для пипеток объемом 200 мкл

9 Предупреждения и меры предосторожности

- Только для диагностического применения *in vitro*.
- Не заменяйте реактивы теста Xpert EV другими реактивами.
- Крышку картриджа Xpert EV разрешается открывать только для добавления образца и реактивов.
- Не загружайте картридж Xpert EV, если после введения образца и реактивов он упал или подвергся встряхиванию.
- Не загружайте картридж с поврежденной пробиркой для проведения реакции.
- Не открывайте использованные картриджи Xpert EV.
- Не использовать повторно уже применявшиеся картриджи Xpert EV.
- Не следует повторять цикл замораживания и размораживания образцов более двух раз.
- Не используйте отцентрифугированные образцы.
- Реактив для лизирования содержит гуанидина тиоцианат. В результате его смешивания с гипохлоритом натрия могут образовываться соединения с высокой реакционной способностью. При разливе жидкости, содержащей этот реактив, для очистки следует использовать моющее средство для применения в лабораториях и воду.
- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Требуется соблюдать стандартные меры предосторожности при работе со всеми биологическими образцами. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)[5] и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute)[6].
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, и они требуют соблюдения стандартных мер предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реактивов выполняйте принятые в вашем учреждении правила защиты окружающей среды. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.

10 Опасные химические факторы[7,8]

- Символ опасности СГС ООН: 
- Сигнальное слово: ОПАСНО!
- **Заявления об опасности СГС ООН**
  - Легковоспламеняющаяся жидкость и пары
  - Вредно при проглатывании
  - Вызывает раздражение кожи
  - Вызывает серьезное раздражение глаз
  - Вредно при вдыхании
  - Может вызывать сонливость или головокружение
  - Предположительно вызывает генетические дефекты.
  - Токсично для водных организмов
  - Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями

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

- **Меры предосторожности СГС ООН**
  - **Профилактика**
    - Перед использованием получить специальные инструкции.
    - Перед использованием ознакомиться с инструкциями по технике безопасности.
    - Избегать вдыхания тумана, паров и/или аэрозоля.
    - После использования тщательно вымыть.
    - Не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта.
    - Использовать только на открытом воздухе или в хорошо вентилируемом месте.
    - Избегайте попадания в окружающую среду.
    - Пользуйтесь защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
    - Использовать соответствующие индивидуальные средства защиты.
  - **Реагирование**
    - ДЕЙСТВИЯ ПРИ ВДЫХАНИИ. Вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.
    - При плохом самочувствии обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
    - ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом.
    - Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием.
    - Требуется специальное лечение. См. дополнительную информацию о первой помощи.
    - При раздражении кожи: обратиться за медицинской консультацией/помощью.
    - ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА. Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание.
    - Если раздражение глаз не проходит: обратиться за медицинской консультацией/помощью.
    - ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ: При плохом самочувствии немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
    - Прополоскать рот.
    - ПРИ воздействии или подозрении на возможность воздействия: обратиться за медицинской консультацией/помощью.
  - **Хранение/удаление в отходы**
    - Хранить в хорошо проветриваемом месте. Хранить в плотно закрытом контейнере.
    - Хранить под замком.
    - Удаление в отходы содержимого и/или тары должно осуществляться в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

11 Сбор, транспортировка и хранение образца

Спинномозговую жидкость следует собрать в стерильный контейнер и транспортировать в лабораторию, соблюдая правила, принятые в учреждении. До выполнения тестирования храните образцы при температуре 2–8 °C. Если тестирование не будет выполнено в течение 72 часов, образцы следует заморозить. Не следует повторять цикл замораживания и размораживания образцов более двух раз. Не рекомендуется центрифугировать образец.

12 Процедура

12.1 Подготовка картриджа

Порядок внесения образца и реактивов в картридж (Рисунок 1):

1. Извлеките картридж и реактивы из упаковки.
2. Вскройте ампулу реактива связывания (1), поворачивая и отламывая колпачок.
3. Введите кончик ампулы реактива связывания (1) в камеру 1 картриджа и сжимайте ампулу до тех пор, пока не высвободится все ее содержимое.

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

4. Вскройте ампулу реактива для промывки (2), поворачивая и отламывая колпачок.
5. Введите кончик ампулы реактива для промывки (2) в камеру 2 картриджа и сжимайте ампулу до тех пор, пока не высвободится все ее содержимое.
6. Вскройте ампулу реактива для вымывания (3), поворачивая и отламывая колпачок.
7. Введите кончик ампулы реактива для вымывания (3) в камеру 3 картриджа и сжимайте ампулу до тех пор, пока не высвободится все ее содержимое.
8. При помощи пипетки объемом 200 мкл внесите 140 мкл реактива для лизирования (4) в камеру 4S картриджа. Удалите в отходы флакон реактива для лизирования (4).
9. При помощи пипетки объемом 200 мкл внесите 140 мкл образца в камеру 4S картриджа. Чтобы избежать образования больших пузырьков воздуха, удерживайте пипетку непосредственно над камерой и медленно высвобождайте образец.
10. Закройте крышку картриджа.

Важно! **Необходимо следить за тем, чтобы интервал между внесением реактивов и загрузкой картриджа в прибор GeneXpert Dx (и началом анализа) не превышал 30 минут.**

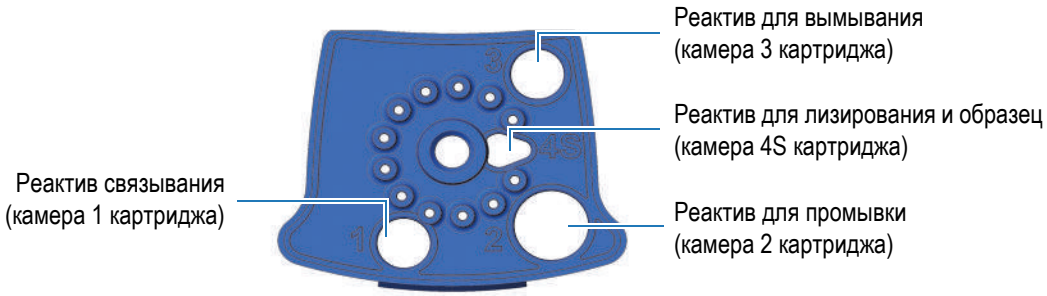


Рисунок 1. Картридж теста Xpert EV (вид сверху)

12.2 Запуск теста

Примечание Прежде чем начинать тест, убедитесь, что файл с описанием теста Xpert EV импортирован в программное обеспечение (см. инструкции на компакт-диске, входящем в комплект поставки теста). Если у вас нет компакт-диска теста Xpert EV, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid.

В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции см. в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx.*

1. Включите компьютер, затем включите прибор GeneXpert Dx.
2. На рабочем столе Windows® дважды щелкните значок программного обеспечения GeneXpert Dx.
3. Войдите в программное обеспечение GeneXpert Dx под своим именем пользователя и паролем.
4. В окне системы GeneXpert Dx щелкните **«Создать анализ» (Create Test).** Появится диалоговое окно «Сканировать штрих-код картриджа» (Scan Cartridge Barcode).
5. Отсканируйте штрих-код на картридже теста Xpert EV. Появится окно «Создать анализ» (Create Test). На основе информации со штрих-кода программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge S/N) и «Срок годности» (Expiration Date).
6. Для заполнения поля «ID образца» (Sample ID) отсканируйте или введите вручную идентификационный номер образца. Удостоверьтесь в правильности введенного вручную идентификационного номера образца. «ID образца» (Sample ID) связывается с результатами анализа и указывается в окне «Просмотреть результаты» (View Results) и во всех отчетах.
7. Щелкните **«Начать анализ» (Start Test).** В предлагаемом на экране диалоговом окне введите пароль.
8. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.

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

9. Закройте дверцу модуля. Убедитесь, что зеленый индикатор светится постоянно.
10. По завершении процесса анализа индикаторная лампа модуля прибора выключается.
11. Перед открытием модуля и извлечением картриджа дождитесь разблокирования системой замка дверцы.
12. Удаляя в отходы картридж, следуйте правилам по безопасности, принятым в лаборатории.

13 Просмотр и печать результатов

Подробные инструкции о просмотре и печати результатов приведены в руководстве оператора *GeneXpert Dx System Operator Manual.*

14 Контроль качества

CONTROL

Меры контроля качества должны соответствовать местным, региональным и (или) федеральным нормативным требованиям или требованиям к аккредитации лаборатории, а также стандартным процедурам контроля качества, принятым в лаборатории.

Каждый тест включает два внутренних контроля для валидации теста: Контроль обработки образца/внутренний контроль и контроль зондов. Контроль тестируемых образцов выполняется следующим образом:

- **Контроль обработки образца/внутренний контроль (SPC/IC) —** представляет собой инкапсулированную псевдовирусную РНК в виде сухой гранулы; он имеется в каждом картридже. Контроль SPC/IC позволяет удостовериться в адекватности лизиса целевых нуклеиновых кислот энтеровируса и обработки образца, а также позволяет обнаружить интерференцию.

  Он смешивается с образцом для контроля адекватности обработки образца и отслеживания целостности компонентов теста ОТ-ПЦР. Контроль SPC/IC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости. Примите к сведению, что в программном обеспечении системы GeneXpert Dx контроль SPC/IC имеет название «CIC».
- **Контроль зондов —** прежде чем начинать реакцию ПЦР, система выполняет контроль зондов для целевой последовательности энтеровируса и SPC/IC, чтобы удостовериться в регидратации гранул реактива и наполнении реакционной пробирки. Каждый контроль зондов считается пройденным, если его результат соответствует утвержденным критериям приемлемости.
- **Внешние контроли —** должны использоваться в целях обучения, проверки квалификации и внешнего контроля качества системы GeneXpert Dx. Внешние контроли следует использовать в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных органов. Внешние контроли можно приготовить путем разведения вируса Коксаки A9 штамм Bozek или вируса Коксаки A6 штамм C.G. (Gdula) в подтвержденной отрицательной спинномозговой жидкости пациентов или синтетической спинномозговой жидкости (например, производства SeraCare Life Sciences Inc., каталожный номер HSP-515) примерно до 10–1000 $TCID_{50}$/мл, что дает диапазон значений C_t энтеровируса 32–35 в тесте Xpert EV.

15 Интерпретация результатов

Результаты отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx. В данном разделе рассматриваются возможные результаты.

Примечание В окне «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx контроль SPC/IC отображается в колонке «Название аналита» (Analyte Name) как CIC.

Осторожно!

Результаты, полученные при помощи теста Xpert EV, следует использовать только вместе с данными клинического наблюдения и другой информацией, доступной врачу. Положительные результаты теста Xpert EV не исключают наличия других причин менингита, включая бактерии, микобактерии, другие вирусы (например, из семейства вирусов герпеса, арбовирусы, вирус эпидемического паротита и др.) и грибки.

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

Таблица 1. Результаты теста Xpert EV и их интерпретация

Результат	Интерпретация
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE) **Рисунок 2**	Обнаружены целевые нуклеиновые кислоты энтеровируса (система GeneXpert Dx — окно **«Просмотреть результаты» (View Results)**. Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.): • EV — ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ • CIC (SPC/IC) — неприменимо (когда титр энтеровируса высокий, ОТ-ПЦР для SPC может подавляться.) • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS) • **Положительные результаты теста Xpert EV не исключают наличия других причин менингита, включая бактерии, микобактерии, другие вирусы (например, из семейства вирусов герпеса, арбовирусы, вирус эпидемического паротита и др.) и грибки.**
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE) **Рисунок 3**	Целевые нуклеиновые кислоты энтеровируса не обнаружены, однако контроль SPC соответствует критериям приемлемости (система GeneXpert Dx — окно «Просмотреть результаты» (View Results). Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.): • EV — ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ • CIC (SPC/IC) — ПРОЙДЕН (PASS) • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS) • **Отрицательный результат теста Xpert EV не исключает того, что энтеровирус может быть этиологическим фактором менингита. Он показывает, что энтеровирус не обнаружен.**
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) **Рисунок 4**	Невозможно определить, присутствуют ли в образце целевые нуклеиновые кислоты энтеровируса. Повторите тест с другим образцом. Результат для SPC/IC не соответствует критериям приемлемости, процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или ПЦР была ингибирована (система GeneXpert Dx — окно «Просмотреть результаты» (View Results). Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.): • EV — НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) • CIC (SPC/IC) — НЕ ПРОЙДЕН (FAIL) • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS)
ОШИБКА (ERROR)	Невозможно определить, присутствуют ли в образце целевые нуклеиновые кислоты энтеровируса. Повторите тест с другим образцом. Контроль зондов не пройден. Возможные причины — ненадлежащее заполнение реакционной пробирки, выявлено нарушение целостности зонда или тест был прерван: • EV — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • CIC (SPC/IC) — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов — НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Невозможно определить, присутствуют ли в образце целевые нуклеиновые кислоты энтеровируса. Повторите тест с другим образцом. Для предоставления результата собрано недостаточно данных (например, оператор прервал выполняющийся процесс анализа): • EV — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • CIC (SPC/IC) — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов — неприменимо

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

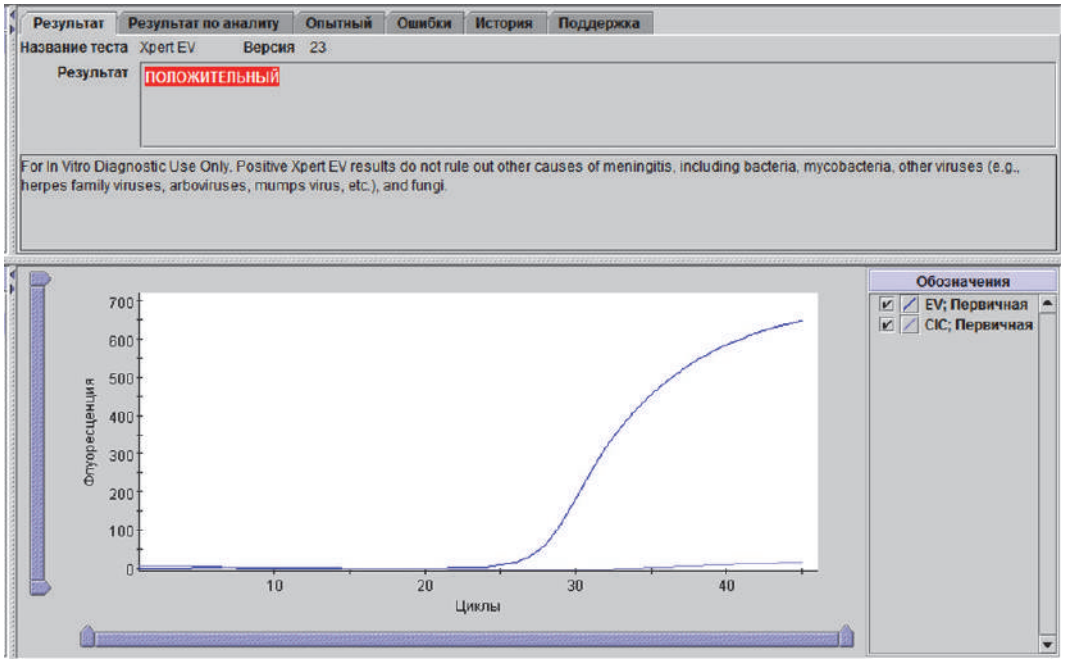


Рисунок 2. Положительный результат теста Xpert EV (система GeneXpert® Dx — окно «Просмотреть результаты» (View Results). Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.)

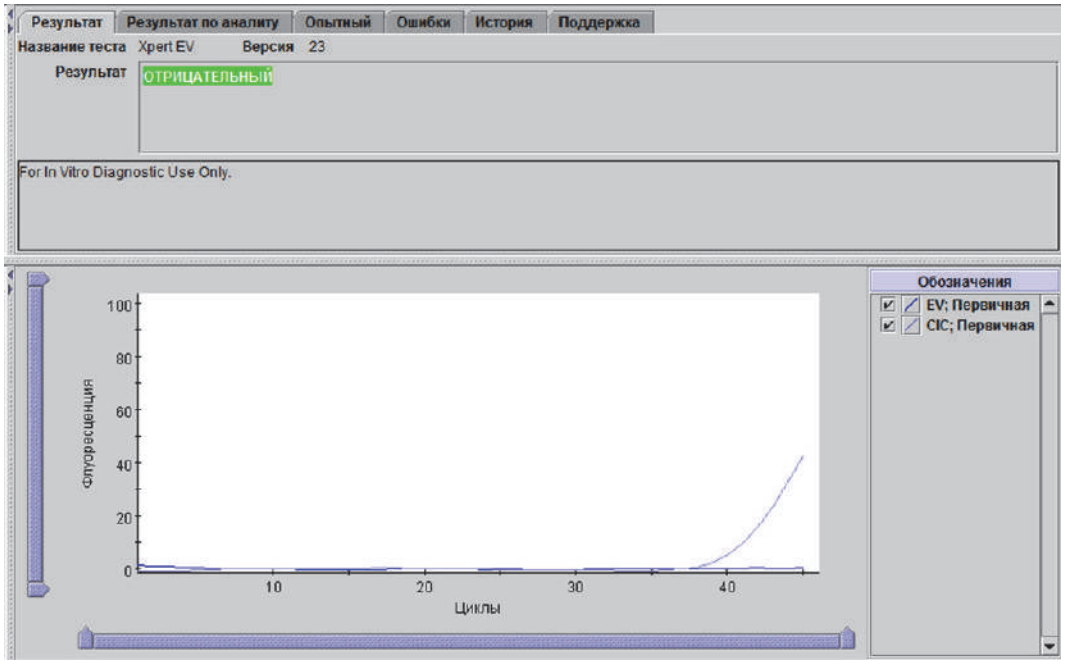


Рисунок 3. Отрицательный результат (система GeneXpert® Dx — окно «Просмотреть результаты» (View Results). Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.)

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

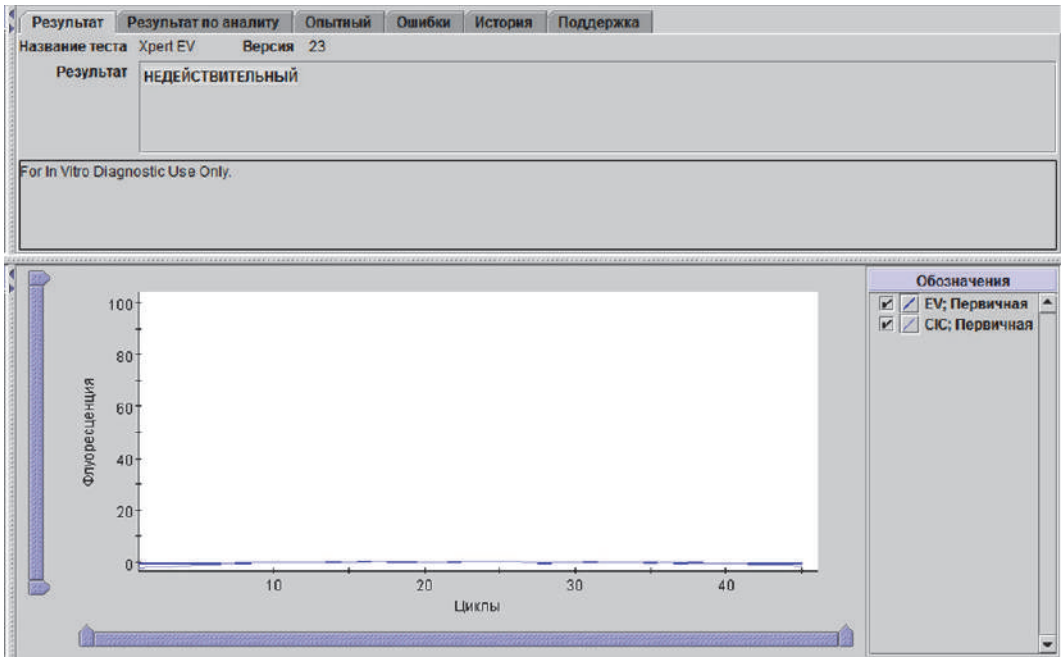


Рисунок 4. Недействительный результат теста Xpert EV (система GeneXpert® Dx — окно «Просмотреть результаты» (View Results). Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.)

16 Причины повторного выполнения теста

16.1 Причины повторного выполнения анализа

Повторите анализ с новым образцом, если получены следующие результаты:

- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** показывает, что контроли SPC/IC не пройдены. Образец не был обработан в анализе надлежащим образом или произошло ингибирование ПЦР.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** показывает, что не пройден контроль зондов. Возможные причины — ненадлежащее заполнение реакционной пробирки, выявлено нарушение целостности зонда или превышено максимально допустимое давление.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа.

17 Ограничения

- Результаты, полученные с использованием теста Xpert EV, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача. Положительный результат теста Xpert EV не исключает присутствия других патогенных микроорганизмов в спинномозговой жидкости, например, бактерий. Как при использовании других молекулярных методов, возможно получение ложно-положительных результатов. В литературе описаны редкие случаи смешанных, одновременно бактериальных и вирусных менингитов.[9, 10, 11] Функциональные характеристики теста Xpert EV валидированы с использованием процедур, описанных в данном вкладыше-инструкции, и только на системе Cepheid GeneXpert Dx. Не следует вносить изменения в данные процедуры, так как это может нарушить функциональные характеристики теста.
- Тест Xpert EV предназначен только для обнаружения энтеровируса. Отрицательные результаты теста не исключают присутствия энтеровируса. Результаты теста не позволяют исключить вероятный герпетический или грибковый менингит; чтобы убедиться в отсутствии этих инфекций, требуется дополнительное тестирование.

Осторожно!

Как и при использовании других диагностических процедур, результаты, получаемые при помощи теста Xpert EV, следует применять только вместе с данными клинического наблюдения и другой информацией, доступной врачу. Положительные результаты теста Xpert EV не исключают наличия других причин менингита, включая бактерии, микобактерии, другие вирусы (например, из семейства вирусов герпеса, арбовирусы, вирус эпидемического паротита и др.) и грибки.

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

18 Субстанции, препятствующие проведению анализа

Были проведены исследования с использованием субстанций, потенциально способных препятствовать проведению анализа, которые обнаруживаются в спинномозговой жидкости. Тестировали следующие субстанции — лейкоциты, белок, цельная кровь и гемоглобин. Влияние присутствия лейкоцитов тестировали с использованием образца спинномозговой жидкости, в которую добавляли лейкоциты (клетки лейкоза человека линии K562).

Для оценки потенциального влияния примеси крови, тестировали образцы спинномозговой жидкости человека, в которую добавляли разное количество крови (до 125 000 эритроцитов/мм^3).

Диапазоны концентраций и субстанции, потенциально способные препятствовать проведению анализа, которые присутствуют в нормальной спинномозговой жидкости, указаны в таблице 2. Также в таблице приводятся концентрации этих субстанций, которые могут наблюдаться в спинномозговой жидкости при менингите. Каждую субстанцию вносили в концентрации, которая может наблюдаться у здоровых лиц и пациентов с менингитов.

Во всех случаях в образцы добавляли энтеровирус серотипа CVA9 в количестве 80 $TCID_{50}$/мл (~3x LOD).

Таблица 2. Образцы с субстанциями, потенциально способными препятствовать проведению анализа, которые исследовали при помощи теста Xpert EV

Субстанция	Диапазон концентраций для спинномозговой жидкости в норме	Возможный диапазон концентраций для спинномозговой жидкости при менингите	Образцы, исследовавшиеся при помощи теста Xpert EV	Концентрация, применявшаяся в анализе
Лейкоциты	0–5 клеток/мм^3	5–5000 клеток/мм^3	Клетки K562	Клеток/мм^3: 0, 3,57, 35,7, 357, 7140
Белки спинномозговой жидкости	13–40 мг/дл	15–217 мг/дл	БСА: IgG (соотношение 1:1)	Концентрация белка мг/дл 0, 30, 300, 1071
Кровь	Отсутствует	Неприменимо	14 образцов спинномозговой жидкости человека с примесью крови	от 0 % до примерно 2,5 % (по объему) крови
Гемоглобин	12–18 г/дл (эритроциты)	Неприменимо, за исключением образцов с примесью крови	Гемоглобин (с железом в двухвалентной форме, порошок), внесенный в спинномозговую жидкость	Гемоглобин г/дл 0, 0,36, 0,71, 2,14, 3,6 [Означает примерно следующее процентное (по объему) содержание крови в спинномозговой жидкости, соответственно: 0 %, 2,5 %, 5 %, 15 %, 25 %]

Как показано в таблице 3, положительные результаты теста на энтеровирус были получены даже при исследовании образцов с добавлением субстанций, потенциально способных препятствовать проведению анализа, в максимальных концентрациях.

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

Таблица 3. Результаты исследования в тесте Xpert EV образцов, содержащих субстанции, потенциально способные препятствовать проведению анализа

Субстанции, препятствующие проведению анализа	Концентрация	EV C_t
Отсутствует (контроль n = 8)	Неприменимо	36,1
Белок (n = 4)	1071 мг/дл	38,2
Лейкоциты (n = 4)	7140 клеток/мм^3	37,2
Примесь крови, образец 1	2,5 % крови по объему	35,9
Примесь крови, образец 2	2,5 % крови по объему	35,0
Примесь крови, образец 3	2,5 % крови по объему	35,3
Гемоглобин (n = 4)	3,6 г/дл	36,9

19 Функциональные характеристики

19.1 Клинические функциональные характеристики

Для определения функциональных характеристик теста Xpert EV проведено многоцентровое исследование в шести учреждениях.

Критерии включения в исследование — пациенты, которым выполнялась спинномозговая пункция в связи с симптомами менингита, и назначение врачом теста на энтеровирус и (или) исследование на вирус культуральным методом. У пациентов должен был быть получен достаточный избыточный объем спинномозговой жидкости (0,5 мл или более). Пациенты должны были предоставить письменное информированное согласие. Образцы пациентов исключали из исследования, если спинномозговая жидкость для тестирования на нуклеиновые кислоты центрифугировалась, или если тест Xpert EV и тесты для подтверждения клинического диагноза не выполнялись в одном и том же цикле замораживания/размораживания образца. Также принимался во внимание клинический анамнез пациентов: клинические проявления; число дней после возникновения симптомов; максимальная температура; история контактов; содержание эритроцитов, лейкоцитов и процентное содержащие типов лейкоцитов в спинномозговой жидкости; количество глюкозы и общего белка в спинномозговой жидкости; результаты бактериального посева спинномозговой жидкости и окрашивания по Граму; уровень глюкозы в крови; результаты исследования на вирус культуральным методом для других образцов, при наличии.

Клинический диагноз энтеровирусного менингита ставился, если пациент соответствовал следующим критериям: имелись клинические признаки менингита, были получены соответствующие результаты микроскопии спинномозговой жидкости с окрашиванием по Граму, бактериального посева спинномозговой жидкости, определения содержания глюкозы в спинномозговой жидкости, соотношения глюкозы в спинномозговой жидкости и крови, общего белка и лейкоцитов в спинномозговой жидкости, а также либо обнаруживался геном энтеровируса в спинномозговой жидкости и (или) был получен положительный результат на энтеровирус при исследовании спинномозговой жидкости культуральным методом.

Первоначально для зачисления в исследование рассматривались 475 пациентов. Сорок один (41) пациент не соответствовал критериям включения в исследование и их данные были исключены из анализа. Всего пригодными для анализа оказались 434 пациента, из них у 255 были получены результаты всех тестов, описанных выше.

Всего в проспективном порядке было зачислено 199 пациентов, соответствующих требованиям, у 133 пациентов имелись результаты 6 лабораторных тестов для оценки правильности клинического диагноза. Сведения по клинической чувствительности и специфичности теста Xpert EV представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты тестирования проспективных клинических образцов в сравнении с клиническим диагнозом

		Клинический диагноз[a]	
Xpert EV		+	-
	+	26	3
	-	1	103
Всего		27	106

Клиническая чувствительность: 96,3 % (26/27); 95 % ДИ 81,0–99,9 %
Клиническая специфичность: 97,2 % (103/106); 95 % ДИ 91,9–99,4 %

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

Всего в ретроспективном порядке было зачислено 235 пациентов, соответствующих требованиям, у 122 пациентов имелись результаты 6 лабораторных тестов для оценки правильности клинического диагноза. Сведения по клинической чувствительности и специфичности теста Xpert EV представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты тестирования собранных проспективно и сохраненных в банке клинических образцов в сравнении с клиническим диагнозом

		Клинический диагноз[a]	
		+	-
Xpert EV	+	23	3
	-	0	96
Всего		23	99

Клиническая чувствительность: 100 % (23/23); 95 % ДИ 85,2–100 %
Клиническая специфичность: 97,0 % (96/99); 95 % ДИ 91,4–99,4 %

a. Клинический диагноз энтеровирусного менингита ставился, если пациент соответствовал следующим критериям: имелись клинические признаки менингита, были получены соответствующие результаты микроскопии спинномозговой жидкости с окрашиванием по Граму, бактериального посева спинномозговой жидкости, определения содержания глюкозы в спинномозговой жидкости, соотношения глюкозы в спинномозговой жидкости и крови, общего белка и лейкоцитов в спинномозговой жидкости, а также обнаруживался геном энтеровируса в спинномозговой жидкости или был получен положительный результат на энтеровирус при исследовании спинномозговой жидкости культуральным методом.

Выполнена группировка по возрасту пациентов для 133 проспективных и 122 собранных проспективно и сохраненных в банке клинических образцов. Клиническая чувствительность и специфичность по каждой возрастной группе представлены в таблице 6.

Таблица 6. Клинические функциональные характеристики теста Xpert EV по сравнению с клиническим диагнозом, по возрастным группам

Возраст	Проспективные клинические образцы		Собранные проспективно и сохраненные в банке клинические образцы	
	Клиническая чувствительность	Клиническая специфичность	Клиническая чувствительность	Клиническая специфичность
Новорожденные (младше 2 месяцев)	100,0 % (14/14)	96,0 % (24/25)	100,0 % (4/4)	90,0 % (18/20)
Дети (от 2 месяцев до 17 лет)	92,3 % (12/13)	97,2 % (69/71)	100,0 (14/14)	98,1 % (51/52)
Взрослые (от 18 лет и старше)	(0/0)	100,0 % (10/10)	100,0 % (5/5)	100,0 % (27/27)

Исследование на вирус культуральным методом выполняли для 73,7 % (320/434) образцов, соответствующих критериям включения. Другие образцы имели недостаточный объем спинномозговой жидкости для тестирования культуральным методом. Образцы спинномозговой жидкости с достаточным избыточным объемом, полученные от 263 пациентов, направляли в специализированную лабораторию для исследования на вирус культуральным методом. Кроме того, образцы 114 пациентов исследовали на вирус культуральным методом непосредственно в исследовательских центрах, где зачислялись пациенты. Пятьдесят семь (57) из этих 114 образцов исследовали культуральным методом как в исследовательских центрах, так и в центральной лаборатории. Для 56 из 57 пациентов результаты исследования культуральным методом совпадали, а для одного пациента наблюдалось расхождение результатов, полученных в исследовательском центре и в центральной лаборатории.

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

В центральной лаборатории с целью получения вирусных культур использовали пробирки Super E-Mix для однослойных культур клеток. Далее клетки окрашивали с использованием пан-энтеровирусных антител. Клетки, положительные на пан-энтеровирусные антитела, далее окрашивали антителами методом непрямой иммунофлуоресценции для идентификации энтеровируса. Участвовавшие в исследовании центры использовали собственные стандартные процедуры для исследования на вирус культуральным методом.

Для 131 из 199 соответствующих требованиям проспективных образцов получены результаты исследования на вирус культуральным методом. Отсутствовало расхождение результатов, полученных в исследовательском центре и в центральной лаборатории. Данные по совпадению положительных и отрицательных результатов теста Xpert EV и исследования на вирус культуральным методом представлены в таблице 7.

Таблица 7. Сравнение результатов тестирования проспективных клинических образцов с культуральным методом исследования на вирус

		Исследование на вирус культуральным методом	
		+	-
Xpert EV	+	8	13
	-	0	110
Всего		8	123

Совпадение положительных результатов: 100,0 % (8/8) 95 % ДИ 63,1–100,0 %
Совпадение отрицательных результатов: 89,4 % (110/123) ДИ 82,65–94,3 %

Для 211 из 235 соответствующих требованиям ретроспективных образцов получены результаты исследования на вирус культуральным методом. Данные по совпадению положительных и отрицательных результатов теста Xpert EV и исследования на вирус культуральным методом представлены в таблице 8.

Таблица 8. Сравнение результатов тестирования собранных проспективно и сохраненных в банке клинических образцов с культуральным методом исследования на вирус

		Исследование на вирус культуральным методом	
Xpert EV		+	-
	+	22	35
	-	1	153
Всего		23	188

Совпадение положительных результатов: 95,7 % (22/23) 95 % ДИ: 78,1–99,9 %
Совпадение отрицательных результатов: 81,4 % (153/188) 95 % ДИ 75,1–86,7 %

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

Было выполнено распределение 434 соответствующих критериям пациентов по возрасту и полу; рассчитаны количественные показатели и процентные доли положительных результатов, которые представлены в таблице 9.

Таблица 9. Ожидаемые значения для теста Xpert EV в выборках пациентов, имеющих симптомы менингита

Диапазон возраста (годы)	Пол	Результаты теста Xpert EV		Всего
		Положительные, n (%)	Отрицательные n (%)	
< 1	М	34 (29,3)	82 (70,7)	116
	Ж	26 (28,3)	66 (71,7)	92
1 - 5	М	8 (25,0)	24 (75,0)	32
	Ж	3 (11,1)	24 (88,9)	27
6 - 10	М	3 (31,4)	24 (68,6)	35
	Ж	3 (17,6)	14 (82,4)	17
11 - 15	М	8 (33,3)	16 (66,7)	24
	Ж	3 (15,0)	17 (85,0)	20
16 - 21	М	3 (20,0)	12 (80,0)	15
	Ж	3 (25,0)	9 (75,0)	12
>21	М	2 (10,0)	18 (90,0)	20
	Ж	3 (12,5)	21 (87,5)	24
Всего		107 (24,7)	327 (75,3)	434

19.2 Аналитическая реактивность/тестирование на серотип энтеровируса

Всего с использованием теста Xpert EV было исследовано 60 серотипов энтеровирусов. Из коллекционных изолятов вирусов готовили разведения предполагаемой концентрации порога обнаружения (LOD), которые тестировали в 3 повторах на каждый серотип. Разведения готовили в объединенных человеческих образцах, отрицательных на энтеровирус. Результат оценки аналитической чувствительности представлен ниже в таблице 10.

Тестировали 60 серотипов, оценочные показатели $TCID_{50}$/мл, при котором эти серотипы могут быть обнаружены, представлены в таблице 10.

Таблица 10. Оценочная аналитическая чувствительность

Виды	Серотип	Оценочная $TCID_{50}$/мл
A	Вирус Коксаки A3	5,01
A	Вирус Коксаки A5	12,59
A	Вирус Коксаки A6	12,59
A	Вирус Коксаки A7	3,33
A	Вирус Коксаки A10	2,81
A	Вирус Коксаки A12	19,95
A	Вирус Коксаки A14	0,10
A	Вирус Коксаки A16	0,002
A	Энтеровирус 71	0,16
B	Вирус Коксаки A9	20,00
B	Вирус Коксаки B1	4,00
B	Вирус Коксаки B2	0,20
B	Вирус Коксаки B3	0,028

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

Таблица 10. Оценочная аналитическая чувствительность (продолжение)

Виды	Серотип	Оценочная $TCID_{50}$/мл
B	Вирус Коксаки B4	0,40
B	Вирус Коксаки B5	0,04
B	Вирус Коксаки B6	0,01
B	Эховирус 1	0,10
B	Эховирус 2	0,032
B	Эховирус 3	200,00
B	Эховирус 4	0,00032
B	Эховирус 5	0,032
B	Эховирус 6	200,00
B	Эховирус 7	2,00
B	Эховирус 8	0,10
B	Эховирус 9	2,00
B	Эховирус 11	40,00
B	Эховирус 12	1,58
B	Эховирус 13	0,01
B	Эховирус 14	0,0005
B	Эховирус 15	0,0032
B	Эховирус 16	0,0005
B	Эховирус 17	0,05
B	Эховирус 18	0,0002
B	Эховирус 19	2,51
B	Эховирус 20	0,032
B	Эховирус 21	1,00
B	Эховирус 24	0,02
B	Эховирус 25	0,50
B	Эховирус 26	0,032
B	Эховирус 27	0,00032
B	Эховирус 29	5,01
B	Эховирус 30	0,01
B	Эховирус 31	0,0032
B	Эховирус 32	0,10
B	Эховирус 33	0,05
B	Энтеровирус 69	0,0002
C	Вирус Коксаки A11	0,11
C	Вирус Коксаки A13	13,27
C	Вирус Коксаки A15	0,0032
C	Вирус Коксаки A17	1,58
C	Вирус Коксаки A18	0,02
C	Вирус Коксаки A19	0,03
C	Вирус Коксаки A20	0,002

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

Таблица 10. Оценочная аналитическая чувствительность (продолжение)

Виды	Серотип	Оценочная $TCID_{50}$/мл
C	Вирус Коксаки A21	0,03
C	Вирус Коксаки A22	0,02
C	Вирус Коксаки A24	0,10
D	Энтеровирус 68	199,53
D	Энтеровирус 70	2,00
Полиовирус	Полиовирус 1 [a]	2,00
Полиовирус	Полиовирус 2 [a]	0,40
Полиовирус	Полиовирус 3 [a]	20,00

a. ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ! При работе с полиовирусом необходимо выполнять процедуры надлежащего уровня по обеспечению биологической безопасности и ограничению распространения инфекции.

20 Аналитическая специфичность

Последовательности праймеров и зондов, используемые в тесте Xpert EV, не позволяют обнаруживать нуклеиновые кислоты, выделенные из следующих микроорганизмов, способных вызывать менингитоподобные симптомы: вирус Эпштейна — Барр, вирус простого герпеса 1 типа, вирус простого герпеса 2 типа, вирус герпеса человека 6 типа, вирус герпеса человека 7 типа, вирус алеутской болезни норок типа 2, вирус кори, вирус эпидемического паротита, вирусы парагриппа 1–3 типа, вирус гриппа A, вирус гриппа B, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, стрептококк группы B, *Haemophilus influenzae* группы B, *H. influenzae* не группы B, *Escherichia coli, Neisseria meningitides, Citrobacter freundii* и *Citrobacter koseri.* Также в анализе Xpert EV не образовывались какие-либо обнаруживаемые ампликоны, когда целые организмы указанных выше возбудителей обрабатывали в картридже Xpert EV. В таблице ниже представлены исследовавшиеся в тесте микроорганизмы и использованные концентрации для каждого из них.

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

Для определения специфичности теста Xpert EV использовали целые микроорганизмы, и применявшиеся концентрации представлены в таблице 11.

Таблица 11. Аналитическая специфичность теста Xpert EV

Микроорганизм	Кол-во микроорганизмов/тест
Вирус герпеса человека 6 типа	3,1 x 10^6 частиц
Вирус герпеса человека 7 типа	1,4 x 10^7 частиц
Цитомегаловирус	700 $TCID_{50}$
Вирус Эпштейна — Барр	140 $TCID_{50}$
Вирус простого герпеса 1 типа	1,4 x 10^5 $TCID_{50}$
Вирус простого герпеса 2 типа	1,4 x 10^5 $TCID_{50}$
Вирус алеутской болезни норок типа 2	1,4 x 10^{12} $TCID_{50}$
Вирус кори	700 $TCID_{50}$
Вирус эпидемического паротита	1,4 x 10^4 $TCID_{50}$
Вирус парагриппа 1 типа	1,4 x 10^3 $TCID_{50}$
Вирус парагриппа 2 типа	7 x 10^3 $TCID_{50}$
Вирус парагриппа 3 типа	1,4 x 10^4 $TCID_{50}$
Вирус гриппа A	3,5 x 10^4 $TCID_{50}$
Вирус гриппа B	3,5 x 10^4 $TCID_{50}$
Вирус ветряной оспы	14 $TCID_{50}$
Стрептококк группы B	7 x 10^6 клеток
H. influenzae группы B	7 x 10^6 клеток
H. influenzae не группы B	7 x 10^5 клеток
E. coli	7 x 10^6 клеток
N. meningitides	7 x 10^6 клеток
C. freundii	7 x 10^6 клеток
C. koseri	7 x 10^6 клеток

21 Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность или порог обнаружения (limit of detection, LOD) лабораторного анализа — это минимальная концентрация или количество анализируемого вещества, которая позволяет воспроизводимым образом отличить положительный образец от отрицательного в пределах 95 % доверительного интервала. Разведения готовили в объединенных человеческих образцах, отрицательных на энтеровирус. Для статистически достоверного определения LOD тестирование выполняли в 20 повторах, а также тестировали 20 образцов, отрицательных на энтеровирус. Образцы для исследования содержали вирус Коксаки A6 (CVA6), вирус Коксаки A9 (CVA9), вирус Коксаки A17 (CVA17), энтеровирус 70 (EV70) и полиовирус 1 (PV1). Не все из 63 серотипов тестировали в статистических значимых количествах, так как участки связывания праймера и зонда сохраняются по всем серотипам и длина ампликона одинакова для всех серотипов. Таким образом, ожидается, что эффективность амплификации будет одинаковой для всех серотипов. Чтобы включить каждый из видов энтеровирусов — CVA6 (A), CVA9 (B), CVA17 (C), EV70 (D) и PV1 (полиовирус), были выбраны указанные выше пять серотипов.

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

Показатели LOD для пяти (5) серотипов, по одному для каждого вида энтеровирусов, представлены в таблице 12.

Таблица 12. Порог обнаружения (LOD) для пяти (5) серотипов

Серотип	Порог обнаружения ($TCID_{50}$/мл)
CVA9	80,0
EV70	1,3
PV1	4,0
CVA17	1,0
CVA6	33,0

22 Воспроизводимость

Воспроизводимость оценивали в рамках многоцентрового слепого исследования при помощи панели прецизионности, состоящей из четырех образцов. В трех центрах тестировали панель по три раза в день в течение 10 дней, таким образом для каждого образца панели получены 90 результатов. Панель прецизионности включала отрицательный образец и три положительных образца, полученных путем внесения определенного серотипа энтеровируса в искусственную спинномозговую жидкость в концентрации, близкой к порогу обнаружения.

Процент совпадения результатов, средние значения Ct для каждой концентрации, соответствующие стандартные отклонения, процентное значение коэффициента вариации между днями и между центрами, полученные в данном многоцентровом исследовании воспроизводимости, представлены в таблице 13.

Таблица 13. Обобщенные результаты первого исследования воспроизводимости

Кол-во образцов, классифицированных верно					Между днями		Между центрами		Всего	
Серотип ($TCID_{50}$/мл)	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Среднее Ct для энтеровируса	СО	%КВ	СО	%КВ	СО	%КВ
Отрицательные	30/30	30/30	30/30							
CVA6 (134)	30/30	30/30	29/29[a]	35,0	0,343	0,98 %	0,175	0,50 %	1,101	3,15 %
CVA9 (320)	30/30	30/30	30/30	34,4	0	0,00 %	0	0,00 %	0,61	1,77 %
CVA17 (3)	30/30	30/30	29/29[a]	33,8	0	0,00 %	0	0,00 %	0,414	1,22 %
Общее совпадение	120/120	120/120	118/118							
% совпадений	100,00 %	100,00 %	100,00 %							

a. В двух случаях не были получены результаты в тесте GeneXpert.

Для дополнительной тщательной проверки системы было выполнено второе исследование. Собственное исследование воспроизводимости выполнялось в течение четырех разных дней на нескольких инструментах GeneXpert (31) и модулях ICORE (121). Целые вирусы двух репрезентативных подтипов (т.е., вирус Коксаки CVA9 и энтеровирус EV70) вносили в отрицательную человеческую спинномозговую жидкость для получения искусственных образцов, содержащих 2 x LOD и 4 x LOD вируса. Отрицательные образцы тестировали 20 раз, а положительные образцы двух концентрацией тестировали пять (5) раз в день. Всего было получено два результата «Недействительный» (Invalid) и три результата «Нет результата» (No Result) согласно критериям программного обеспечения прибора. Из 157 результатов, пригодных к выдаче, 155 были классифицированы верно.

Уровень совпадения результатов, средние значения Ct, соответствующие стандартные отклонения и процентное значение коэффициента вариации для каждого дня представлены в таблице 14.

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

Таблица 14. Обобщенные результаты второго исследования воспроизводимости

Идентификатор образца		Общее совпадение — результаты C_t					Общий % совпадений
		День 1	День 2	День 3	День 4	Все дни	
Отрицательные	Общее совпадение	20/20	18/18[a]	20/20	20/20	78/78	100 %
	Среднее	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	
	СО	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	
	%КВ	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	
CA9 2X LOD	Общее совпадение	4/5[b]	5/5	4/5[b]	5/5	18/20	90 %
	Среднее	36,65	36,54	36,53	36,54	36,56	
	СО	0,56	0,46	0,21	0,69	0,48	
	%КВ	1,53 %	1,26 %	0,57 %	1,89 %	1,31 %	
CA9 4X LOD	Общее совпадение	5/5	5/5	5/5	4/4[c]	19/19	100 %
	Среднее	34,98	35,56	35,52	35,03	35,28	
	СО	0,53	0,67	0,7	0,3	0,6	
	%КВ	1,52 %	1,88 %	1,97 %	0,86 %	1,70 %	
EV70 2X LOD	Общее совпадение	5/5	5/5	5/5[d]	5/5	20/20	100 %
	Среднее	37,38	37,3	37,55	36,88	37,2	
	СО	1,78	0,74	2,01	0,81	1,3	
	%КВ	4,76 %	1,98 %	5,35 %	2,20 %	3,49 %	
EV70 4X LOD	Общее совпадение	5/5	5/5	5/5	5/5	20/20	100 %
	Среднее	36,50	36,60	36,12	35,94	36,29	
	СО	0,58	0,97	0,29	0,84	0,72	
	%КВ	1,59 %	2,65 %	0,80 %	2,34 %	1,98 %	
Количество использованных инструментов		10	11	10	10	31	
Количество использованных модулей		40	41	41	40	121	

a. Общее количество циклов = 21, 2 — «Нет результата» (No Result), 1 — «Недействительный» (Invalid)
b. Общее количество циклов = 5, 1 отрицательный результат вместо положительного
c. Общее количество циклов = 5, 1 — «Недействительный» (Invalid)
d. Общее количество циклов = 6, 1 — «Нет результата» (No Result)

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

23 Справочная литература

1. Viral (“Aseptic”) Meningitis. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases: Respiratory and Enteric Viruses Branch. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/enterovirus/viral_meningitis.htm (accessed April 11, 2006).
2. Rotbart HA. Viral meningitis. Semin Neurol. 2000; 20(3): 277-92.
3. Romero JR, Rotbart HA. Enteroviruses. In: Murray PR, Baron EJ, eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th edition. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2003: 1427-1438.
4. Robinson CC, Willis M, Meagher A, et al. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. Pediatric Infectious Disease Journal. 2002; 21: 283-6.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
7. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
8. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
9. Wright HT, McAllister RM, Ward R. “Mixed” Meningitis: Report of a Case with Isolation of Haemophilus Influenzae Type B and ECHO Virus Type 9 from the Cerebrospinal Fluid. New England Journal of Medicine. 1962; 267: 142-144.
10. Sferra TJ, Pacini DL. Simultaneous recovery of bacteria and viral pathogens from cerebrospinal fluid. Pediatric Infectious Disease Journal. 1988; 7: 552-556.
11. Dronkert ML, Ketel AG, de Groot R. Simultaneous occurrence of group B Streptococcus and echovirus 20. European Journal of Pediatrics. 1996; 155: 915.

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

24 Расположение штаб-квартир корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Соединенные Штаты Америки

Телефон: + 1 408 541 4191

Факс: + 1 408 541 4192

www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция

Телефон: + 33 563 825 300

Факс: + 33 563 825 301

www.cepheidinternational.com

25 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

Контактная информация

Соединенные Штаты Америки

Телефон: + 1 888 838 3222

Адрес электронной почты:
techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319

Адрес электронной почты:
support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической подержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

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

26 Условные обозначения

Символ	Значение
	Каталожный номер
	Медицинское устройство для диагностики *in vitro*
	Не использовать повторно
	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно!
	Производитель
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <n> анализов
	Контроль
	Срок годности
	Марка CE – Европейское соответствие
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Только по предписанию врача
	Опасность, связанная с горючими жидкостями
	Предостережение
	Опасность при аспирации



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA (США)
Тел.: +1 408.541.4191
Факс: +1 408.541.4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France (Франция)

Тел.: +33 563 825 300
Факс: +33 563 825 301
Электронный адрес: support@cepheideurope.com





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

GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® Factor II & Factor V

REF GXFIIFV-10

Cepheid

CE IVD

301-0590, Ред. C Август 2020

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

Заявления о товарных знаках, патентах и авторских правах

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками Cepheid.
Windows® является товарным знаком корпорации Microsoft.

ПОКУПКА ЭТОГО ПРОДУКТА ПЕРЕДАЕТ ПОКУПАТЕЛЮ НЕПЕРЕДАВАЕМОЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЕГО В СООТВЕТСТВИИ С ЭТОЙ ВКЛАДКОЙ В КОМПЛЕКТ. НИКАКИЕ ДРУГИЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ ПРЯМО, ПОДРАЗУМЕВАЕМО ИЛИ ЭСТОППЕЛЕМ. КРОМЕ ТОГО, ПРИ ПОКУПКЕ ЭТОГО ПРОДУКТА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЕТСЯ НИКАКИХ ПРАВ НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

Copyright © Cepheid 2020. Все права защищены.



Cepheid
904 Карибиан Драйв
Санивейл, КА 94089
США

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

Xpert® Factor II & Factor V

Для использования в диагностике in vitro.

1 Собственное имя

Xpert® FII & FV

2 Общее или обычное имя

Xpert Factor II & Factor V Assay

Xpert Factor II & Factor V

3 Использование по назначению

Xpert® Factor II & Factor V Assay — это качественный диагностический генотипический тест in vitro для обнаружения аллелей фактора II и фактора V в цельной крови, обработанной цитратом натрия или антикоагулянтом ЭДТА. Тест выполняется на программном обеспечении Cepheid GeneXpert® Dx System версии 4.0 или выше. Этот тест предназначен для получения результатов мутаций фактора II (G20210A) и фактора V Лейдена (G1691A) в качестве помощи в диагностике у лиц с подозрением на тромбофилию.

4 Резюме и объяснение

Связь мутаций фактора II (G20210A) и фактора V Leiden (G1691A) с повышенным риском венозного тромбоза хорошо документирована.1, 2, 3, 4 Фактор II c.*97G>A ранее обозначался как G20210A или 20210G. >A4 и обычно обозначается как протромбин или, как в тесте Xpert Factor II & Factor V, как фактор II (G20210A). Мутация фактора II (G20210A) относится к переходу G в A в нуклеотиде 20210 в 3'-нетранслируемой области гена и связана с повышенным уровнем протромбина в плазме.

Фактор V c.1601G>A (p.Arg534Gln) ранее обозначался как G1691A или Arg506Gln и обычно упоминается как фактор V Leiden или FVL5, или, как в тесте Xpert Factor II & Factor V, как фактор V (G1691A). Фактор V Leiden (G1691A) относится к переходу G в A в положении нуклеотида 1691 гена фактора V, что приводит к замене аминокислоты аргинина на глутамин в белке фактора V, вызывая устойчивость к расщеплению активированным белком C (APC).).

Мутации фактора II (G20210A) и фактора V Лейдена (G1691A) присутствуют у 2% и 5% населения в целом соответственно.6

5 Принцип процедуры

Система GeneXpert Dx автоматизирует и объединяет очистку образцов, амплификацию нуклеиновых кислот и обнаружение целевой последовательности в цельной крови с использованием анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Система состоит из прибора, персонального компьютера, ручного сканера штрих-кода и предварительно загруженного программного обеспечения для проведения тестов и просмотра результатов. Система требует использования одноразовых одноразовых картриджей, которые содержат реагенты для ПЦР и процесс ПЦР. Поскольку картриджи автономны, исключается перекрестное загрязнение между образцами. Полное описание системы см. в Руководстве оператора системы GeneXpert Dx.

Xpert Factor II & Factor V Assay включает реагенты для обнаружения нормальных и мутантных аллелей фактора II и фактора V в цельной крови, обработанной цитратом натрия или антикоагулянтом ЭДТА. Каждый картридж для анализа также содержит контрольный контроль зонда (PCC), который проверяет регидратацию реагента, заполнение пробирки для ПЦР в картридже, целостность зонда и стабильность красителя.

Праймеры и зонды в тесте Xpert Factor II & Factor V Assay определяют генотип гена фактора II (в положении 20210) и/или гена фактора V (в положении 1691).

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

6 Реагенты

6.1 Предоставленные материалы

Набор Xpert Factor II и Factor V Assay содержит достаточное количество реагентов для обработки 10 образцов или образцов для контроля качества.

Набор содержит следующее:

Xpert Factor II & Factor V Assay Картриджи со встроенными реакционными пробирками	**10**
Шарик 1 и шарик 2 (лиофилизированный)	**1 каждого на картридж**
Реагент 1	**3.0 мл на картридж**
Реагент 2 (Гуанидин Гидрохлорид)	**3.0 мл на картридж**
CD	**1 в наборе**

- Файлы определения ПЦР (ADF)
- Инструкции по импорту ADF в программное обеспечение GeneXpert.
- Инструкции по применению (вкладыш в упаковке)

Примечание Паспорта безопасности (SDS) доступны на сайте www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке **ПОДДЕРЖКА**.

Примечание Бычий сывороточный альбумин (БСА) в гранулах этого продукта производился исключительно из бычьей плазмы, полученной в США. Животным не скармливали белок жвачных или другой животный белок; животные прошли предубойное и послеубойное тестирование. В процессе обработки не происходило смешивания материала с другими материалами животного происхождения.

7 Хранение и обращение



- Храните картриджи Xpert Factor II и Factor V Assay при температуре 2–28 °C.
- Не используйте картриджи с истекшим сроком годности.
- Не открывайте картридж, пока не будете готовы к тестированию.
- Используйте картридж и реагенты в течение 30 минут после открытия крышки картриджа.

8 Необходимые материалы, но не предоставленные

- Система *GeneXpert Dx* (каталожный номер зависит от конфигурации): прибор *GeneXpert*, компьютер, сканер штрих-кода и руководство оператора системы *GeneXpert Dx*.

Примечание Каталожный номер системы GeneXpert Dx зависит от конфигурации. Свяжитесь с Cepheid для получения желаемой конфигурации и соответствующего каталожного номера.

- Система GeneXpert Dx: версия программного обеспечения 4.0 или выше.
- Внесите в пипетку 50 мкл цитрата натрия или крови с антикоагулянтом ЭДТА с помощью аэрозолестойких наконечников с фильтром.
- Контроль ДНК HemosIL FII и FV, Кат. номер 0020003500.

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

9 Предупреждения и меры предосторожности

- Обращайтесь со всеми биологическими образцами, включая использованные картриджи, так, как если бы они могли передавать инфекционные агенты. Поскольку часто невозможно определить, какие из них могут быть инфекционными, все биологические образцы следует обрабатывать с соблюдением стандартных мер предосторожности. Руководство по обращению с образцами можно получить в Центрах по контролю и профилактике заболеваний США7 и Институте клинических и лабораторных стандартов8.
- Соблюдайте принятые в вашем учреждении процедуры безопасности при работе с химическими веществами и биологическими образцами.
- Используйте картриджи до истечения срока годности, указанного на комплекте.
- Не открывайте крышку картриджа Xpert Factor II и Factor V Assay, за исключением случаев добавления образца.
- Не используйте картридж, который уронили или встряхнули после добавления образца.
- Не используйте картридж с поврежденной (например, согнутой или сломанной) реакционной трубкой.
- Каждый одноразовый картридж Xpert Factor II и Factor V Assay используется для обработки одного теста. Не используйте повторно использованные картриджи.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует рассматривать как способные передавать инфекционные агенты, требующие стандартных мер предосторожности. Соблюдайте правила обращения с отходами, принятые в вашем учреждении, для правильной утилизации использованных картриджей и неиспользованных реагентов. Эти материалы могут иметь характеристики опасных химических отходов, требующих специальных национальных или региональных процедур утилизации. Если национальные или региональные правила не содержат четких указаний по надлежащей утилизации, биологические образцы и использованные картриджи следует утилизировать в соответствии с рекомендациями ВОЗ [Всемирной организации здравоохранения] по обращению с медицинскими отходами и их утилизации.
- Храните набор Xpert Factor II & Factor V Assay при температуре 2–28 °C.
- Не открывайте крышку картриджа, пока не будете готовы к тестированию.
- В случае, если внутреннее давление поднимется выше установленного производителем предела, цикл будет автоматически прерван, и будет сообщено о результате ОШИБКА.

10 Химические опасности[9, 10]

- Пиктограмма опасности СГС ООН:
  - Сигнальное слово: ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ
  - **Заявления об опасности СГС ООН**
    - Может быть вреден при проглатывании
    - Вызывает раздражение кожи
    - Вызывает серьезное раздражение глаз
  - **Меры предосторожности СГС ООН:**
    - **Профилактика**
      - Тщательно мойте после работы.
      - Надевайте защитные перчатки/защитную одежду/средства защиты глаз/лица.
    - **Ответ**
      - ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом.
      - Специфическое лечение, см. дополнительную информацию по оказанию первой помощи.
      - Если возникает раздражение кожи: обратитесь за медицинской помощью.
      - Снять загрязненную одежду и постирать ее перед повторным использованием.
      - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промывать водой в течение нескольких минут. Снимите контактные линзы, если они есть и это легко сделать. Продолжайте полоскать.
      - Если раздражение глаз не проходит: обратитесь за консультацией/помощью к врачу.
      - Позвоните в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу/терапевту, если вы плохо себя чувствуете.

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

11 Сбор, транспортировка и хранение образцов

Чтобы получить адекватный образец, строго следуйте инструкциям в этом разделе.

- Только обученные, лицензированные специалисты должны брать кровь в пробирки с антикоагулянтом с ЭДТА или цитратом натрия.
- Не центрифугируйте и не концентрируйте образец крови путем удаления плазмы.
- Кровь должна быть обработана в течение 24 часов при хранении при комнатной температуре (22-28°C). Образцы следует хранить при температуре 2–8 °C, если они хранятся более 24 часов. Кровь стабильна до 15 дней при температуре 2-8 °C. Образцы крови также можно хранить при температуре -20 °C или -80 °C до 3 месяцев. Рекомендуется использовать совместимую с морозильной камерой емкость для хранения.

Примечание Дайте замороженной крови полностью оттаять при комнатной температуре. Не рекомендуется замораживать/размораживать кровь более одного раза.

- Смешайте образец, перевернув его 5 раз, прежде чем поместить в картридж.

12 Процедура

12.1 Подготовка картриджей

Важно **Начните тест в течение 15 минут после добавления образца в картридж.**

Чтобы добавить образец в картридж:

1. Достаньте картридж из комплекта. Нет необходимости доводить картридж до комнатной температуры перед использованием.

2. Перемешайте образец, перевернув пробирку не менее 5 раз, до получения однородной массы.

3. Откройте крышку картриджа. С помощью пипетки с аэрозолестойким наконечником перенесите 50 мкл цитрата натрия или крови с антикоагулянтом ЭДТА на нижнюю стенку отверстия для проб картриджа Xpert Factor II & Factor V Assay. См. рис. 1.

4. Закройте крышку картриджа.

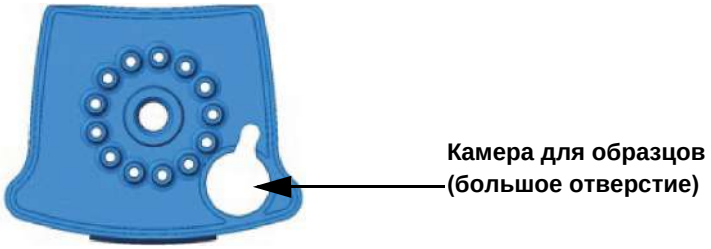


Рисунок 1. Картриджи Xpert Factor II и Factor V (вид сверху)

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

12.2 Запуск теста

Важно **Перед началом теста убедитесь, что файлы определений анализов Xpert FII, Xpert FV и Xpert FII & FV Combo импортированы в программное обеспечение. Файлы определения анализа находятся на прилагаемом компакт-диске.**

В этом разделе перечислены основные шаги для проведения анализа. Подробные инструкции см. в Руководстве оператора системы GeneXpert Dx.

1. Включите прибор GeneXpert Dx, а затем включите компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически.

2. Войдите в систему программного обеспечения GeneXpert Dx, используя свое имя пользователя и пароль.

3. В окне системы GeneXpert Dx нажмите «Создать тест». Появится окно Создать тест.

4. Отсканируйте штрих-код на картридже.

5. В поле Код пробы введите идентификатор пробы. Убедитесь, что вы ввели правильный идентификатор образца. Или отсканируйте штрих-код образца. Идентификатор образца связан с результатами теста и отображается в окне «Просмотр результатов» и во всех отчетах.

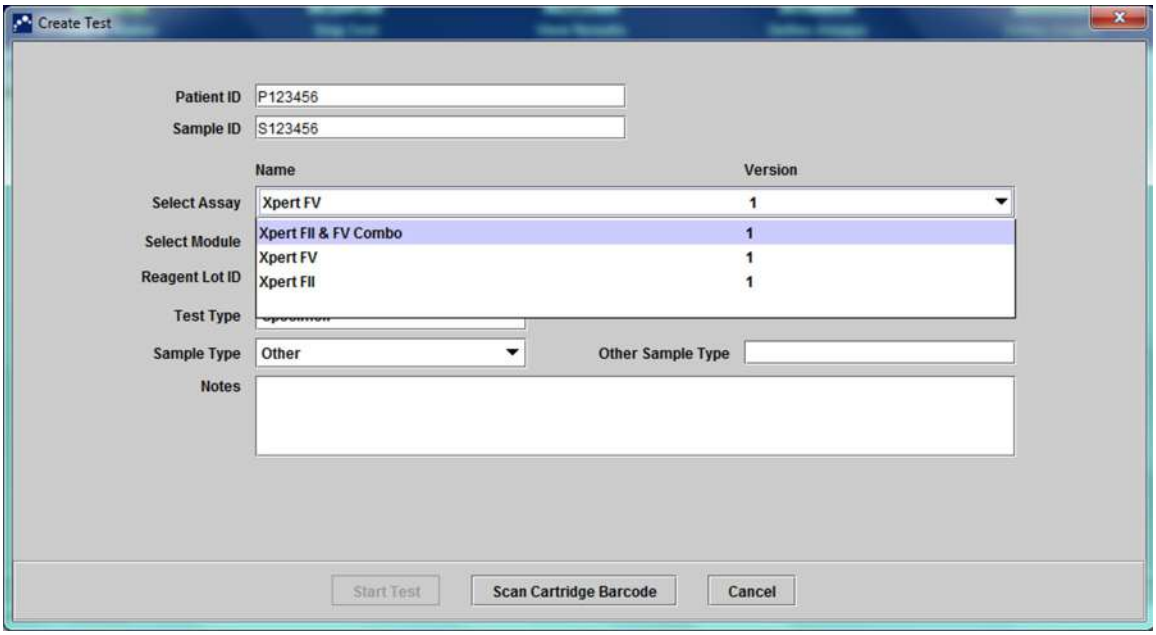


Рисунок 2. Окно создания теста

6. В раскрывающемся меню «**Выбор анализа**» выберите соответствующий анализ для выполнения.

7. Щелкните «**Начать тест**». В появившемся диалоговом окне введите свой пароль.

8. Откройте дверцу приборного модуля с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.

9. Закройте дверь. Тест начнется, и зеленый индикатор перестанет мигать. Когда тест закончен, свет гаснет.

10. Когда система освободит замок дверцы, откройте дверцу модуля и извлеките картридж.

11. Утилизируйте использованные картриджи в соответствующих контейнерах для отходов образцов в соответствии со стандартной практикой вашего учреждения.

13 Просмотр и печать результатов

Подробные инструкции по просмотру и печати результатов см. *в Руководстве оператора системы GeneXpert Dx.*

Примечанаие При сообщении результатов с использованием ЛИС убедитесь, что результаты ЛИС соответствуют системным результатам для идентификатора пациента; если результаты противоречат друг другу, сообщайте только системные результаты.

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

14 Контроль качества

CONTROL Каждый тест включает проверку зонда (КПЗ).

Контроль проверки зонда (КПЗ)-Перед началом реакции ПЦР система GeneXpert Dx измеряет сигнал флуоресценции от зондов для контроля регидратации гранул, заполнения реакционных пробирок, целостности зонда и стабильности красителя. Зондовая проверка считается пройденной, если она соответствует установленным критериям приемлемости.

Внешний контроль - HemosIL FII & FV DNA Control P/N 0020003500 был разработан и утвержден для программы внешнего контроля качества Xpert FII & FV Assay.

В качестве альтернативы, образцы цельной крови с нормальным, гетерозиготным или гомозиготным фактором II/фактором V (цитрат натрия или антикоагулянт ЭДТА) также могут использоваться для обучения, проверки квалификации и внешнего контроля качества Xpert Factor II & Factor V Assay. Необходим материал на основе клеток. Не используйте извлеченную ДНК. Внешние средства контроля могут использоваться в соответствии с местными, государственными и федеральными аккредитационными организациями, если это применимо.

15 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются системой GeneXpert Dx на основе измеренных флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов для идентификации генотипов и отображаются в следующих окнах просмотра результатов:

Результат «НОРМАЛЬНЫЙ» относится к дикому типу (мутация не обнаружена); результат «HOMOZYGOUS» относится к «гомозиготному мутанту» (мутация обнаружена в обоих аллелях); результат «ГЕТЕРОЗИГОТНЫЙ» относится к «гетерозиготному мутанту» (мутация обнаружена в одном аллеле).

Результаты Xpert FII при выборе типа анализа FII в раскрывающемся меню см. на рисунках с 3 по 5.

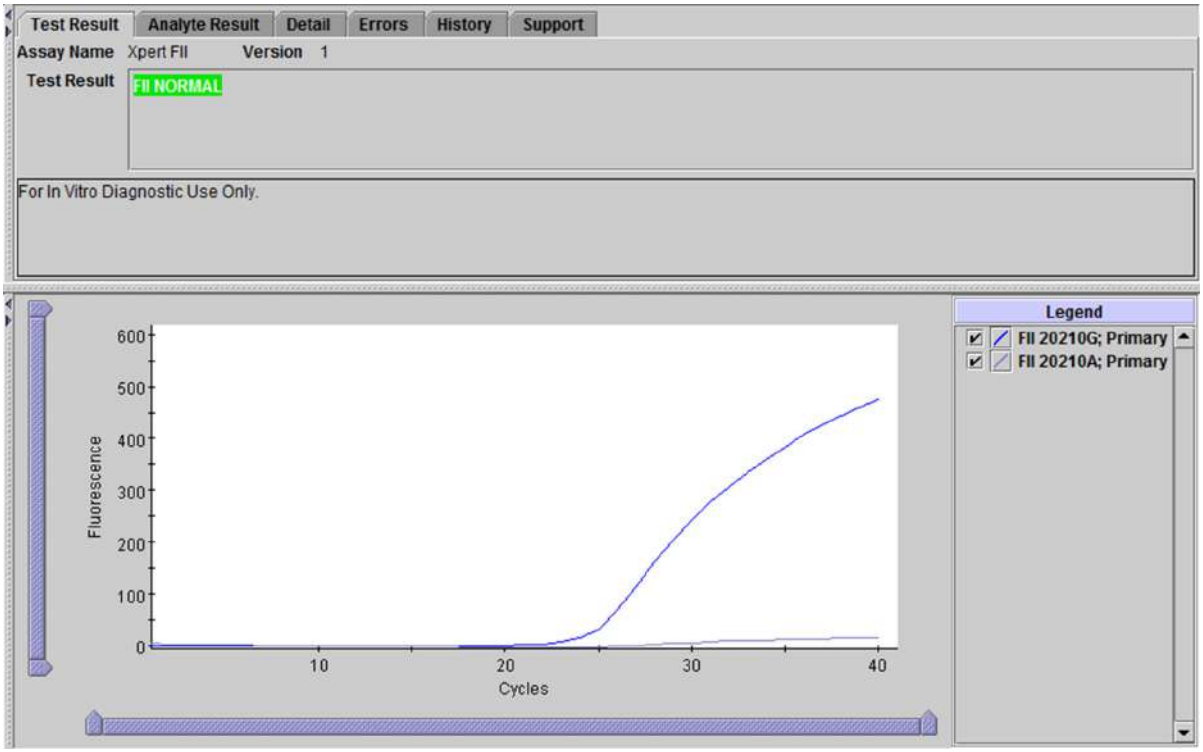


Рисунок 3. Система GeneXpert Dx — окно просмотра результатов, нормальный результат фактора II

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

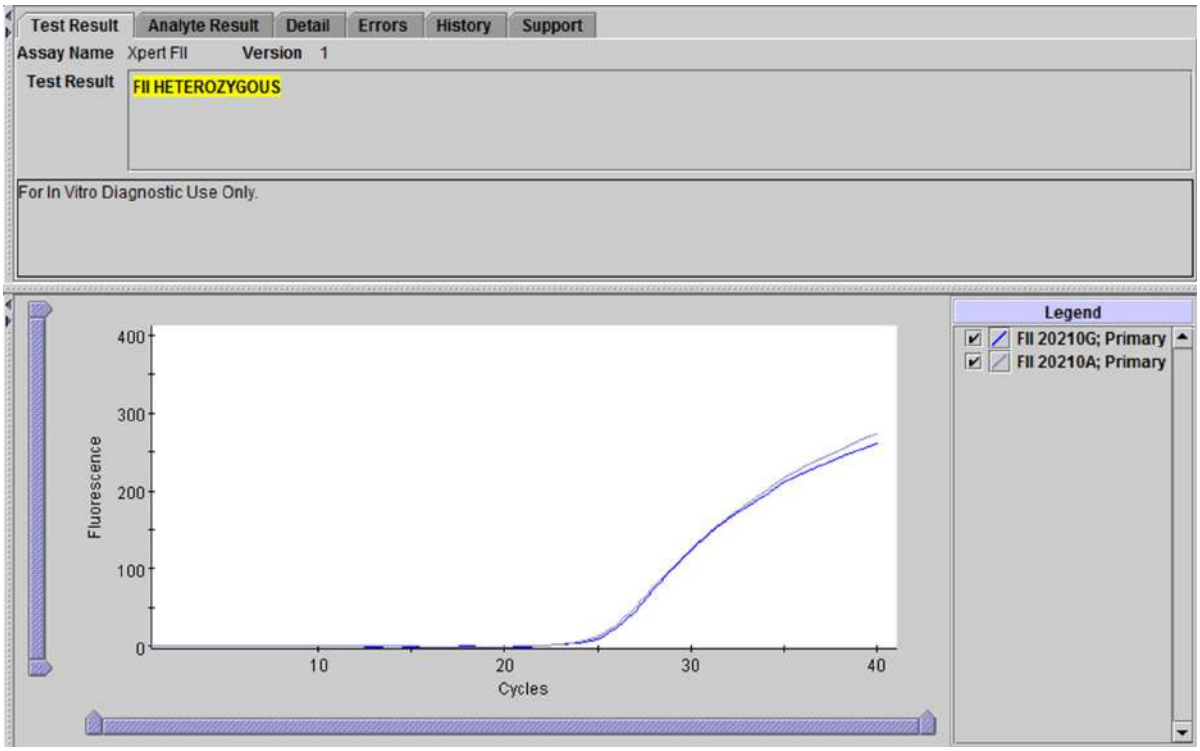


Рисунок 4. Система GeneXpert Dx — окно «Просмотр результатов», результат гетерозиготы по фактору II

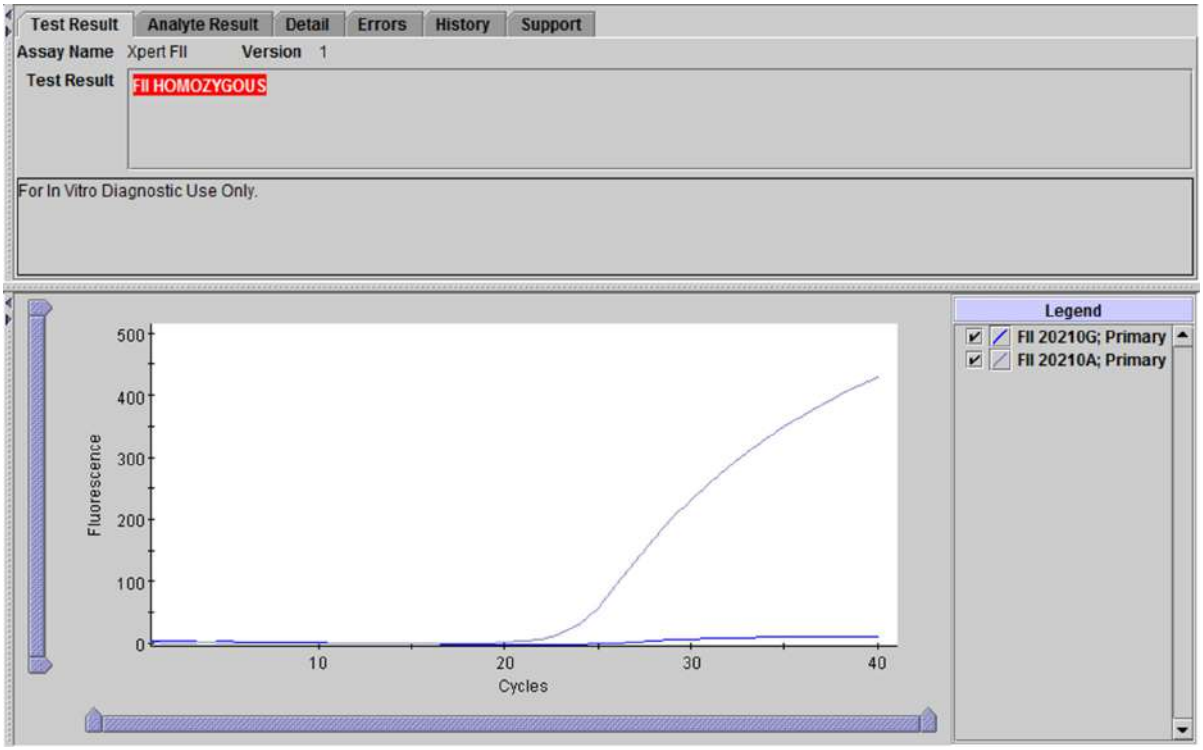


Рисунок 5. Система GeneXpert Dx — окно просмотра результатов, результат гомозиготного фактора II

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

Результаты Xpert FV при выборе типа анализа FV в раскрывающемся меню см. на рисунках с 6 по 8.

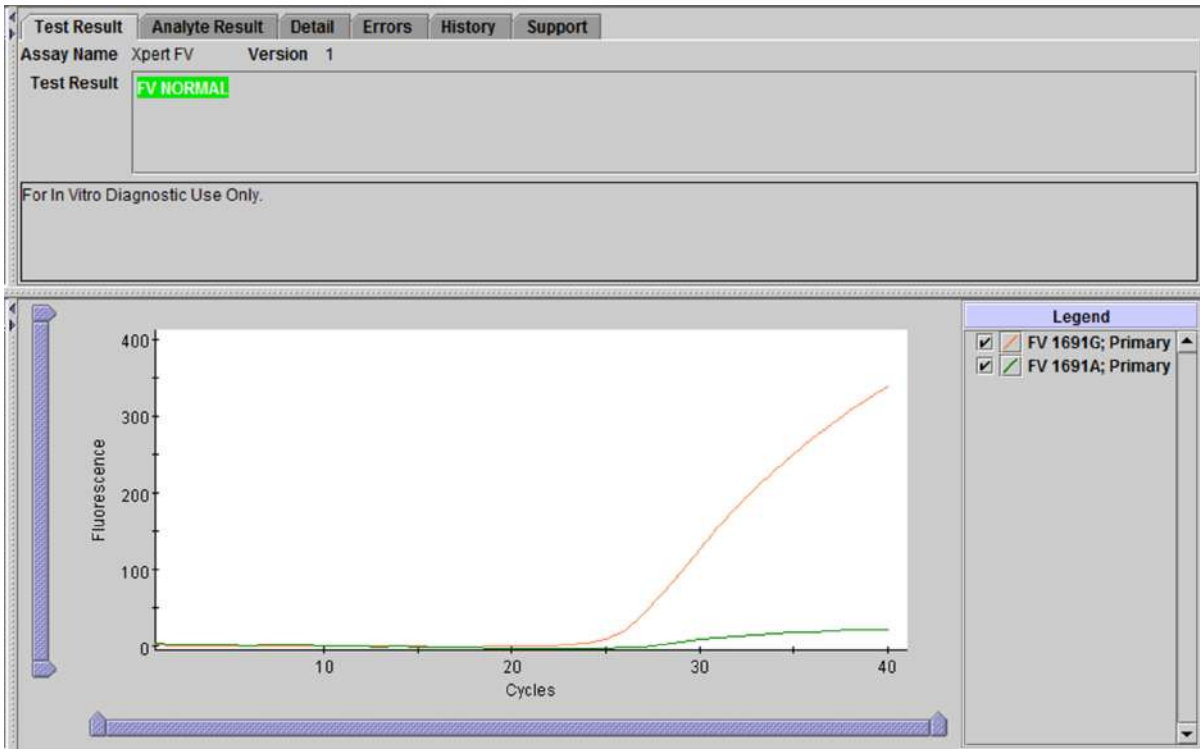


Рисунок 6. Система GeneXpert Dx — окно просмотра результатов, фактор V, нормальный результат

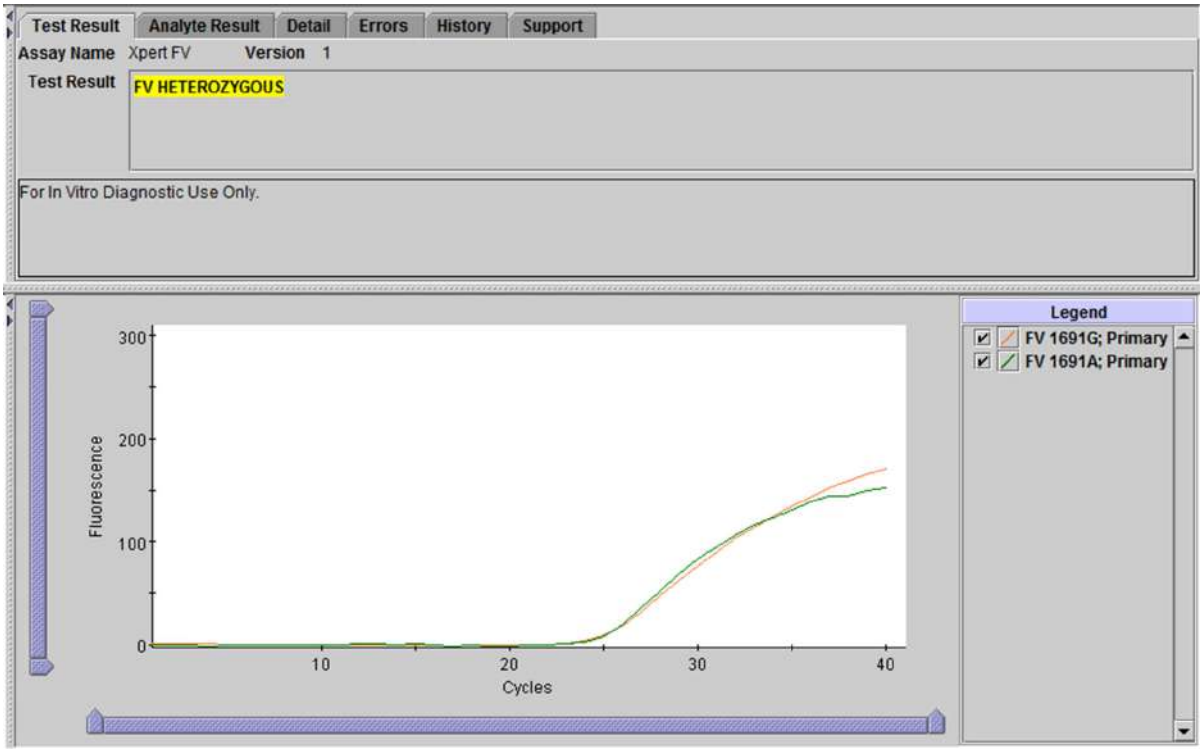


Рисунок 7. Система GeneXpert Dx — окно просмотра результатов, гетерозиготный результат по фактору V

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

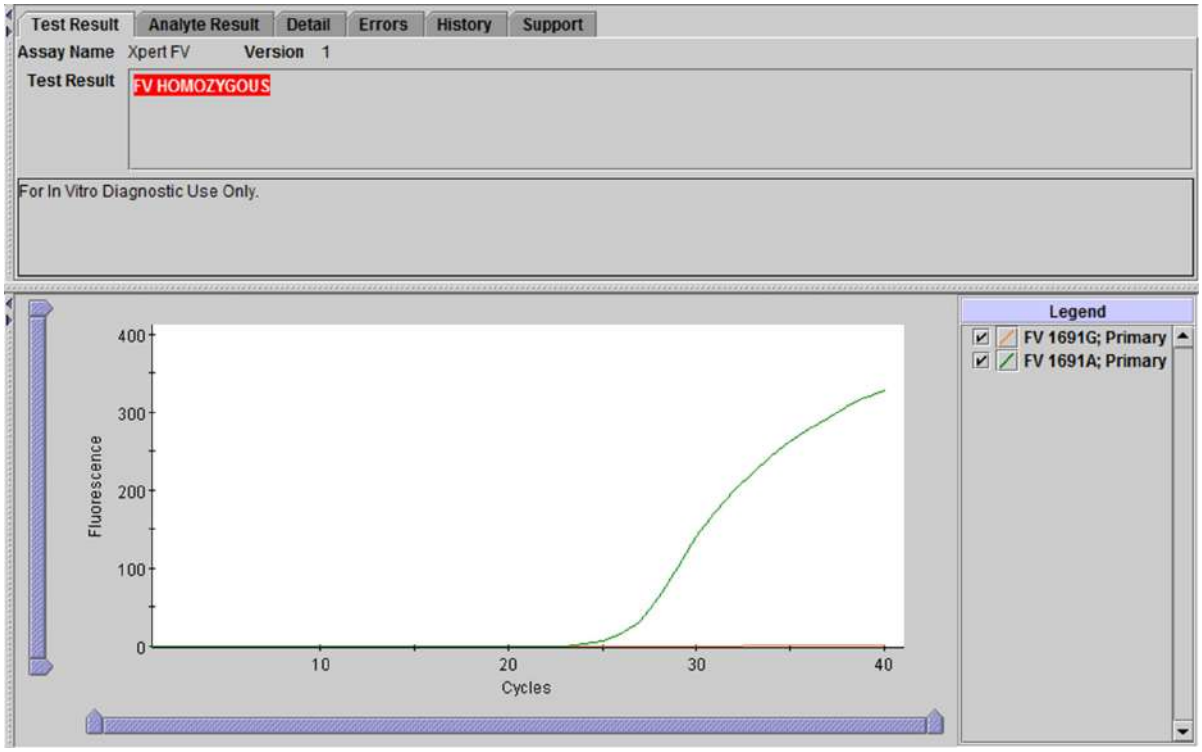


Рисунок 8. Система GeneXpert Dx — окно просмотра результатов, гомозиготный результат по фактору V

Для результатов Xpert FII и FV, когда в раскрывающемся меню выбран тип анализа FII и FV Combo, см. рис. 9–11.

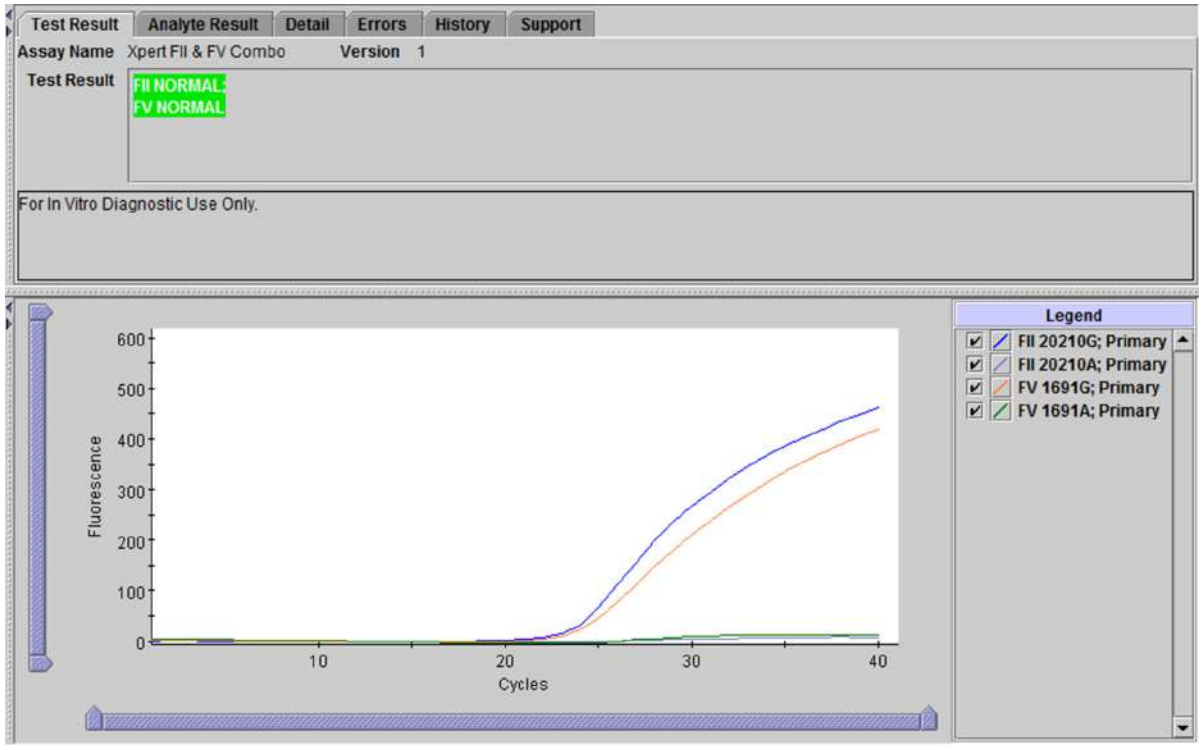


Рисунок 9. Система GeneXpert Dx — окно просмотра результатов, нормальный результат для фактора II и фактора V

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

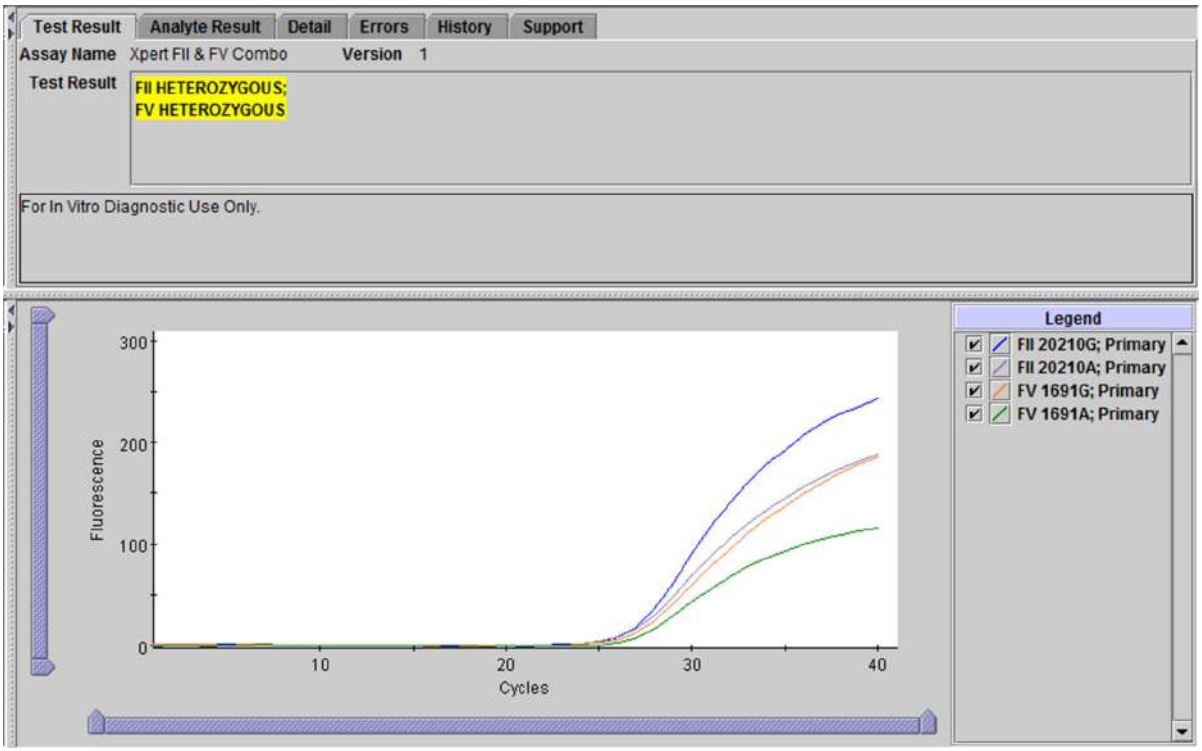


Рисунок 10. Система GeneXpert Dx — окно просмотра результатов, гетерозиготный результат по фактору II и фактору V

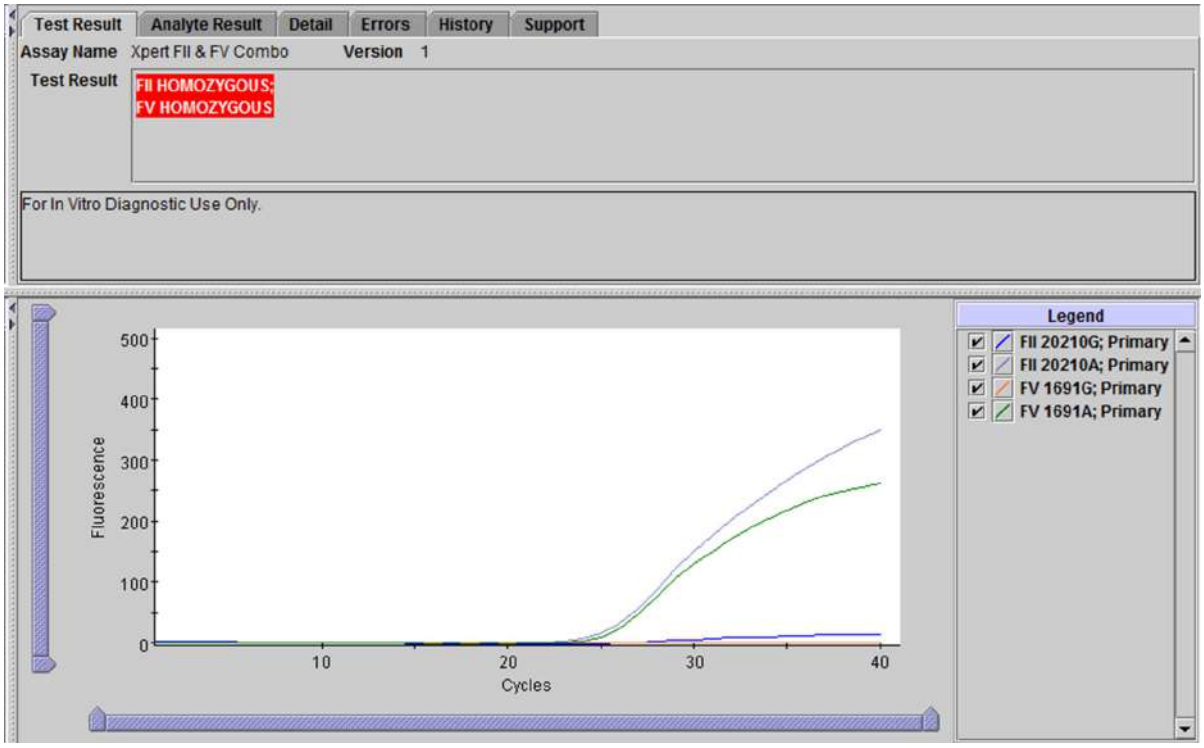


Рисунок 11. Система GeneXpert Dx — окно просмотра результатов, гомозиготный результат по фактору II и фактору V

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

НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН
Наличие или отсутствие нормальных и мутантных аллелей Фактора II/Фактора V определить невозможно; повторить анализ в соответствии с инструкциями ниже. Образец не был должным образом обработан или ПЦР была ингибирована.

- НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН—Наличие или отсутствие нормальных и мутантных аллелей Фактора II/Фактора V определить невозможно.
- Проверка зонда — ПРОЙДЕНО; все результаты проверки датчиков пройдены.

ОШИБКА
Наличие или отсутствие нормальных и мутантных аллелей Фактора II/Фактора V определить невозможно; повторить анализ в соответствии с инструкциями ниже. Не удалось выполнить проверку проверки зонда, и анализ был прерван, возможно, из-за того, что реакционная пробирка заполнена неправильно, или была обнаружена проблема с целостностью зонда. Ошибки также могут быть вызваны превышением пределов максимального давления или отказом компонентов системы.

- **ОШИБКА**
- Проверка зонда — НЕИСПРАВНОСТЬ*; один или несколько результатов проверки зонда не пройдены.

*Если проверка зонда прошла успешно, ошибка вызвана отказом системного компонента.

НЕТ РЕЗУЛЬТАТА

Наличие или отсутствие нормальных и мутантных аллелей Фактора II/Фактора V определить невозможно; повторить анализ в соответствии с инструкциями ниже. Было собрано недостаточно данных для получения результата анализа (например, это может произойти, если оператор остановил тест, который выполнялся).

- **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА**
- Проверка зонда — нет данных (не применимо)

16 Причины повторить анализ

Повторите анализ, используя новый картридж (не используйте картридж повторно) и новую аликвоту цитрата натрия или цельной крови с антикоагулянтом ЭДТА:

• **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ** результат указывает на то, что образец не был обработан должным образом или ПЦР была заблокирована.

• Результат **ОШИБКА** указывает на то, что проверка датчика не удалась, и анализ был прерван, возможно, из-за неправильного заполнения реакционной пробирки или из-за обнаружения проблемы с целостностью датчика реагента. Ошибки также могут быть вызваны превышением пределов максимального давления или отказом компонентов системы.

• **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА** означает, что было собрано недостаточно данных. Например, оператор остановил тест, который выполнялся.

17 Ограничения

• Эффективность анализов Xpert Factor II и Factor V была подтверждена с использованием процедур, представленных в данном листке-вкладыше.

Только. Модификации этих процедур могут повлиять на эффективность теста. Результаты Xpert Factor II & Factor V Assay следует интерпретировать в сочетании с другими лабораторными и клиническими данными, доступными врачу.

• Редкие мутации фактора V (A1696G, G1689A и A1692C) и любые дополнительные SNP в области связывания зонда могут мешать обнаружению мишени и давать НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ результат.

• Другие редкие мутации фактора II в области связывания зонда могут мешать обнаружению мишени и могут давать НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ результат или ложный результат HOMOZYGOUS mutant, если они возникают одновременно с мутацией фактора II c.*97G>A (G20210A).

• Эффективность Xpert Factor II & Factor V Assay не оценивалась на образцах, взятых у детей.

• Ошибочные результаты анализа могут быть получены из-за неправильного сбора образцов, обращения с ними, хранения или перепутывания образцов. Во избежание ошибочных результатов необходимо тщательное соблюдение инструкций в этом пакете.

18 Мешающие вещества

У пациентов, получающих гепариновую терапию, и у пациентов с переливанием крови могут быть образцы крови, которые могут повлиять на результаты ПЦР и привести к недействительным или ошибочным результатам.

Исследования потенциально мешающих веществ не показали ингибирования до 14,3 единиц USP/мл гепарина, 16 мг/дл билирубина, 250 мг/дл добавленного холестерина или 1932 мг/дл общих триглицеридов (липидов). Ингибирование не наблюдалось при использовании образцов цельной крови, прошедших один цикл замораживания-оттаивания (гемолизированная кровь). Не наблюдалось статистической значимости между соответствующими образцами, помещенными в ЭДТА или цитрат натрия.

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

19 Ожидаемые значения

Мутации фактора II (G20210A) и фактора V Лейдена (G1691A) присутствуют у 2% и 5% населения в целом соответственно[6].

20 Характеристики производительности

20.1 Клиническая эффективность

Характеристики эффективности анализа Xpert Factor II & Factor V Assay были определены в многоцентровом исследовательском исследовании в семи учреждениях путем сравнения анализа Xpert Factor II & Factor V с двунаправленным секвенированием.

Образцы включали тех, чей обычный уход требовал сбора цельной крови для тестирования на фактор II и / или фактор V. Образцы сначала тестировали обычными методами, используемыми в каждой участвующей лаборатории, а затем аликвоты собирали для исследования с помощью анализов Xpert Factor II и Factor V Assay на GeneXpert. Избыток ДНК был отправлен в контрактную лабораторию для двунаправленного секвенирования.

Эффективность Xpert Factor II & Factor V Assay рассчитывалась относительно результатов двунаправленного секвенирования.

20.2 Общие результаты

Анализ Xpert Factor II и Factor V

В общей сложности 1018 образцов были протестированы на наличие фактора II как с помощью Xpert Factor II & Factor V Assay, так и с помощью двунаправленного секвенирования. В общей сложности 1014 образцов были протестированы на наличие фактора V как с помощью Xpert Factor II & Factor V Assay, так и с помощью двунаправленного секвенирования. Чтобы дополнить размер гомозиготной выборки, шесть образцов геномной ДНК человека, гомозиготных по фактору II, и пять гомозиготных по фактору V, также были протестированы с помощью Xpert Factor II & Factor V Assay и двунаправленного секвенирования. Результаты представлены в таблице 1.

Анализ Xpert Factor II & Factor V Assay продемонстрировал общую точность 99,3% по сравнению с двунаправленным секвенированием как для фактора II, так и для фактора V.

Таблица 1. Эффективность анализов Xpert Factor II и Factor V в сравнении с двунаправленным секвенированием

Генотип	Количество проверено	Количество правильных вызовов при первом запуске	Количество недействительных вызовов при первом запуске	Соглашение о первом запуске	Количество правильных вызовов, включая повторный запуск	Количество недействительных вызовов при повторном запуске	Соглашение после повторного запуска
Фактор II G20210A							
WT[d]	968	927	41	95.8%	963	5	99.5%
HET	50	48	2	96.0%	48	2	96.0%
HOM	7	7	0	100.0%	7	0	100%
Общий	1025[b]	982	43	95.8%	1018	7	99.3%
Фактор V G1691A							
WT	895	860	35	96.1%	889	6	99.3%
HET	114	108	6	94.7%	113	1	99.1%
HOM	12	11	1	91.7%	12	0	100.0%
Общий	1021[c]	979	42	95.9%	1014	7	99.3%

а. Никаких противоречивых результатов. Недействительные результаты относятся к «неопределенным» результатам.
б. Результаты двунаправленного секвенирования фактора II были недоступны для 4 образцов.
в. Результаты двунаправленного секвенирования фактора V были недоступны для 8 образцов.
д. ДТ (дикий тип) в норме

Аналитическая специфичность

Для оценки аналитической специфичности Xpert Factor II & Factor V Assay были синтезированы нормальные генные последовательности, содержащие молчащие однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в области связывания зонда, а также вне области связывания зонда. Наличие дополнительных SNP в области связывания зонда в большинстве случаев приводило к недействительному результату. Когда был получен достоверный результат, он дал правильный генотип.

Присутствие дополнительного SNP за пределами области связывания зонда приводило к правильному вызову генотипирования.

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

Аналитическая чувствительность

Были проведены исследования для определения минимального и максимального количества вводимого образца цельной крови пациента как для ЭДТА, так и для цельной крови с антикоагулянтом цитрата натрия, необходимого для получения правильного генотипа, так что нижняя граница 95% доверительного интервала для расчетной доли «правильного вызова» составляет более 95%.

Образцы крови, антикоагулированные ЭДТА и цитратом натрия, были протестированы (n = 20) в 8 объемах, варьирующихся от 5 мкл до 250 мкл.

Несмотря на то, что анализ может работать с различными объемами от 15 мкл до 100 мкл, 50 мкл является рекомендуемым объемом образца, чтобы свести к минимуму риск ошибок, связанных с ограниченным или избыточным образцом.

Воспроизводимость

Группа из 5 образцов, состоящая из одного образца каждого типа, указанного ниже, была испытана в двух экземплярах двумя разными операторами в течение 5 разных дней на каждом из трех участков (3 образца x 2 раза/день x 2 оператора на участок x 5 дней x 3 сайта). В каждом из 3 центров тестирования использовалась одна партия набора Xpert Factor II & Factor V Assay. Анализы Xpert Factor II и Factor V проводили в соответствии с процедурой Xpert Factor II & Factor V. Результаты обобщены в таблицах с 2 по 5.

Панель исследования:

1. образец с нормальными аллелями (дикого типа) как для фактора II, так и для фактора V;

2. образец, гетерозиготный по мутации фактора II (т.е. один мутантный и один аллель дикого типа для гена фактора II) и с нормальными аллелями (дикого типа) для фактора V;

3. образец, гомозиготный по мутации фактора II (т.е. два мутантных аллеля гена фактора II) и с нормальными (дикого типа) аллелями фактора V;

4) образец с нормальными (дикого типа) аллелями фактора II и гомозиготными по мутации фактора V (т.е. два мутантных аллеля гена фактора V);

5. образец с нормальными аллелями (дикого типа) для фактора II и гетерозиготным для мутации фактора V (т.е. один мутантный и один аллель дикого типа для гена фактора V).

Сводка результатов по местам показана в Таблице 2 и Таблице 3. Статистически значимой разницы в результатах между участками не было ни для Фактора II (p=1,000), ни для Фактора V (p=1,000).

Таблица 2. Сводка результатов воспроизводимости по участкам — фактор II

Образец ID	Площадка 1	Площадка 2	Площадка 3	% общего соглашения по образцу
NOR	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Фактор II HET/Фактор V NOR	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Фактор II HOM/Фактор V NOR	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Фактор II NOR/Фактор V HOM	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Фактор II NOR/Фактор V HET	100% (20/20)	100% (20/20)	95.0% (19/20)[a]	98.3% (59/60)[a]
% Общего соглашения по сайту	100% (60/60)	100% (60/60)	98.3% (59/60)[a]	99.7% (299/300)[a]

a. Никаких противоречивых результатов. Один образец оказался неопределенным после повторного тестирования.

Таблица 3. Сводка результатов воспроизводимости по участкам — фактор V

Образец ID	Площадка 1	Площадка 2	Площадка 3	% общего соглашения по образцу
NOR	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Фактор II HET/Фактор V NOR	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Фактор II HOM/Фактор V NOR	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Фактор II NOR/Фактор V HOM	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Фактор II NOR/Фактор V HET	100% (20/20)	100% (20/20)	95.0% (19/20)[a]	98.3% (59/60)[a]
% Общего соглашения по сайту	100% (60/60)	100% (60/60)	98.3% (59/60)[a]	99.7% (299/300)[a]

a. Никаких противоречивых результатов. Один образец оказался неопределенным после повторного тестирования.

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

Сводка результатов по операторам показана в Таблице 4 и Таблице 5. Статистически значимой разницы в результатах между сайтами не было ни для Фактора II (p=1,000), ни для Фактора V (p=1,000).

Таблица 4. Сводка результатов воспроизводимости по операторам — фактор II

Образец ID	Площадка 1		Площадка 2		Площадка 3		% Общего соглашения оператора
	Op 1	Op 2	Op 1	Op 2	Op 1	Op 2	
NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (60/60)
Фактор II HET/ Фактор V NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (60/60)
Фактор II HOM/ Фактор V NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (60/60)
Фактор II NOR/ Фактор V HOM	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (60/60)
Фактор II NOR/ Фактор V HET	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	90.0% (9/ 10)[a]	98.3% (59/60)[a]
% Общего соглашения оператора	100% (50/50)	100% (50/50)	100% (50/50)	100% (50/50)	100% (50/50)	98.0% (49/ 50)[a]	99.7% (299/300)[a]

a. Никаких противоречивых результатов. Один образец оказался неопределенным после повторного тестирования.

Таблица 5. Сводка результатов воспроизводимости по операторам — фактор V

Образец ID	Площадка 1		Площадка 2		Площадка 3		% Общего соглашения оператора
	Op 1	Op 2	Op 1	Op 2	Op 1	Op 2	
NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (60/60)
Фактор II HET/ Фактор V NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (60/60)
Фактор II HOM/ Фактор V NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (60/60)
Фактор II NOR/ Фактор V HOM	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (60/60)
Фактор II NOR/ Фактор V HET	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	90.0% (9/ 10)[a]	98.3% (59/60)[a]
% Общего соглашения оператора	100% (50/50)	100% (50/50)	100% (50/50)	100% (50/50)	100% (50/50)	98.0% (49/ 50)[a]	99.7% (299/300)[a]

a. Никаких противоречивых результатов. Один образец оказался неопределенным после повторного тестирования.

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

Для оценки воспроизводимости между партиями панель из 5 образцов, описанная выше, анализировалась два раза в день в течение 5 дней тестирования с использованием каждой из трех партий анализов в одном испытательном центре (5 образцов x 2 цикла в день x 3 партии x 5 дней). . Сводка результатов по партиям показана в Таблице 6 и Таблице 7. Не было статистически значимой разницы в результатах между партиями ни для Фактора II (p=1,000), ни для Фактора V (p=1,000).

Таблица 6. Сводка результатов воспроизводимости по партиям - фактор II

Образец ID	Лот 1	Лот 2	Лот 3	% общего соглашения по образцу
NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
Фактор II HET/Фактор V NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
Фактор II HOM/Фактор V NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
Фактор II NOR/Фактор V HOM	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
Фактор II NOR/Фактор V HET	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
% общего соглашения по лотам	100% (50/50)	100% (50/50)	100% (50/50)	100% (150/150)

Таблица 7. Сводка результатов воспроизводимости по партиям - фактор V

Образец ID	Лот 1	Лот 2	Лот 3	% общего соглашения по образцу
NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
Фактор II HET/Фактор V NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
Фактор II HOM/Фактор V NOR	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
Фактор II NOR/Фактор V HOM	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
Фактор II NOR/Фактор V HET	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
% общего соглашения по лотам	100% (50/50)	100% (50/50)	100% (50/50)	100% (150/150)

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

21 Использованная литература

1. Тромбофилия как мультигенное заболевание. Б. Зоеллер, П.Г. де Фрутос, А. Хилларп, Б. Дальбак. Гематология 1999; 84:59–70.

2. Скрининг наследственной тромбофилии: показания и терапевтическое значение. В. Де Стефано, Э. Росси, К. Пачарони, Г. Леоне. Гематология 2002; 87:1095 – 1108.

3. Лабораторное исследование тромбофилии. Триподи и П.М. Маннуччи. Клиническая химия 2001; 47: 1597–1606.

4. Чжан и др. Лабораторное тестирование венозной тромбоэмболии (фактор V Лейден и фактор II c.*97G>A), обновление 2018 г.: технический стандарт Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG). Генетика в медицине (2018) 20: 1489–1498

5. Монтаньяна М., Липпи Г., Данезе Э. Обзор тромбофилии и связанных с ней лабораторных исследований. Методы Мол Биол. 2017;1646:113-135

6. Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, et al. Консенсусное заявление Американского колледжа медико-генетических исследований по тестированию лейденской мутации фактора V. Генетика в медицине. 2001 г.; 3(2):139–148.

7. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Биобезопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях. 5-е издание HHS Publication No. (CDC) 21-1112 Пересмотрено в декабре 2009 г. https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html.

8. Документ Института клинических и лабораторных стандартов M29-A4 — Защита лабораторных работников от профессиональных инфекций; Утвержденное Руководство 4-е издание. 2014

9. РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 1272/2008 ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И СОВЕТА от 16 декабря 2008 г. о внесении изменений и отмене в классификационную маркировку и упаковку веществ и смесей, Перечень мер предосторожности, Директивы 67/548/EEC и 1999/ 45/EC (изменяющий Регламент (ЕС) № 1907/2007).

10. Стандарты безопасности и гигиены труда, информирование об опасностях, токсичные и опасные вещества (26 марта 2012 г.) (29 CFR, pt. 1910, subpt. Z).

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

22 Cepheid Штаб-квартира

Штаб-квартира компании

Cepheid
904 Карибиан Драйв,
Саннивейл, КА 94089
США

Телефон: + 1 408 541 4191

Факс: + 1 408 541 4192

www.cepheid.com

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Вира Солелх
81470 Моренс-Скопонт
Франция

Телефон: + 33 563 825 300

Факс: + 33 563 825 301

www.cepheidinternational.com

23 Техническая помощь

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки Cepheid, соберите следующую информацию:

- Имя продукта
- Номер лота
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если есть)
- Версия программного обеспечения и, если применимо, номер метки обслуживания компьютера

Контактная информация

США

Телефон: + 1 888 838 3222

Email: techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319

Email: support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов технической поддержки Cepheid доступна на нашем веб-сайте: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

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

24 Таблица символов

Символ	Значение
	Каталожный номер
	Медицинский прибор для диагностики *in vitro*
	Не использовать повторно
	Номер лота
	Ознакомьтесь с инструкцией по использованию
	Осторожно
	Производитель
	Страна производства
	Содержит достаточно для <n> тестов
	Контроль
	Срок годности
	Маркировка CE – европейское соответствие
	Ограничение температуры
	Биологические риски



Cepheid
904 Карибиан Драйв
Саннивейл, КА 94089
США

Телефон: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Вира Солелх

81470 Моренс-Скопонт
Франция

Телефон: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301



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

GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® GBS

REF **GXGBS-100N-10**

Инструкция по применению

Набор реагентов для определения Rapid intrapartum GBS
(стрептококка группы B) Xpert GBS

This document is a translation of the English document 300-8907, Rev. G.

Данная инструкция по применению представляет собой перевод с английского языка инструкции по применению 300-8907, ред. G.

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

Медицинское изделие
для диагностики *in vitro*

CE IVD

300-8907-RU-RU, Ред. K Июнь 2021 г.

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid.

KWIK-STIK™ is a trademark of Microbiologics, Inc.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © 2021 Cepheid. All rights reserved.

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid.

KWIK-STIK™ является товарным знаком Microbiologics, Inc.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩЕЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

Copyright © 2021 Cepheid. Все права защищены.

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

EC REP

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция

Xpert® GBS

Медицинское изделие для диагностики *in vitro*

1 Фирменное название

Xpert® GBS

2 Общепринятое название

Набор реагентов для определения Rapid intrapartum GBS (стрептококка группы B) Xpert GBS (далее по тексту тест Xpert GBS)

3 Назначение

Тест Xpert GBS, выполняемый на системе GeneXpert® Dx, представляет собой качественный диагностический тест in vitro для обнаружения ДНК стрептококка группы B (СГБ) в образцах, полученных путем вагинального-ректального соскоба, посредством полностью автоматизированной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с флуоресцентной детекцией амплифицированной ДНК. Тест Xpert GBS предназначен для быстрого обнаружения колонизации стрептококками группы B у женщин в дородовом периоде и во время родов.

- Выполнение скрининга во время родов при помощи теста Xpert GBS не должно препятствовать применению других стратегий (например, тестирования в дородовом периоде). Результаты теста Xpert GBS, полученные в период родов, помогают выявить пациенток, которым необходима антибиотикопрофилактика во время родов, и избежать задержки внутривенного введения антибиотиков в ожидании результатов.
- Тест Xpert GBS не дает результатов, пригодных для определения чувствительности. Для определения чувствительности к антибиотикам, что рекомендовано для женщин с аллергией на антибиотики пенициллинового ряда, требуется получение изолятов культуральным методом.

4 Краткие сведения и разъяснения

Бактериальная инфекция, вызванная стрептококками группы B (СГБ), представляет собой серьезное заболевание у новорожденных детей женщин, колонизированных этим микроорганизмом. Передача СГБ от колонизированных женщин к новорожденным происходит как в дородовом периоде, так и во время родов. В США СГБ-инфекция является основной причиной гибели новорожденных, у которых развивается сепсис, пневмония или менингит.[1,2,3]

В настоящее время стандартом подходом к профилактике СГБ-инфекции у новорожденных является скрининг на 35–37 неделях беременности для выявления СГБ-колонизации у беременных женщин.[2] В большинстве случаев тестирование на СГБ в дородовом периоде выполняется культуральным методом, и, как правило, ожидание результатов занимает от двух до трех дней. Такие сроки адекватны для получения результатов культурального исследования на СГБ у большинства женщин в дородовом периоде; однако в некоторых случаях у женщин может отсутствовать результат исследования на СГБ к началу

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

родов. В тесте Xpert GBS, разработанном компанией Cepheid для непосредственного обнаружения СГБ в образцах, полученных путем вагинального и ректального соскоба, результаты выдаются примерно через 50 минут или менее после начала тестирования.

Если к началу родов статус СГБ-колонизации неизвестен, подход, основанный на оценке рисков, менее эффективен для выявления колонизированных женщин, чем скрининг в дородовом периоде, и невозможно выполнить тестирование на чувствительность к антибиотикам у женщин с аллергией на антибиотики пенициллинового ряда. Для женщин, которые не прошли дородового наблюдения, роды которых наступили преждевременно или результаты теста на СГБ у которых неизвестны, тестирование во время родов может обеспечить своевременное получение результатов, чтобы, при необходимости, начать введение антибиотиков до рождения ребенка. Простой в применении тест Xpert GBS можно выполнять в любое время дня и в любой день недели. Возможным влиянием тестирования в период родов является уменьшение числа случаев нецелесообразного применения антибиотиков у женщин, не имеющих других показаний к проведению антибиотикопрофилактики, и обеспечение адекватным лечением женщин с СГБ-колонизацией, что приведет к снижению риска сепсиса или менингита новорожденных.[5] Эффективное тестирование на СГБ беременных женщин во время родов, статус СГБ-колонизации у которых неизвестен, требует быстрого сбора образца и быстрого получения результатов для проведения антибиотикопрофилактики в рекомендованные сроки до рождения ребенка.

5 Принципы проведения процедуры

В системе GeneXpert Dx объединены и автоматически выполняются такие процессы как лизис образца, очистка и амплификация нуклеиновых кислот и обнаружение целевой последовательности в простых и сложных образцах с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Система состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для анализа собранных образцов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реактивы для ПЦР и в которых происходит ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации сводится к минимуму. Полное описание системы см. в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx.*

Реактивы теста Xpert GBS позволяют обнаруживать целевую ДНК СГБ, одновременно отслеживая условия обработки при помощи контроля обработки образца (SPC), а также условия прохождения ПЦР и отсутствие ингибирования реакции — посредством внутреннего контроля (IC). Контроль зондов предназначен для проверки правильности регидратации реактивов, заполнения пробирки для проведения ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя. Праймеры и зонд теста GBS позволяют обнаруживать целевую последовательность в пределах 3' региона ДНК, расположенного рядом с геном *cfb S. agalactiae.*

После сбора и транспортировки образца на зонде-тампоне в лабораторию для выполнения теста GeneXpert, зонд-тампон вводится в картридж Xpert GBS. В системе GeneXpert Dx выполняется подготовка образца путем выделения материала образца с зонда-тампона, перемешивания реактива для образца с контролем SPC (*Bacillus globigii* в виде гранулы, находящейся в картридже) и

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

реактивом для обработки, захвата клеточного материала фильтром, лизирования клеток и элюирования ДНК. Затем раствор ДНК смешивается с сухими реактивами для ПЦР и переносится во встроенную реакционную пробирку для выполнения реакции ПЦР в реальном времени и обнаружения. Результаты интерпретируются системой GeneXpert Dx на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета. Результаты можно просмотреть и распечатать. Процесс тестирования занимает около 50 минут или меньше.

6 Реактивы

6.1 Комплект поставки

Набор реагентов Xpert GBS содержит реактивы в количестве, достаточном для анализа 10 полученных от пациентов образцов или образцов для контроля качества.

В набор входят:

Картриджи Xpert GBS со встроенными реакционными пробирками	**10**
• Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)	1 каждого из типов в одном картридже
• Реактив 1	3,0 мл в каждом картридже
• Реактив 2 (гидроксид натрия)	3,0 мл в каждом картридже
Компакт-диск	**1 в каждом наборе**
• Файл с описанием теста (ADF)	
• Инструкция по импортированию файла ADF в программное обеспечение GeneXpert	
• Инструкция по применению	
Инструкция по применению	1 в каждом наборе

Примечание Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com, на вкладке **ПОДДЕРЖКА** (**SUPPORT**).

Примечание Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась исключительно плазма крови выращенных в США животных, в пищу которых не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

7 Хранение и обращение

- Храните набор Xpert GBS при температуре 2–28 °C.
- Не используйте реактивы или картриджи с истекшим сроком годности.
- Срок годности: 18 месяцев

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

8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Система GeneXpert Dx (номер по каталогу варьируется в зависимости от конфигурации): Прибор GeneXpert, компьютер, ручной сканер штрих-кодов и руководство оператора
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Устройство для сбора образцов Cepheid (каталожный номер 900-0370)
- Одноразовая стерильная пипетка для переноса (только для повторного тестирования)

9 Приобретаемые материалы, не входящие в комплект поставки

- KWIK-STIK™ (Microbiologics, кат. № 8164: по одному — положительный контроль низкого уровня, положительный контроль среднего уровня и положительный контроль высокого уровня, содержащий стрептококки (группы B) и L. acidophilus в качестве отрицательного контроля)

10 Предупреждения и меры предосторожности

- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения общих мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются Центрами контроля и профилактики заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC)[6] и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).[7]
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Тест Xpert GBS не дает результатов, пригодных для определения чувствительности. Для определения чувствительности к антибиотикам, что рекомендовано для женщин с аллергией на антибиотики пенициллинового ряда, требуется получение изолятов культуральным методом.
- Не открывайте крышку картриджа Xpert GBS, кроме как для добавления образца.
- Не загружайте картридж, который упал, или который встряхивали после введения в него образца.
- Не открывайте крышку картриджа, за исключением случаев повторного тестирования (только для извлечения элюированного образца из камеры для образца при помощи пипетки).
- Каждый одноразовый картридж Xpert GBS применяется для проведения только одного теста. Не используйте уже применявшиеся картриджи повторно.

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

- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реактивов следуйте принятым в вашем учреждении правилам защиты окружающей среды. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.
- Храните набор Xpert GBS при температуре 2–28 °C.

11 Сбор, транспортировка и хранение образцов

Для получения надлежащего образца тщательно следуйте инструкциям данного раздела.

При помощи устройства для сбора образцов Cepheid получите образцы, следуя рекомендациям CDC.[2] Необходимо придерживаться следующей процедуры:

1. Удалите излишки секрета или выделений.
2. Извлеките оба зонда-тампона с метками из транспортировочного контейнера.
3. Аккуратно введите оба зонда-тампона с метками во влагалище пациентки. Возьмите образец выделений из слизистой нижней трети части влагалища. Троекратно выполните вращательные движения зондами-тампонами, чтобы обеспечить равномерный сбор образца на оба зонда-тампона.
4. Аккуратно введите эти же зонды-тампоны в анальное отверстие на глубину около 2,5 см от анального сфинктера и аккуратно вращайте зонды-тампоны для получения образца из морганиевых крипт.
5. Поместите оба зонда-тампона с метками в контейнер для транспортировки.
6. Если образцы будут обработаны в течение 24 часов, храните их при комнатной температуре. Если тестирование образцов будет выполнено позднее, чем через 24 часа, храните их в условиях охлаждения до тестирования. Образцы, хранящиеся при температуре 2–8 °C сохраняют стабильность до шести дней.

12 Опасные химические факторы[10,11]

- Символ опасности СГС ООН:
- Сигнальное слово: ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ
- **Заявления об опасности СГС ООН**
  - Вредно при проглатывании
  - Вызывает раздражение кожи
  - Вызывает серьезное раздражение глаз
- **Меры предосторожности**
  - **Профилактика**
    - После использования тщательно вымыть.

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

- Не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта.
- Избегать попадания в окружающую среду.
- Пользоваться защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.

- **Реагирование**
  - ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом.
  - Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием.
  - Требуется специальное лечение; см. дополнительную информацию о первой помощи.
  - При раздражении кожи: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
  - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь, и если это легко сделать. Продолжить промывание.
  - Если раздражение глаз не проходит: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
  - ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ: При плохом самочувствии немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
  - Прополоскать рот.
- **Хранение/удаление в отходы**
  - Удаление в отходы содержимого и/или тары должно осуществляться в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

13 Процедура

13.1 Подготовка картриджа

Важно! **Тест следует начать не позднее чем через 30 минут после введения образца в картридж.**

Примечание Для тестирования нужен только один зонд-тампон. Второй зонд-тампон является запасным и может быть использован для определения чувствительности к антибиотикам. Для определения чувствительности к антибиотикам, что рекомендовано для женщин с аллергией на антибиотики пенициллинового ряда, требуется получение изолятов культуральным методом. Не вносите 2 тампона в один картридж.

Порядок внесения образца в картридж (Xpert GBS):

1. Извлеките картридж из упаковки.
2. Откройте крышку картриджа.
3. Извлеките зонды-тампоны с метками из контейнера. Аккуратно, вращательными движениями, оботрите зонды-тампоны один об другой для равномерного распределения образца на обоих зондах-тампонах.

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

4. Введите один зонд-тампон в камеру для образца картриджа Xpert GBS. См. Рисунок 1.
   - Не вводите оба зонда-тампона в картридж.
   - Второй зонд-тампон следует поместить в пробирку для сбора/транспортировки и оставить для последующего определения чувствительности к антибиотикам в микробиологической лаборатории при получении положительного результата на СГБ. Для определения чувствительности к антибиотикам, что рекомендовано для женщин с аллергией на антибиотики пенициллинового ряда, требуется получение изолятов культуральным методом.
5. Приподнимите зонд-тампон таким образом, чтобы установить метку для надлома на уровне выемки.
6. Переломите зонд-тампон, резким движением наклонив его стержень вправо.
7. Закройте крышку картриджа.



Рисунок 1. Картридж Xpert GBS (вид сверху)

13.2 Запуск теста

В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции см. в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx.*

1. Включите прибор GeneXpert Dx и затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически.
2. Войдите в программное обеспечение системы GeneXpert Dx со своим именем пользователя и паролем.
3. В окне системы GeneXpert Dx щелкните **«Создать анализ» (Create Test)**. Откроется диалоговое окно «Сканировать штрих-код картриджа» (Scan Cartridge Barcode).
4. Просканируйте штрих-код на картридже Xpert GBS. Откроется окно «Создать анализ» (Create Test). На основе информации, считанной со штрих-кода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).
5. Для заполнения поля «ID образца» (Sample ID) отсканируйте или введите вручную идентификационный номер образца. Удостоверьтесь в правильности введенного вручную идентификационного номера образца. «ID образца» (Sample ID) связывается с результатами теста и указывается в окне «Просмотреть результаты» (View Results) и во всех отчетах.
6. Щелкните **«Начать анализ» (Start Test)**. В открывшемся на экране диалоговом окне введите пароль.

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

7. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
8. Закройте дверцу. После этого начинается анализ, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса анализа индикаторная лампа выключается.
9. Перед открытием модуля и извлечением картриджа дождитесь разблокирования системой замка дверцы.

Примечание

При крайней необходимости элюат образца можно извлечь из камеры для образца картриджа при помощи пипетки для переноса. Элюат может служить резервным материалом при определении чувствительности к антибиотикам в микробиологической лаборатории с использованием второго зонда-тампона с образцом той же пациентки. Использование образца, обработанного реактивом 1 теста Xpert GBS, с целью культивирования микроорганизмов не валидировалось. Лаборатории должны валидировать применяемые процедуры культивирования либо использовать второй зонд-тампон для идентификации микроорганизмов культуральным методом и определения чувствительности к антибиотикам.

10. Удаляйте в отходы использованные картриджи в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении. См. Раздел 10, Предупреждения и меры предосторожности.

14 Просмотр и печать результатов

Подробные инструкции о просмотре и печати результатов приведены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx.*

15 Контроль качества

CONTROL

В каждом тесте используется контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и контроль зондов (Probe Check, PCC).

- **Контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC)** — обеспечивает правильную обработку образца. SPC представляет собой B. *globigii* в виде сухой гранулы, включенной в каждый картридж. SPC позволяет отслеживать процессы лизиса и элюции. SPC должен быть пройден, с получением действительного значения порога цикла (Ct) при тестировании отрицательного образца, и может не амплифицироваться в высокоположительном образце. SPC считается пройденным, если его результат соответствует заданным критериям приемлемости.
- **Внутренний контроль (IC)** — позволяет удостовериться в действенности реактивов для ПЦР и отсутствии ингибирования ПЦР, препятствующего амплификации. IC должен быть пройден, с получением действительного значения порога цикла (Ct) при тестировании отрицательного образца, и может не амплифицироваться в высокоположительном образце. Контроль IC считается пройденным, если его результат соответствует заданным критериям приемлемости.
- **Контроль зондов (Probe Check Control, PCC)** — перед запуском ПЦР система GeneXpert Dx измеряет флуоресцентный сигнал от зондов для отслеживания регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль проверки зондов считается пройденным, если его результат соответствует установленным критериям приемлемости.

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

- **Внешние контроли** — KWIK-STIK™ (Microbiologics, каталожный номер 8164) могут использоваться для обучения, тестирования профессиональных навыков и проведения внешнего контроля качества в системе GeneXpert Dx. Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном соответствующими требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных органов. При использовании внешнего контроля следуйте приведенным ниже инструкциям компании Microbiologics.

1. Разорвав мешок по надрезу, извлеките контроль KWIK-STIK.
2. Зажмите низ ампулы в колпачке, чтобы высвободить гидратирующую жидкость.
3. Удерживая ее в вертикальном положении, постучите, чтобы облегчить перетекание жидкости по стержню на дно, где находится содержащая дозу гранула.
4. Для облегчения растворения гранулы с лиофилизированными клетками раздавите гранулу и осторожно сожмите нижнюю камеру.
5. Разорвите KWIK-STIK, чтобы высвободить зонд-тампон, и поместите зонд-тампон в камеру для образца картриджа Xpert GBS.
6. Теперь зонд-тампон с образцом KWIK-STIK готов к тесту Xpert GBS.

Положительный контроль низкого уровня содержит около 620 КОЕ СГБ на зонд-тампон (~36 Ct), а отрицательный контроль содержит около 17 000 КОЕ *Lactobacillus acidophilus* на зонд-тампон (Ct = 0 или >42).

16 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются системой GeneXpert Dx на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета; они отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results). Возможные результаты приведены в Таблица 1. Примеры результатов, полученных в тесте Xpert GBS, представлены на Рисунок 2, Рисунок 3 и Рисунок 4.

Таблица 1. Результаты теста GBS и их интерпретация

Результат	Интерпретация
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE) См. Рисунок 2.	Целевые нуклеиновые кислоты СГБ обнаружены — результат позволяет предполагать, что имеется колонизация СГБ. • SPC — Н/П (неприменимо) • IC — Н/П (неприменимо) • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS) Второй зонд-тампон пациента, находящийся в пробирке для сбора/транспортировки, можно использовать для определения чувствительности к антибиотикам. При необходимости в качестве резервного материала для определения чувствительности к антибиотикам в микробиологической лаборатории может служить использованный картридж.

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

Таблица 1. Результаты теста GBS и их интерпретация (Continued)

Результат	Интерпретация
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE) См. Рисунок 3.	Целевые нуклеиновые кислоты СГБ не обнаружены — результат позволяет предполагать, что колонизация СГБ отсутствует. • СГБ — ОТРИЦ • SPC — ПРОЙДЕН (PASS) • IC — ПРОЙДЕН (PASS) • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS)
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) См. Рисунок 4.	Присутствие или отсутствие СГБ в образце установить невозможно. IC и (или) SPC не соответствует критериям приемлемости или в реакционной пробирке образовались пузырьки воздуха. • СГБ — НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ • SPC — НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)* • IC — НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)* • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS) * SPC и (или) IC не пройдены.
ОШИБКА (ERROR)	Присутствие или отсутствие СГБ в образце установить невозможно. Неисправность какого-либо компонента системы, достигнуто максимальное давление или не пройден контроль зондов. • СГБ — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • IC — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов — НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)* * Если проверка зондов пройдена, ошибка вызвана сбоем компонента системы.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Присутствие или отсутствие СГБ в образце установить невозможно. Оператор прервал выполняющийся процесс анализа, произошел перебой в подаче электроэнергии или обнаружены проблемы в картридже. • СГБ — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • IC — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) Проверка зондов — Н/П (неприменимо)

Примечание При получении результатов **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, **ОШИБКА (ERROR)** или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** можно повторить тестирование или использовать альтернативные методы.

- При получении результата **ОШИБКА (ERROR)** (тест прерван, так как достигнуто максимальное давление, или не пройден контроль зондов) немедленно выполните повторное тестирование или перейдите к использованию альтернативных методов лабораторной диагностики. Результат **ОШИБКА (ERROR)** может появляться в течение первых 30 минут процесса тестирования.

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

- Если тест выполняется во время родов, повторное тестирование может оказаться нецелесообразным. Необходимость в его выполнении оценивается на основании принятой практики и правил в каждом учреждении. Согласование действий между клиницистами и диагностической лабораторией является важной мерой для того, чтобы избежать задержки введения антибиотиков в период ожидания результатов.

На Рисунок 2 показан пример окна «Просмотреть результаты» (View Results) системы GeneXpert Dx. Чтобы просмотреть описания ошибок, щелкните по вкладке **Ошибки (Errors)**.

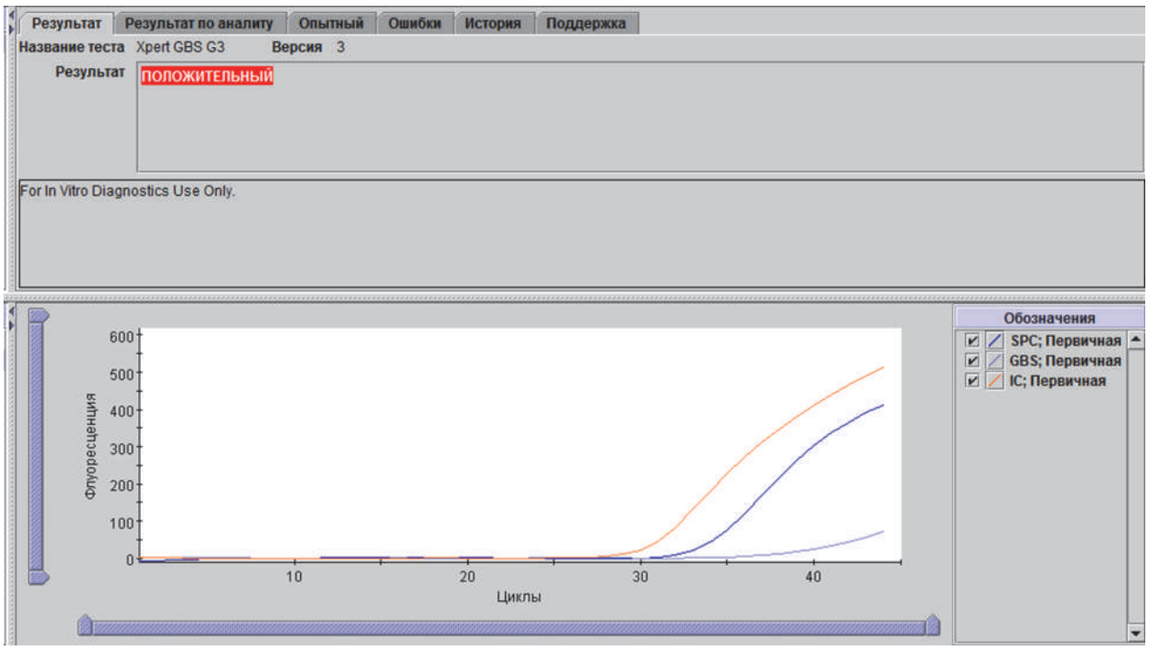


Рисунок 2. Система GeneXpert Dx — окно Просмотреть результаты, в котором отображен положительный результат

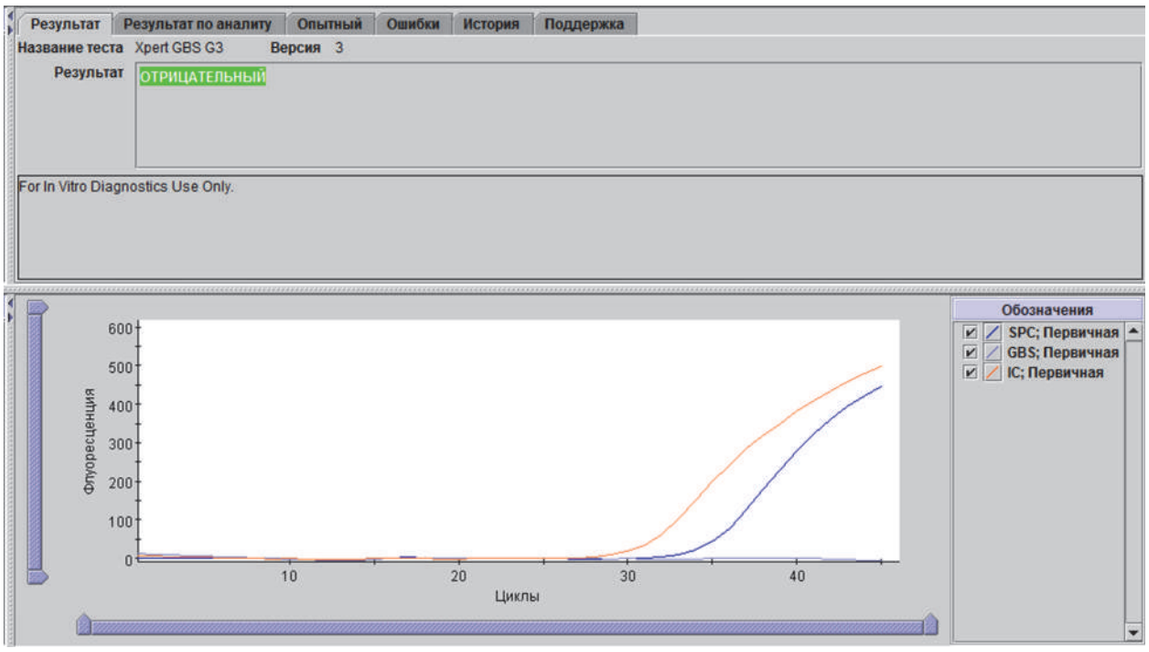


Рисунок 3. Система GeneXpert Dx — окно Просмотреть результаты, в котором отображен отрицательный результат

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

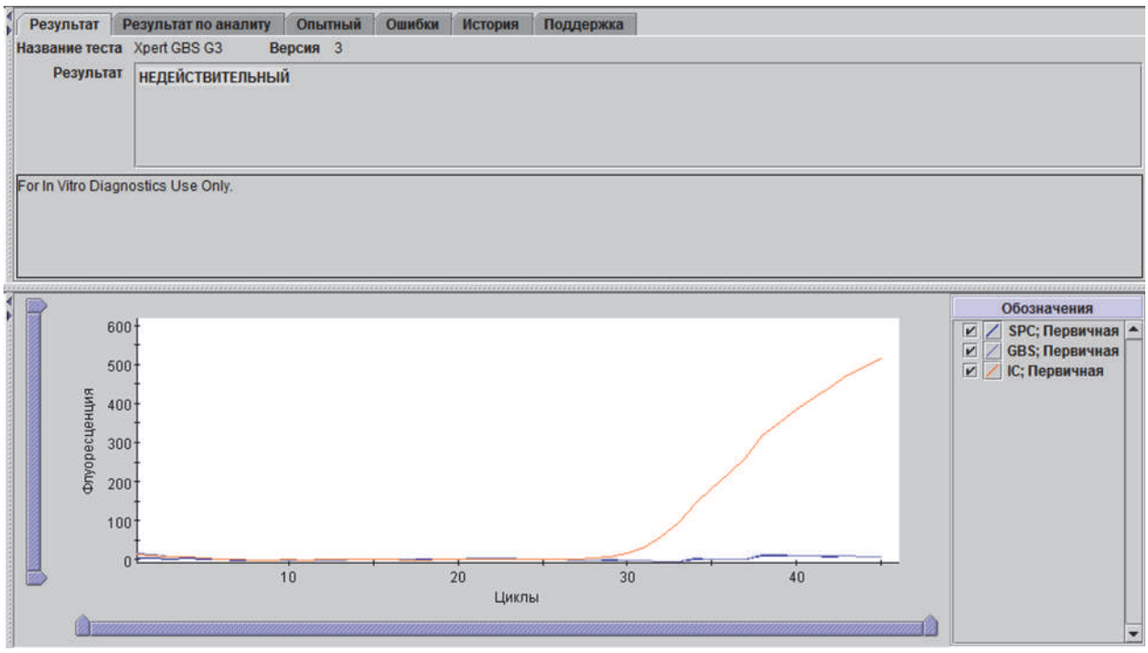


Рисунок 4. Система GeneXpert Dx — окно Просмотреть результаты, в котором отображен недействительный результат

17 Причины повторного выполнения теста

В случае получения одного из указанных ниже результатов теста следует выполнить повторное тестирование или перейти к использованию альтернативных процедур:

- **ОШИБКА (ERROR)** — тест прерван из-за неисправности какого-либо компонента системы, достижения максимального давления или из-за того, что не пройден контроль зондов.
- **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** — не пройден SPC и (или) IC, а результат для СГБ является отрицательным. Недействительный результат также может быть следствием присутствия пузырьков воздуха в реакционной пробирке.
- **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** — оператор прервал выполняющийся процесс анализа, произошел перебой в подаче электроэнергии или обнаружены проблемы в картридже.

Если в камере для образца картриджа имеется жидкость, при помощи пипетки для переноса переместите всю жидкость из камеры для образца в новый картридж и затем выполните повторное тестирование. Если жидкости нет, при помощи стерильного пинцета перенесите зонд-тампон в новый картридж и затем выполните повторное тестирование. Также для подготовки нового картриджа можно использовать второй зонд-тампон, и затем выполнить повторное тестирование.

18 Ограничения

- Функциональные характеристики теста Xpert GBS определяли на системе Cepheid GeneXpert Dx с использованием вагинальных-ректальных образцов, полученных в дородовом периоде и во время родов и собранных в устройство для сбора образцов Cepheid (каталожный номер 900-0370). Данный тест можно использовать только с системой GeneXpert Dx. Не рекомендуется применение другой системы для сбора и транспортировки образцов, кроме указанной в разделе Раздел 8, Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки. Не изучалось применение теста Xpert GBS с другим материалом. Неизвестно, какими могут оказаться

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

функциональные характеристики теста при использовании других типов образцов.

- Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, технической ошибкой, перемешиванием образцов или недостаточным количеством микроорганизмов в образце для обнаружения при помощи данного теста. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данной инструкции по применению и в документе *Протокол сбора вагинальных-ректальных образцов*. Получение образца из двух источников — нижней части влагалища и из прямой кишки —существенно повышает вероятность присутствия микроорганизмов в материале, по сравнению со взятием образца из области шейки матки или же только из влагалища, без мазка из прямой кишки.
- Так как возможность обнаружения стрептококков группы B зависит от количества присутствующих в образце микроорганизмов, достоверность результатов зависит от правильности сбора образца, обращения с ним и его хранения. Рекомендуется выполнять тестирование на 35–37 неделях беременности, для повышения чувствительности и специфичности выявления женщин, колонизация у которых сохранится к моменту родов.
- Для получения точных и своевременных результатов важно провести обучение персонала, работающего на системе GeneXpert Dx.
- Необходимость повторного выполнения теста Xpert GBS при получении результатов **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, **ОШИБКА (ERROR)** И **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** следует оценивать на основе принятой практики и правил медицинского учреждения. В лаборатории должна иметься возможность выполнения альтернативных диагностических процедур (например, культивирование в питательной среде, согласно рекомендациям, с использованием селективного бульона для обогащения в течение 18–24 часов). Получение изолятов культуральным методом необходимо для определения чувствительности к антибиотикам, что рекомендовано для женщин с аллергией на антибиотики пенициллинового ряда. Для культивирования оставшиеся образцы на зондах-тампонах должны помещаться в подходящие системы транспортировки, продолжительность культивирования должна находиться в пределах 4 суток. Использование образца, обработанного реактивом 1 теста Xpert GBS, с целью культивирования микроорганизмов не валидировалось. Лаборатории должны валидировать применяемые процедуры культивирования либо использовать второй зонд-тампон для идентификации микроорганизмов культуральным методом и определения чувствительности к антибиотикам.
- Положительный результат теста не обязательно свидетельствует о присутствии жизнеспособных микроорганизмов. Однако он указывает на возможность присутствия стафилококка группы B.
- Результаты теста Xpert GBS, выполненного во время родов, следует использовать в качестве вспомогательного средства в комплексе с данными других доступных методов диагностики, а не для замены тестирования в дородовом периоде (на 35–37 неделе беременности). Тест не предназначен для дифференциальной диагностики между носительством стафилококка группы B и наличием стрептококковой инфекции.

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

- Также на результаты теста может повлиять сопутствующий прием антибиотиков. При помощи этого теста нельзя оценивать успех или неэффективность лечения, так как возможно присутствие ДНК в образцах и после завершения антимикробной терапии.
- С целью избежать контаминации образцов и реактивов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило замены перчаток перед началом работы с каждым следующим образцом пациента.
- Мутации или полиморфизм в участках связывания праймера или зонда могут отрицательно повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных вариантов бактерий и привести к получению ложно-отрицательных результатов.
- Отрицательный результат не исключает вероятности колонизации СГБ. Ложно-отрицательные результаты могут быть получены, если концентрация СГБ в образце ниже порога обнаружения (LOD).

19 Ожидаемые значения

СГБ колонизирует в прямой кишке и влагалище около 10–30 % беременных женщин. Колонизация СГБ может быть транзиторной, хронической или периодической. Скрининг культуральным методом с использованием образцов как из влагалища, так и из прямой кишки, выполненный в поздние сроки беременности, позволяет выявлять женщин, которые вероятнее всего будут иметь колонизацию СГБ ко времени родов.[2,3] По результатам различных исследований, применение культурального метода в поздние сроки беременности имело чувствительность 87 % (ДИ 83–92 %) и 69 % (ДИ 57–79 %) и специфичность 96 % (ДИ 95–98 %) и 92 % (ДИ 89–94 %) в отношении определения статуса колонизации ко времени родов.[8] При клинической оценке теста Xpert GBS колонизация СГБ обнаруживалась культуральным методом у 25,4 % (201 из 791) женщин.

20 Функциональные характеристики

20.1 Клинические функциональные характеристики

Для определения функциональных характеристик теста Xpert GBS проведено проспективное многоцентровое исследование в отделениях родовспоможения шести учреждений в США. В каждом учреждении использовалась программа скрининга на основе культурального метода или теста амплификации нуклеиновых кислот (NAAT). Тестирование выполняли в клинических лабораториях каждого из учреждений, а также в отделениях родовспоможения. В исследование включали как пациенток в дородовом периоде, так и находящихся в периоде родов. Для зачисления в ту часть исследования, где изучались пациентки во время родов, женщины должны были предоставить письменное согласие, находиться в состоянии родов и не иметь противопоказаний к вагинальному обследованию (например, кровотечения). Для зачисления в ту часть исследования, где изучались пациентки в дородовом периоде, женщины должны были предоставить письменное согласие, быть беременными на сроке 35–37 недель и не иметь противопоказаний к вагинальному обследованию (например, кровотечения). Ни одна из участниц исследования не имела предлежания плаценты, неотложных показаний к родам, и не использовала антибиотики в течение недели до поступления.

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

Вагинальные-ректальные образцы были получены у всех из 794 пригодных к зачислению в исследование пациенток, при помощи двух комплектов зондов-тампонов с метками (устройств для сбора образца Cepheid). Один зонд-тампон из первого комплекта использовали для тестирования культуральным методом. Второй комплект зондов-тампонов с метками использовали следующим образом: один зонд-тампон исследовали при помощи теста Xpert GBS на системе GeneXpert Dx; другой зонд тампон исследовали во втором тесте — NAAT. Целевой последовательностью 2-го теста (NAAT) является последовательность в гене *cfb*. Тест одобрен Управлением FDA. Результаты данного теста не использовали для оценки функциональных характеристик. После использования для выполнения этих тестов каждый из зондов-тампонов помещали в обогащенный селективный бульон LIM, инкубировали, затем выполняли пересев на чашки Петри с кровяным агаром и оценивали на присутствие СГБ.

Во всех учреждениях использовали методику культивирования, указанную в рекомендациях CDC 2002 г.[2]: получение культур микроорганизмов в селективном бульоне (бульоне LIM, который представляет собой модификацию бульона Тодд-Хевитта с добавлением 15 мкг/мл налидиксовой кислоты и 10 мкг/мл колистина) с инкубацией в течение
18–24 часов, и пересевом на чашки Петри с кровяным агаром. Идентификацию колоний, предположительно состоящих из СГБ, выполняли посредством реакция агглютинации на предметном стекле.

20.2 Общие результаты

Функциональные характеристики теста Xpert GBS определяли путем оценки результатов лабораторного исследования образцов, полученных у 794 пациенток акушерского отделения: 373 пациентки в дородовом периоде и 421 пациентка в период родов. Для 3 женщин результат исследования культуральным методом получен не был, и они были исключены из анализа (положительные результаты теста Xpert GBS отсутствовали, и во всех трех случаях результаты теста Xpert GBS были отрицательными), таким образом, пригодным для оценки оказался 791 результат исследования культуральным методом. Для всех пациенток выполнено исследование культуральным методом (как описано выше) и для большинства было выполнено второе тестирование на СГБ методом NAAT. Целевой последовательностью 2-го теста (NAAT) является последовательность в гене *cfb*. Тест одобрен Управлением FDA. Результаты данного теста не использовали для оценки функциональных характеристик. Из 791 случая в тесте Xpert GBS было получено 726 пригодных к использованию результатов после первой попытки (91,8 %). Количество непригодных результатов (т.е. результатов «недействительный», «ошибка» или «нет результата») составило 65; для 55 из этих случаев проблема была решена после повторного тестирования. Всего для 201 женщины были получены положительные результаты на СГБ культуральным методом — при исследовании одного интактного зонд-тампона либо при исследовании элюированных зондов-тампонов, оставшихся после выполнения тест Xpert GBS и 2-го теста (NAAT). Первоначально в тесте Xpert GBS было получено 168 положительных результатов (168/201, 83,6 %). После повторного тестирования количество положительных результатов возросло до 178/201, или 88,6 %. Для 590 женщин результаты исследования культуральным методом были отрицательными; при первоначальном выполнении теста Xpert GBS отрицательные результаты были получены для 520 женщин (88,1 %), а при повторном выполнении — для 561 женщины (95,1 %).

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

В Таблица 2 показаны результаты теста Xpert GBS с распределением 791 пациентки на группы в зависимости от положительного или отрицательного результата исследования на СГБ культуральным методом (у 3 пациенток наблюдался либо чрезмерный рост микроорганизмов либо результаты не поддавались интерпретации). Данные по чувствительности, специфичности, оценке прогностической ценности отрицательного результата и прогностической ценности положительного результата основаны на результатах повторного тестирования. После повторного тестирования проблемы оставались нерешенными в 10 случаях (n = 781).

Таблица 2. Результаты теста Xpert GBS и оценка функциональных характеристик по категориям пациенток

Категория пациенток	Результаты	Общее кол-во[1]	Пациентки с полож. результ. культурального иссл.[1]	Пациентки с отриц. результ. культурального иссл.[1]	Чувствительность после повторного тестирования [95 % ДИ]	Специфичность после повторного тестирования [95 % ДИ]	PPV[2] после повторного тестирования [95 % ДИ]	NPV[3] после повторного тестирования [95 % ДИ]
Все пациентки	Положит. рез-т теста Xpert GBS	197 (186)	178 (168)	19 (18)	88,6 % [83,3 %-92,6 %]	96,7 % [94,9 %-98,0 %]	90,4 % [85,4 %-94,1 %]	96,1 % [94,2 %-97,5 %]
	Отрицат. рез-т теста Xpert GBS	584 (540)	23 (20)	561 (520)				
	Нет результата[4]	10 (65)	0 (13)	10 (52)				
	Всего	791[5]	201[6]	590				

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

Таблица 2. Результаты теста Xpert GBS и оценка функциональных характеристик по категориям пациенток

Категория пациенток	Результаты	Общее кол-во[1]	Пациентки с полож. результ. культурального иссл.[1]	Пациентки с отриц. результ. культурального иссл.[1]	Чувствительность после повторного тестирования [95 % ДИ]	Специфичность после повторного тестирования [95 % ДИ]	PPV[2] после повторного тестирования [95 % ДИ]	NPV[3] после повторного тестирования [95 % ДИ]
До родов	Положит. рез-т теста Xpert GBS	92 (88)	87 (83)	5 (5)	85,3 % [76,9 %-91,5 %]	98,1 % [95,6 %-99,4 %]	94,6 % [87,8 %-98,2 %]	94,5 % [94,1 %-96,9 %]
	Отрицат. рез-т теста Xpert GBS	274 (253)	15 (13)	259 (240)				
	Нет результата[2]	7 (32)	0 (6)	7 (26)				
	Всего	373	102	271				
Во время родов	Положит. рез-т теста Xpert GBS	105 (98)	91 (85)	14 (13)	91,9 % [84,7 %-96,5 %]	95,6 % [92,7 %-97,6 %]	86,7 % [78,6 %-92,5 %]	97,4 % [95,0 %-98,9 %]
	Отрицат. рез-т теста Xpert GBS	310 (287)	8 (7)	302 (280)				
	Нет результата[2]	3 (33)	0 (7)	3 (26)				
	Всего	418	99	319				

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

Таблица 2. Результаты теста Xpert GBS и оценка функциональных характеристик по категориям пациенток

Категория пациенток	Результаты	Общее кол-во[1]	Пациентки с полож. результ. культурального иссл.[1]	Пациентки с отриц. результ. культурального иссл.[1]	Чувствительность после повторного тестирования [95 % ДИ]	Специфичность после повторного тестирования [95 % ДИ]	PPV[2] после повторного тестирования [95 % ДИ]	NPV[3] после повторного тестирования [95 % ДИ]
Разрыв плодн. обол.[7]	Положит. рез-т теста Xpert GBS	27 (24)	21 (19)	6 (5)	91,3 % [72,0 %-98,9 %]	94,3 % [88,1 %-97,9 %]	77,8 % [57,7 %-91,4 %]	98,0 % [93,1 %-99,8 %]
	Отрицат. рез-т теста Xpert GBS	102 (92)	2 (2)	100 (90)				
	Нет результата[2]	0 (13)	0 (2)	0 (11)				
	Всего	129	23	106				
Без разрыва плодн. обол.[8]	Положит. рез-т теста Xpert GBS	78 (74)	70 (66)	8 (8)	92,1 % [83,6 %-97,1 %]	96,2 % (92,6 %-98,3 %]	89,7 % (80,8 %-95,5 %]	97,1 % (93,8 %-98,9 %]
	Отрицат. рез-т теста Xpert GBS	208 (195)	6 (5)	202 (190)				
	Нет результата[2]	3 (20)	0 (5)	3 (15)				
	Всего	289	76	213				

1. Все представленные результаты для теста Xpert GBS получены после повторного тестирования. Результаты первоначального тестирования показаны в скобках.
2. Прогностическая ценность положительного результата.
3. Прогностическая ценность отрицательного результата.
4. Результат теста Xpert GBS, сообщаемый как «Нет результата» (No result), может быть получен, если тест оказался недействительным, произошла ошибка системы или когда система не удалось сообщить о присутствии или отсутствии ДНК СГБ.

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

5. Из анализа были исключены три женщины, образцы которых были взяты в период родов и для которых не были получены результаты при культуральном исследовании.
6. Общая распространенность колонизации СГБ по результатам культурального исследования составила 25,3 %.
7. Подгруппа женщин в период родов, образцы у которых были получены после разрыва плодных оболочек.
8. Подгруппа женщин в период родов, образцы у которых были получены до разрыва плодных оболочек. Не ожидалось биологических различий между такими образцами, полученными в период родов, и образцами, полученными в дородовой период.

Таблица 3. Рабочие характеристики теста Xpert GBS и 2-го теста (NAAT)[1] по сравнению с культуральным исследованием

	Xpert GBS						2-й тест NAAT[1]					
Категория	**Чувствительность**	**Нижний предел ДИ**	**Верхний предел ДИ**	**Специфичность**	**Нижний предел ДИ**	**Верхний предел ДИ**	**Чувствительность**	**Нижний предел ДИ**	**Верхний предел ДИ**	**Специфичность**	**Нижний предел ДИ**	**Верхний предел ДИ**
Всего	88,6 % (178/201)	83,3 %	92,6 %	96,7 % (561/580)	94,9 %	98,0 %	77,9 % (155/199)	71,5 %	83,5 %	96,3 % (567/589)	94,4 %	97,6 %
До родов	85,3 % (87/102)	76,9 %	91,5 %	98,1 % (259/264)	95,6 %	99,4 %	74,5 % (76/102)	64,9 %	82,6 %	97,0 % (263/271)	94,3 %	98,7 %
Во время родов	91,9 % (91/99)	84,7 %	96,4 %	95,6 % (302/316)	92,7 %	97,6 %	81,4 % (79/97)	72,3 %	88,6 %	95,6 % (304/318)	92,7 %	97,6 %
Разрыв плодн. обол.[2]	91,3 % (21/23)	72,0 %	98,9 %	94,3 % (100/106)	88,1 %	97,9 %	90,9 % (20/22)	70,8 %	98,9 %	95,2 % (100/105)	89,2 %	98,4 %
Без разрыва плодн. обол.[3]	92,1 % (70/76)	83,6 %	97,0 %	96,2 % (202/210)	92,6 %	98,3 %	78,7 % (59/75)	67,7 %	87,3 %	95,8 % (204/213)	92,1 %	98,0 %

1. Целевой последовательностью 2-го теста (NAAT) является последовательность в гене cfb. Тест одобрен Управлением FDA.
2. Подгруппа женщин в период родов, образцы у которых были получены после разрыва плодных оболочек.
3. Подгруппа женщин в период родов, образцы у которых были получены до разрыва плодных оболочек.

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

В таблице ниже представлено прямое сравнение двух тестов ПЦР — Xpert GBS и 2-го теста (NAAT):

Таблица 4. Прямое сравнение двух тестов ПЦР

	Положит. культур.			Отрицат. культур.			Неопред. культур.			Всего в тесте Xpert GBS
	Положит. рез-т 2-го теста NAAT	Отриц. рез-т 2-го теста NAAT	Неразреш.	Положит. рез-т 2-го теста NAAT	Отриц. рез-т 2-го теста NAAT	Неразреш.	Положит. рез-т 2-го теста NAAT	Отриц. рез-т 2-го теста NAAT	Неразреш.	
Положит. рез-т теста Xpert GBS	149	27	2	10	9	0	0	0	0	197
Отрицат. рез-т теста Xpert GBS	6	17	0	11	549	1	0	3	0	587
Недейств./ ошибка/нет результата	0	0	0	1	9	0	0	0	0	10
2-й тест NAAT, всего	165	44	2	22	567	1	0	3	0	794

В таблице 5 показано количество пациенток, образцы которых тестировали в каждой из шести клинических лабораторий, участвующих в исследовании, и оценочные функциональные характеристики теста Xpert GBS (в сравнении с результатами культурального метода).

Таблица 5. Сравнение между центрами

Клинический центр	Дородовой период	Во время родов	Всего пациенток	Положит. культур.	Доля образцов	Xpert GBS — нет результата		Чувствительность			Специфичность		
						Первоначально	Повторно	Оценка	Нижний предел 95 % ДИ	Верхний предел 95 % ДИ	Оценка	Нижний предел 95 % ДИ	Верхний предел 95 % ДИ
1	0	51	51	11	21,6 %	4	1	72,7 %	39,0 %	94,0 %	92,3 %	79,1 %	98,4 %
2	113	5	118	31	26,3 %	12	2	90,3 %	74,2 %	98,0 %	97,6 %	91,8 %	99,7 %
3	94	0	94	17	18,1 %	9	1	76,5 %	50,1 %	93,2 %	100,0 %	95,3 %	100,0 %
4	64	175	239	75	31,4 %	13	2	85,3 %	75,3 %	92,4 %	96,3 %	92,1 %	98,6 %
5	22	152	174	38	21,8 %	16	1	97,4 %	86,2 %	99,9 %	94,8 %	89,6 %	97,9 %
6	80	35	115	29	25,2 %	11	3	96,6 %	82,2 %	99,9 %	98,8 %	93,5 %	100,0 %
Всего	373	418	791	201	25,4 %	65	10	88,6 %	83,3 %	92,6 %	96,7 %	94,9 %	98,0 %

Примечание В центре 6 отсутствуют 3 результата пересева на чашки Петри с кровяным агаром для пациенток в период родов

21 Анализ времени выполнения тестов

Ниже представлены данные по времени выполнения тестов для 390 участниц, обследованных в период родов, которые были зачислены в клиническое исследование. Среднее время выполнения теста Xpert GBS при первоначальном тестировании от запуска до сообщения результата составило 1,84 часа (для всех 390 участниц). Среднее время выполнения теста для 360 участниц с действительными результатами после первой попытки составило 1,76 часа. Среднее время выполнения теста для 30 участниц с действительными результатами после второй попытки составило 2,74 часа. Медиана времени выполнения теста для 360 участниц с действительными результатами после первой попытки составила 1,47 часа, а для 30 участниц с действительными результатами после второй попытки — 2,44 часа.

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

Таблица 6. Время выполнения теста с момента запуска до сообщения результатов, 390 пациенток в период родов

	Всего	Результаты после первой попытки	Результаты после второй попытки
Среднее (часы)	1,84	1,76	2,74
Медиана (часы)	1,48	1,47	2,44

22 Аналитическая специфичность

Было выполнено тестирование приобретенной доступной в продаже панели очищенной геномной ДНК из 101 штаммов, включающей 28 штаммов стрептококков, 73 других штамма, родственных филогенетически *S. agalactiae,* другие микроорганизмы (бактерии и грибки), обычно обнаруживаемые в составе вагинальной и ректальной микрофлоры, а также ДНК человека. Тестирование выполняли в трех повторах при 1,5 нг/25 мкл на реакцию (~2 × 10^5 эквивалентных геномных копий на реакцию). Ни один из 28 изолятов стрептококков (не являющихся СГБ) не дал положительных результатов. Из остальных 73 штаммов, слабоположительная реакция в одном из шести повторов была получена для четырех штаммов (*Enterococcus gallinarium, Staphylococcus simulans, Micrococcus luteus* и *Propionibacterium acnes*).

23 Аналитическая чувствительность

Аналитическую чувствительность или порог обнаружения (LOD) определяли с использованием 11 штаммов *S. agalactiae*. Известны четыре отдельных серотипа СГБ (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII и VIII). Большинство случаев неонатального сепсиса, вызываемого СГБ, связаны с одним из 4 серотипов: Ia, Ib, II или III. Тип V СГБ имеет важное этиологическое значение в развитии СГБ-инфекции в США, а штаммы типов VI и VIII распространены у женщин в Японии.[9] Культивированные микроорганизмы в известной концентрации тестировали в четырех повторах. В таблице 7 показаны минимальные концентрации каждого подтипа, с использованием которых были получены положительные результаты во всех четырех повторах.

Таблица 7. Порог обнаружения для каждого из тестировавшихся серотипов

Серотип	КОЕ/зонд-тампон
ATCC 12973 (II)	250
Ia/c	250
Ib/c	250
II	250
III	250
IV	250
IVc	250
V	250
VI	250
VII	250
VIII	250

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

24 Воспроизводимость

Панель образцов с различными концентрациями СГБ и *Lactobacillus acidophilus* (отрицательные образцы) тестировали в трех повторах в течение 10 различных дней в каждом из трех исследовательских центров (4 образца × 3 × 10 дней × 3 центра). Во всех 3 исследовательских центрах использовали одну партию наборов Xpert GBS, согласно процедуре выполнения теста Xpert GBS.

Таблица 8. Обзор результатов по воспроизводимости

Образец, КОЕ/ зонд-тампон	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Ожидаемые результаты (диапазон Ct)[1]	Общее совпадение	Общий % совпадений
Отрицат. на СГБ L. acidophilus 1,7 × 10^4 КОЕ/ зонд-тампон	30/30	30/30	30/30	Отрицательный (0 или >42)	90/90	100 %
Низк. содерж. СГБ 6,2 × 10^2 КОЕ/ зонд-тампон	30/30	30/30	30/30	Положительный (31–41)	90/90	100 %
Умеренное содерж. СГБ 8,3 × 10^3 КОЕ/ зонд-тампон	30/30	30/30	30/30	Положительный (27–37)	90/90	100 %
Высокое содерж. СГБ 1,3 × 10^6 КОЕ/ зонд-тампон	30/30	30/30	30/30	Положительный (19–29)	90/90	100 %
Общее совпадение	120/ 120	120/ 120	120/ 120		360/360	100 %
% совпадений	100 %	100 %	100 %		100 %	100 %

[1]Ожидаемый диапазон значений Ct; все значения находились в пределах ожидаемого диапазона.

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

25 Справочная литература

1. Schrag et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. NEJM. 2002; 247(4): 233-239.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. MMWR 2002; 51 (No. RR-11): 1-26.
3. Schuchat A. Epidemiology of Group B Streptococcal Disease in the United States: Shifting Paradigms. Clin Micro Rev. 1998; 11(3): 497-513.
4. Davis et al. Multicenter Study of a Rapid Molecular-Based Assay for the Diagnosis of Group B Streptococcus Colonization in Pregnant Women. C. Infectious Disease. 2004; 30: 1129-35.
5. Puopolo et al. Early-Onset Group B Streptococcal Disease in the Era of Maternal Screening. Pediatrics. 2005; 115:1240-1246.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. Obstet Gynecol 1996; 88: 811-15.
9. Paoletti, Lawrence C., Ph.D. Research Interests. Accessed 07/19/2006. < http://www.channing.harvard.edu/paoletti.htm>. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
10. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
11. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

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

26 Расположение штаб-квартир корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Соединенные Штаты Америки
Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция
Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

27 Информация о производителе

Cepheid, 904 Carribbean Drive, Sunnyvale, California, 94089, USA.
(Сефид, 904 Кариббин Драйв, Саннивейл, штат Калифорния 94089, США)
Тел\ факс: ++1 408-541-4191\ +1 408-541-4192
email:: techsupport@cepheid.com; support@cepheideurope.com

28 Гарантии производителя

Производство имеет сертифицированную на соответствие требованиям международных стандартов ISO 13485 систему менеджмента качества.

По вопросам, касающимся качества и обращения набора реагентов, обратитесь к уполномоченному представителю на территории РФ: ООО «Сефид Рус».

Российская Федерация, 109004, Москва, ул. Станиславского дом 21, строение 3, Помещение I, 3 этаж, комната 2. Тел.:+7(495)-228-92-17. e-mail: info.russia@cepheid.com.

29 Условия утилизации

Использованные изделия относятся к отходам класса Б и утилизируются в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10
«Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 9 декабря 2010 г. N 163).

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

30 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

Контактная информация

Соединенные Штаты Америки	Франция
Телефон: + 1 888 838 3222	Телефон: + 33 563 825 319
Адрес электронной почты: techsupport@cepheid.com	Адрес электронной почты: support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической подержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

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

31 Условные обозначения

Символ	Значение
REF	Каталожный номер
IVD	Медицинское изделие для диагностики *in vitro*
	Не использовать повторно
LOT	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно!
	Производитель
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <n> тестов
CONTROL	Контроль
	Срок годности
CE	Марка CE – Европейское соответствие
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Предостережение

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089-1189
USA (США)
Тел.: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192

EC REP

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция
Тел.: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301

CE IVD

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

GeneXpert®
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® MRSA NxG

REF **GXMRSA-NXG-CE-10**

REF **GXMRSA-NXG-CE-120**

Инструкция по эксплуатации

IVD CE

Cepheid®

Медицинское устройство для диагностики in vitro

301-4049-RU, ред. H, Июль 2021 г.

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

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Trademark Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid.

All other trademarks are the property of their respective owners.

The purchase of this product includes a limited, non-transferable license under U.S. Patent No. 7,449,289 and its international counterparts owned by GeneOhm Sciences Canada, Inc (a subsidiary of Becton, Dickinson and Company), to use such product for human IVD use with a GeneXpert® instrument. No right under said patents is conveyed, expressly, by implication, or by estoppel, to use this product for any other purpose.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2016–2021 Cepheid.

See Section 25 Revision History for a description of changes.

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрированными в США и других странах.
Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

Приобретение данного продукта включает приобретение ограниченной, не подлежащей передаче лицензии на использование патента США № 7,449,289 и его международных аналогов, принадлежащих компании GeneOhm Sciences Canada, Inc (дочерняя структура компании Becton, Dickinson and Company), для использования данного продукта с прибором GeneXpert® с целью проведения диагностики in vitro у человека. По указанным патентам не передаются никакие права, ни в явной, ни в подразумеваемой форме, ни в случае лишения права на возражения, относящиеся к использованию данного продукта с какими-либо иными целями.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩЕЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

© 2016–2021 Cepheid.

Изменения описаны в разделе.раздела 25

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

Xpert MRSA NxG

Только для диагностических тестов *in vitro*.

1 Патентованное название

Xpert® MRSA NxG

2 Общепринятое или распространенное наименование

Xpert MRSA NxG

3 Целевое использование

Данный Xpert MRSA NxGтест, выполняемый на, является количественным диагностическим тестом in vitro, предназначенным для обнаружения ДНК метициллин-резистентного золотистого стафилококка Staphylococcus aureus (МРЗС) непосредственно в мазках из носовой полости пациентов, имеющих риск колонизации носовой полости. Этот анализ использует автоматизированную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени с целью амплификации МРЗС-специфичных целевых последовательностей ДНК и флюоресцирующих мишенеспецифичных гибридизационных зондов для обнаружения амплифицированной ДНК в реальном времени. Данный Xpert MRSA NxGтест предназначен для применения в качестве вспомогательного средства профилактики и контроля инфекций МРЗС в лечебных учреждениях. Данный Xpert MRSA NxGтест не предназначен для диагностики, ведения или контроля лечения инфекции МРЗС, а также для определения чувствительности к метициллину. Отрицательный результат анализа не исключает МРЗС-колонизацию полости носа. Для обнаружения микроорганизмов с целью эпидемиологического типирования или дальнейших испытаний чувствительности необходимо выделение сопутствующих культур.

4 Краткие сведения и разъяснения

Staphylococcus aureus (золотистый стафилококк, ЗС) является известным оппортунистическим патогенным микроорганизмом, который у человека вызывает больничные и внебольничные инфекции. Это важный патогенный микроорганизм, который может вызывать различные внутрибольничные заболевания, в том числе бактериемию, пневмонию, остеомиелит, острый эндокардит, синдром токсического шока, пищевое отравление, миокардит, токсический эпидермальный некролиз, карбункулы, фурункулы и абсцессы.[1]

В начале 1950-х годов возникновение и распространение плазмид, кодирующих бета-лактамазу, снизило эффективность пенициллина при лечении инфекций, вызванных S. aureus (ЗС). С 1959 г. применяется метициллин (полусинтетический пенициллин). Однако к 1960 г. были выявлены штаммы метициллин-резистентного ЗС (МРЗС). В настоящее время известно, что резистентность связана с приобретением ЗС генного комплекса стафилококковой хромосомной кассеты (Staphylococcal cassette chromosome, SCC) mec, содержащего ген mecA или mecC. В настоящее время МРЗС вызывает больничные и внебольничные инфекции, являющиеся причиной высокой заболеваемости и смертности. При МРЗС-бактериемии возможна смертность до 33 %. Стратегии и правила контроля, направленные на ограничение распространения этих инфекций, были разработаны и применены в различных условиях системы здравоохранения. Контроль МРЗС является приоритетным направлением большинства программ контроля больничных инфекций. [1 – 5] В настоящее время стандартным методом определения МРЗС является культуральный, который может требовать несколько дней до получения определенного результата. Исследование, проведенное среди пациентов больниц Управления по делам ветеранов войны США, выявило значительное снижение числе внутрибольничных инфекций МРЗС при всеобщем скрининге поступающих в больницы пациентов на колонизацию носовой полости МРЗС наряду с выполнением комплекса мер профилактики инфекции. [6]

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

5 Принципы проведения процедуры

Данный Xpert MRSA NxG тест выполняется на . Автоматизированная и интегрированная подготовка образцов, экстракция и амплификация нуклеиновых кислот и выявление целевой последовательности в простых и сложных образцах с использованием ПЦР в реальном времени. Система состоит из прибора, компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи, которые содержат реактивы для ПЦР, и в которых проводится ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между образцами сводится к минимуму. Полное описание системы приводится в или .

В набор для данного Xpert MRSA NxGтеста включены реактивы для обнаружения МРЗС. Кроме того, в картридже содержится средство контроля обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и средство контроля зондов (Probe Check Control, PCC). SPC служит для контроля правильности обработки образца и отслеживания присутствия ингибиторов в ПЦР. PCC проверяет регидратацию реагента, заполнение пробирки ПЦР в картридже, целостность зонда и стабильность красителя.

Праймеры и зонды данного Xpert MRSA NxG теста обнаруживают специальные последовательности, кодирующие резистентность к метициллину или оксациллину (гены *mecA* и *mecC*) и *SCCmec*, встроенные в хромосому ЗС в сайте *attB*.

Функция раннего прекращения теста позволяет получить положительные результаты, если уровень целевой ДНК достигает предварительно заданного порогового значения до завершения 40 полных циклов ПЦР. Если целевые уровни МРЗС (*mecA/mecC и SCCmec*) достаточно высоки для очень раннего получения значений Ct, кривая амплификации SPC не отображается и ее результаты не сообщаются.

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор данного Xpert MRSA NxGтеста (GXMRSA-NXG-CE-10 или GXMRSA-NXG-CE-120) содержит достаточное количество реактивов для обработки 10 или 120 проб, соответственно. В наборы входят указанные ниже компоненты.

Xpert MRSA NxG Картриджи со встроенными реакционными пробирками	**10 в каждом наборе**	**120 в каждом наборе**
• Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)	по 1 каждого типа в одном картридже	по 1 каждого типа в одном картридже
• Реагент 1	3,0 мл в каждом картридже	3,0 мл в каждом картридже
• Реагент 2 (гидроксид натрия)	3,5 мл в одном картридже	3,5 мл в одном картридже
Xpert MRSA NxGЭлюирующий реагент	**10 x 2,0 мл в каждом флаконе**	**120 X 2,0 мл в каждом флаконе**
(Гуанидинтиоцианат)		
Компакт-диск	**1 в каждом наборе**	**1 в каждом наборе**

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

• Файлы описания теста (assay definition files, ADF)		
• Инструкции по импорту файла ADF в программное обеспечение		
• Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)		

Прим. Паспорта безопасности (Safety Data Sheets, SDS) можно найти на www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке **SUPPORT (ПОДДЕРЖКА)**.

Прим. Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

6.2 Хранение и обращение

- Храните Xpert MRSA NxGкартриджи и реактивы при температуре 2–28 °C.
- Не используйте реагенты или картриджи с истекшим сроком годности.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- Элюирующий реактив является бесцветной жидкостью. Не используйте элюирующий реактив, если его цвет изменился.

6.3 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- или (номер по каталогу варьируется в зависимости от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер с патентованным программным обеспечением GeneXpert версии 4.3 или выше, сканер штрих-кодов и руководство оператора.
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Вихревая мешалка
- Тампоны для сбора образцов, например поставляемые вместе с устройством для сбора образцов производства компании Cepheid (двойной тампон из вискозы в жидкой среде Стюарта, каталожный номер 900-0370), двойной тампон из вискозы с транспортной системой Copan (139C LQ STUART) или система с элюирующим тампоном (ESwab) для сбора и транспортировки образцов в жидкой среде Эймса (Copan 480C, Copan 480CE или набор для сбора ESwab BD, каталожный номер 220245).
- Пипетка для переноса образца ESwab™, например одноразовая стерильная пипетка для переноса Poly-Pipets с точным объемом 300 мкл (каталожный номер 300-8533) или равноценная.
- Одноразовые стерильные пипетки для переноса Xpert MRSA NxGэлюирующего реактива.
- Стерильная марля

6.4 Доступные материалы, не входящие в комплект поставки

- Отрицательный контроль NATtrol™™ MRSA, каталожный номер ZeptoMetrix Corporation NATMSSE-6MC (инактивированный метициллин-чувствительный *Staphylococcus epidermidis*)
- Положительный контроль NATtrol MRSA, каталожный номер ZeptoMetrix Corporation NATMRSA-6MC (инактивированный метициллин-резистентный *золотистый стафилококк*)

7 Предупреждения и меры предосторожности

- Для проведения диагностических тестов *in vitro*.
- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе с использованными картриджами и реагентами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто

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

невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention[7]) и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute)[8].

- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Не заменяйте реагенты теста Xpert MRSA NxG другими реагентами.
- Не открывайте крышку картриджа данного Xpert MRSA NxG теста до тех пор, пока не будете готовы внести образец
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.
- Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недействительных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрих-кодом.
- Каждый одноразовый картридж данного Xpert MRSA NxGтеста используется для выполнения только одного теста. Не используйте уже применявшиеся картриджи повторно.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Пользуйтесь чистым лабораторным халатом и перчатками. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждой следующей пробы.
- В случае загрязнения рабочей зоны или оборудования образцами или контролями тщательно протрите контаминированный участок разбавленным в соотношении 1:10 хлорсодержащим хозяйственным отбеливателем, а затем повторно очистите рабочую зону 70 % этиловым спиртом. Прежде чем продолжать, протрите рабочие поверхности насухо.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реагентов следуйте принятым в вашем учреждении правилам защиты окружающей среды при обращении с отходами. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.
- Надежность результатов зависит от надлежащего сбора, транспортировки, хранения и обработки образца. Неправильные результаты анализа могут быть связаны с неправильным сбором, обращением или хранением образца, технической ошибкой, неверной идентификацией проб или количеством микроорганизмов в образце ниже порога обнаружения данного теста. Во избежание получения ошибочных результатов необходимо тщательно следовать указаниям вкладыша-инструкции, и .
- Несоблюдение рекомендованных диапазонов температуры и времени при выполнении данногоXpert MRSA NxGтеста может привести к получению ошибочных или недействительных результатов. Тесты, при выполнении которых не соблюдались требуемые диапазоны, необходимо повторить.

8 Опасные химические факторы[9,10]

- Символ опасности СГС ООН: 
- Сигнальное слово: ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ
- **Заявления об опасности СГС ООН**
  - Вредно при проглатывании
  - Вызывает раздражение кожи
  - Вызывает серьезное раздражение глаз
- **Предостерегающие заявления СГС ООН**
  - **Профилактика**

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

- После использования тщательно вымыть.
- Не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта.
- Избегать попадания в окружающую среду.
- Пользоваться защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.

- **Реагирование**
  - ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом.
  - Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием.
  - Требуется специальное лечение; см. дополнительную информацию о первой помощи.
  - При раздражении кожи: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
  - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь, и если это легко сделать.

    Продолжить промывание.
  - Если раздражение глаз не проходит: Обратиться за медицинской консультацией/помощью
  - ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: При плохом самочувствии немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
  - Прополоскать рот.
- **Хранение/удаление в отходы**
  - Удаление в отходы содержимого и (или) тары должно осуществляться в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

9 Образцы: взятие, транспортировка и хранение

9.1 Сбор образца

При получении мазков из носовой полости выполняйте инструкции вашего учреждения, используя рекомендованное устройство для сбора и транспортировки (см. раздела 6.3), и/или используя следующие инструкции:

- В случае применения *двойных тампонов из вискозы* никогда не отделяйте ни один из них от красного колпачка. Удерживая колпачок с двумя тампонами, возьмите пробы из каждой ноздри по очереди. Поместите образцы на двойном тампоне в транспортную пробирку, содержащую жидкую среду Стюарта.

или

- При использовании тампона*ESwab* соберите образец из носовой полости одним тампоном из каждой ноздри по очереди. Поместите тампон в транспортную пробирку, содержащую жидкую транспортную среду Эймса.

9.2 Транспортировка и хранение образца

До использования соблюдайте надлежащие условия транспортировки и хранения образца на тампоне, чтобы обеспечить его целостность. Стабильность образцов в условиях транспортировки и хранения, не соответствующих рекомендованным ниже, Табл. 1 для теста Xpert MRSA NxG не изучались.

Табл. 1. Условия транспортировки и хранения образца

Устройство для сбора образца	Температура при транспортировке и хранении образца (°C)	Время хранения образца
Тампон из вискозы (двойной, производства Cepheid) или ESwab	15–30 °C	До 24 часов
	2–8 °C	До 7 дней

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

10 Процедура

10.1 Подготовка картриджа

Важное замечание **Картридж следует загружать в прибор GeneXpert не позднее чем через 30 минут после внесения элюирующего реагента в картридж.**

1. Извлеките картридж и флакон элюирующего реагента из набора теста Xpert MRSA NxG.
2. Внесите образец в картридж:

   Два зонда-тампона

   a) Извлеките зонды-тампоны из транспортировочного контейнера. Используйте для анализа только один из тампонов. Второй тампон можно использовать для повторного анализа, и его следует хранить согласно указаниям Табл. 1.

   b) Введите тампон во флакон с элюирующим реагентом, переломите стержень тампона в месте насечки.

Прим. Чтобы переломить тампон, оберните стерильной марлевой салфеткой (не входит в комплект поставки) стержень тампона и горлышко флакона с элюирующим реагентом. Это позволит свести к минимуму риск контаминации.

   ИЛИ

   ESwab

   a) Смешайте жидкую транспортную среду Эймса, содержащую взятый тампоном образец, на вихревой мешалке при высокой скорости в течение 5 секунд с целью выделения образца с кончика тампона и его равномерного диспергирования в жидкой транспортной среде.

   b) Пользуясь пипеткой для переноса точного объема (не входит в комплект поставки), перенесите 300 мкл жидкого образца во флакон с элюирующим реагентом.

3. Закройте флакон элюирующего реагента колпачком и перемешайте содержимое флакона на вихревой мешалке при высокой скорости в течение 10 секунд.
4. Откройте крышку картриджа. При помощи пипетки для переноса (не входит в комплект поставки), внесите все содержимое флакона с элюирующим реагентом в камеру для образцов картриджа теста Xpert MRSA NxG. См. Рис. 1.



Рис. 1. Картридж (вид сверху)

5. Закройте крышку картриджа и начните анализ.

10.2 Запуск теста

Важное замечание **При использовании системы *GeneXpert Dx* перед началом анализа убедитесь, что в системе работает программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.7b или выше, и что правильный файл описания теста импортирован в программное обеспечение.**

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

Важное замечание **При использовании системы *GeneXpert Infinity* перед началом анализа убедитесь, что в системе работает программное обеспечение Xpertise версии 6.4b или выше, и что правильный файл описания теста импортирован в программное обеспечение.**

В данном разделе перечислены основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемой модели.

Прим. Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменил установленную по умолчанию рабочую последовательность.

1. Включите прибор GeneXpert:
   - При использовании прибора *GeneXpert Dx* следует сначала включить прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически. Если это не происходит, дважды щелкните по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx, который находится на рабочем столе Windows®.

     или
   - При использовании *прибора GeneXpert Infinity* следует включить прибор. Программное обеспечение Xpertise запустится автоматически. Если это не происходит, дважды щелкните по ярлыку программного обеспечения Xpertise, который находится на рабочем столе Windows®.
2. Войдите в программное обеспечение системы приборов GeneXpert, используя свои имя пользователя и пароль.
3. В окне системы GeneXpert щелкните **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или **Заказы (Orders)**, а затем **Заказать анализ (Order Test)** (для Infinity). Откроется окно **Создать анализ (Create Test)** Появится окно **Scan Patient ID barcode (Сканировать штрихкод ID пациента)**.
4. Отсканируйте или введите вручную ID пациента (Patient ID). Если вводится ID пациента (Patient ID), то проследите за тем, чтобы он был введен корректно. ID пациента (Patient ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах. Появится диалоговое окно **Сканировать штрихкод ID образца (Scan Sample ID Barcode)**.
5. Отсканируйте или введите вручную ID образца (Sample ID). Если вводится ID образца (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. ID образца (Sample ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах. Появится диалоговое окно **Сканировать штрихкод картриджа (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Отсканируйте штрихкод на картридже. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реагента» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

Прим. Если штрихкод картриджа не сканируется, повторите тест с новым картриджем. Если вы отсканировали штрихкод картриджа в программном обеспечении и файл описания теста недоступен, появится экран, показывающий, что файл описания теста не загружен в систему. Если появится этот экран, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid.

7. Щелкните **Начать тест (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). В появляющемся диалоговом окне введите пароль, если это необходимо.
8. При использовании системы *GeneXpert Infinity* поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

   или

   Для *прибора GeneXpert Dx*:

   a) Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
   b) Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.
   c) Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Затем извлеките картридж.
   d) Удаляйте в отходы использованные картриджи в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

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

11 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, что зависит от используемой модели.

1. Для просмотра результатов выберите ярлык **Просмотреть результаты (View Results).**
2. По завершении теста нажмите кнопку **Отчет (Report)** в окне Просмотреть результаты (View Results) для просмотра и (или) получения отчета в формате PDF.

12 Встроенные контроли качества

В каждый тест входит контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и контроль зондов (Probe Check Control, PCC).

- **Контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC)** — контроль, подтверждающий правильную обработку образца. SPC позволяет верифицировать лизис бактерий (если они присутствуют) и убедиться в правильности обработки образца. Кроме того, этот контроль позволяет выявить связанное с пробой ингибирование ПЦР в реальном времени, удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ПЦР (температура и время) и в действенности реактивов для ПЦР. Результат для SPC должен быть положительным для отрицательной пробы и может быть как положительным, так и отрицательным для положительной пробы. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.
- **Контроль качества зондов (PCC) —** перед началом ПЦР системой GeneXpert измеряется флуоресцентный сигнал от зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль зондов считается пройденным, если его результат соответствует установленным критериям приемлемости.
- **Внешние контроли**, описанные в раздела 6.4, доступны в продаже, но не входят в комплект поставки. Их можно использовать согласно применимым требованиям местных, региональных и федеральных аккредитующих организаций.

Проведение контроля с использоваием данного Xpert MRSA NxG теста:

1. Перемешайте контроль NATtrol в течение 5–10 секунд при помощи вихревой мешалки.
2. Пипетируйте 100 мкл контроля NATtrol в элюирующий реактив объемом 2 мл.
3. Перемешайте флакон с элюирующим реактивом в течение 5–10 секунд при помощи вихревой мешалки.
4. Пользуясь пипеткой для переноса (не входит в комплект поставки), внесите все содержимое флакона с элюирующим реактивом в камеру для проб картриджа.
5. Закройте крышку картриджа и начните анализ, согласно инструкциям в (Запуск теста.).

13 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются системой GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета; они отображаются в окне **«Просмотреть результаты»** Возможные результаты приведены в таблице ниже.

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

Табл. 2. Xpert MRSA NxGРезультаты тестов и их интерпретация

Результат	Интерпретация
MPЗC ОБНАРУЖЕН (MRSA DETECTED) См. Рис. 2.	ДНК MPЗC обнаружена (detected) ● MPЗC ОБНАРУЖЕН (DETECTED): Целевые последовательности MPЗC, mec (*mecA/mecC*) и SCCmec имеют порог цикла (Ct) в пределах допустимого диапазона. ● SPC – неприменимо; сигнал SPC не учитывается в алгоритме интерпретации результатов при обнаружении MPЗC, так как сигнал SPC может подавляться вследствие конкуренции с mec (*mecA/mecC*) и SCCmec. ● Контроль зондов – ПРОЙДЕН (PASS); все проверки зондов пройдены.
MPЗC НЕ ОБНАРУЖЕН (MRSA NOT DETECTED) См. Рис. 3. См. Рис. 4. См. Рис. 5.	ДНК MPЗC не обнаружена ● MPЗC НЕ ОБНАРУЖЕН (MRSA NOT DETECTED): Варианты ● Целевая ДНК для SCCmec не обнаружена, и целевая ДНК для mec (mecA/mecC) не обнаружена — рисунок 3 ● Целевая ДНК для SCCmec не обнаружена и целевая ДНК для mec (mecA/mecC) обнаружена — рисунок 4 ● Целевая ДНК для SCCmec обнаружена и целевая ДНК для mec (mecA/mecC) не обнаружена — рисунок 5 ● Контроль обработки образца (SPC): ПРОЙДЕН (PASS); Значение Ct SPC находится в допустимом диапазоне, и обе целевые ДНК mec (mecA/mecC) и SCCmec не обнаружены. Либо, если для mec (mecA/mecC) или SCC mec получено допустимое значение Ct, результат SPC игнорируется. ● Контроль качества зонда — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) См. Рис. 6.	Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК MPЗC (mecA/mecC или SCC mec). Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 15. ● Целевая ДНК для SCC mec не обнаружена, и целевая ДНК для mec (mecA/mecC) не обнаружена. ● Контроль обработки образца (SPC): НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); Значение Ct SPC не находится в допустимом диапазоне. ● PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
ОШИБКА (ERROR)	Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК MPЗC (mecA/mecC или SCC mec). Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 15. ● mec (mecA/mecC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● SCC mec: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● SPC — NO RESULT (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) ● PCC: FAIL (НЕ ПРОЙДЕН)*; одна проверка или более в рамках контроля качества зондов не пройдены. * Если проверка в рамках контроля качества зондов пройдена, ошибка была вызвана сбоем компонента системы.

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

Результат	Интерпретация
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК МРЗС (mecA/mecC или SCCmec). Следуйте инструкциям в раздела 15. Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии. ● mec (mecA/mecC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● SCC mec: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● PCC: Н/П (неприменимо). Ошибка, вызванная выходом за границы приемлемого диапазона предельного максимального давления, прерывает цикл до проверки в рамках контроля качества зондов.

Прим. Экраны, показанные в Рис. 2 , Рис. 3, Рис. 4 , Рис. 5 , и Рис. 6 являются примерами полученными при функционировании программного обеспечения GeneXpert Dx.

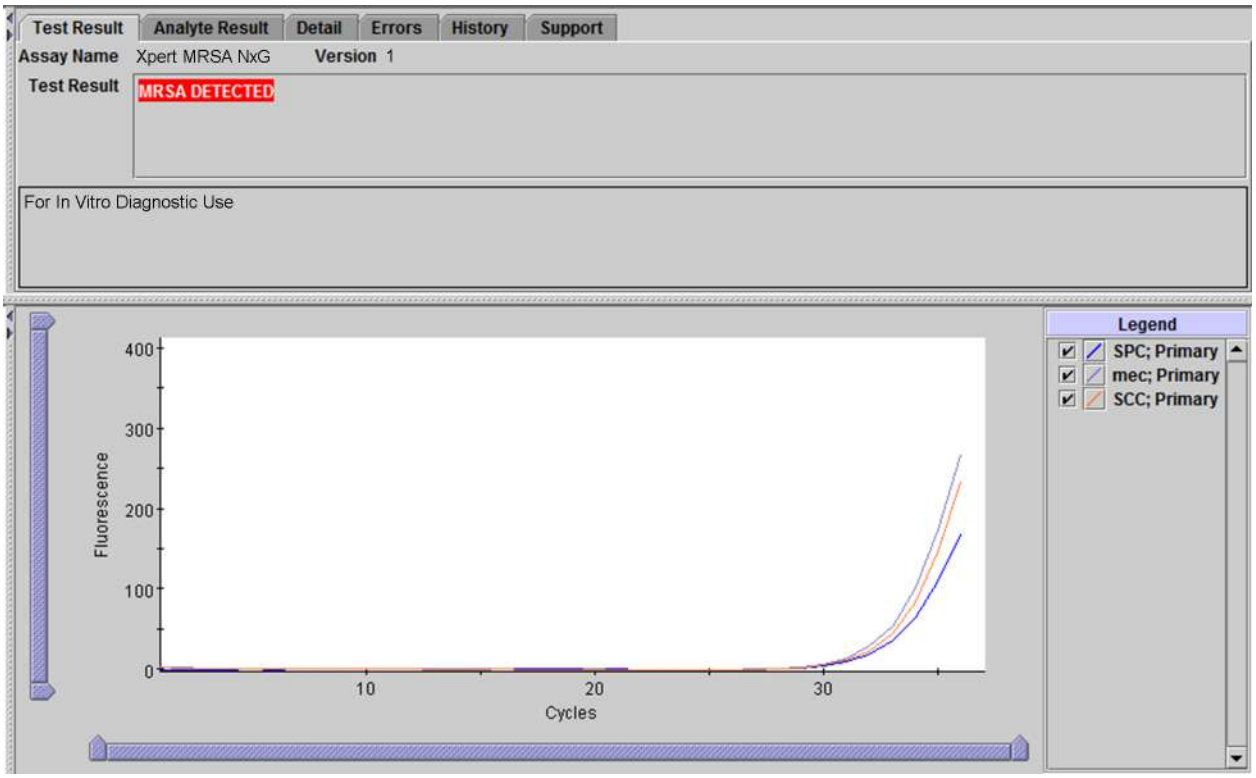


Рис. 2. Пример результата МРЗС ОБНАРУЖЕН (MRSA DETECTED)

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

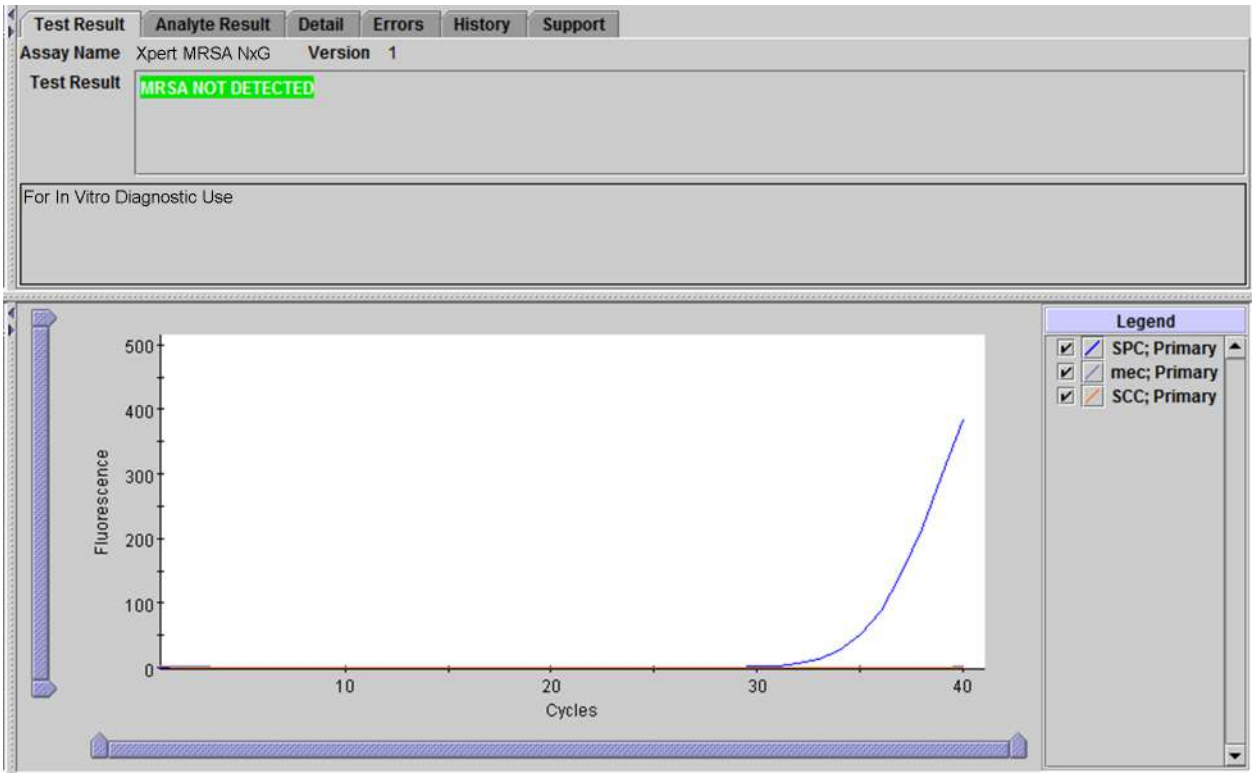


Рис. 3. Пример результата МРЗС НЕ ОБНАРУЖЕН (MRSA NOT DETECTED)

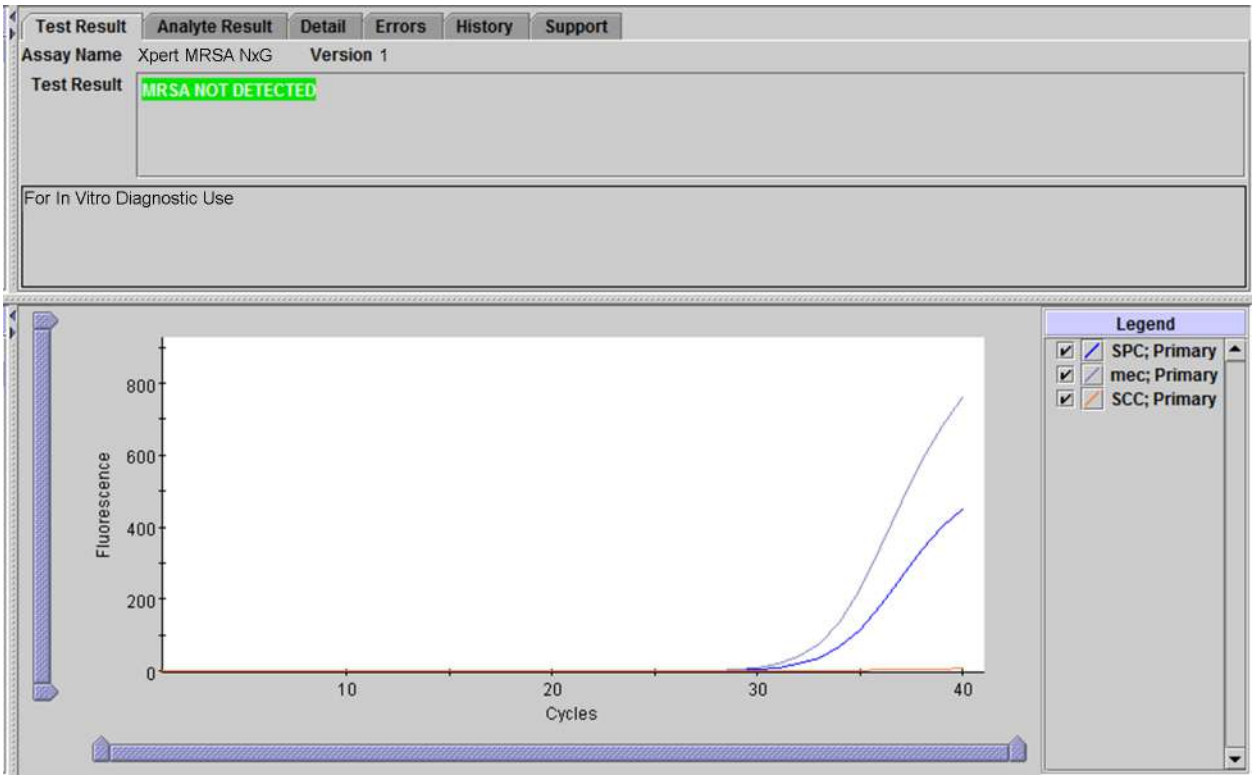


Рис. 4. Пример результата МРЗС НЕ ОБНАРУЖЕН (MRSA NOT DETECTED)

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

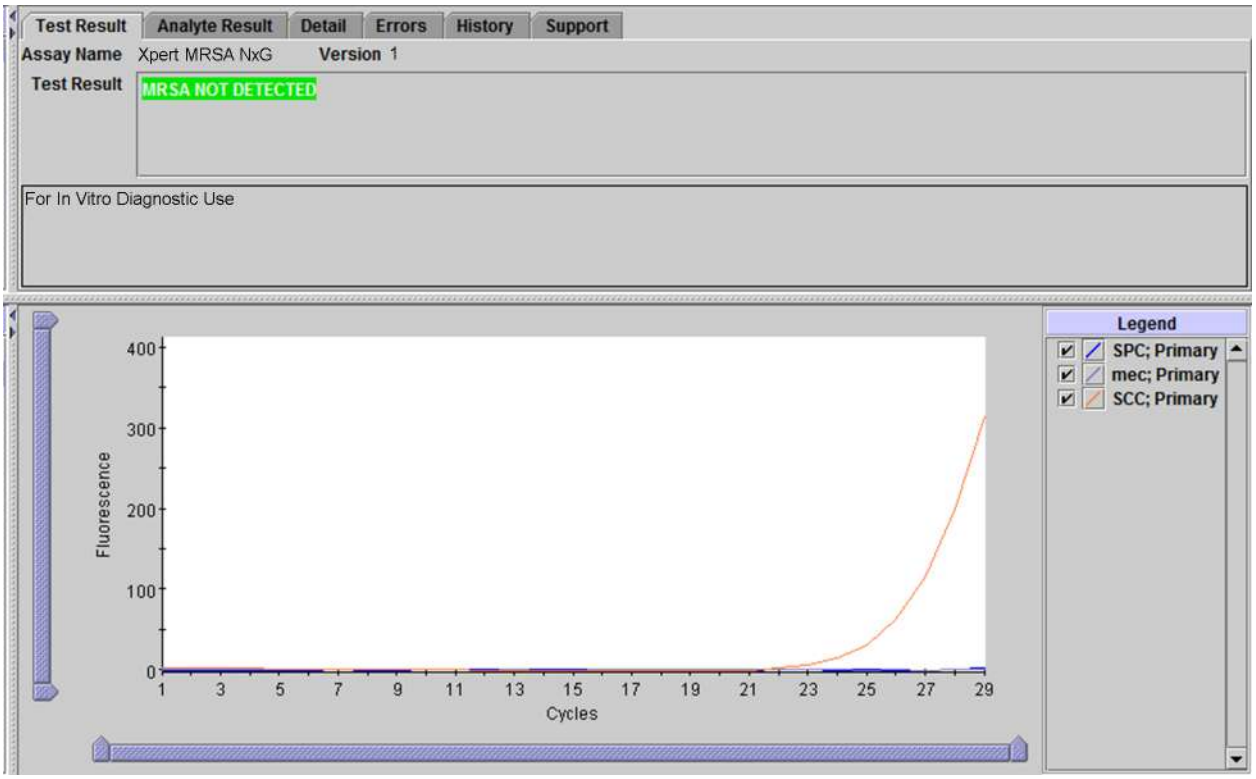


Рис. 5. Пример результата МРЗС НЕ ОБНАРУЖЕН (MRSA NOT DETECTED)

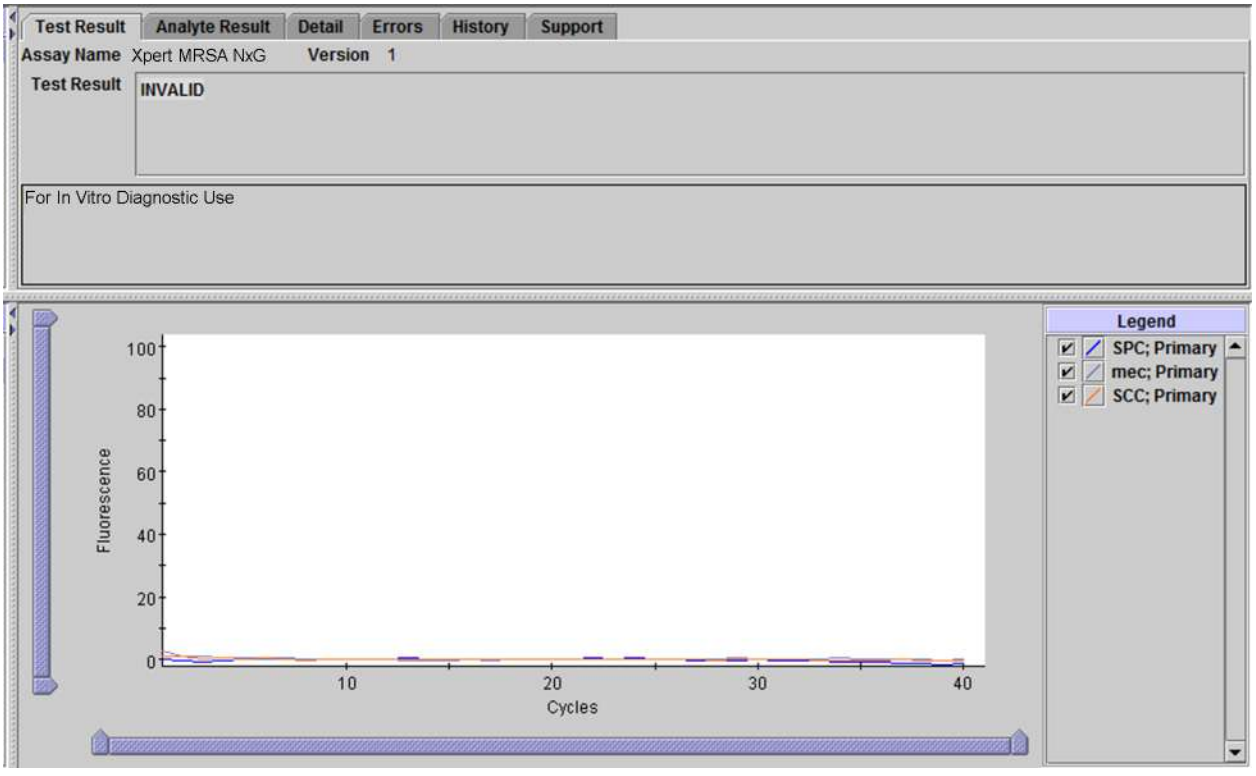


Рис. 6. Пример результата НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)

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

14 Причины повторного выполнения теста

Образец подлежит повторному анализу, если при первом анализе получен любой из перечисленных ниже результатов. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 15.

- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** означает, что контроль SPC не пройден. Образец не был обработан надлежащим образом, или произошло ингибирование ПЦР.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** означает, что может быть не пройден контроль качества зондов или превышены пределы максимального давления.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.
- Если для внешнего контроля не получены ожидаемые результаты, повторите анализ с внешним контролем и (или) обратитесь за помощью в службу технической поддержки компании Cepheid.

15 Процедура повторного теста

Повторите анализ с новым картриджем (не используйте картридж повторно), и новым флаконом элюирующего реагента.

1. Извлеките картридж и флакон элюирующего реагента из набора теста Xpert MRSA NxG.
2. Внесите образец в картридж:

   Два зонда-тампона

   a) Извлеките оставшийся зонд-тампон из транспортировочного контейнера.

   b) Введите тампон во флакон с элюирующим реагентом, переломите стержень тампона в месте насечки.

Прим. Чтобы переломить тампон, оберните стерильной марлевой салфеткой (не входит в комплект поставки) стержень тампона и горлышко флакона с элюирующим реагентом. Это позволит свести к минимуму риск контаминации.

   ИЛИ

   ESwab

   a) Смешайте остатки жидкой транспортной среды Эймса, содержащей взятый тампоном образец, на вихревой мешалке при высокой скорости в течение 5 секунд с целью равномерного диспергирования образца в жидкой транспортной среде.

   b) Пользуясь пипеткой для переноса (не входит в комплект поставки), перенесите 300 мкл жидкого образца во флакон с элюирующим реагентом.

3. Закройте флакон с элюирующим реагентом колпачком и перемешайте содержимое флакона на вихревой мешалке в течение 10 секунд на высокой скорости.
4. Откройте крышку картриджа. При помощи пипетки для переноса (не входит в комплект поставки), внесите все содержимое флакона с элюирующим реагентом в камеру для образцов картриджа теста Xpert MRSA NxG. См. Рис. 1.
5. Закройте крышку картриджа и начните анализ.

16 Ограничения

- Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно следовать указаниям данного вкладыша-инструкции и вкладышей-инструкций устройств для сбора образцов (устройство для сбора образцов производства компании Cepheid, двойной тампон из вискозы с транспортной системой Copan, система ESwab для сбора и транспортировки образцов в жидкой среде Эймса).
- Функциональные характеристики данного Xpert MRSA NxGтеста не оценивались у пациентов младше двух лет.
- Данный тест Xpert MRSA NxGне предназначен для диагностики, ведения или контроля лечения инфекций, вызванных МРЗС, либо определения чувствительности к метициллину.
- Как при использовании других диагностических тестов, результаты, полученные при помощи Xpert MRSA NxG данного теста, следует интерпретировать в комплексе с другими данными лабораторных и клинических исследований, доступных врачу, и их следует использовать в качестве вспомогательного средства борьбы с внутрибольничными инфекциями с целью выявления пациентов, нуждающихся в дополнительных мерах предосторожности. Результаты не следует использовать для руководства или мониторинга лечения инфекции МРЗС.

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

- Положительный результат теста не свидетельствует однозначно о присутствии жизнеспособных микроорганизмов. Однако он указывает на возможность присутствия MPЗС.
- Отрицательные результаты анализа не исключают наличия колонизации носовой полости, так как на результаты могут влиять неправильный сбор образца, техническая ошибка, неверная идентификация проб или количество микроорганизмов в образце, находящееся ниже порога обнаружения данного теста.
- Для эпидемиологического типирования или дальнейших испытаний чувствительности необходимо одновременно выполнить посев для выделения микроорганизма.
- ДанныйXpert MRSA NxG тест дает результаты качественного характера. Невозможно установить каких-либо корреляций между величиной Ct и количеством клеток в инфицированном образце.
- Мутации или полиморфизм нуклеотидов в участках связывания праймера или зонда могут повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных вариантов MPЗС и привести к получению ложноотрицательных результатов.
- Положительный результат данного Xpert MRSA NxG теста необязательно означает неуспех мероприятий по устранению возбудителя, так как возможно присутствие нежизнеспособной ДНК. Отрицательный результат, полученный после прежнего положительного, не обязательно означает успех мероприятий по устранению возбудителя.
- Так как возможность обнаружения MPЗС зависит от количества присутствующей в пробе ДНК, достоверность результатов зависит от правильности сбора образца, обращения с ним и его хранения.
- Данный Xpert MRSA NxGтест может дать ложно-положительный результат определения MPЗС (**MPЗС ОБНАРУЖЕН (MRSA DETECTED)**) при исследовании образца, содержащего смешанную микрофлору носовой полости, в которой присутствуют как метициллин-резистентный, коагулазонегативный стафилококк, так и ЗС с «пустой кассетой».
- Данный Xpert MRSA NxGтест может дать ложно-отрицательный результат определения MPЗС (**MPЗС НЕ ОБНАРУЖЕН (MRSA NOT DETECTED)**) при сопутствующей колонизации метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MPЗС) и золотистым стафилококком (ЗС) с «пустой кассетой». Такое возможно в редких случаях, когда титр ЗС с «пустой кассетой» существенно выше такового для MPЗС.
- Может наблюдаться интерференция исследования в присутствии назонекса [Nasonex] (≥50 % по объему), флоназе [Flonase] (≥50 % по объему) и беконазе [Beconase] (≥40 % по объему).

17 Ожидаемые значения

Общие показатели распространенности MPЗС, полученные в двух отдельныхXpert MRSA NxG клинических исследованиях при анализе мазков из носовой полости при помощи данного Xpert MRSA NxG теста с использованием тампонов из вискозы и ESwab, представлены в таблице ниже.

Табл. 3. Общая распространенность MPЗС, наблюдавшаяся в клинических исследованиях

Устройство для сбора образца	Общая распространенность MPЗС, по результатам данного Xpert MRSA NxG теста, в зависимости от типа устройства для сбора
Устройство для сбора образцов производства компании Cepheid (тампон из вискозы)	12,8% (141/1103)
Система ESwab для сбора и транспортировки образцов в жидкой среде Эймса	12,9% (109/846)

18 Клинические функциональные характеристики

Функциональные характеристики данного Xpert MRSA NxGтеста устанавливали в двух отдельных проспективных многоцентровых исследованиях с использованием мазков из носовой полости, которые были получены у лиц, имеющих риск колонизации носовой полости метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MPЗС). В первом исследовании в восьми исследовательских центрах на территории и за пределами США использовали данныйXpert MRSA NxGтест для анализа мазков из носовой полости, собранных при помощи устройства для сбора образцов производства компании Cepheid (тампон из вискозы). Во втором исследовании в шести исследовательских центрах на территории США использовали данный Xpert MRSA NxGтест для анализа мазков из носовой полости, собранных при помощи системы ESwab для сбора и транспортировки образцов в жидкой среде Эймса. Для исследований и анализа результатов использовали не более одного образца от каждого участника.

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

Результаты, полученные при помощи данного Xpert MRSA NxGтеста, сравнивали с результатами референсного культурального метода и определения чувствительности.

Референсный метод сравнения состоял в непосредственном выращивании культуры на селективной для MPЗС хромогенной среде и выращивания накопительной культуры. Накопительную культуру выращивали высевом образца в триптиказо-соевый бульон (ТСБ), содержащий 6,5 % хлорида натрия, с последующим пересевом ТСБ 6,5 % NaCl на кровяной агар (КА) и MPЗС-селективную хромогенную среду. Идентификацию колоний, предположительно образованных S. aureus в КА, и колоний MPЗС из планшетов с селективной хромогенной средой подтверждали окраской по Граму, а также тестами на каталазу и коагулазу. Для подтверждения MPЗС выполняли проверку чувствительности при помощи диска с цефокситином (30 мкг). Результат референсного метода определения MPЗС считали положительным, если присутствие MPЗС подтверждалось при непосредственном посеве и в накопительной культуре.

Результаты, полученные при помощи данного Xpert MRSA NxGтеста, в сравнении с референсным методом, при использовании тампонов из вискозы

При помощи данного Xpert MRSA NxGтеста и референсного метода были исследованы 1103 пригодных к анализу образцов на тампонах из вискозы. По сравнению с референсным методом чувствительность и специфичность данного Xpert MRSA NxGтеста составили соответственно 91,0 % и 96,9 % (Табл. 4). В исследованной популяции прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value, PPV) в отношении MPЗС составила 78,7 %, а прогностическая ценность отрицательного результата (negative predictive value, NPV) составила 98,9 %.

Табл. 4. Xpert MRSA NxG Тест с тампоном из вискозы в сравнении с референсным методом

	Референсный метод			
Xpert MRSA NxG	MPЗС	Положительный	Отрицательный	Всего
	Положительный	111	30[a]	141
	Отрицательный	11[b]	951	962
	Всего	122	981	1103
			Чувствительность:	91,0% (95% ДИ: 84,6-94,9)
			Специфичность:	96,9% (95% ДИ: 95,7-97,8)
			PPV:	78,7% (95% ДИ: 71,3-84,7)
			NPV:	98,9% (95% ДИ: 98,0-99,4)

[a] 30/30 образцов, для которых получены Xpert MRSA NxG ложноположительные результаты, также оказались отрицательными на MPЗС культуре при повторном пересеве в накопительный бульон.

[b] 11/11 образцов, для которых получены Xpert MRSA NxGложноотрицательные результаты, оказались положительными на MPЗС культуре при повторном пересеве в накопительный бульон.

Результаты, полученные при помощи данного Xpert MRSA NxGтеста в сравнении с референсным методом, при использовании тампонов ESwab

При помощи данного Xpert MRSA NxGтеста и референсным методом были исследованы 846 пригодных к анализу образцов на тампонах ESwab. По сравнению с референсным методом чувствительность и специфичность данногоXpert MRSA NxGтеста составили соответственно 92,9 % и 97,6 % (Табл. 5). В исследованной популяции прогностическая ценность положительного результата (PPV) в отношении MPЗС составила 83,5 %, а прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) составила 99,1 %.

Табл. 5. Xpert MRSA NxG Тест с ESwab в сравнении с референсным методом

	Референсный метод			
Xpert MRSA NxG	MPЗС	Положительный	Отрицательный	Всего
	Положительный	91	18[a]	109
	Отрицательный	7[b]	730	737

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

	Референсный метод			
	Всего	98	748	846
		Чувствительность:	92,9% (95% ДИ: 86,0-96,5)	
		Специфичность:	97,6% (95% ДИ: 96,2-98,5)	
		PPV:	83,5% (95% ДИ: 75,4-89,3)	
		NPV:	99,1% (95% ДИ: 98,1-99,5)	

[a] 17/18 образцов, для которых Xpert MRSA NxG были получены ложноположительные результаты, также оказались отрицательными на MP3C при повторном пересеве накопительной культуры в бульоне.
[b] 6/7 образцов, для которых получены Xpert MRSA NxGложноотрицательные результаты, оказались положительными на MP3C при повторном пересеве накопительной культуры в бульоне.

Результаты, полученные при помощи данного Xpert MRSA NxGтеста, в сравнении с референсным методом, при совместном использовании тампонов из вискозы и ESwab

Табл. 6отражают результаты анализа чувствительности и специфичности при объединении данных по результатам Xpert MRSA NxGданного теста с использованием тампонов из вискозы и ESwab, в сравнении с референсным методом.

Табл. 6. Xpert MRSA NxGТест с тампонами из вискозы и ESwab (объединенные данные) по сравнению с референсным методом

	Референсный метод[a]			
Xpert MRSA NxG	MP3C	Положительный	Отрицательный	Всего
	Положительный	202	48	250
	Отрицательный	18	1681	1699
	Всего	220	1729	1949
		Чувствительность:	91,8% (95% ДИ: 87,4–94,8)	
		Специфичность:	97,2% (95% ДИ: 96,3–97,9)	
		PPV:	80,8% (95% ДИ: 75,5–85,2)	
		NPV:	98,9 % (95 % ДИ: 98,3–99,3)	

[a] С использованием данных из Табл. 4 и Табл. 5, точный критерий Фишера (значение p= 0,81 для чувствительности и значение p = 0,46 для специфичности) показал, что данные, полученные в отношении этих устройств для сбора (тампоны из вискозы и ESwab), можно объединять.

19 Аналитические функциональные характеристики

19.1 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения)

Были проведены исследования для определения аналитической чувствительности или порога обнаружения (LoD) данногоXpert MRSA NxGтеста с использованием двух разных наборов для сбора (устройств для сбора образцов производства компании Cepheid, каталожный номер 900-0370, или производства компании Copan, каталожный номер 139CFA, обозначаемых термином «тампон из вискозы», и наборов для сбора ESwab, производства компании Copan, каталожный номер 480C, или компании Becton Dickinson, каталожный номер 220245, обозначаемых термином «ESwab», см.раздела 6.3). Порог обнаружения (LoD) — это наименьшая концентрация аналита в пробе (КОЭ/тампон или КОЭ/мл в элюирующем реактиве), которая воспроизводимо позволяет отличить такую пробу от отрицательной пробы в 95 % случаев и с 95 %-ной уверенностью. В исследовании определяли наименьшую концентрацию клеток метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MP3C), разведенных в материале, имитирующем содержимое носовой полости, которую можно обнаружить при помощи данного Xpert MRSA

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

NxGтеста. Материал, имитирующий содержимое носовой полости, состоял из 5% (масса/объем) свиного муцина и 1% (по объему) цельной крови человека в 1X забуференном фосфатом физиологическом растворе (ЗФР) с 15 % (по объему) глицерина.

Аналитическую чувствительность данного Xpert MRSA NxGтеста оценивали согласно рекомендациям протокола EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) в течение трех дней тестирования с использованием двух партий реактивов, тринадцати (13) отдельных штаммов MP3C и двух типов тампонов (тампон из вискозы и тампон ESwab). Эти 13 отдельных штаммов представляли SCCmec типов I, II, III, IV, IVa, V, VI, VII, VIII, IX, X и XI. В исследовании порога обнаружения были использованы наиболее часто выделяемый в учреждениях здравоохранения штамм USA100 и наиболее часто выделяемый при внебольничных инфекциях штамм USA400, охарактеризованных по данным гель-электрофореза в пульсирующем поле (ГЭПП). Также в исследование были включены штаммы, содержащие субпопуляции, гетерогенные в отношении фенотипов резистентности к оксациллину.

Порог обнаружения определяли путем тестирования пяти уровней концентрации с использованием двух партий реактивов. Значения предела обнаружения и 95 %-ного доверительного интервала оценивали для каждой партии при помощи логистического регрессионного анализа. Логистический регрессионный анализ не опирается на единичные показатели концентрации. В нем используется модель с логистическим преобразованием для включения информации по всем тестировавшимся уровням. Точечные оценки рассчитывали по методу оценки максимального правдоподобия параметров модели логистической регрессии. Максимальное расчетное значение порога обнаружения, полученное при логистическом регрессионном анализе для каждого штамма, использовали, чтобы установить заявленное значение порога обнаружения (LoD). Точечные оценки порога обнаружения с верхними и нижними границами 95 %-ного доверительного интервала для каждого исследованного MP3C типа SCC mec показаны в таблицах ниже .

Результаты исследования показали, что данный Xpert MRSA NxG тест дает положительный результат в отношении MP3C в 95 % случаев с 95 %-ной уверенностью при анализе мазка из носовой полости (на тампоне из вискозы), содержащего 302 КОЭ микроорганизма (см. таблицу ниже).

Табл. 7. 95 %-ные доверительные интервалы для порога аналитического обнаружения — MP3C (тампон из вискозы)

Штамм MP3C	PFGE ID[a]	LoD оценка (Логистическая регрессия) (КОЕ/тампон)			Оценочное значение LoD в элюирующем реактиве (КОЭ/мл)
		Нижн. гр. 95 % ДИ	Точечная оценка LoD	Верхн. гр. 95 % ДИ	
Тип I	USA500	72	**91**	136	**46**
Тип II	USA100	127	**161**	236	**81**
Тип III	Неизв.	50	**64**	96	**32**
Тип IVa	USA400	46	**58**	84	**29**
Тип IV (Fin 7)	Неизв.	256	**302**	392	**151**
Тип IVa	USA300	143	**182**	282	**91**
Тип V	USA1000	85	**102**	138	**51**
Тип VI	USA800	32	**42**	64	**21**
Тип VII	Неизв.	95	**128**	235	**64**
Тип VIII	Неизв.	139	**163**	233	**82**
Тип IX	Неизв.	142	**169**	227	**85**
Тип X	Неизв.	86	**97**	119	**49**
Тип XI (mecC)	Неизв.	219	**266**	358	**133**

[a] PFGE = гель-электрофорез в пульсирующем поле

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

Результаты исследования показали, что данный Xpert MRSA NxGтест дает положительный результат в отношении МРЗС в 95 % случаев с 95 %-ной уверенностью при анализе мазка из носовой полости (на тампоне ESwab), содержащего 812 КОЕ (см. таблицу ниже).

Табл. 8. 95 %-ные доверительные интервалы порога аналитического обнаружения — МРЗС (ESwab)

Штамм МРЗС	PFGE ID [a]	LoD оценка (Логистическая регрессия) (КОЕ/тампон)			Оценочное значение LoD в элюирующем реактиве (КОЭ/мл)
		Нижн. гр. 95 % ДИ	Точечная оценка LoD	Верхн. гр. 95 % ДИ	
Тип I	USA500	285	**343**	469	**45**
Тип II	USA100	184	**218**	293	**28**
Тип III	Неизв.	215	**254**	338	**33**
Тип IVa	USA400	134	**167**	245	**22**
Тип IV (Fin 7)	Неизв.	656	**812**	1145	**106**
Тип IVa	USA300	470	**563**	733	**73**
Тип V	USA1000	378	**465**	671	**61**
Тип VI	USA800	71	**89**	128	**12**
Тип VII	Неизв.	201	**245**	338	**32**
Тип VIII	Неизв.	520	**631**	851	**82**
Тип IX	Неизв.	311	**377**	533	**49**
Тип X	Неизв.	149	**166**	215	**22**
Тип XI (mecC)	Неизв.	597	**734**	998	**96**

[a] PFGE = гель-электрофорез в пульсирующем поле (pulsed-field gel electrophoresis)

19.2 Аналитическая реактивность (инклюзивность)

В данном исследовании тестировали сто девяносто шесть штаммов метициллин-резистентного золотистого стафилококка. Использованные штаммы представляли группы Cooper и Feil 1A, 1B и 2; типы SCCmec и подтипы (I, IA, II, III, IIIA, III-Hg, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, V, VI, VII, VIII, IX, X и XI); типы последовательностей (ST); spa-типы; типы PFGE; а также клональные комплексы (CC). Также в исследование были включены известные штаммы USA100, USA200, USA300, USA400, USA500, USA600, USA700, USA800, USA1000, USA1100, IBERIAN, гетерорезистентные штаммы и новый штамм mecC МРЗСLGA251. Кроме того, использовалась «контрольная панель» из 59 хорошо охарактеризованных штаммов МРЗС, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) цефокситина и оксациллина для которых находится в пределах измеримого динамического диапазона. Значения МИК оксациллина для этих 59 штаммов находились в диапазоне от 0,5 до >32 мкг/мл.

Все 196 МРЗС штаммов были правильно идентифицированы как **MRSA DETECTED (МРЗС ОБНАРУЖЕН)** .с помощью данногоXpert MRSA NxG теста

19.3 Аналитическая специфичность (перекрестная реактивность)

Аналитическую специфичность данного Xpert MRSA NxGтеста определяли путем анализа панели из ста пятидесяти двух потенциальных перекрестно-реактивных микроорганизмов, включавших метициллин-чувствительные штаммы золотистого стафилококка (МЧЗС), микроорганизмы, филогенетически родственные золотистому стафилококку (ЗС) и компоненты условно-патогенной микрофлоры носовой полости (например, другие бактерии, вирусы и дрожжевые грибки), потенциально способные к перекрестной реактивности в данном Xpert MRSA NxG тесте. Сто пятьдесят два исследованных микроорганизмов были идентифицированы как либо грам-положительные

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

(104), грам-отрицательные (25), дрожжевые грибки (3), вирусы (17) или неопределенного окрашивания по Граму (3). Из этих микроорганизмов восемьдесят четыре были охарактеризованы следующим образом: двадцать три (23) метициллин-чувствительных коагулазонегативных штамма стафилококка (MSCoNS), пять (5) метициллин-резистентных коагулазонегативных штамма стафилококка (MRCoNS), сорок семь (47) метициллин-чувствительных штаммов золотистого стафилококка (МЧЗС), включая два (2) штамма МЧЗС с «пустой кассетой», и семь (7) штаммов Staphylococcus aureus с пограничной резистентностью к оксациллину (BORSA). Также в исследовании тестировали клетки человека.

Исследование штаммов BORSA

Тестировали семь хорошо охарактеризованных штаммов золотистого стафилококка с пограничной резистентностью к оксациллину (BORSA), из которых один относился к типу штамма МЗРС с «пустой кассетой». Метициллин-резистентный золотистый стафилококк резистентен ко всем ß-лактамным препаратам (за исключением цефтаролина) в связи с наличием альтернативного пенициллин-связывающего белка PBP2a, кодируемого геном mecA или mecC. Штаммы BORSA не имеют гена mecA/mecC, но минимальная ингибирующая концентрация (МИК) оксациллина для них составляет ≥ 2 и ≤ 8 мкг/мл. Особенно важно отличать МРЗС от BORSA при выборе правильных методов ведения и профилактической изоляции пациентов, инфицированных метициллин-чувствительными штаммами S. aureus. При исследовании штаммов BORSA с помощью данного Xpert MRSA NxGтеста был получен результат **МРЗС НЕ ОБНАРУЖЕН (MRSA NOT DETECTED)**.

Все потенциальные перекрестно-реактивные микроорганизмы исследовали в элюирующем реактиве, содержащем материал, имитирующий содержимое носовой полости, в количестве $>10^6$ КОЭ/мл для бактерий и $>10^5$ TCID 50/мл для вирусов, и исследовали в трех повторах. Клетки человек исследовали при концентрации 10^5 клеток/мл.

При исследовании всех микроорганизмов и клеток человека был получен результат **МРЗС НЕ ОБНАРУЖЕН (MRSA NOT DETECTED). с помощью** данного Xpert MRSA NxGтеста. Аналитическая специфичность данного теста составила 100% в отношении панели из ста пятидесяти двух потенциальных перекрестно-реактивных микроорганизмов и клеток человека, изучавшихся в данном исследованииXpert MRSA NxG.

Анализ in silico (т. е. методом компьютерного моделирования) показал, что данныйXpert MRSA NxGтест теоретически может давать положительные результаты со штаммами золотистого стафилококка, недавно описанным видом стафилококка, близкородственным золотистому стафилококку, имеющим кассету SCCmec и mecA либо mecC.[10]

19.4 Влияние микроорганизмов на функциональные характеристики (интерференция)

Было проведено исследование для оценки ингибирующего влияния условно-патогенных микроорганизмов в мазках из носовой полости на функциональные характеристики данного Xpert MRSA NxGтеста. Исследовали панель из девяти (9) штаммов бактерий, которые, по имеющимся данным, присутствуют в носовой полости у 10 % или более здоровых лиц[11, 12] при помощи данного Xpert MRSA NxGтеста (см таблицу ниже).

Табл. 9. Штаммы условно-патогенных микроорганизмов, изучавшихся в исследовании по оценке интерференции

Штамм	Идентификатор штамма
Staphylococcus aureus (МЧЗС)	15280
Staphylococcus epidermidis (MSSE)	ATCC 35984
Corynebacterium bovis	ATCC 7715
Streptococcus mutans	ATCC 25175
Proteus vulgaris	ATCC 29905
Haemophilus influenzae	ATCC 9007
Neisseria meningitidis	ATCC 700111
Moraxella catarrhalis	ATCC 43628
Streptococcus pneumoniae	ATCC 6303

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

Эти девять (9) условно-патогенных бактерий добавляли в материал, имитирующий содержимое носовой полости, примерно в количестве 1,0 x 10^6 КОЭ/мл в элюирующем реактиве, и тестировали в присутствии МРЗС (перекрестная реактивность) или в отсутствии МРЗС (интерференция). В исследовании использовали два штамма МРЗС (см. таблицу ниже), и эти штаммы готовили в концентрации примерно 3X LoD и тестировали в четырех повторах. Ни один из микроорганизмов, потенциально способных препятствовать проведению анализа и изучавшихся в этом исследовании, не оказался перекрестно-реактивным и не влиял на обнаружение штаммов МРЗС при использовании данного Xpert MRSA NxGтеста.

Табл. 10. Штаммы МРЗС

Целевая последовательность	Идентификатор штамма
МРЗС (mecA)	МРЗС типа II (NRSA70,N315)
МРЗС (mecC)	МРЗС типа XI LGA251

19.5 Субстанции, вероятно препятствующие проведению анализа

Было изучено влияние девятнадцати (19) веществ, которые могут присутствовать в мазках из носовой полости и потенциально способны влиять на функциональные характеристики данного Xpert MRSA NxGтеста. К таким веществам были отнесены слизь, кровь человека, назальные спреи, капли или гели, назальные кортикостероиды, препарат Флюмист, анестетики или анальгетики для слизистой рта и носа, назальные антибиотики, антибактериальные и противовирусные средства. Исследованные вещества с указанием их активных компонентов и концентраций перечислены в таблице ниже. Все вещества, за исключением муцина, первоначально тестировали при концентрации 50 % (по объему) в материале, имитирующем содержимое носовой полости — в составе отрицательных (только материал, имитирующий содержимое носовой полости) и МРЗС-положительных проб. Муцин тестировали при концентрации 7 % (вес/объем) в материале, имитирующем содержимое носовой полости — в составе отрицательных (только материал, имитирующий содержимое носовой полости) и МРЗС-положительных проб.

Также в исследование были включены контроли на основе буфера (отрицательные и положительные), не содержащие веществ, способных препятствовать проведению анализа.

Исследовавшиеся МРЗС-положительные пробы для каждого вещества, способного препятствовать проведению анализа, содержали два клинических штамма МРЗС, SCCmec типа II (mecA) и SCCmec типа XI (mecCLGA251), которые добавляли в концентрации примерно 3X аналитического LoD в материал, имитирующий содержимое носовой полости.

В этом исследовании для каждого вещества, способного препятствовать проведению анализа, тестирование выполняли в восьми повторах, с включением положительных и отрицательных проб. Отрицательные пробы в присутствии вещества, потенциально способного препятствовать проведению анализа, тестировали с целью оценить воздействие на функциональные характеристики контроля обработки образца (SPC).

Влияние каждого вещества, потенциально способного препятствовать проведению анализа, на функциональные характеристики теста при исследовании положительных и отрицательных проб, оценивали путем сравнения значений порога цикла (Ct) для целевого аналита, получаемых в присутствии вещества, со значениями Ct для контролей на основе буфера в отсутствии вещества.

МРЗС-положительные и отрицательные пробы для каждого из 16 веществ, потенциально способных препятствовать проведению анализа, были идентифицированы верно. Потенциальный ингибирующий эффект наблюдали при исследовании положительных проб, содержащих назонекс 50 % (по объему), флоназе 50 % (по объему) и беконазе 40 % (по объему) и 50 % (по объему) вследствие задержки получения значений Ct; однако ложно-отрицательных результатов при использовании каких-либо из этих веществ не зарегистрировано. Не наблюдалось влияния на функциональные характеристики при исследовании положительных проб, содержащих назонекс 40 % (по объему), флоназе 40 % (по объему) и беконазе 30 % (по объему). Данный вопрос рассматривается враздела 16.

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

Табл. 11. Исследованные вещества для назального введения, потенциально способные препятствовать проведению анализа

Субстанция	Активный ингредиент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Слизь (муцин)	Свиной муцин, содержащий обильно гликозилированные белки (слизь)	7 % вес/объем
Кровь	Кровь (человеческая)	50 % по объему
Противоотечный спрей Анеферин	0,05 % оксиметазолина гидрохлорид	50 % по объему
Азеластин антигистаминный спрей	Азеластина гидрохлорид 0,1 %	50 % по объему
Назалкром противоаллергическое симптоматическое средство	Кромолин натрия 5,2 мг	50 % по объему
Неосинефрин противоотечный спрей	Фенилэфрина гидрохлорид 0,5 %	50 % по объему
Назальный увлажняющий спрей на основе физиологического раствора	Хлорид натрия 0,65 %	50 % по объему
Зикам назальный гель (для облегчения симптомов аллергии в верхних дыхательных путях)	4x, 12x, 30x Luffa operculata 12x, 30x Galphimia glauca 12x, 30x, 200x Histaminum hydrochloricum 12x, 30x, 200x Sulphur	50 % по объему
Назонекс (назальное противоаллергическое симптоматическое средство, ингалируемый назальный стероид)	Мометазона фуроата моногидрат 0,05 %	40 % по объему, Для исследовавшихся концентраций наблюдался 50% (по объему)[a]
Флоназе	0,05 % флутиказона пропионат	40 % (по объему), 50 % (по объему)[a]
ФлюМист	Живая интраназальная противогриппозная вакцина	50 % по объему
Финафта Мультиорал	Бензокаин 7,5 %	50 % по объему
Тобрадекс	Тобрамицин 0,3 %, дексаметазон 0,1 %	50 % по объему
Бактробан	Мупироцин 2 %	50 % по объему
Реленза	Занамивир 5 мг	50 % по объему
Беконазе®® AQ	Беклометазон 0,05 % или $3,6x10^{-5}$ г	30 % (по объему), 40 % (по объему)[a], 50 % (по объему)[a]
Назакорт® ®AQ	Триамцинолона ацетонид 0,06 % или $4,4x10^{-5}$ г	50 % по объему
Ринокорт аква®	Будесонид 0,06 % или $4,4x10^{-5}$ г	50 % по объему

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

Субстанция	Активный ингредиент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Флунизолид назальный раствор по фармакопее США, 0,025 %	Флунизолид 0,03 % или $1,9x10^{-5}$ г	50 % по объему

[a] потенциальный ингибирующий эффект вследствие задержки получения значений Ct.

19.6 Исследование контаминации продуктами предыдущей реакции

Исследование проводилось с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет предотвратить контаминацию отрицательных проб продуктами предыдущей реакции с использованием высокоположительных проб на МРЗС в том же модуле GeneXpert. Суть данного исследования состояла в том, что после анализа высокоположительного образца в том же модуле GeneXpert обрабатывались отрицательные образцы. МРЗС-отрицательные пробы представляли собой материал, имитирующий содержимое носовой полости, с добавлением MSSE в концентрации ≥1,0 x 10^7 КОЭ/мл в элюирующем реактиве. МРЗС-положительные пробы представляли собой материал, имитирующий содержимое носовой полости, с добавлением МРЗС в концентрации ≥1 x 10^7 КОЭ/мл в элюирующем реактиве. Схему тестирования повторяли 40 раз на 2 приборах GeneXpert (один модуль на прибор), всего 41 цикл на прибор (20 высокоположительных проб на прибор и 21 отрицательная проба на прибор). Во всех 40 положительных пробах получен правильный результат **МРЗС ОБНАРУЖЕН** (MRSA DETECTED). Для всех 42 отрицательных проб получен правильный результат**МРЗС НЕ ОБНАРУЖЕН (NOT DETECTED).**

20 Воспроизводимость

Два разных оператора в каждом из трех центров четыре раза в день на протяжении шести разных дней исследовали панель из пяти проб с различными концентрациями МРЗС (5 проб x 4 раза в день x 6 дней x 2 оператора x 3 центра). Были использованы три партии картриджей Xpert MRSA NxGтеста, каждая на протяжении примерно двух дней исследований. Данный Xpert MRSA NxG тест выполнялся в соответствии с Xpert MRSA NxG процедурой исследования Каждую из 5 проб разводили в материале, имитирующем содержимое носовой полости, до получения концентраций, указанных в Табл. 12. Результаты обобщены в Табл. 13.

Табл. 12. Панель воспроизводимости

Проба панели	Уровень концентрации
Отриц.	Истинно отрицательный (не содержит цели)
Умеренноположительный.1, МРЗС тип XI (mecC)	Умеренно положительный (~2-3 x LoD)
Слабоположительный.1, МРЗС тип XI (mecC)	Порог обнаружения (~1 x LoD)
Умеренноположительный.2, МРЗС тип II (mecA)	Умеренно положительный (~2-3 x LoD)
Слабоположительный.2, МРЗС тип II (mecA)	Предел обнаружения (~1 x LoD)

Табл. 13. Обзор результатов по воспроизводимости: % совпадений по исследовательским центрам и операторам

Образец	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общий % совпадений на пробу
	Оп1	Оп2	Центр	Оп1	Оп2	Центр	Оп1	Оп2	Центр	
Отриц.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Умеренноположительный.1	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Слабоположительный.1	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)

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

Образец	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общий % совпадений на пробу
	Оп1	Оп2	Центр	Оп1	Оп2	Центр	Оп1	Оп2	Центр	
Умеренноположит.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Слабоположит.	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 (47/48)	98,6 % (142/144)

Воспроизводимость данного Xpert MRSA NxGтеста также оценивали по флуоресцентному сигналу, выраженному в значениях Ct для каждой обнаруживаемой цели. Средние значения, а также стандартное отклонение (СО) и коэффициент вариации (КВ) между центрами, днями, партиями и операторами, и в пределах тестов для каждого компонента панели представлены в Табл. 14

Табл. 14. Резюме данных вспроизводимости#reproducibility/FTH_8[a]

Образец	Канал теста (анализируемое вещество)	N[b]	Среднее Ct	Между центрами		Между днями		Между партиями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
				СО	КВ(%)[c]	СО	КВ(%)[c]	СО	КВ(%)[c]	СО	КВ(%)[c]	СО	КВ(%)[c]	СО	КВ(%)[c]
Отриц.	SPC	144	32,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,3	0,8	0,8	2,3	0,8	2,6
Умеренноположит.	mec1	144	29,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,1	3,5	1,1	3,8
	SCC	144	32,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	1,0	3,0	1,1	3,3
Слабоположит.	mec1	144	31,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,0	3,2	1,1	3,5
	SCC	144	34,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,9	2,7	1,1	3,1
Умеренноположит.	mec2	144	31,2	0,0	0,0	0,3	0,9	0,2	0,5	0,0	0,0	0,9	3,0	1,0	3,1
	SCC	144	32,8	0,0	0,0	0,3	0,8	0,3	1,0	0,0	0,0	0,9	2,7	1,0	3,0
Слабоположит.	mec2	144	32,7	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,2	0,6	1,0	3,0	1,1	3,2
	SCC	144	34,4	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,1	0,3	1,0	3,0	1,1	3,3

[a] Всего в исследовании получено 12 сомнительных результатов (11 — «Ошибка» (Error) и 1 — «Недействительный» (Invalid)). При повторном тестировании во всех 12 случаях получены действительные результаты.

[b] Результаты с ненулевым значением Ct из 144 результатов

[c] (%) представляет собой влияние компонента дисперсии на общий КВ

21 Литература

1. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, сводка данных с января 1992 г. по июнь 2004 г. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–485.
2. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. 1999. Control of Endemic Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Medical Assoc*. 282(19):1745–1751.
3. Das I, O'Connell N, Lambert P. 2007. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. 1: *J Hosp Infect*. 65(2):117–123.
4. Shopsin B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 7(2):323–326.
5. Padmanabhan RA, Fraser TG. 2005. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *Cleveland Clinic J Med*. 72(3):235–241.
6. Jain R, et al. 2011. Veterans Affairs Initiative to Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl* J Med 364:1419–1430.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1993. *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories* (refer to latest edition). http://www.cdc.gov/biosafety/publications/
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections*; *Approved Guideline*. Документ M29 (см. последнюю редакцию).
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).

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

10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Argudin et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016 35: 1017-1022.
12. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS. 1989. Comparison of the nasal bacterial floras in two groups of healthy subjects and in patients with acute maxillary sinusitis. J Clin Microbiol. 27(12): 2736-2743.
13. Todar K. http://textbook ofbacteriology.net/normalflora.html.

22 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191 Факс: + 1 408 541 4192 www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300 Факс: + 33 563 825 301 www.cepheidinternational.com

23 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться к нам

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

США

Телефон: + 1 888 838 3222 Электронный адрес: techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319 Электронный адрес: support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической поддержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте:www.cepheid.com/en/support/contact-us

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

24 Условные обозначения

Символ	Значение
REF	Номер по каталогу
IVD	*in vitro*
CE	Маркировка CE – Европейское соответствие
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
2	Не использовать повторно
LOT	Код партии
	См. инструкцию по применению
	Предупреждение
	Производитель
	Страна производства
Σ	Содержит достаточное количество для *n* тестов
CONTROL	Контроль
	Срок годности
°C	Температурные ограничения
	Биологические риски
	Предупреждение

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191 Факс: + 1 408 541 4192

EC REP

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300 Факс: + 33 563 825 301

IVD CE

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

25 История изменений

Описание изменений: 301-4049 Rev G to Rev H

Цель: Незначительные обновления.

Раздел	Описание изменения
Товарный знак	Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве,
10.1	Замена рисунка 1 с новой иллюстрацией картриджа.
25	Добавлена таблица истории изменений.

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

GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® TV

REF **GXTV-CE-10**

Cepheid®

Медицинское устройство для диагностики *in vitro*

CE IVD

301-2885-RU, Ред. G июнь 2020 г.

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

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid.
Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © Cepheid 2020. All rights reserved.

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Phone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192

EC REP

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France
Phone: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301

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

Xpert® TV

Только для диагностического применения *in vitro*.

1 Фирменное название

Xpert® TV

2 Общепринятое название

Тест Xpert TV

3 Назначение

Тест Xpert TV производства компании Cepheid, выполняемый на системе приборов GeneXpert, представляет собой качественный диагностический анализ *in vitro* для обнаружения геномной ДНК *Trichomonas vaginalis*. В данном анализе используется автоматизированная технология полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с целью обнаружения геномной ДНК *Trichomonas vaginalis*. Тест Xpert TV выполняют с использованием образцов мочи женщин и мужчин, либо мазков из шейки матки или влагалища, полученных пациентками в условиях медицинского учреждения. Тест Xpert TV предназначен для диагностики трихомониаза у лиц с клиническими проявлениями или бессимптомным течением заболевания.

4 Краткие сведения и разъяснения

Простейшее *Trichomonas vaginalis* вызывает трихомониаз — распространенное заболевание, передающееся половым путем и встречающееся как у мужчин, так и у женщин. Ежегодно в США диагностируется 7,4 миллиона случаев трихомониаза. Трихомонадная инфекция может сопровождаться или не сопровождаться симптомами[1].

У женщин трихомониаз является одним из ряда заболеваний, сопровождающихся вагинальными выделениями. К клиническим проявлениям трихомониаза у женщин могут относиться зуд, жжение, покраснение или болезненность гениталий, необычный запах, неприятные ощущения при мочеиспускании и водянистые выделения, прозрачные либо белого, желтого или зеленоватого цвета[2]. У мужчин трихомониаз может вызывать негонококковый уретрит (НГУ). Мужчины могут ощущать зуд или жжение внутри пениса, жжение после эякуляции или мочеиспускания, выделения из мочеиспускательного канала[2,3].

5 Принципы выполнения анализа

Тест Xpert TV представляет собой автоматизированный диагностический анализ *in vitro* для качественного обнаружения *Trichomonas vaginalis* (TV). Анализ выполняется на системе Cepheid GeneXpert System.

В системе GeneXpert System объединены и автоматически выполняются следующие процессы — подготовка пробы, экстракция и амплификация нуклеиновых кислот и детекция целевой последовательности в простых и сложных пробах при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и (или) ПЦР в реальном времени. Система состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реактивы для ПЦР в реальном времени и в которых происходят процессы ПЦР с обратной транскрипцией и ПЦР в реальном времени. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между образцами сводится к минимуму. Полное описание системы представлено в соответствующем *руководстве оператора системы GeneXpert Dx System* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity System*.

Тест Xpert TV содержит реактивы для обнаружения *Trichomonas vaginalis*. Тест Xpert TV предназначен для использования со следующими типами образцов, полученных у лиц с клиническими проявлениями заболевания или бессимптомным течением: первая утренняя порция мочи мужчин или женщин, мазки из шейки матки или влагалища. Реактивы для транспортировки мочи и транспортировки мазков предназначены для сохранения взятых у пациентов образцов во время их транспортировки в лабораторию для исследования в тесте Xpert TV; эти реактивы включены в следующие наборы для сбора образцов: набор для сбора образцов мочи Xpert, набор для сбора мазков-образцов Xpert и набор для сбора вагинальных и эндоцервикальных мазков Xpert.

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

Кроме того, в картридже содержится контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC), контроль адекватности пробы (Sample Adequacy Control, SAC) и контроль качества зондов (Probe Check Control, PCC). SPC предназначен для контроля правильности обработки пробы и выявления ингибиторов в среде, где происходит ПЦР. Реактивы SAC определяют наличие однокопийного гена человеческого происхождения и отслеживают, содержит ли образец клетки человека. PCC проверяет регидратацию реактива, заполнение пробирки в картридже, целостность зонда и стабильность красителя.

Функция раннего прекращения теста позволяет получить положительные результаты, если уровень целевой ДНК достигает предварительно заданного порогового значения до завершения 45 полных циклов ПЦР. Если уровень TV достаточно высок для очень раннего получения значений Ct, кривые амплификации SAC и SPC не отображаются и их результаты не входят в отчет.

6 Реактивы и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор теста Xpert TV (GXTV-10) содержит реактивы в количестве, достаточном для обработки 10 образцов или проб контроля качества.

В набор входят:

Картриджи Xpert TV со встроенными реакционными пробирками	**10**
• Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)	1 каждого из типов в одном картридже
• Реактив для лизирования (гуанидина тиоцианат)	1,6 мл в одном картридже
• Гидроксид натрия	0,4 мл в одном картридже
• Реактив для промывки	0,5 мл в одном картридже
• Реактив для вымывания	2,0 мл в одном картридже
• Реактив связывания	1,5 мл в одном картридже
Пипетки для переноса (500 мкл)	**10**
Компакт-диск	**1**
• Файл с описанием теста (assay definition file, ADF)	
• Инструкция по импортированию файла ADF в программное обеспечение GeneXpert	
• Инструкции по применению (Вкладыш-инструкция)	

Примечание Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com, на вкладке **ПОДДЕРЖКА (SUPPORT)**.

Примечание Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства БСА не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

6.2 Хранение и обращение

- Храните картриджи теста Xpert TV при температуре 2–28 °C.
- Не открывайте картридж до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- Используйте картридж в течение 30 минут после открывания крышки.
- Не используйте картриджи с истекшим сроком годности.
- Не используйте картриджи с вытекшими реактивами.
- Не используйте помутневшие или изменившие цвет реактивы.

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

6.3 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Первичные пробы необходимо собирать и обрабатывать в соответствующие (-их) наборы (-ах):
  - URINE/A-50: набор Xpert для взятия образца мочи
  - SWAB/A-50: набор Xpert для взятия вагинального или эндоцервикального мазка
  - SWAB/G-50: набора Xpert для взятия сбора мазков-образцов
- Прибор GeneXpert DX или системы GeneXpert Infinity (номер по каталогу зависит от конфигурации): Прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора.
  - Для системы GeneXpert Dx: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.3 или выше

Примечание Используйте это изделие с программным обеспечением GeneXpert версии 4.3 или выше

6.4 Доступные материалы, не входящие в комплект поставки

- Принтер (если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера).

7 Предупреждения и меры предосторожности

7.1 Общие

- Для диагностического применения *in vitro*.
- Только по предписанию врача.
- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)[4] и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute)[5].
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- С целью избежать контаминации образцов рекомендуется соблюдать принципы надлежащей лабораторной практики и правило замены перчаток перед началом работы с образцом следующего пациента.

7.2 Сбор образца

- Для сбора эндоцервикальных мазков и вагинальных мазков, полученных пациентками, используйте только набор для сбора вагинальных/ эндоцервикальных образцов Xpert или набор для сбора мазков-образцов Xpert.
- Для получения образцов мочи используется только набор для сбора образца мочи Xpert, в который собирают неразбавленную (без консервантов) первую порцию мочи.
- Недостаточное или избыточное количество мочи, набранное в пробирку реактива для транспортировки мочи Xpert, может нарушить функциональные характеристики теста.
- Мазки из эндоцервикального канала и вагинальные мазки, полученные пациентками, следует собирать и исследовать до истечения срока годности реактива Xpert для транспортировки мазка.
- Образцы мочи следует собирать и исследовать до истечения срока годности реактива для транспортировки мочи Xpert.

7.3 Реактив теста

- Не заменяйте реактивы теста Xpert TV другими реактивами.
- Не открывайте крышку картриджа Xpert TV до тех пор, пока не будете готовы внести пробу в процессе выполнения анализа.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.
- Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недействительных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрихкодом.
- Не использовать картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Каждый одноразовый картридж теста Xpert TV применяется для проведения одного анализа. Не использовать повторно уже применявшиеся для анализа картриджи.

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

- Каждая одноразовая пипетка используется для переноса одного образца. Не используйте повторно одноразовые пипетки.
- Не следует использовать для тестирования эндоцервикальные или полученные пациентками вагинальные образцы, если при получении в лаборатории в них отсутствует тампон для мазка. Возможно получение ложноотрицательных результатов.
- Не использовать картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- СМЕНИТЕ ПЕРЧАТКИ, если вы коснулись образца или если перчатки выглядят влажными, чтобы избежать загрязнения других образцов. Меняйте перчатки перед выходом из рабочей зоны и при переходе в рабочую зону.
- Пользуйтесь чистыми лабораторными халатами и перчатками. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждой следующей пробы.
- При разливе образцов или контролей наденьте перчатки и впитайте разлитую жидкость бумажными полотенцами. Затем тщательно очистите загрязненную область разбавленным в соотношении 1:10 свежеприготовленным раствором бытового хлорного отбеливателя. Конечная концентрация активного хлора должна составлять 0,5 % независимо от концентрации гипохлорита в хозяйственном отбеливателе в вашей стране. Продолжительность контакта поверхности с раствором отбеливателя должна составлять не менее двух минут. Высушите рабочую поверхность и затем удалите с нее остатки раствора отбеливателя при помощи 70 % денатурированного этилового спирта. Прежде чем продолжать, дождитесь полного высыхания поверхности. Также можно следовать стандартным процедурам, предусмотренным для случаев контаминации или разлива в вашем учреждении. При загрязнении оборудования следуйте рекомендациям по деконтаминации, предоставленным производителем этого оборудования.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реактивов следуйте принятым в вашем учреждении правилам защиты окружающей среды. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.[6]

8 Опасные химические факторы[7,8]

- Символ опасности СГС ООН: 
- Сигнальное слово: ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ
- **Заявления об опасности СГС ООН**
  - Вредно при проглатывании
  - Вызывает раздражение кожи
  - Вызывает серьезное раздражение глаз
- **Меры предосторожности СГС ООН**
  - **Профилактика**
    - После использования тщательно вымыть.
    - Пользуйтесь защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
  - **Реагирование**
    - При плохом самочувствии немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
    - При раздражении кожи: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
    - ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание.
    - Если раздражение глаз не проходит: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.

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

9 Транспортировка и хранение образца

- Соблюдайте надлежащие условия хранения при транспортировке образца, чтобы обеспечить его целостность. Не изучалась стабильность образца при транспортировке в условиях, отличных от рекомендованных.

Указания по сбору и транспортировке приводятся в соответствующем вкладыше-инструкции к набору для сбора образца.

Важно! **Несоблюдение правил хранения образцов, указанных в Таблица 1 – Таблица 3, может привести к ложноотрицательным результатам.**

Таблица 1. Необработанный образец мочи

Образец	Температура при транспортировке и хранении (°C)	Срок хранения
Моча мужчин и женщин	2–8 °C	4 дня
	15–30 °C	4 часа

Таблица 2. Образцы мочи в реактиве Xpert для транспортировки мочи

Образец	Температура при транспортировке и хранении (°C)	Срок хранения
Моча женщин и женщин в реактиве Xpert для транспортировки мочи	2–8 °C	28 дней
	15–30 °C	14 дней

Таблица 3. Мазки в реактиве Xpert для транспортировки мазка

Образец	Температура при транспортировке и хранении (°C)	Срок хранения
Эндоцервикальный мазок в реактиве Xpert для транспортировки мазка	2–30 °C	60 дней
Вагинальный мазок в реактиве Xpert для транспортировки мазка	2–30 °C	60 дней

10 Процедура

Перед началом этих процедур убедитесь, что в приборе GeneXpert работает программное обеспечение GeneXpert Dx версии x.x или выше или программное обеспечение Xpertise.

Важно! **Начните выполнение анализа в течение 30 минут после открывания крышки картриджа.**

10.1 Подготовка картриджа

Для внесения пробы в картридж Xpert TV:

1. Подготовьте следующие материалы:
   - Картридж теста Xpert TV.
   - Пипетка для переноса (предоставляется). Линия на пипетке указывает на объем заполнения, равный 500 мкл.
   - Надлежащим образом собранная и маркированная исследуемая проба в пробирке реактива для транспортировки набора для сбора образца Xpert.
2. Осмотрите подлежащий использованию картридж для выявления повреждений. В случае повреждения не используйте его.
3. Откройте крышку картриджа.

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

4. Аккуратно переверните транспортную пробирку три или четыре раза для надлежащего перемешивания пробы с реактивом для транспортировки.
5. Снимите обертку с пипетки для переноса.
6. Откройте крышку транспортной пробирки, сожмите головку пипетки для переноса, введите пипетку в транспортную пробирку и освободите головку так, чтобы пипетка для переноса наполнилась до линии заполнения (500 мкл) на трубке пипетки. См. Рисунок 1. Убедитесь в заполнении пипетки и отсутствии пузырьков воздуха.

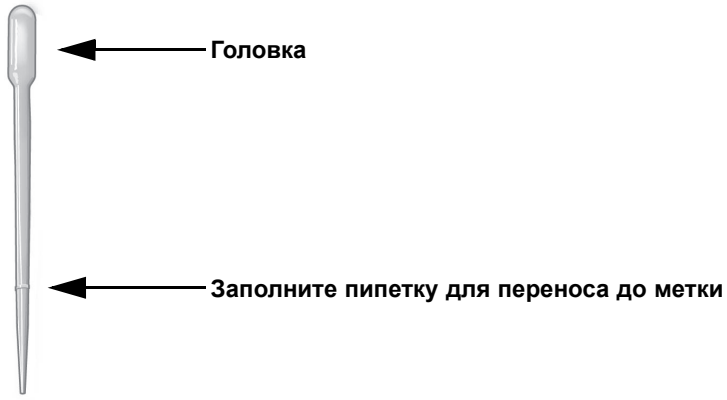


Рисунок 1. Пипетка для переноса и метка заполнения

7. Освободите содержимое пипетки в камеру для пробы картриджа. См. Рисунок 2. Сохраните остаток пробы, следуя указаниям Таблица 2 и Таблица 3, на случай необходимости повторного анализа.

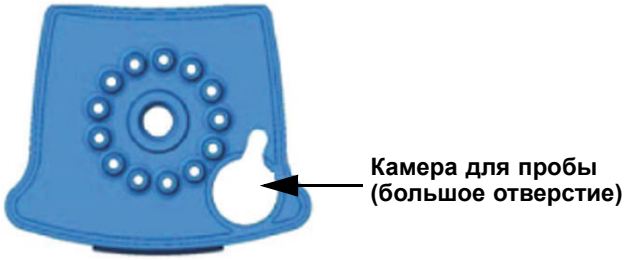


Рисунок 2. Картридж теста Xpert TV (вид сверху)

8. Закройте крышку картриджа.

10.2 Запуск теста

Важно! **Перед началом анализа убедитесь, что в системе работает программное обеспечение GeneXpert версии 4.3 или выше и что файл с описанием теста (Assay Definition File, ADF) Xpert TV импортирован в программное обеспечение. В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции приводятся в руководстве оператора системы GeneXpert Dx или руководстве оператора системы GeneXpert Infinity, в зависимости от используемой модели.**

Примечание Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменит установленную по умолчанию рабочую последовательность работы.

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

1. Включите прибор GeneXpert:
   - При использовании GeneXpert Dx вначале следует включить прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения GeneXpert Dx, находящегося на рабочем столе Windows®.

     или

   - При использовании GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows.
2. Войдите в программное обеспечение GeneXpert System под своим именем пользователя и паролем.
3. В окне GeneXpert System выберите пункт **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Команды (Orders)**, а затем **Заказать тест (Order Test)** (для Infinity). Появится окно **Создать анализ (Create Test)** и диалоговое окно «Сканировать штрихкод ID пациента» (Scan Patient ID Barcode).
4. Отсканируйте или введите вручную идентификационный номер пациента (необязательно). Удостоверьтесь в правильности введенного вручную идентификационного номера пациента. Идентификационный номер пациента указывается в левой части окна «Просмотреть результаты» (View Results) и связывается с результатами теста. Появится диалоговое окно «Сканировать идентификационный номер образца» (Scan Sample ID).
5. Отсканируйте или введите вручную идентификационный номер пробы. Удостоверьтесь в правильности введенного вручную идентификационного номера пробы. Идентификационный номер образца указывается в левой части окна «Просмотреть результаты» (View Results) и во всех отчетах. Появится диалоговое окно «Сканировать штрихкод картриджа» (Scan Cartridge).
6. Отсканируйте штрихкод на картридже Xpert TV. Появится окно «Создать анализ» (Create Test), где будет показана введенная информация. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

Примечание Если штрихкод картриджа Xpert TV не сканируется, повторите анализ с новым картриджем. См. Раздел 13.2, Процедура повторного анализа.

7. Выберите пункт **Начать анализ (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). При необходимости введите пароль.
8. При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен анализ, а использованный картридж удален в контейнер для отходов.

   или

   Для прибора GeneXpert Dx:

   A. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.

   B. Закройте дверцу. После этого начинается анализ, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса анализа индикаторная лампа выключается.

   C. Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Затем извлеките картридж.

   D. Использованные картриджи следует удалять в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

10.3 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечисляются основные действия по просмотру и печати результатов. Подробные инструкции по просмотру и печати результатов приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx System* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity System*.

1. Для просмотра результатов выберите ярлык **Просмотреть результаты (View Results)**.
2. По завершении анализа выберите кнопку **Отчет (Report)** в окне «Просмотреть результаты» (View Results) для просмотра отчета и (или) получения отчета в формате PDF.

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

11 Контроль качества

11.1 Встроенные контроли качества

CONTROL

В каждый анализ входит контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC), контроль адекватности пробы (Sample Adequacy Control, SAC) и контроль качества зондов (Probe Check Control, PCC).

- **Контроль обработки образца (SPC):** позволяет удостовериться в правильности обработки пробы. SPC содержит геномную ДНК *Bacillus globigii*, которая имеется в каждом картридже для подтверждения правильности обработки пробы. SPC позволяет верифицировать связывание и выделение целевой ДНК *Trichomonas vaginalis* (если микроорганизм присутствует) и убедиться в правильности обработки пробы. Кроме того, этот контроль позволяет выявить связанное с пробой ингибирование ПЦР при тесте в реальном времени. Результат для контроля SPC должен быть положительным для пробы, не содержащей анализируемое вещество, и может быть как положительным, так и отрицательным для пробы, содержащей анализируемое вещество. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.
- **Контроль адекватности пробы (SAC):** позволяет подтвердить, что проба содержит клетки или ДНК человека. В данной мультиплексной тест-системе используются праймеры и зонды для детекции одной копии гена человеческого происхождения. SAC сигнал следует принимать во внимание только в пробе с отрицательным результатом на аналит. Отрицательный результат SAC означает, что в пробе нет клеток человека вследствие недостаточного перемешивания либо ненадлежащего сбора пробы.
- **Контроль качества зондов (PCC):** Перед началом ПЦР системой GeneXpert измеряется флуоресцентный сигнал от зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.

11.2 Внешние контроли

Положительные и отрицательные контроли должны использоваться в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных органов сертификации.

12 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются системой приборов GeneXpert автоматически на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета. Результаты отображаются во вкладке «Результат» (Test Result) окна «Просмотреть результаты» (View Results).

Все возможные результаты теста Xpert TV и их интерпретация представлены в Таблица 4. Конкретные примеры этих результатов тестов представлены на Рисунок 3, Рисунок 4, Рисунок 5 и Рисунок 6.

Таблица 4. Результаты теста Xpert TV и их интерпретация

Результат	Интерпретация
TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED) (См. Рисунок 3 и Рисунок 4.)	Обнаружена целевая ДНК *Trichomonas*. • Значение Ct *Trichomonas* находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. • SPC – неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых нуклеиновых кислот *Trichomonas* с данным контролем. • SAC – неприменимо. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых нуклеиновых кислот *Trichomonas* с данным контролем. • PCC – ПРОЙДЕН (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED) (См. Рисунок 5.)	Целевая ДНК *Trichomonas* не обнаружена. SPC соответствует критериям приемлемости. • Целевая ДНК *Trichomonas* не обнаружена. • SPC – ПРОЙДЕН (PASS). Значение Ct SPC находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. • SAC – ПРОЙДЕН (PASS). Значение Ct SAC находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. • PCC – ПРОЙДЕН (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.

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

Таблица 4. Результаты теста Xpert TV и их интерпретация (продолжение)

Результат	Интерпретация
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (См. Рисунок 6.)	Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК *Trichomonas*. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 13.2, Процедура повторного анализа. • SPC – НЕ ПРОЙДЕН (FAIL). Значение Ct SPC не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. • SAC – ПРОЙДЕН (PASS). Значение Ct SAC находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. • PCC – ПРОЙДЕН (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены. *или* • SPC – ПРОЙДЕН (PASS). Значение Ct SPC находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. • SAC – НЕ ПРОЙДЕН (FAIL). Значение Ct SAC не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. • PCC – ПРОЙДЕН (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены. *или* • SPC – НЕ ПРОЙДЕН (FAIL). Значение Ct SPC не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. • SAC – НЕ ПРОЙДЕН (FAIL). Значение Ct SAC не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. • PCC – ПРОЙДЕН (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
ОШИБКА (ERROR)	Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК *Trichomonas*. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 13.2, Процедура повторного анализа. • TRICHOMONAS – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SAC – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • PCC – FAIL (НЕ ПРОЙДЕН)*; все или одна из проверок в рамках контроля качества зондов не пройдены. * Если проверка качества зондов пройдена, ошибка вызвана выходом предельного максимального давления за границы приемлемого диапазона или сбоем компонента системы.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК *Trichomonas*. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 13.2, Процедура повторного анализа. Сообщение НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии. • TRICHOMONAS – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SAC – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • PCC – неприменимо

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

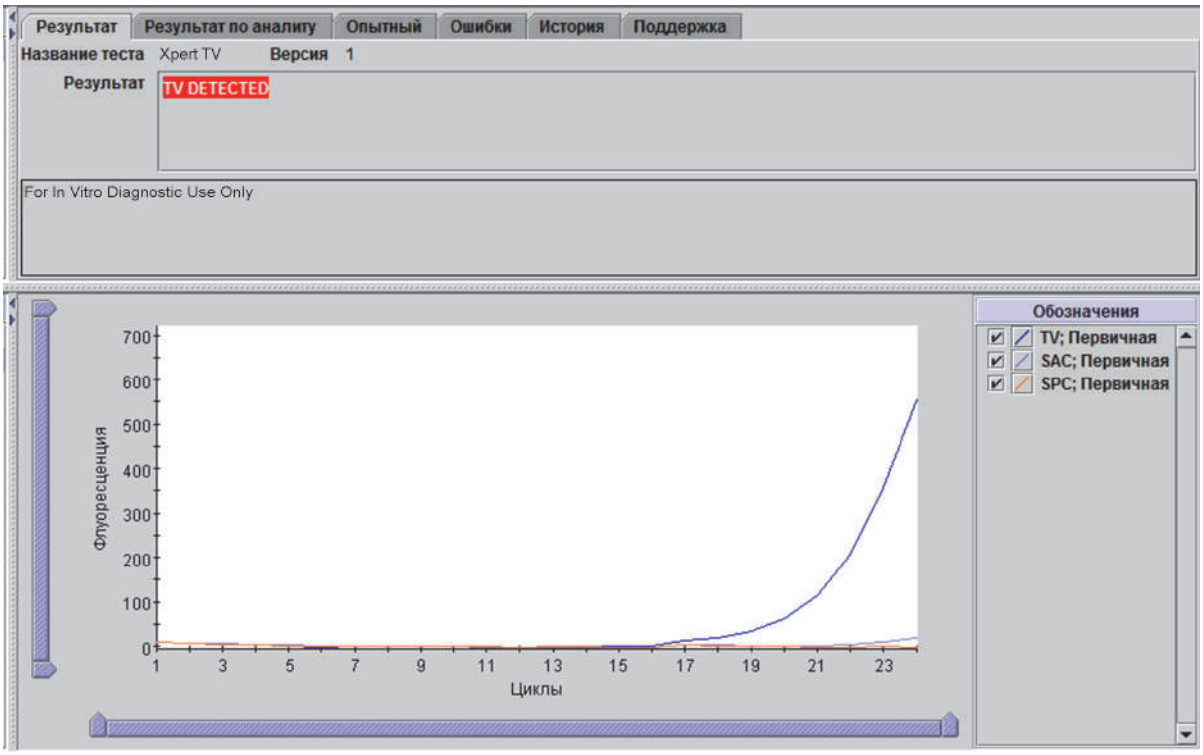


Рисунок 3. Пример результата теста Xpert TV — TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED), раннее прекращение теста

Примечание Показанная на Рисунок 3 функция раннего прекращения теста позволяет получить положительные результаты, как только уровень целевой ДНК достигает предварительно заданного порогового значения.

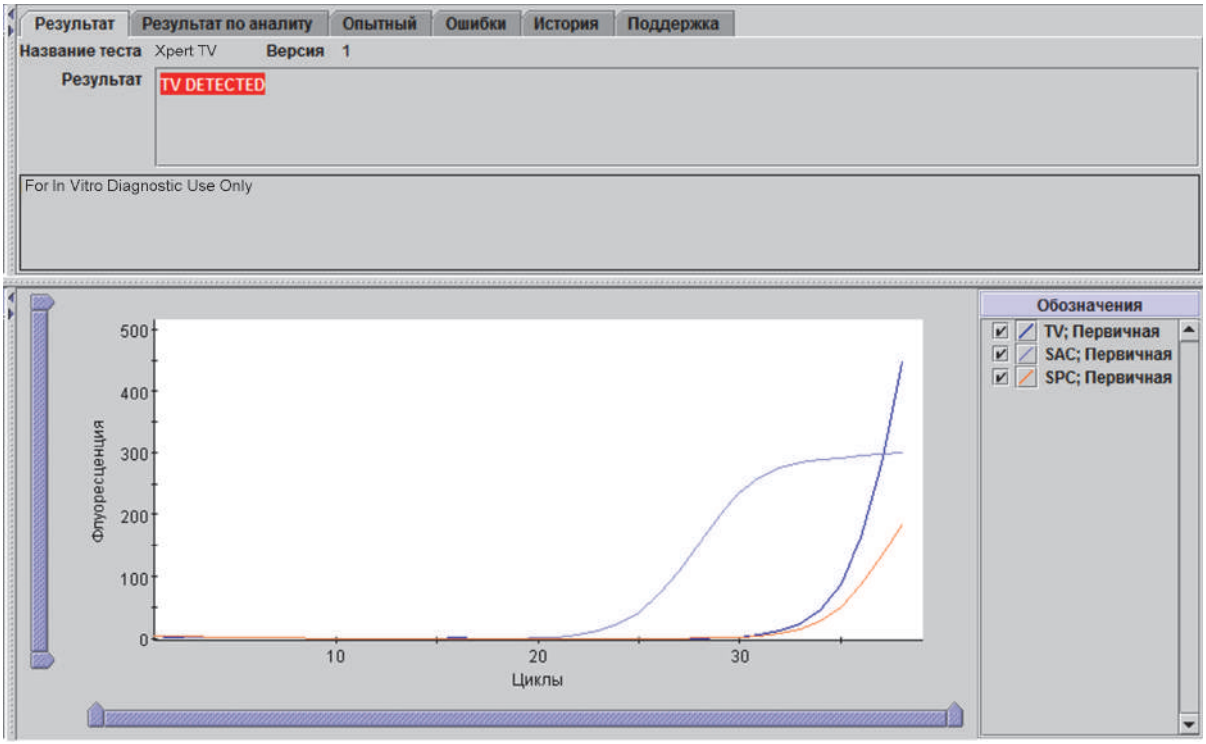


Рисунок 4. Пример результата теста Xpert TV — TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

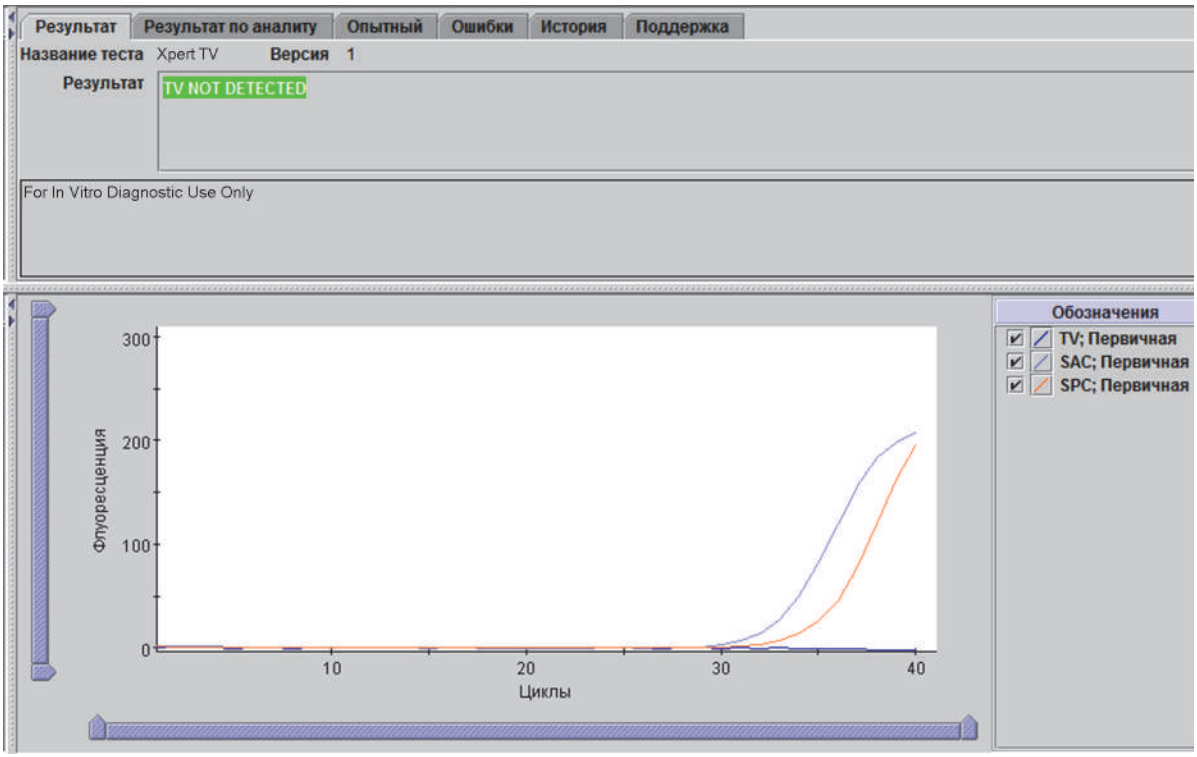


Рисунок 5. Пример результата теста Xpert TV — TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)

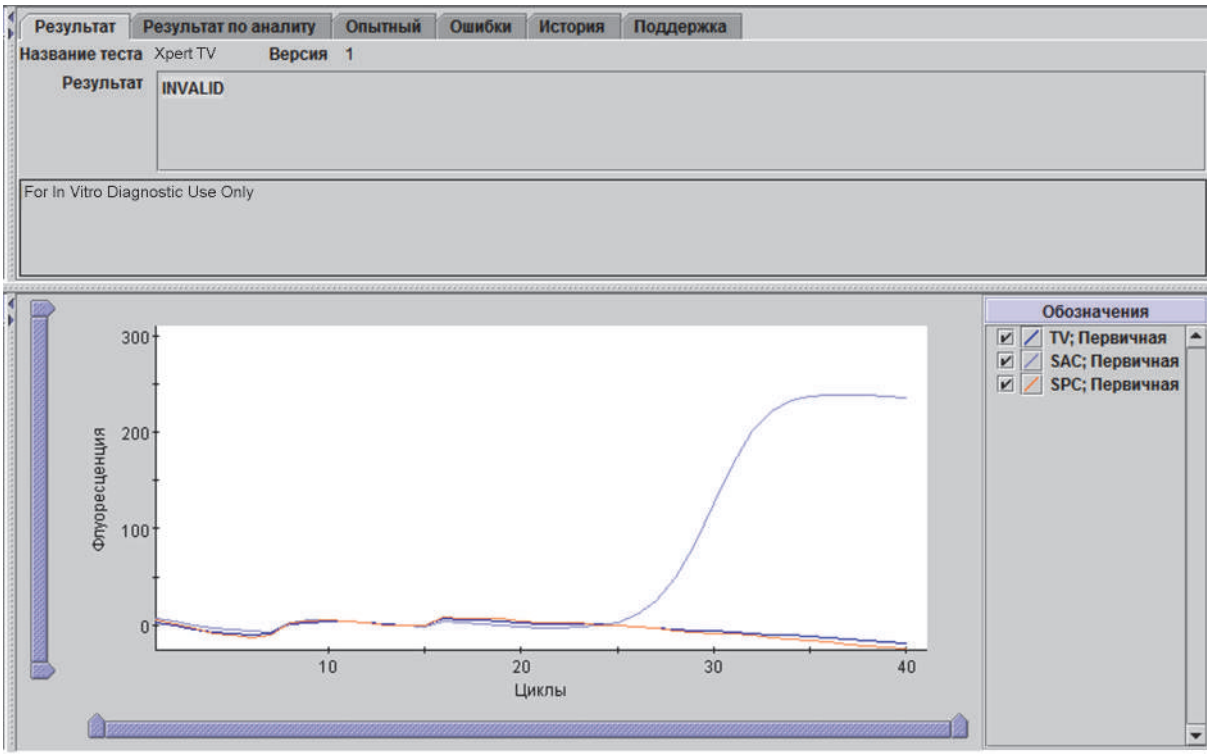


Рисунок 6. Пример результата НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)

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

13 Повторное выполнение теста

13.1 Причины повторного выполнения теста

- При получении одного из следующих результатов повторите анализ в соответствии с указаниями раздела «Повторный анализ». Повторите анализ с новым картриджем (не используйте картридж повторно).
- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** означает, что не пройден контроль SPC и (или) SAC. Процесс обработки пробы прошел ненадлежащим образом, ПЦР была ингибирована или не соблюдались правила сбора пробы.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** означает, что тест был прерван по следующим возможным причинам: ненадлежащим образом была заполнена реакционная пробирка, выявлено нарушение целостности зонда реактива, превышено максимально допустимое давление или обнаружена ошибка позиционирования клапана.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.

13.2 Процедура повторного анализа

- Возьмите остаток пробы из пробирки реактива Xpert для транспортировки мазка или пробирки реактива Xpert для транспортировки мочи. Повторите анализ с новым картриджем (не используйте картридж повторно). См. Раздел 10, Процедура.
- Если оставшийся объем пробы недостаточен, либо повторный анализ вновь выдает результаты **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, **ОШИБКА (ERROR)**, или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**, соберите новую пробу и повторите анализ с новым картриджем.

14 Ограничения

- Тест Xpert TV валидирован только со следующими типами образцов, собранных с применением набора для сбора вагинальных/эндоцервикальных образцов Xpert, набора для сбора мазков-образцов Xpert или набора для сбора образцов мочи Xpert:
  - Эндоцервикальные мазки
  - Вагинальные мазки, полученные пациентками
  - Первая порция мочи мужчин и женщин
- Отрицательные результаты анализа не исключают наличия инфекции, так как на результаты могут влиять неправильный сбор образца, техническая ошибка, неверная идентификация проб или количество микроорганизмов в образце, находящееся ниже порога обнаружения данного теста.
- Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данном вкладыше-инструкции и во вкладышах-инструкциях к набору для сбора вагинальных/эндоцервикальных образцов Xpert, набору для сбора мазков-образцов Xpert и набору для сбора образца мочи Xpert.
- Тест Xpert TV валидировался только с использованием процедур, рассматриваемых в данном вкладыше-инструкции. Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста.
- Так как возможность обнаружения *Trichomonas vaginalis* зависит от присутствия в пробе ДНК микроорганизма, достоверность результатов зависит от правильности сбора пробы, обращения с ней и хранения.
- Обнаружена перекрестная реактивность с *Trichomonas tenax* в тесте Xpert TV при содержании микроорганизма более 1,0 x 10^2 клеток/мл. *T. tenax* является условно-патогенным микроорганизмом, присутствующим в ротовой полости. Подробные сведения представлены в таблице «Аналитическая специфичность теста Xpert TV».
- При использовании эндоцервикальных мазков, а также взятых пациентками вагинальных мазков может наблюдаться интерференция в присутствии крови (>60 % по объему).
- Как при использовании других диагностических тестов, результаты, полученные при помощи теста Xpert TV, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.
- Вагинальные мазки, полученные пациентками, можно применять для скрининга женщин в тех случаях, когда нет других показаний к выполнению вагинального исследования.
- Тест Xpert TV не валидировался с вагинальными мазками, полученными пациентками на дому. Сбор вагинальных мазков пациентками допускается только в медицинских учреждениях, где медицинские работники могут предоставить разъяснения о процедуре сбора и мерах предосторожности.
- Результаты теста Xpert TV являются качественными. Невозможно установить каких-либо корреляций между величиной Ct и количеством клеток в инфицированной пробе.
- Не следует использовать тест Xpert TV для оценки подозреваемого сексуального насилия или для других медико-юридических случаев.

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

- Прогностическая значимость теста зависит от распространенности заболевания в той или иной популяции. Гипотетическая прогностическая значимость теста при обследовании различных популяций представлена в таблице 5.
- Мутации или полиморфизм нуклеотидов в участках связывания праймера или зонда могут повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных вариантов *Trichomonas vaginalis* и привести к получению ложноотрицательных результатов.
- Функциональные характеристики теста Xpert TV не оценивались у беременных женщин или у пациенток с гистерэктомией в анамнезе.
- Функциональные характеристики теста Xpert TV не оценивались у пациентов младше 18 лет или старше 78 лет.

15 Ожидаемые значения

Распространенность инфекции *Trichomonas vaginalis* в различных популяциях пациентов зависит от таких факторов риска, как возраст, пол, наличие и отсутствие симптомов, тип клиники и чувствительность теста, применяющегося для диагностики инфекции. При клинической оценке теста Xpert TV наблюдаемая распространенность *Trichomonas vaginalis* у женщин составила 10,3 %, а у мужчин 3,1 %.

Расчетные показатели положительной прогностической значимости (positive predictive value, PPV) и отрицательной прогностической значимости (negative predictive value, NPV) теста Xpert TV в зависимости от гипотетической доли положительных образцов для каждого типа образца даны в таблице 5. Эти расчеты сделаны с учетом общей оценочной чувствительности и специфичности для каждого типа образцов в рамках многоцентрового клинического исследования теста Xpert TV (таблица 6).

Общая чувствительность и специфичность для образцов мочи мужчин (ОМ-М) составили соответственно 97,2 % и 99,9 %. Общая чувствительность и специфичность для образцов мочи женщин (ОМ-Ж) составили соответственно 100 % и 99,7 %. Во взятых пациентками вагинальных мазках (ВП-ВМ) общая чувствительность и специфичность составили соответственно 98,5 % и 99,9 %. При анализе эндоцервикальных мазков общая чувствительность и специфичность составили соответственно 99,5 % и 99,4 %.

Таблица 5. Гипотетические показатели PPV и NPV теста Xpert TV в зависимости от типа образца

Тип образца	Доля положительных образцов (%)	PPV (%)	NPV (%)
Моча мужчин	1	91,6 %	100,0 %
	2	95,7 %	99,9 %
	5	98,3 %	99,9 %
	10	99,2 %	99,7 %
	12	99,3 %	99,6 %
	15	99,5 %	99,5 %
	20	99,6 %	99,3 %
	25	99,7 %	99,1 %

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

Таблица 5. Гипотетические показатели PPV и NPV теста Xpert TV в зависимости от типа образца (продолжение)

Тип образца	Доля положительных образцов (%)	PPV (%)	NPV (%)
Моча женщин	1	76,5 %	100,0 %
	2	86,8 %	100,0 %
	5	94,4 %	100,0 %
	10	97,3 %	100,0 %
	12	97,8 %	100,0 %
	15	98,3 %	100,0 %
	20	98,8 %	100,0 %
	25	99,1 %	100,0 %
Вагин. мазок, получ. пац.	1	88,8 %	100,0 %
	2	94,1 %	100,0 %
	5	97,6 %	99,9 %
	10	98,9 %	99,8 %
	12	99,1 %	99,8 %
	15	99,3 %	99,7 %
	20	99,5 %	99,6 %
	25	99,6 %	99,5 %
Эндоцерв.	1	61,9 %	100,0 %
	2	76,6 %	100,0 %
	5	89,4 %	100,0 %
	10	94,7 %	99,9 %
	12	95,6 %	99,9 %
	15	96,6 %	99,9 %
	20	97,6 %	99,9 %
	25	98,2 %	99,8 %

16 Функциональные характеристики

16.1 Клинические функциональные характеристики

Функциональные характеристики теста Xpert TV устанавливали в многоцентровом проспективном аналитическом исследовании путем сравнения результатов теста Xpert TV со статусом инфицирования пациента, оцененным другими методами: образцы мочи мужчин исследовали посредством посева и валидированного теста с двунаправленным секвенированием (основной метод секвенирования), а различные типы образцов женщин исследовали посредством посева и теста амплификации нуклеиновых кислот (NAAT), утвержденного FDA.

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

В исследование включали сексуально активных мужчин и женщин, которые дали согласие на участие, имели или не имели симптомов инфекции, наблюдались в следующих учреждениях (список не исчерпывающий): клиники акушерства и гинекологии, клиники лечения заболеваний, передающихся половым путем, и центры планирования семьи. Средний возраст участниц женского пола, соответствовавших критериям включения, составлял 33,5 года (18 до 78 лет). Средний возраст участников мужского пола, соответствовавших критериям включения, составлял 36,2 года (от 16 до 78 лет).

В исследовании использовали собираемые проспективно образцы мочи мужчин и женщин, эндоцервикальные мазки, а также взятые пациентками (в условиях медицинского учреждения) вагинальные мазки. Для исследования при помощи референсных методов (NAAT и посев) использовали вагинальные мазки, полученные врачом. Пробы собирали в 17 клинических центрах и исследовали в 11 центрах. Исследования референсными методами проводили в 3 центральных лабораториях.

Участник исследования считался инфицированным (положительный статус инфицирования) при положительном результате исследования одним из двух референсных методов. Участница исследования считалась неинфицированной при получении отрицательных результатов исследования при помощи обоих референсных методов.

Функциональные характеристики теста Xpert TV рассчитывали относительно статуса инфицирования для каждого из трех типов образцов женщин (эндоцервикальные мазки, взятые пациентками вагинальные мазки и моча) и для мочи мужчин.

При расхождении результата теста Xpert TV со статусом инфицирования пациента соответствующий образец исследовали валидированным двунаправленным методом секвенирования Сэнгера; результаты представлены в таблице 6.

По результатам 10017 выполненных исследований первоначально для 190 образцов получены результаты ОШИБКА (ERROR), НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) или НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) (1,90 %, 95 % ДИ 1,65–2,18). При повторном анализе для 167 из этих образцов получены действительные результаты (7 образцов повторно не исследовали). Общая частота получения действительных результатов теста составила 99,8 % (9994/10017).

Результаты теста Xpert TV сравнивали со статусом инфицирования пациента для определения чувствительности, специфичности и прогностической значимости. Чувствительность и специфичность в отношении TV в зависимости от типа образца и наличия или отсутствия симптомов представлены в таблице 6.

Таблица 6. Сравнение теста Xpert TV и статуса инфицирования пациента в зависимости от наличия симптомов

Тип пробы	Статус	Всего (n)	Чувств.	95 % ДИ	Специф.	95 % ДИ	Доля положительных образцов (%)	PPV (%)	NPV (%)
Эндоцерв.	С симпт.	685	100 % (75/75)	95,1 %-100 %	99,2 % (605/610)	98,1 %-99,6 %	10,9 %	93,8 %	100 %
	Бессимпт.	1114	99,1 % (108/109)	95,0 %-99,8 %	99,5 % (1000/1005)	98,8 %-99,8 %	9,8 %	95,6 %	99,9 %
	Всего	1799	99,5 % (183/184)	97,0 %-99,9 %	99,4 % (1605/1615)	98,9 %-99,7 %	10,2 %	94,8 %	99,9 %
	Разница	Значение P	P=1,000	-0,87 %, 2,71 %	P=0,517	-1,16 %, 0,52 %			
Вагин. мазок, получ. пац.	С симпт.	682	100 % (75/75)	95,1 %-100 %	99,8 % (606/607)	99,1 %-100 %	11,0 %	98,7 %	100 %
	Бессимпт.	1109	97,5 % (116/119)	92,9 %-99,1 %	99,9 % (989/990)	99,4 %-100 %	10,7 %	99,1 %	99,7 %
	Всего	1791	98,5 % (191/194)	95,6 %-99,5 %	99,9 % (1595/1597)	99,5 %-100 %	10,8 %	99,0 %	99,8 %
	Разница	Значение P	P=0,285	-0,30 %, 5,34 %	P=1,000	-0,44 %, 0,31 %			

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

Таблица 6. Сравнение теста Xpert TV и статуса инфицирования пациента в зависимости от наличия симптомов

Тип пробы	Статус	Всего (n)	Чувств.	95 % ДИ	Специф.	95 % ДИ	Доля положительных образцов (%)	PPV (%)	NPV (%)
ОМ-Ж	С симпт.	688	100 % (71/71)	94,9 %-100 %	99,8 % (616/617)	99,1 %-100 %	10,3 %	98,6 %	100 %
	Бессимпт.	1105	100 % (109/109)	96,6 %-100 %	99,6 % (992/996)	99,0 %-99,8 %	9,9 %	96,5 %	100 %
	Всего	1793	100 % (180/180)	97,9 %-100 %	99,7 % (1608/1613)	99,3 %-99,9 %	10,0 %	97,3 %	100 %
	Разница	Значение P	P=1,000	Н/П	P=0,655	-0,27 %, 0,74 %			
ОМ-М	С симпт.	1088	96,8 % (30/31)	83,8 %-99,4 %	100 % (1057/1057)	99,6 %-100 %	2,8 %	100 %	99,9 %
	Бессимпт.	3523	97,3 % (109/112)	92,4 %-99,1 %	99,9 % (3407/3411)	99,7 %-100 %	3,2 %	96,5 %	99,9 %
	Всего	4611	97,2 % (139/143)	93,0 %-98,9 %	99,9 % (4464/4468)	99,8 %-100 %	3,1 %	97,2 %	99,9 %
	Разница	Значение P	P=1,000	-7,5 %, 6,4 %	P=0,579	0,00 %, 0,23 %			

Эндоцерв. — эндоцервикальный мазок, ВП-ВМ — взятый пациенткой вагинальный мазок; ОМ-Ж — образец мочи женщины; ОМ-М — образец мочи мужчины

Плотность распределения значений порога цикла (Ct)

Вагинальные мазки, взятые пациентками, мазки из эндоцервикального канала и образцы мочи были взяты у 1867 женщин, и образцы мочи были взяты у 4626 мужчин в 17 центрах сбора образцов в США. Гистограмма положительных результатов теста Xpert TV 197 инфицированных *Trichomonas vaginalis* женщин и 125 инфицированных *Trichomonas vaginalis* мужчин показана на рисунке 7.

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

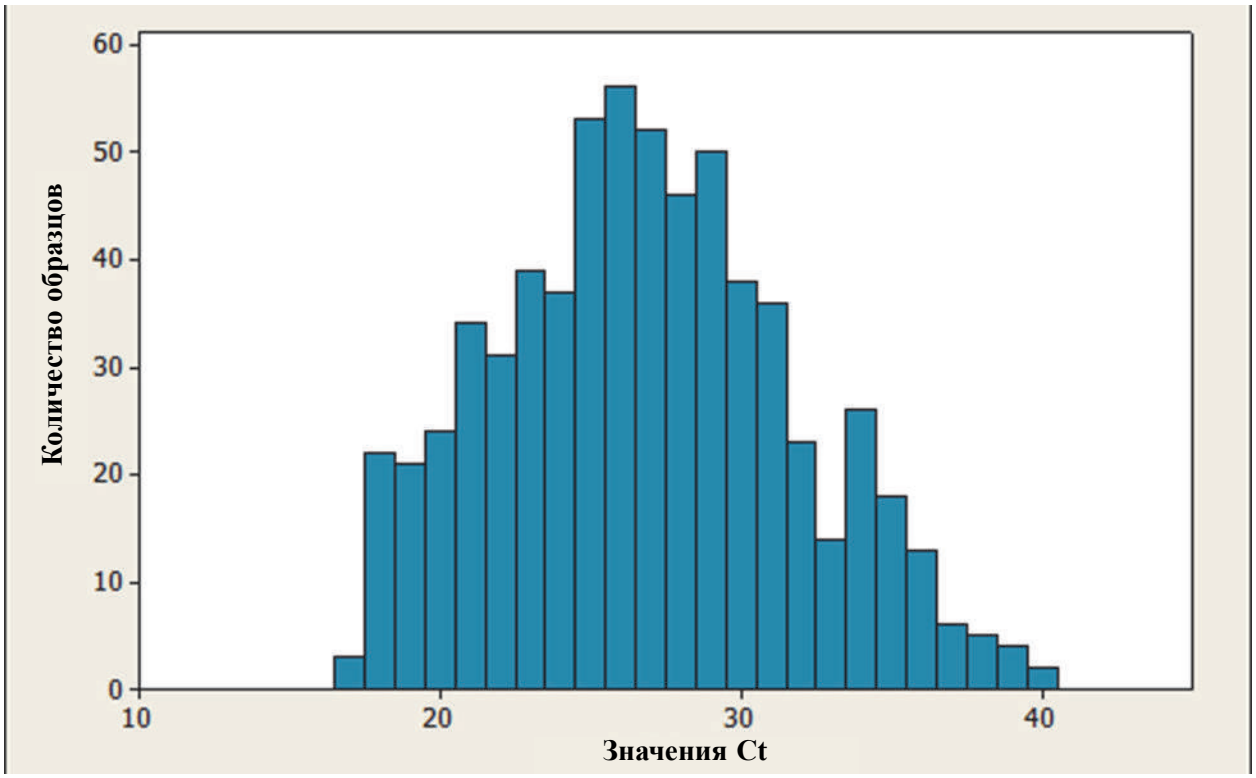


Рисунок 7. Распределение значений Ct для пациенток, положительных на TV согласно статусу инфицирования пациента

17 Аналитические функциональные характеристики

17.1 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения)

Аналитическую чувствительность или порог обнаружения (LoD) теста Xpert TV оценивали с использованием двух штаммов *Trichomonas vaginalis* — одного чувствительного к метронидазолу (*T. vaginalis* ATCC® 30001™) и одного резистентного к метронидазолу (*T. vaginalis* ATCC® 30238™). Для исследования каждый из штаммов вносили в объединенный клинический материал мочи, отрицательный на *T. vaginalis*, находящийся в реактиве Xpert производства компании Cepheid для транспортировки мочи, и объединенный клинический материал вагинальных мазков, отрицательный на *T. vaginalis*, находящийся в реактиве Xpert производства компании Cepheid для транспортировки мазков.

T. vaginalis выделяли посевом с инкубацией при 35 °C. Осмотр культур для выявления белого осадка (признака роста) выполняли каждые 24 часа в течение 3–5 дней. Осадок ресуспендировали в питательной среде и проводили визуальный подсчет при помощи световой микроскопии. Концентрация изолятов выражалась в количестве клеток на миллилитр (клеток/мл). Культуры разводили питательной средой до концентрации 1 x10^4 клеток в 1 мл и хранили при температуре -20 °C. Для использования в исследовании клетки размораживали на льду.

Порог обнаружения (LoD) устанавливали путем исследования образцов в 20 повторах при пяти концентрациях для каждого штамма и типа пробы на протяжении трех дней. Предел обнаружения для каждого штамма рассчитывали при помощи пробит-анализа. Для подтверждения заявленных значений порога обнаружения пробы с концентрацией *T. vaginalis*, соответствующей каждому расчетному показателю порога обнаружения, тестировали не менее чем в 20 повторах. Предел обнаружения определялся как наименьшее количество клеток в миллилитре, которое можно воспроизводимо отличить при помощи теста от отрицательных проб с 95 % доверительным интервалом, или как минимальная концентрация, при которой 19 из 20 повторов были положительными. Исследование проводили с двумя различными партиями реактивов Xpert TV, и в качестве заявленного порога обнаружения для каждого штамма принят наибольший результат из этих двух измерений (таблица 7). Заявленный порог обнаружения (LoD) для штаммов ATCC 30001 и ATCC 30238 *T. vaginalis* в материале вагинальных мазков — 2 клетки/мл. Заявленный порог обнаружения (LoD) для штамма ATCC 30001 *T. vaginalis* в материале мочи — 3 клетки/мл. Заявленный порог обнаружения (LoD) для штамма *T. vaginalis* ATCC 30238 в материале мочи — 2 клетки в 1 мл.

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

Таблица 7. Порог обнаружения (LoD) двух штаммов *T. vaginalis* в объединенном материале вагинальных мазков и материале мочи

Штамм *Trichomonas vaginalis* и материал	Оценочные значения LoD, полученные методом пробит-анализа (клеток/мл)		Подтвержденный LoD (клеток в 1 мл)	Верификация (положительных из 20)	Средняя величина TV Ct	Средняя величина SAC Ct	Средняя величина SPC Ct	Заявленный LoD (клеток/мл)
	Партия реактивов 1	Партия реактивов 2						
ATCC 30001 в вагинальном мазке	2,0	1,6	2,0	20/20	39,1	21,4	33,9	2
ATCC 30238 в вагинальном мазке	1,7	2,1	2,1	20/20	37,5	21,4	33,7	2
ATCC 30001 в моче	2,2	2,5	2,5	20/20	38,2	29,3	34,1	3
ATCC 30238 в моче	2,1	1,7	2,1	20/20	38,2	29,2	33,8	2

17.2 Аналитическая реактивность (инклюзивность)

Аналитическую инклюзивность теста Xpert TV изучали путем исследования 17 штаммов *T. vaginalis*, разведенных в отрицательном объединенном клиническом материале вагинальных мазков, находящемся в реактиве Xpert производства компании Cepheid для транспортировки мазков, либо в отрицательном объединенном материале мочи, находящемся в реактиве Xpert производства компании Cepheid для транспортировки мочи. Все штаммы *T. vaginalis* исследовали в трех повторах при концентрации, в 3 раза превышающей порог обнаружения (LoD) данного теста для соответствующего типа образца (6 клеток в 1 мл для вагинальных мазков и 7,5 клеток в 1 мл для мочи). Для всех штаммов получены результаты **TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)**. Результаты приведены в таблице 8. В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли. Инклюзивность для 17 исследованных штаммов *T. vaginalis* составила 100 %.

Таблица 8. Аналитическая реактивность (инклюзивность) теста Xpert TV

Номер изолята ATCC	Источник получения	Результаты для вагинального мазка	Результаты для мочи
30001	Вагинальный экссудат	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
30184	Вагинальный мазок	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
30187	Эндоцервикальный мазок	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
30188	Влагалище	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
30236	Эндоцервикальный мазок	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
30240	Объединенный материал из влагалища	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
30245	Материал из влагалища и шейки матки	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 8. Аналитическая реактивность (инклюзивность) теста Xpert TV (продолжение)

Номер изолята ATCC	Источник получения	Результаты для вагинального мазка	Результаты для мочи
30247	Влагалище	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
50138	человек	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
50139	человек	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
50141	человек	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
50143	человек	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
50147	человек	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
50167	Влагалище	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
50183	Секрет предстательной железы	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
PRA-95	Вагинальный экссудат	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
PRA-98	человек	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

17.3 Аналитическая специфичность (перекрестная реактивность и конкурентная интерференция)

Тест Xpert TV использовали для анализа панели из 124 микроорганизмов, включая бактерии, грибки и вирусы, обычно обнаруживаемые в урогенитальном тракте, а также других простейших, близких к *T. vaginalis*. Микроорганизмы исследовали в присутствии (конкурентная интерференция) клеток *T. vaginalis* штамма ATCC 30001 в концентрации 3X LoD и отсутствии (перекрестная реактивность) таких клеток. Микроорганизмы вносили в объединенный материал мочи, отрицательный на *Trichomonas vaginalis* (моча пациентов в реактиве для транспортировки мочи производства компании Cepheid), или объединенный материал вагинальных мазков, отрицательный на *Trichomonas vaginalis* (мазки в реактиве для транспортировки мазка производства компании Cepheid).

Каждый штамм бактерий или грибков тестировали при концентрации 1 x 10^6 КОЕ/мл или выше, либо 1 x 10^6 геномов в 1 мл. Штаммы вирусов исследовали при концентрации 1 x 10^5 $TCID_{50}$ в 1 мл или 10^5 геномов в 1 мл или больше. После культивирования в питательной среде количество простейших визуально подсчитывали с использованием световой микроскопии, а затем выполняли тестирование при концентрации 1 x 10^5 клеток в 1 мл или выше или 10^5 геномов в 1 мл. Все микроорганизмы изучали в трех повторах. В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли. Установлена перекрестная реактивность в отношении одного микроорганизма *Trichomonas tenax* (результат **TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)** при отсутствии TV) при концентрации 1 x 10^5 клеток в 1 мл в пробах мочи и материала вагинальных мазков. *Trichomonas tenax* использовали в повторных анализах при других различных концентрациях до получения результата **TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)** (в концентрации 1 x 10^2 клеток/мл). Этот вопрос рассматривается в разделе 14 «Ограничения». В присутствии остальных 123 микроорганизмов, все положительные на TV пробы определялись как положительные и отрицательные на TV пробы определялись как отрицательные, что свидетельствует об отсутствии интерференции или перекрестной реактивности в тесте Xpert TV для этих микроорганизмов. Результаты представлены в таблице 9 и таблице 10 соответственно для материала мочи и вагинальных мазков.

Таблица 9. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции в тесте Xpert TV при исследовании материала мочи

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[a]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Achromobacter xerosis	8 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 9. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции в тесте Xpert TV при исследовании материала мочи (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[а]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Acinetobacter calcoaceticus	3×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Acinetobacter lwoffii	6×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Actinomyces israelii[б]	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Actinomyces pyogenes	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Aerococcus viridans	5×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Aeromonas hydrophila	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Alcaligenes faecalis	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Atopobium vaginae[б]	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Bacillus subtilis	6×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Bacteroides fragilis[б]	5×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Bacteroides ureolyticus[б]	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Bifidobacterium adolescentis[б]	6×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Bifidobacterium brevi (breve)[б]	9×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Blastocystis hominis[в]	1×10^{5г}	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Branhamella catarrhalis	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Brevibacterium linens	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Campylobacter jejuni	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Candida albicans[д]	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Candida glabrata[д]	4×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Candida parapsilosi[д]	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Candida tropicalis[д]	6×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Chlamydia trachomatis	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 9. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции в тесте Xpert TV при исследовании материала мочи (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[а]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Chromobacterium violaceum	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Citrobacter freundii	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Clostridium difficile[б]	4×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Clostridium perfringens[б]	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Corynebacterium genitalium	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Corynebacterium xerosis	3×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Cryptococcus neoformans[д]	6×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Cryptosporidium parvum[е]	1×10^{5г}	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Цитомегаловирус[е]	5×10^5	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Deinococcus radiodurans	5×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Derxia gummosa	1×10^{6г}	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Eikenella corrodens	5×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Entamoeba histolytica[е]	1×10^{5г}	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Enterobacter aerogenes	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Enterobacter cloacae	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Enterococcus avium	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Enterococcus faecalis	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Enterococcus faecium	4×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Erysipelothrix rhusiopathiae	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Escherichia coli	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Flavobacterium meningosepticum	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Fusobacterium nucleatum[б]	4×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 9. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции в тесте Xpert TV при исследовании материала мочи (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[a]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Gardnerella vaginalis	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Gemella haemolysans	6×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Giardia intestinalis[в]	1×10^{5г}	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Haemophilus ducreyi	1×10^{6г}	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Haemophilus influenzae	3×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Вирус простого герпеса I типа[e]	1×10^5	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Вирус простого герпеса II типа[e]	1×10^5	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
ВИЧ-1[e]	2×10^5	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Вирус папилломы человека типа 16[e]	6×10^5	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Kingella dentrificans	3×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Kingella kingae	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Klebsiella oxytoca	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Klebsiella pneumoniae	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus acidophilus	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus brevis	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus crispatus	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus jensonii	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus lactis	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus vaginalis	6×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Legionella pneumophila	5×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Leuconostoc paramensenteroides	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Listeria monocytogenes	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 9. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции в тесте Xpert TV при исследовании материала мочи (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[a]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Micrococcus luteus	3×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Mobiluncus curtisii[б]	3×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Moraxella lacunata	6×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Moraxella osloensis	5×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Morganella morganii	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Mycobacterium smegmatis	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Mycoplasma genitalium	1×10^{6г}	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Mycoplasma hominis	1×10^{6г}	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria cinerea	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria dentrificans	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria elongata	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria flava	9×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria flavescens	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria gonorrhoeae	6×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria lactamica	3×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria mucosa	9×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria perflava	3×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria polysaccharea	4×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria sicca	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria subflava	9×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Pantoea agglomerans	4×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Paracoccus denitrificans	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 9. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции в тесте Xpert TV при исследовании материала мочи (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[a]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Pentatrichomonis hominis[в]	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Peptostreptococcus anaerobius[б]	4×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Peptostreptococcus productus[б]	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Plesiomonas shigelloides	4×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Prevotella bivia[б]	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Propionibacterium acnes[b]	3×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Proteus mirabilis	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Proteus vulgaris	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Providencia stuartii	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Pseudomonas aeruginosa	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Pseudomonas fluorescens	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Pseudomonas putida	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Rahnella aquatilis	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Rhodospirillum rubrum	1×10^{6г}	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Saccharomyces cerevisiae[д]	6×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Salmonella minnesota	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Salmonella typhimurium	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Serratia marcescens	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Staphylococcus aureus	9×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Staphylococcus epidermidis	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Staphylococcus saprophyticus	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus agalactiae	1×10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 9. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции в тесте Xpert TV при исследовании материала мочи (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[а]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Streptococcus bovis	8 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus mitis	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus mutans	2 x 10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus pneumoniae	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus pyogenes	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus salivarius	9 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus sanguis	5 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptomyces griseinus	6 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Trichomonas tenax[в]	1 x 10^5	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Trichomonas tenax[в]	1 x 10^3	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Trichomonas tenax[в]	1 x 10^2	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Ureaplasma parvum	1 x $10^{6г}$	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Ureaplasma urealyticum	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Vibrio parahaemolyticus	9 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Yersinia enterocolitica	8 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

а. Использованы концентрации ≥10^6 КОЕ/мл бактерий и грибов, ≥10^6 геномов в 1 мл для дрожжей, ≥10^5 $TCID_{50}$/мл или ≥10^5 геномов в 1 мл для вирусов и ≥10^5 клеток в 1 мл для простейших.

б. Анаэробный микроорганизм

в. Простейшее

г. Изучались геномные эквиваленты (ДНК)

д. Грибковый микроорганизм

е. Вирус

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

Таблица 10. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции для теста Xpert TV при исследовании материала вагинальных мазков

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[а]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Achromobacter xerosis	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Acinetobacter calcoaceticus	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Acinetobacter lwoffii	6 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Actinomyces israelii[б]	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Actinomyces pyogenes	8 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Aerococcus viridans	5 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Aeromonas hydrophila	5 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Alcaligenes faecalis	5 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Atopobium vaginae[б]	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Bacillus subtilis	6 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Bacteroides fragilis[б]	5 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Bacteroides ureolyticus[б]	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Bifidobacterium adolescentis[б]	6 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Bifidobacterium brevi (breve)[б]	9 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Blastocystis hominis[в]	1 x $10^{5г}$	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Branhamella catarrhalis	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Brevibacterium linens	8 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Campylobacter jejuni	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Candida albicans[д]	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Candida glabrata[д]	4 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Candida parapsilosi[д]	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Candida tropicalis[д]	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 10. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции для теста Xpert TV при исследовании материала вагинальных мазков (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[а]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Chlamydia trachomatis	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Chromobacterium violaceum	7 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Citrobacter freundii	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Clostridium difficile[б]	4 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Clostridium perfringens[б]	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Corynebacterium genitalium	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Corynebacterium xerosis	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Cryptococcus neoformans[д]	5 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Cryptosporidium parvum[в]	1 x $10^{5г}$	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Цитомегаловирус[е]	5 x 10^5	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Deinococcus radiodurans	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Derxia gummosa	1 x $10^{6г}$	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Eikenella corrodens	8 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Entamoeba histolytica[в]	1 x $10^{5г}$	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Enterobacter aerogenes	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Enterobacter cloacae	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Enterococcus avium	7 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Enterococcus faecalis	7 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Enterococcus faecium	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Erysipelothrix rhusiopathiae	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Escherichia coli	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Flavobacterium meningosepticum	5 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 10. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции для теста Xpert TV при исследовании материала вагинальных мазков (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[а]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Fusobacterium nucleatum[б]	4 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Gardnerella vaginalis	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Gemella haemolysans	9 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Giardia intestinalis[е]	1 x $10^{5г}$	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Haemophilus ducreyi	1 x $10^{6г}$	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Haemophilus influenzae	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Вирус простого герпеса I типа[е]	1 x 10^5	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Вирус простого герпеса II типа[е]	1 x 10^5	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
ВИЧ-1[е]	2 x 10^5	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Вирус папилломы человека типа 16[е]	6 x 10^5	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Kingella dentrificans	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Kingella kingae	7 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Klebsiella oxytoca	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Klebsiella pneumoniae	7 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus acidophilus	9 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus brevis	7 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus crispatus	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus jensonii	9 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus lactis	1 x 10^7	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Lactobacillus vaginalis	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Legionella pneumophila	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Leuconostoc paramensenteroides	9 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 10. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции для теста Xpert TV при исследовании материала вагинальных мазков (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[а]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Listeria monocytogenes	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Micrococcus luteus	3×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Mobiluncus curtisii[б]	3×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Moraxella lacunata	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Moraxella osloensis	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Morganella morganii	2×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Mycobacterium smegmatis	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Mycoplasma genitalium	1×10^{6г}	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Mycoplasma hominis	1×10^{6г}	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria cinerea	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria dentrificans	7×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria elongata	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria flava	9×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria flavescens	8×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria gonorrhoeae	6×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria lactamica	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria mucosa	9×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria perflava	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria polysaccharea	4×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria sicca	1×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Neisseria subflava	9×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Pantoea agglomerans	4×10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 10. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции для теста Xpert TV при исследовании материала вагинальных мазков (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[а]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Paracoccus denitrificans	6 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Pentatrichomonis hominis[е]	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Peptostreptococcus anaerobius[б]	4 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Peptostreptococcus productus[б]	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Plesiomonas shigelloides	4 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Prevotella bivia[б]	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Propionibacterium acnes[b]	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Proteus mirabilis	4 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Proteus vulgaris	7 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Providencia stuartii	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Pseudomonas aeruginosa	4x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Pseudomonas fluorescens	5 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Pseudomonas putida	4 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Rahnella aquatilis	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Rhodospirillum rubrum	1 x $10^{6г}$	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Saccharomyces cerevisiae[д]	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Salmonella minnesota	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Salmonella typhimurium	5 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Serratia marcescens	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Staphylococcus aureus	9 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Staphylococcus epidermidis	5 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Staphylococcus saprophyticus	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

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

Таблица 10. Определение аналитической специфичности/конкурентной интерференции для теста Xpert TV при исследовании материала вагинальных мазков (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе[а]	Результат теста Xpert TV	
		Перекрестная реактивность (- *T. vaginalis*)	Конкурентная интерференция (+ *T. vaginalis*)
Streptococcus agalactiae	6 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus bovis	4 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus mitis	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus mutans	5 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus pneumoniae	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus pyogenes	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus salivarius	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptococcus sanguis	2 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Streptomyces griseinus	4 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Trichomonas tenax[в]	1 x 10^5	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Trichomonas tenax[в]	1 x 10^3	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Trichomonas tenax[в]	1 x 10^2	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Ureaplasma parvum	1 x $10^{6г}$	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Ureaplasma urealyticum	1 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Vibrio parahaemolyticus	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)
Yersinia enterocolitica	3 x 10^6	TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)	TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)

а. Использованы концентрации ≥10^6 КОЕ/мл бактерий и грибов, ≥10^6 геномов в 1 мл для дрожжей, ≥10^5 $TCID_{50}$/мл или ≥10^5 геномов в 1 мл для вирусов и ≥10^5 клеток в 1 мл для простейших.
б. Анаэробный микроорганизм
в. Простейшее
г. Изучались геномные эквиваленты (ДНК)
д. Грибковый микроорганизм
е. Вирус

Три дополнительных микроорганизма, *Dientamoeba fragilis, Agrobacterium radiobacter* и *Erwinia herbicola* не были доступны для прямого тестирования. Выполнен анализ *in silico* в поисковой системе Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) для сравнения последовательностей праймеров и зондов теста Xpert TV со всеми известными последовательностями, имеющимися в базе данных GenBank в отношении этих трех микроорганизмов. Изучены имеющиеся данные по последовательностям *D. fragilis*, и обнаружено не более 7 % гомологии с последовательностями праймеров и зондов Xpert

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

TV. Изучены имеющиеся данные по аминокислотным последовательностям *A. radiobacter*, и обнаружено не более 38 % гомологии с последовательностями праймеров и зондов Xpert TV. Изучены имеющиеся данные по последовательностям *E. herbicola*, и обнаружено 10 % гомологии с последовательностями праймеров и зондов Xpert TV. Результаты приведены в таблице 11.

Таблица 11. Определение аналитической специфичности теста Xpert TV *in silico*

Штамм	Учетный номер	% гомологии
Dientamoeba fragilis	KC967121.1	7 %
Agrobacterium radiobacter	CP000629.1	38 %
Erwinia herbicola	NG_035384.1	10 %

17.4 Изучение субстанций, препятствующих проведению анализа

Функциональные характеристики теста Xpert TV изучали в присутствии эндогенных и экзогенных субстанций, которые потенциально способны препятствовать проведению анализа и могут обнаруживаться в урогенитальном тракте.

Все субстанции исследовали в отсутствие и в присутствии *T. vaginalis* (штамм ATCC 30001) при концентрации 3 порогов обнаружения с целью установить возможное влияние на результаты теста Xpert TV. Каждую из субстанций по отдельности разводили в объединенном материале мочи, отрицательном на *Trichomonas vaginalis* (моча пациентов в реактиве для транспортировки мочи производства компании Cepheid) или в объединенном материале вагинальных мазков, отрицательном на *Trichomonas vaginalis* (мазки в реактиве для транспортировки мазка производства компании Cepheid). В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли.

Каждую из субстанций исследовали в восьми повторах для каждого набора проб (отрицательных и положительных на *T. vaginalis* в клиническом материале). Исследованные субстанции, их концентрации и материал, в котором разводили эти субстанции, указаны в таблицах 12 и 13. При добавлении одной из субстанций — крови в количестве >60 % по объему, наблюдалась интерференция: при исследовании проб вагинальных мазков в присутствии TV был получен результат **TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)**. Кровь исследована повторно при других более низких концентрациях до получения результата **TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)** (50 % по объему). В присутствии остальных условий и субстанций все положительные на TV пробы определялись как положительные и отрицательные на TV пробы определялись как отрицательные, что свидетельствует об отсутствии интерференции, приводящей к получению ложноотрицательных или ложноположительных результатов теста Xpert TV под влиянием этих субстанций.

Таблица 12. Субстанции, вероятно препятствующие проведению анализа: образцы мочи

Класс/субстанция	Активный ингредиент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Кровь	Кровь	0,3 % по объему, 1 % по объему
Семенная жидкость	Семенная жидкость	5,0 % по объему
Слизь	Муцин	0,8 % вес/объем
Анальгетики и антибиотики	Ацетилсалициловая кислота 500 мг	40 мг/мл
	Ацетаминофен	3,2 мг/мл
	Азитромицин	1,8 мг/мл
	Доксициклин	3,6 мг/мл
Дезодоранты и порошки безрецептурного отпуска	ПЭГ-20; ПЭГ-32; ПЭГ-20 стеарат	0,25 % вес/объем
	Ноноксинол-9	0,25 % вес/объем
Альбумин	БСА	10 мг/мл

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

Таблица 12. Субстанции, вероятно препятствующие проведению анализа: образцы мочи (продолжение)

Класс/субстанция	Активный ингредиент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Глюкоза	Глюкоза	10 мг/мл
Билирубин	Билирубин	1 мг/мл
Кислая моча (pH 4,0)	Моча + N-ацетил-L-цистеин	pH 4,0
Щелочная моча (pH 9,0)	Моча + цитрат аммония	pH 9,0
Лейкоциты	Лейкоциты	10^5 клеток в 1 мл
Интравагинальные гормоны	Прогестерон; эстрадиол	7 мг/мл прогестерона + 0,07 мг/мл бета-эстрадиола

Таблица 13. Субстанции, способные препятствовать проведению анализа: мазки

Класс/субстанция	Активный ингредиент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Кровь[a]	Кровь	10 %, 50 %, 60 % по объему
Семенная жидкость	Семенная жидкость	5,0 % по объему
Слизь	Муцин	0,8 % вес/объем
Безрецептурные препараты для интравагинального применения; контрацептивы; средства для обработки влагалища	Бензокаин 5 % Резорцин 2 %	0,25 % вес/объем
	Клотримазол 2 %	0,25 % вес/объем
	Миконазола нитрат 2 %	0,25 % вес/объем
	Тиоконазол	0,25 % вес/объем
	Ацикловир 5 % по весу	0,25 % вес/объем
	Глицерин, пропиленгликоль	0,25 % вес/объем
	Глицерин; карбомер	0,12 % вес/объем
	Глицерин, гидроксиэтилцеллюлоза	0,25 % вес/объем
	Гидрастис 3X, Гомеопатическая фармакопея США; креозот 12X Гомеопатическая фармакопея США	0,25 % вес/объем
	Повидон-йод 10 %	0,25 % по объему
	Ноноксинол-9 12,5 %	0,25 % вес/объем
Крем противогеморроидальный	Глицерин 14 %; Прамоксина гидрохлорид 1 %	0,25 % вес/объем
Лейкоциты	Лейкоциты	10^5 клеток в 1 мл
Интравагинальные гормоны	Прогестерон; эстрадиол	7 мг/мл прогестерона + 0,07 мг/мл бета-эстрадиола

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

a. При добавлении субстанций в объединенный материал мазков, положительный на T. vaginalis, наблюдалась интерференция в присутствии крови в количестве 60 % по объему. Не обнаруживалось интерференции в образцах, содержащих кровь в количестве 50 % по объему. Этот вопрос рассмотрен в разделе 14 «Ограничения».

17.5 Исследование контаминации продуктами предыдущей реакции

Исследование проведено с целью показать, что применение одноразовых независимых картриджей GeneXpert позволяет предотвратить контаминацию отрицательных проб продуктами предыдущей реакции с высокоположительными пробами в том же модуле GeneXpert. Тестировали отрицательную пробу (вагинальные мазки, отрицательные на *T. vaginalis*, в реактиве для транспортировки мазков Xpert компании Cepheid), затем выполняли 20 исследований высокоположительной пробы (штамм *T. vaginalis* ATCC 30001, разведенный в материале для вагинальных мазков до концентрации 10^6 клеток в 1 мл) при чередовании с исследованием отрицательной пробы в двух отдельных модулях GeneXpert. Всего в каждом модуле исследовано 40 высокоположительных проб и 42 отрицательные пробы. При данной схеме тестирования всего выполнено 82 цикла (40 положительных и 42 отрицательных проб). Не наблюдалось признаков контаминации продуктами предыдущей реакции. Для всех 40 положительных проб получены правильные результаты **TV ОБНАРУЖЕН (TV DETECTED)** и для всех 42 отрицательных проб получены правильные результаты **TV НЕ ОБНАРУЖЕН (TV NOT DETECTED)**.

18 Воспроизводимость

Воспроизводимость теста Xpert TV в пределах центра изучали в трех центрах (два независимых и один внутренний). В центре 1 использовали прибор Infinity-80. В центрах 2 и 3 использовали приборы GeneXpert Dx. Для получения образцов *Trichomonas vaginalis* (ATCC® 30001™) вносили в объединенный материал мочи, отрицательный на *Trichomonas vaginalis* (моча пациентов в реактиве для транспортировки мочи производства компании Cepheid) или отрицательный материал вагинальных мазков (мазки, собранные в реактив для транспортировки мазков производства компании Cepheid). Были приготовлены образцы со следующими уровнями концентраций — высокоотрицательный (ниже порога обнаружения, LoD), LoD (~1X LoD), умеренно положительный (~3X LoD) и отрицательный (клинический материал, отрицательный на *Trichomonas vaginalis*). По два разных оператора в трех центрах исследовали панель из 8 образцов (4 в материале мочи и 4 в материале вагинальных мазков) дважды в день в течение 12 разных дней (8 образцов x 2 повтора x 12 дней x 2 оператора x 3 центра = всего 1 152 наблюдений). В каждом из 3 центров использовали 3 партии картриджей теста Xpert TV — каждую партию в течение 4 дней исследования. В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли. Исследование при помощи Xpert TV выполняли согласно процедуре проведения теста Xpert TV. Показатели совпадения полученных результатов с ожидаемыми результатами для каждого центра представлены в таблице 14.

Таблица 14. Обзор результатов по воспроизводимости

Проба[a]	Центр 1 Infinity-80			Центр 2 GeneXpert Dx			Центр 3 GeneXpert Dx			Общее совпадение на пробу
	Оператор 1	Оператор 2	Иссл. центр	Оператор 1	Оператор 2	Иссл. центр	Оператор 1	Оператор 2	Иссл. центр	
Мазок, женщ./ отриц	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Мазок, женщ./ умереннополож. (~3X LoD; ~6 клеток в 1 мл	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Мазок, женщ./ LoD (~1X LoD; ~2 клетки в 1 мл)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	87,5 % (21/24)	95,8 % (23/24)	91,7 % (44/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	95,8 % (138/144)
Мазок, женщ. — высокоотрицат. (ниже LoD <2 клетки в 1 мл)	87,5 % (21/24)	75,0 % (18/24)	81,3 % (39/48)	66,7 % (16/24)	79,2 % (19/24)	72,9 % (35/48)	79,2 % (19/24)	70,8 % (17/24)	75,0 % (36/48)	76,4 % (110/144)
ОМ-отриц.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)

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

Таблица 14. Обзор результатов по воспроизводимости (продолжение)

Проба[а]	Центр 1 Infinity-80			Центр 2 GeneXpert Dx			Центр 3 GeneXpert Dx			Общее совпадение на пробу
	Опера-тор 1	Опера-тор 2	Иссл. центр	Опера-тор 1	Опера-тор 2	Иссл. центр	Опера-тор 1	Опера-тор 2	Иссл. центр	
ОМ-умереннополож. (~3X LoD; ~9 клеток в 1 мл)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
ОМ-LoD (~1X LoD; ~3 клетки в 1 мл)	75,0 % (18/24)	91,7 % (22/24)	83,3 % (40/48)	83,3 % (20/24)	91,3 % (21/23)[б]	87,2 % (41/47)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	88,8 % (127/143)
ОМ-Высокоотрицат. (ниже LoD; < 3 клетки в 1 мл)	75,0 % (18/24)	75,0 % (18/24)	75,0 % (36/48)	70,8 % (17/24)	54,2 % (13/24)	62,5 % (30/48)	75,0 % (18/24)	75,0 % (18/24)	75,0 % (36/48)	70,8 % (102/144)

а. Мазок, женщ. = материал мазков, полученный у женщин; М = материал мочи.
б. Результат для одной пробы оказался неопределенным при первом и повторном анализе.

Воспроизводимость теста Xpert TV также оценивали по флуоресцентному сигналу, выраженному в Ct, для каждой обнаруживаемой цели. Средние значения, а также стандартные отклонения (СО) и коэффициенты вариации (КВ) между центрами, партиями, днями и операторами, а также остаточная вариабельность для каждого компонента панели представлены в таблице 15.

Таблица 15. Сводные данные по воспроизводимости

Проба[а]	Канал теста (Аналит)	N[б]	Среднее Ct	Между центрами		Между партиями		Между днями		Между операторами		Остаточная		Всего	
				СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]
Мазок, женщ./ отриц	SPC	144	33,7	0,0	0,0	0,1	23,2	0,1	8,9	0,0	0,0	0,4	67,9	0,4	1,2
Мазок, женщ./ умереннополож. (~3X LoD; ~6 клеток в 1 мл	TV	144	35,4	0,1	7,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	12,5	0,8	79,7	0,8	2,3
Мазок, женщ./ LoD (~1X LoD; ~ 2 клетки в 1 мл)	TV	138	38,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	28,0	0,0	0,0	1,2	72,0	1,3	3,5
Мазок, женщ. — высокоотрицат. (ниже LoD; < 2 клетки в 1 мл)	TV	110	39,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	17,6	0,0	0,0	1,7	82,4	1,8	4,5
ОМ-отриц.	SPC	144	33,9	0,1	8,6	0,0	0,0	0,1	9,0	0,1	18,5	0,4	63,9	0,4	1,2
ОМ-умереннополож. (~3X LoD; ~9 клеток в 1 мл)	TV	144	35,5	0,2	22,3	0,1	9,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	67,9	0,7	1,9
ОМ-LoD (~1X LoD; ~3 клетки в 1 мл)	TV	127	39,3	0,0	0,0	0,4	24,4	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	75,6	1,3	3,4
ОМ-Высокоотрицат. (ниже LoD; < 3 клетки в 1 мл)	TV	102	39,0	0,0	0,0	0,3	14,4	0,7	29,5	0,3	11,6	1,0	44,6	1,3	3,3

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

а. Мазок, женщ. = материал мазков, полученный у женщин; ОМ = материал мочи.
б. Результаты с ненулевым значением Ct из 144 результатов.
в. (%) представляет собой влияние компонента дисперсии на общий КВ.

19 Прецизионность системы

Внутреннее исследование компании по оценке прецизионности проводилось для сравнения функциональных характеристик систем GeneXpert Dx System и GeneXpert Infinity System. Для получения образцов *Trichomonas vaginalis* (ATCC® 30001™) вносили в отрицательный материал мочи (моча пациентов в реактиве для транспортировки мочи производства компании Cepheid) или отрицательный материал вагинальных мазков (мазки в реактиве для транспортировки мазка производства компании Cepheid). Были приготовлены образцы со следующими уровнями концентраций — высокоотрицательный (ниже порога обнаружения, LoD), LoD (~1X LoD), умеренно положительный (~3X LoD) и отрицательный (клинический материал, отрицательный на *Trichomonas vaginalis*). Панель, состоящую из 8 образцов (4 в материале мочи и 4 в материале вагинальных мазков) исследовали в течение 12 разных дней два оператора. Каждый оператор выполнял по четыре цикла в день для каждого образца в панели на каждой из трех систем (8 образцов x 4 раза в день x 12 дней x 2 оператора x 3 системы = всего 2 304 наблюдений). Использовали 3 партии картриджей теста Xpert TV — каждую партию в течение 4 дней исследования. В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли. Исследование при помощи Xpert TV выполняли согласно процедуре проведения теста Xpert TV. Показатели совпадения полученных результатов с ожидаемыми результатами для каждого прибора представлены в таблице 16.

Таблица 16. Обобщенные результаты оценки прецизионности

Проба[а]	GeneXpert Dx			Infinity-48			Infinity-80			Общий % совпадений на пробу
	Операт. 1	Операт. 2	Прибор	Операт. 1	Операт. 2	Прибор	Операт. 1	Операт. 2	Прибор	
Мазок, женщ./ отриц	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	97,9 % (47/48)	100 % (48/48)	99,0 % (95/96)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	99,7 % (287/288)
Мазок, женщ./ умеренноположж. (~3X LoD; ~6 клеток в 1 мл)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (288/288)
Мазок, женщ./ LoD (~1X LoD; ~ 2 клетки в 1 мл)	93,8 % (45/48)	87,5 % (42/48)	90,6 % (87/96)	93,8 % (45/48)	89,6 % (43/48)	91,7 % (88/96)	95,8 % (46/48)	89,6 % (43/48)	92,7 % (89/96)	91,7 % (264/288)
Мазок, женщ. — высокоотрицат. (ниже LoD; < 2 клетки в 1 мл)	74,5 % (35/47)	75,0 % (36/48)	74,7 % (71/95)	77,1 % (37/48)	75,0 % (36/48)	76,0 % (73/96)	83,3 % (40/48)	68,8 % (33/48)	76,0 % (73/96)	75,6 % (217/287)[б]
ОМ-отриц.	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % (47/47)	100 % (95/95)	100 % (287/287)[б]
ОМ-умеренноположж. (~3X LoD; ~9 клеток в 1 мл)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (288/288)
ОМ-LoD (~1X LoD; ~3 клетки в 1 мл)	93,8 % (45/48)	93,8 % (45/48)	93,8 % (90/96)	95,8 % (46/48)	89,6 % (43/48)	92,7 % (89/96)	95,8 % (46/48)	95,8 % (46/48)	95,8 % (92/96)	94,1 % (271/288)

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

Таблица 16. Обобщенные результаты оценки прецизионности (продолжение)

Проба[а]	GeneXpert Dx			Infinity-48			Infinity-80			Общий % совпадений на пробу
	Операт. 1	Операт. 2	Прибор	Операт. 1	Операт. 2	Прибор	Операт. 1	Операт. 2	Прибор	
ОМ-Высокоотрицат. (ниже LoD; < 3 клетки в 1 мл)	72,9 % (35/48)	77,1 % (37/48)	75,0 % (72/96)	70,8 % (34/48)	79,2 % (38/48)	75,0 % (72/96)	81,3 % (39/48)	85,4 % (41/48)	83,3 % (80/96)	77,8 % (224/288)

а. Мазок, женщ. = материал мазков, полученный у женщин; М = материал мочи.

б. Результаты для одного низкоположительного образца мазка женщин и одного отрицательного образца мочи мужчин были неопределенными. Образцы повторно не исследованы.

Прецизионность теста Xpert TV также оценивали по флуоресцентному сигналу, выраженному в Ct, для каждой обнаруживаемой цели. Средние значения, стандартные отклонения (СО) и коэффициенты вариации (КВ) между приборами, партиями, днями и операторами, а также остаточная вариабельность для каждого компонента панели представлены в таблице 17.

Таблица 17. Сводные данные по прецизионности

Проба[а]	Канал теста (Аналит)	N[б]	Среднее Ct	Между приборами		Между партиями		Между днями		Между операторами		Остаточная		Всего	
				СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]
Мазок, женщ./ отриц	SPC	288	31,9	0,0	0,0	0,3	53,5	0,0	0,0	0,1	1,9	0,2	44,6	0,4	1,1
Мазок, женщ./ умеренно-полож (~3X LoD; ~6 клеток в 1 мл	TV	288	35,2	0,0	0,0	0,3	22,4	0,0	0,0	0,1	4,5	0,4	73,1	0,5	1,5
Мазок, женщ./LoD (~1X LoD; ~2 клетки в 1 мл)	TV	264	39,0	0,2	3,3	0,1	0,4	0,2	1,3	0,0	0,0	1,3	95,0	1,3	3,4
Мазок, женщ. — высоко-отриц (ниже LoD; < 2 клетки в 1 мл)	TV	217	39,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	1,6	1,3	98,4	1,3	3,2
ОМ-отриц.	SPC	287	32,4	0,0	0,0	0,3	47,2	0,1	2,9	0,0	0,0	0,3	49,9	0,4	1,2
ОМ-умеренно-полож (~3X LoD; ~9 клеток в 1 мл)	TV	288	35,4	0,0	0,0	0,4	30,4	0,0	0,0	0,2	11,3	0,5	58,3	0,6	1,8
ОМ-LoD (~1X LoD; ~3 клетки в 1 мл)	TV	271	38,2	0,0	0,0	0,5	13,6	0,6	16,2	0,3	3,6	1,2	66,5	1,4	3,7

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

Таблица 17. Сводные данные по прецизионности (продолжение)

Проба[а]	Канал теста (Аналит)	N[б]	Среднее Ct	Между приборами		Между партиями		Между днями		Между операторами		Остаточная		Всего	
				СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]	СО	КВ (%)[в]
ОМ-высоко-отриц (ниже LoD; < 3 клетки в 1 мл)	TV	224	38,9	0,0	0,0	0,3	5,4	0,0	0,0	0,3	4,2	1,2	90,3	1,3	3,3

а. Мазок, женщ. = материал мазков, полученный у женщин; ОМ = материал мочи.
б. Результаты с ненулевым значением Ct из 288 результатов.
в. (%) представляет собой влияние компонента дисперсии на общий КВ.

20 Справочная литература

1. Ginocchio, CC, Chapin K, Smith JS, et al. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* and Coinfection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in the United States as Determined by the Aptima *Trichomonas vaginalis* Nucleic Acid Amplification Assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012; 50(8):2601–2608.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC fact sheet: trichomoniasis. 2010. http://www.cdc.gov/std/trichomonas/STDFact-Trichomoniasis.htm
3. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2010. MMWR 2010;59 (RR-12):1–110.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). http://www.cdc.gov/biosafety/publications/
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline*. Document M29 (refer to latest edition).
6. Chartier Y, et al. Safe management of wastes from health care activities. Bulletin of the World Health Organization (refer to latest edition).
7. REGULATION (EO) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing. List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/EC (amending Regulations (EO) No 1907/2007)
8. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R, pt. 1910, subpt. Z).

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

21 Расположение штаб-квартир корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Соединенные Штаты Америки

Телефон: + 1 408 541 4191

Факс: + 1 408 541 4192

www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция

Телефон: + 33 563 825 300

Факс: + 33 563 825 301

www.cepheidinternational.com

22 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

Контактная информация

Соединенные Штаты Америки

Телефон: + 1 888 838 3222

Адрес электронной почты:
techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319

Адрес электронной почты:
support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической подержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

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

23 Условные обозначения

Символ	Значение
REF	Каталожный номер
IVD	Медицинское устройство для диагностики *in vitro*
CE	Марка CE – Европейское соответствие
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе
2	Не использовать повторно
LOT	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно
	Производитель
CC	Страна-изготовитель
Σ	Содержимого достаточно для проведения <n> анализов
CONTROL	Контроль
	Срок годности
°C	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Предостережение

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA (США)
Тел.: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

EC REP
Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция
Тел.: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301

CE IVD

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

GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® Xpress Стрептококк A

REF **XPRSTREPA-CE-10**

Cepheid®

Медицинское устройство для диагностики in vitro

CE IVD

301-6569, Ред. D Июнь 2020

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

Заявления о товарных знаках, патентах и авторских правах

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert®, Xpert® и Xpertise™ являются товарными знаками Cepheid.
ESwab™ является торговой маркой Copan Diagnostics, Inc.
Windows® является товарным знаком корпорации Microsoft.

ПОКУПКА ЭТОГО ПРОДУКТА ПЕРЕДАЕТ ПОКУПАТЕЛЮ НЕПЕРЕДАВАЕМОЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЕГО В СООТВЕТСТВИИ С ЭТОЙ ВКЛАДКОЙ В КОМПЛЕКТ. НИКАКИЕ ДРУГИЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ ПРЯМО, ПОДРАЗУМЕВАЕМО ИЛИ ЭСТОППЕЛЕМ. КРОМЕ ТОГО, ПРИ ПОКУПКЕ ЭТОГО ПРОДУКТА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЕТСЯ НИКАКИХ ПРАВ НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

Copyright © Cepheid 2020. Все права защищены.

Cepheid
904 Карибиан Драйв
Саннивейл, КА 94089
США
Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192

EC REP
Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция
Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301

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

Xpert® Xpress Стрептококк A

Только для диагностики in vitro.

1 Собственное имя

Xpert Xpress Стрептококк A

2 Общее или обычное имя

Анализ Xpert Xpress Strep A

3 Использование по назначению

Анализ Xpert Xpress Strep A, выполняемый на приборных системах GeneXpert®, представляет собой качественный диагностический тест in vitro для обнаружения Streptococcus pyogenes (β-гемолитический стрептококк группы A, стрептококк A) в образцах мазков из зева у пациентов с признаками и симптомами фарингит.

Анализ Xpert Xpress Strep A использует автоматизированную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени для обнаружения ДНК Streptococcus pyogenes.

4 Резюме и объяснение

Стрептококки группы A представляют собой грамположительные бета-гемолитические бактериальные патогены, которые обычно вызывают инфекции в горле (фарингит или «стрептококковый фарингит») и на коже (целлюлит и импетиго), но могут вызывать широкий спектр других инфекций (например, сепсис). пневмония, менингит). Если не лечить, легкие инфекции могут привести к более серьезным инфекциям. Наиболее тяжелыми, но наименее распространенными формами инвазивной стрептококковой инфекции группы A являются некротизирующий фасциит и синдром стрептококкового токсического шока (СТШС). Ежегодно в Соединенных Штатах регистрируется примерно от 9000 до 11 500 случаев инвазивного стрептококкового стрептококка группы A (GAS), что приводит к смерти от 1000 до 1800 человек, хотя ежегодно происходит несколько миллионов случаев острого фарингита и импетиго.1 Лечение инфицированного человека соответствующим антибиотиком в целом предотвращает распространение инфекции и снижает риск постинфекционных осложнений, таких как ревматизм и гломерулярный нефрит.1,2

Анализ Xpert Xpress Strep A — это экспресс-тест ПЦР для качественного обнаружения стрептококков группы A в образцах мазка из зева. Для отрицательных образцов время получения результата составляет 24 минуты. Для положительных образцов время получения результата может составлять уже 18 минут.

5 Принцип процедуры

Анализ проводят на приборных системах Cepheid GeneXpert Instrument Systems. С помощью этой платформы оператор может запустить тест, выполнив три простых шага: 1) перенести образец жидкости в картридж с помощью пипетки для переноса, 2) запустить тест на приборе GeneXpert и 3) считать результаты. GeneXpert автоматизирует и интегрирует подготовку образцов, извлечение нуклеиновых кислот, амплификацию и обнаружение целевых последовательностей в клинических образцах с помощью ПЦР в реальном времени. Система состоит из прибора GeneXpert, компьютера и одноразовых жидкостных картриджей, предназначенных для подготовки образцов и проведения ПЦР в реальном времени. Система требует использования одноразовых одноразовых картриджей GeneXpert, которые содержат реагенты для ПЦР и процессы ПЦР. Поскольку картриджи автономны, риск перекрестного загрязнения между образцами сведен к минимуму.

Анализ Xpert Xpress Strep A включает реагенты для обнаружения бактериальной ДНК стрептококка группы A в образцах мазков из зева, полученных от пациентов с признаками и симптомами фарингита. В картридж также включены контроль обработки образца (SPC) и контрольный контроль зонда (PCC). SPC присутствует для контроля за адекватной обработкой целевых бактерий и для контроля присутствия ингибиторов в реакции ПЦР. PCC проверяет регидратацию реагента, заполнение пробирки для ПЦР и подтверждает наличие всех компонентов реакции в картридже, включая целостность зонда и стабильность красителя.

Функция Early Assay Termination дает положительные результаты, если сигнал от ДНК-мишени достигает заданного порога до завершения полных 43 циклов ПЦР. Когда целевой уровень стрептококка A достаточно высок, чтобы генерировать очень ранние Cts (≤ 30 Cts), кривая амплификации SPC не будет видна, и ее результаты не будут представлены, поскольку SPC Ct может не достичь ожидаемого порога цикла при высоком уровне стрептококка A. титровальные образцы.

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

6 Реагенты и инструменты

6.1 Предоставленный материал

Набор Xpert Xpress Strep A Assay содержит достаточное количество реагентов для обработки 10 образцов или образцов для контроля качества.

Комплект содержит следующее:

Картриджи для анализа Xpert Xpress Strep A со встроенными реакционными пробирками	**10**
• Шарик 1, шарик 2 и шарик 3 (лиофилизированный)	по 1 штуке на картридж
• Реагент для лизиса • тиоцианат гуанидиния	1,5 мл на картридж
• Гидроксид натрия	1,5 мл на картридж
• Элюирующий реагент	2,0 мл на картридж
Одноразовые пипетки для переноса	**1 уп. по 12 шт. в наборе**
CD	**1 в наборе**

• Файл определения анализа (ADF)
• Инструкции по импорту ADF в программное обеспечение GeneXpert.
• Инструкции по применению (вкладыш в упаковке)

Примечание Паспорта безопасности (SDS) доступны на сайте www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке ПОДДЕРЖКА.

Примечание Бычий сывороточный альбумин (БСА) в гранулах этого продукта производился исключительно из бычьей плазмы, полученной в США. Животным не скармливали белок жвачных или другой животный белок; животные прошли предубойное и послеубойное тестирование. В процессе обработки не происходило смешивания материала с другими материалами животного происхождения.

7 Хранение и обращение

• Храните картриджи для анализа Xpert Xpress Strep A при температуре 2–28°C до истечения срока годности, указанного на этикетке.
• Не открывайте крышку картриджа, пока не будете готовы к тестированию.
• Не используйте картриджи с истекшим сроком годности.
• Не используйте протекший картридж.

8 Необходимые материалы, но не предоставленные

• Система сбора и транспортировки Copan Liquid Amies Elution Swab (ESwab™) (Copan 480CE; Copan 480C)

• Прибор GeneXpert Dx или системы GeneXpert Infinity (каталожный номер зависит от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кода, руководство оператора.

• Для системы GeneXpert Dx: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.7b или выше.

• Для систем GeneXpert Infinity-80 и Infinity-48s: программное обеспечение Xpertise версии 6.4b или выше.

• Принтер: Если требуется принтер, обратитесь в службу поддержки клиентов Cepheid, чтобы договориться о покупке рекомендованного принтера.

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

9 Предупреждения и меры предосторожности

9.1 Общие

- Для диагностики in vitro.
- Обращайтесь со всеми биологическими образцами, включая использованные картриджи, как с переносчиками инфекционных агентов. Со всеми биологическими образцами следует обращаться с соблюдением стандартных мер предосторожности. Рекомендации по обращению с образцами можно получить в Центрах по контролю и профилактике заболеваний США3 и в Институте клинических и лабораторных стандартов.4
- Соблюдайте правила техники безопасности, установленные вашим учреждением, для работы с химическими веществами и обращениями с биологическими образцами.
- Рабочие характеристики этого теста были установлены только для типов образцов, перечисленных в разделе «Назначение». Эффективность этого анализа с другими типами образцов или проб не оценивалась.
- Надежные результаты зависят от надлежащего сбора, транспортировки, хранения и обработки образцов. Неправильные результаты теста могут быть получены из-за неправильного сбора образцов, обращения с ними или их хранения, технической ошибки, перепутывания образцов или из-за того, что количество микроорганизмов в образце ниже предела обнаружения теста. Чтобы избежать ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать инструкции, прилагаемые к упаковке, и руководство пользователя системы GeneXpert.
- Выполнение анализа Xpert Xpress Strep A за пределами рекомендованных диапазонов температуры и времени хранения может привести к ошибочным или недействительным результатам.

9.2 Образец

• Для сбора и транспортировки образцов мазка из зева используйте набор для сбора ESwab.

• Образцы мазка из горла необходимо собрать и протестировать до истечения срока годности, указанного на наборе для сбора ESwab.

• Соблюдайте надлежащие условия хранения во время транспортировки образца, чтобы обеспечить целостность образца (см. Раздел 11 «Отбор, транспортировка и хранение образцов»). Стабильность образцов в условиях транспортировки, отличных от рекомендуемых, не оценивалась.

• Не замораживайте образцы ESwab.

• Правильный сбор, хранение и транспортировка проб необходимы для получения правильных результатов.

9.3 Анализ/реагент

• Не открывайте крышку картриджа для анализа Xpert Xpress Strep A Assay, за исключением случаев добавления образца.

• Не используйте картридж, который упал после извлечения из упаковки.

• Не трясите картридж. Встряхивание или падение картриджа после открытия крышки картриджа может привести к неверным результатам.

• Не размещайте идентификационную этикетку образца на крышке картриджа или на этикетке картриджа со штрих-кодом.

• Не используйте картридж с поврежденной этикеткой со штрих-кодом.

• Не используйте картридж с поврежденной реакционной трубкой.

• Каждый одноразовый картридж для анализа Xpert Xpress Strep A используется для обработки одного теста. Не используйте повторно переработанные картриджи.

• Каждая одноразовая пипетка используется для переноса одного образца. Не используйте повторно одноразовые пипетки.

• Не используйте картридж, если он кажется влажным или уплотнение крышки нарушено.

• Во избежание загрязнения образцов или реагентов рекомендуется соблюдать надлежащую лабораторную практику, включая смену перчаток после работы с образцами пациентов.

• В случае загрязнения рабочей зоны или оборудования образцами или контролями тщательно очистите загрязненную зону бытовым хлорным отбеливателем в разведении 1:10, а затем повторите очистку рабочей зоны 70% денатурированным этанолом. Прежде чем продолжить, вытрите рабочие поверхности насухо.

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

10 Химические опасности[5,6]

•Пиктограмма опасности СГС ООН: 

- Сигнальное слово: Предупреждение
- **Заявления об опасности СГС ООН**
  - Вред при проглатывании
  - Вызывает раздражение кожи.
  - Вызывает серьезное раздражение глаз.
- **Меры предосторожности UN GHS**
  - **Профилактика**
    - Тщательно мойте после работы.
    - Надевайте защитные перчатки/защитную одежду/средства защиты глаз/лица.
  - **Ответ**
    - ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом.
    - Специфическое лечение, см. дополнительную информацию по оказанию первой помощи.
    - Снять загрязненную одежду и постирать ее перед повторным использованием.
    - Если возникает раздражение кожи: обратитесь к врачу.
    - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промывать водой в течение нескольких минут. Снимите контактные линзы, если они есть и это легко сделать. Продолжайте полоскать.
    - Если раздражение глаз не проходит: обратитесь к врачу.

11 Сбор, транспортировка и хранение образцов

Правильный сбор, хранение и транспортировка образцов имеют решающее значение для обеспечения целостности образца и проведения анализа. Неправильный сбор образцов, неправильное обращение с образцами и/или их транспортировка могут привести к неверным результатам. Следуйте рекомендациям вашего учреждения по сбору образцов мазка с использованием рекомендуемого устройства для сбора и транспортировки (см. Раздел 8, раздел «Необходимые, но не предоставляемые материалы») и/или следуйте приведенным ниже инструкциям:

11.1 Процедура взятия мазка

1. Используйте систему сбора и транспортировки ESwab (Copan 480CE; Copan 480C). Выньте тампон из конверта.

2. Промокните заднюю стенку глотки, миндалины и другие воспаленные участки. Избегайте касания языка, щек и зубов тампоном при сборе образцов.

3. Снимите колпачок с транспортировочной трубки ESwab.

4. Поместите тампон с образцом в транспортировочную трубку ESwab и сломайте тампон по указанной линии надреза.

5. Закройте транспортировочную трубку ESwab.

Примечание Не помещайте несколько тампонов в одну транспортировочную трубку ESwab.

11.2 Транспортировка и хранение образцов

Стабильность образцов при транспортировке и хранении в условиях, отличных от перечисленных в таблице 1, с помощью теста Xpert Xpress Strep A Assay не оценивалась.

Таблица 1. Условия транспортировки и хранения образцов



Устройство для сбора образцов	Температура транспортировки и хранения образцов (°C)	Время хранения образца
ESwab (Copan 480CE; Copan 480C)	15–30 °C	До 48 часов
	2–8 °C	до 6 дней

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

12 Процедура

Важно **Начните тест в течение 30 минут после добавления образца в картридж.**

12.1 Подготовка картриджа

Чтобы добавить образец в картридж GeneXpert:

1. Получите следующие предметы: картридж Xpert Xpress Strep A, пипетку для переноса объемом 300 мкл (прилагается) и надлежащим образом собранный и промаркированный тестовый образец.
2. Осмотрите тестовый картридж на наличие повреждений. Если он поврежден, не используйте его.
3. Смешайте образец пациента, энергично встряхивая трубку для транспортировки образца в течение 5 секунд.
4. Откройте картридж, подняв крышку картриджа.
5. Извлеките пипетку для переноса из упаковки, открыв конец рядом с шариком.

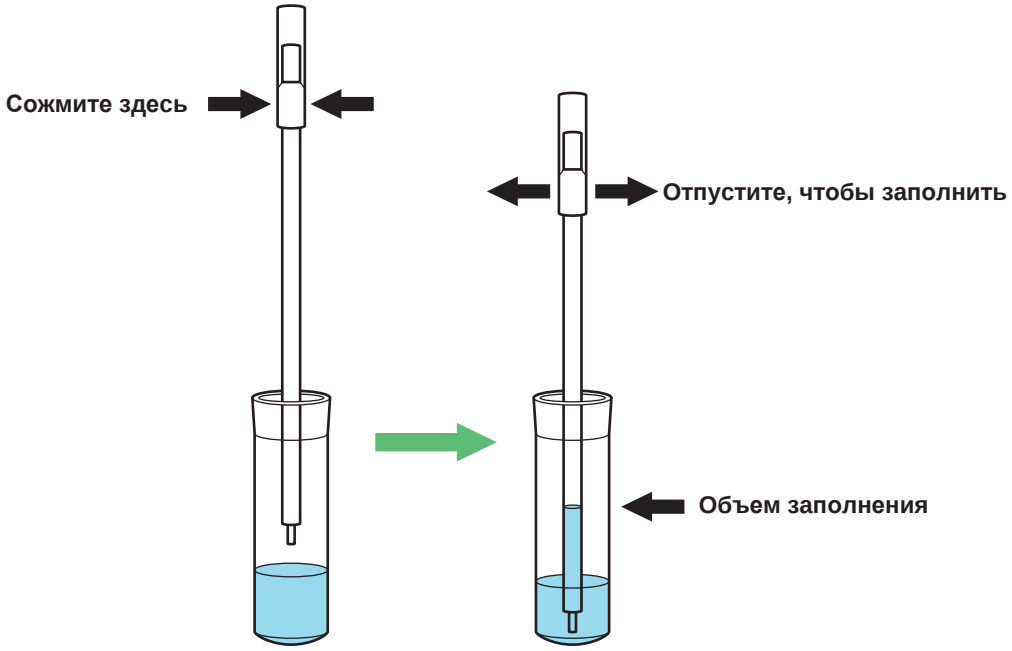


Рисунок 1. Пипетка для переноса

Примечание Не кладите открытую пипетку на рабочий стол.

6. Полностью сожмите грушу пипетки для переноса и поместите наконечник пипетки в пробирку с транспортной средой ESwab, содержащую образец пациента (рис. 1).
7. Отпустите грушу, чтобы заполнить пипетку образцом пациента.
8. Чтобы перенести образец пациента в картридж, снова полностью сожмите грушу пипетки для переноса, чтобы высыпать содержимое пипетки в большое отверстие (камера для образца), показанное на рис. 2.

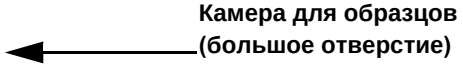


Рисунок 2. Картридж для анализа Xpert Xpress Strep A (вид сверху)

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

9. Закройте крышку картриджа.

10. После использования утилизируйте пипетку в соответствующем контейнере для отходов.

12.2 Запуск теста

Примечание Перед началом теста убедитесь, что в системе работает программное обеспечение GeneXpert 4.7b или более поздней версии и что файл определения анализа Xpert Xpress Strep A Assay File (ADF) импортирован в программное обеспечение. В этом разделе перечислены основные этапы выполнения теста. Подробные инструкции см. в Руководстве оператора системы GeneXpert Dx или в Руководстве оператора системы GeneXpert Infinity, в зависимости от используемой модели.

В этом разделе перечислены шаги по умолчанию для работы с приборной системой *GeneXpert.* Подробные инструкции см. в Руководстве оператора системы *GeneXpert Dx* или в Руководстве оператора системы *GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемой модели.

Примечание Шаги, которые вы выполняете, могут отличаться, если системный администратор изменил рабочий процесс системы по умолчанию.

1. Включите систему инструментов GeneXpert:

   - При использовании прибора GeneXpert Dx сначала включите прибор, а затем включите компьютер. Войдите в операционную систему Windows. Программное обеспечение GeneXpert может запускаться автоматически или может потребоваться двойной щелчок по значку ярлыка программного обеспечения GeneXpert Dx на рабочем столе Windows®.

     или

   - При использовании прибора GeneXpert Infinity включите прибор, повернув выключатель питания по часовой стрелке в положение ON. Подождите 2 минуты, пока система загрузится. Войдите в операционную систему Windows. На рабочем столе Windows дважды щелкните значок ярлыка Xpertise Software, чтобы запустить программное обеспечение.

2. Войдите в системное программное обеспечение. Появится экран входа в систему. Введите имя пользователя и пароль.

3. В окне системы GeneXpert нажмите «Создать тест» (GeneXpert Dx) или «Заказы», а затем «Заказать тест» (Infinity).

4. Отсканируйте или введите идентификатор пациента (необязательно). При вводе идентификатора пациента убедитесь, что он введен правильно. Идентификатор пациента отображается в левой части окна просмотра результатов и связан с результатом теста.

5. Отсканируйте или введите идентификатор пробы. При вводе идентификатора пробы убедитесь, что идентификатор пробы введен правильно. Идентификатор пробы отображается в левой части окна «Просмотр результатов» и связан с результатом теста.

6. Отсканируйте штрих-код на картридже для анализа Xpert Xpress Strep A Assay. Используя информацию штрих-кода, программа автоматически заполняет поля для следующих полей: идентификатор партии реагента, серийный номер картриджа, срок годности и выбранный анализ.

Примечание Если штрих-код на картридже Xpert Xpress Strep A не сканируется, повторите тест с новым картриджем..

7. Нажмите «Начать тест» (GeneXpert Dx) или «Отправить» (Infinity), если автоматическая отправка не включена. В появившемся диалоговом окне введите пароль, если требуется.

Для прибора GeneXpert Dx:

A. Найдите модуль с мигающим зеленым индикатором, откройте дверцу инструментального модуля и загрузите картридж.

Б. Закройте дверь. Тест начнется, и зеленый индикатор перестанет мигать. Когда тест закончится, свет погаснет, и дверь откроется. Извлеките картридж.

C. Утилизируйте использованные картриджи в соответствующих контейнерах для отходов образцов в соответствии со стандартной практикой вашего учреждения.

или

Для системы GeneXpert Infinity:

O. После нажатия кнопки «Отправить» вам будет предложено поместить картридж на конвейерную ленту. После установки картриджа нажмите OK, чтобы продолжить. Картридж будет загружен автоматически, тест будет запущен, а использованный картридж будет помещен на полку для отходов для утилизации.

B. Когда все образцы загружены, щелкните значок End Order Test.

Примечание Не выключайте и не отсоединяйте приборы во время проведения теста. Выключение или отсоединение прибора GeneXpert или компьютера от сети остановит тест.

Примечание Время до результата 24 минуты. Сильно положительный образец будет готов уже через 18 минут.

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

12.3 Управление данными и задачи архивирования

Инструкции по выполнению задач управления базой данных или архивирования см. в Руководстве оператора системы *GeneXpert Dx* или в Руководстве оператора системы *GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемой модели прибора.

13 Просмотр и печать результатов

Подробные инструкции по просмотру и печати результатов см. в Руководстве оператора системы *GeneXpert Dx* или в Руководстве оператора системы *GeneXpert Infinity*.

14 Контроль качества

Каждый картридж включает контроль обработки образца (SPC) и контрольный контроль датчика (PCC).

CONTROL

- **Контроль обработки проб (КОП)** – Обеспечивает правильную обработку образца. SPC проверяет адекватность обработки проб. Кроме того, этот контроль выявляет связанное с образцом ингибирование анализа ПЦР в реальном времени, обеспечивает соответствие условий реакции ПЦР (температура и время) реакции амплификации и работоспособность реагентов ПЦР. SPC должен быть положительным в отрицательном образце и может быть отрицательным или положительным в положительном образце. SPC считается пройденным, если он соответствует установленным критериям приемлемости.
- **Контроль проверки зонда (КПЗ)** – Перед началом реакции ПЦР система GeneXpert измеряет сигнал флуоресценции от зондов, чтобы отслеживать регидратацию гранул, заполнение реакционных пробирок, целостность зондов и стабильность красителя. PCC считается пройденным, если он соответствует установленным критериям приемлемости.
- **Внешний контроль** – Внешние средства контроля следует использовать в соответствии с требованиями местных, государственных и федеральных организаций по аккредитации, если это применимо.

15 Интерпретация результатов

Результаты автоматически интерпретируются системой инструментов GeneXpert и отображаются в окне просмотра результатов. Возможные результаты и интерпретации представлены в таблице 2.

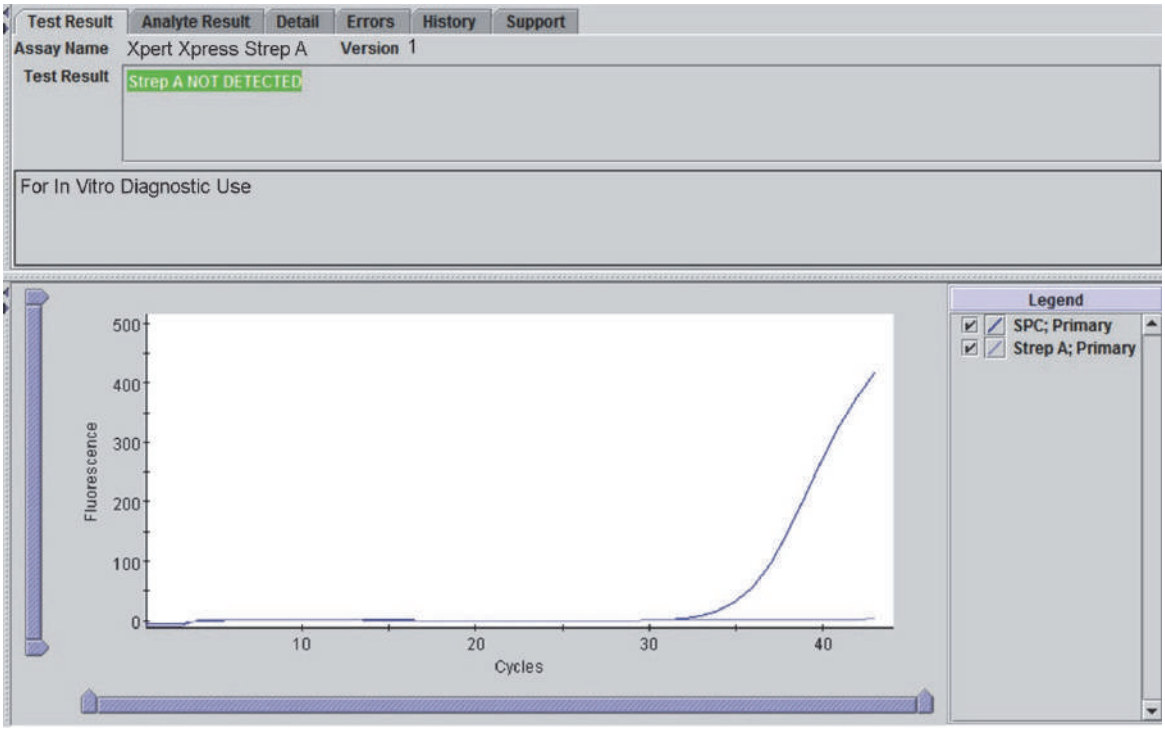


Рисунок 3. Пример отрицательного результата теста на стрептококк А «Стрептококк А НЕ ОБНАРУЖЕН»

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

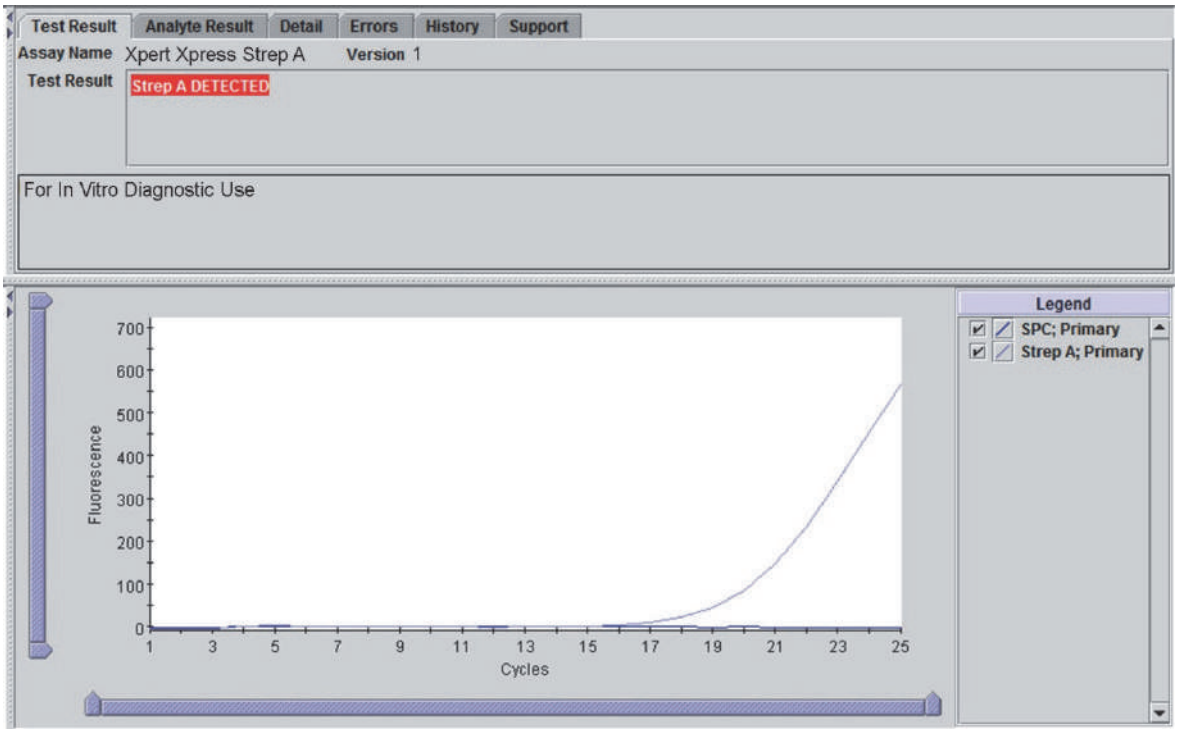


Рисунок 4. Пример положительного результата теста на стрептококк А «ОБНАРУЖЕН Стреп А» (досрочное прекращение анализа)

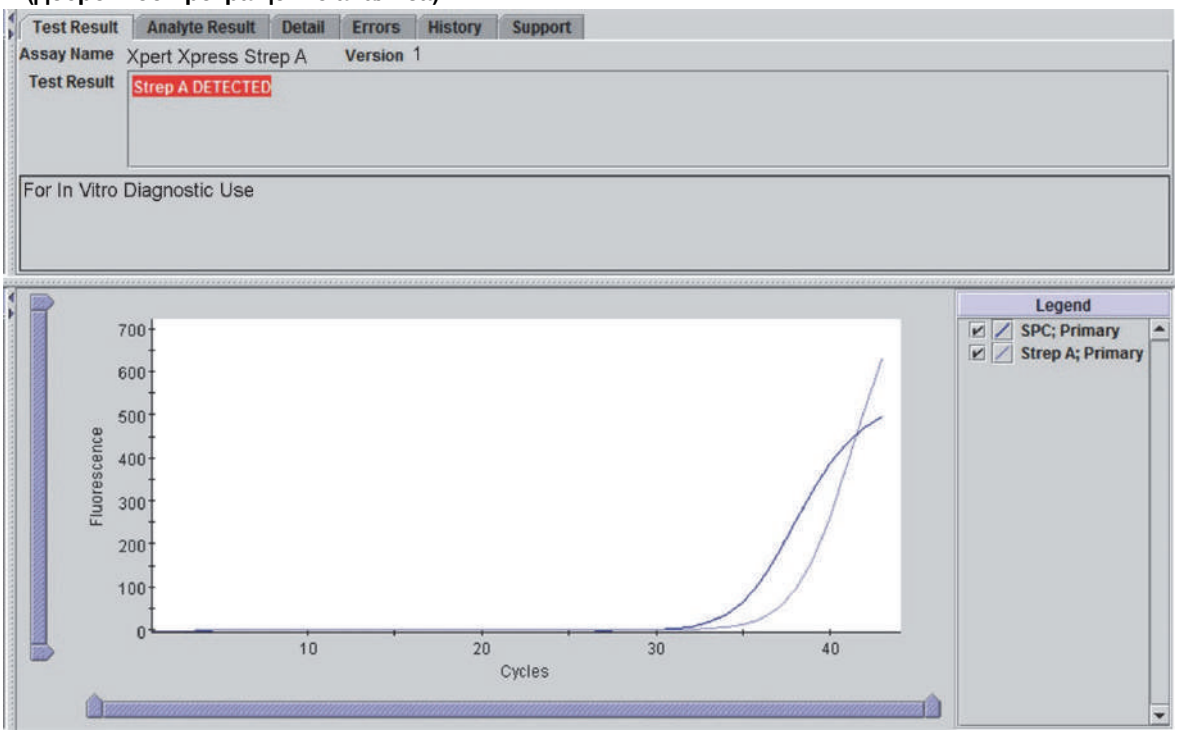


Рисунок 5. Пример положительного результата теста на стрептококк А «ОБНАРУЖЕН Стреп А»

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

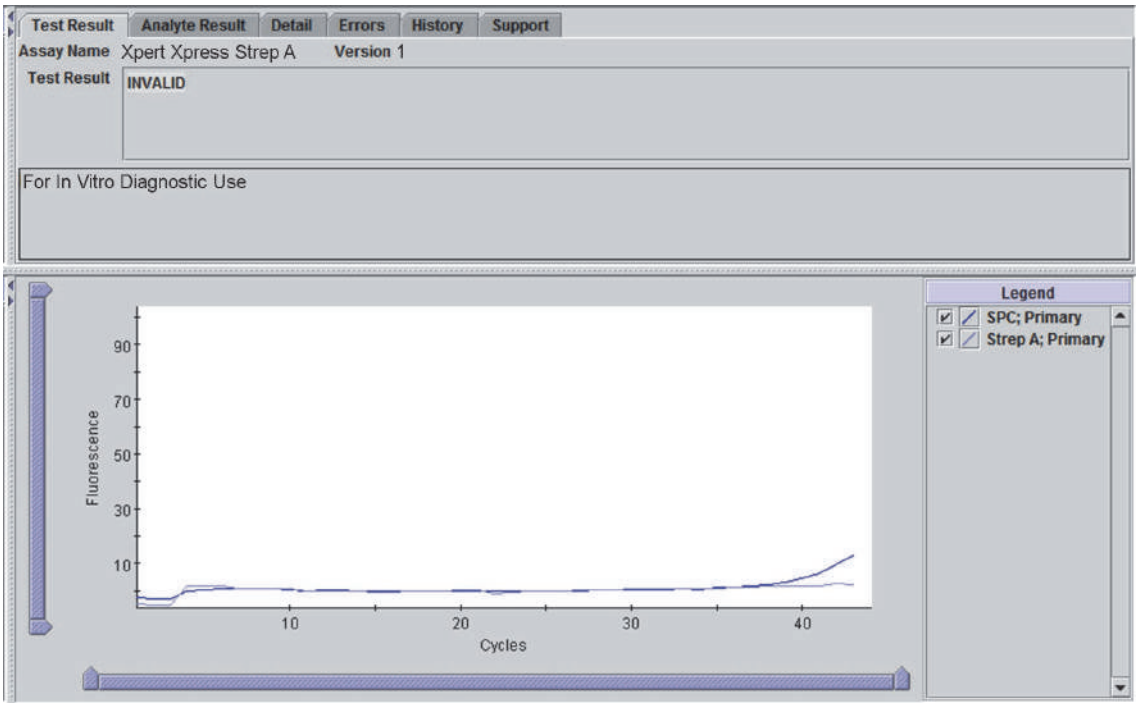


Рисунок 6. Пример результата теста «INVALID»

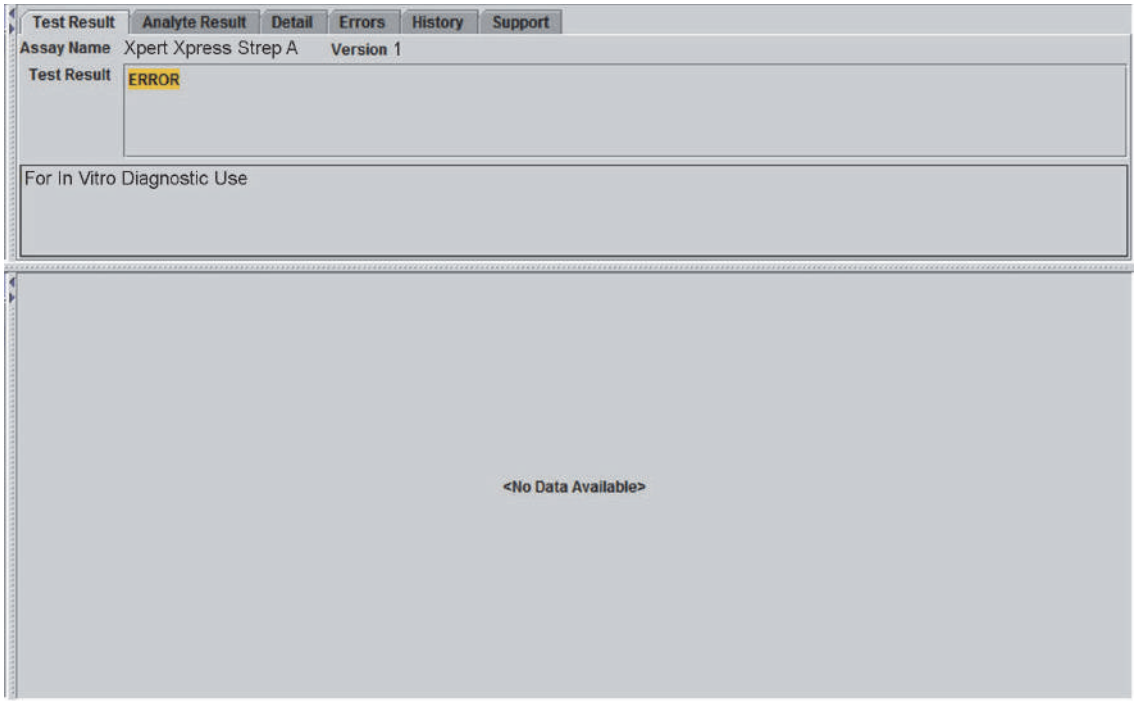


Рисунок 7. Пример результата теста «ОШИБКА»

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

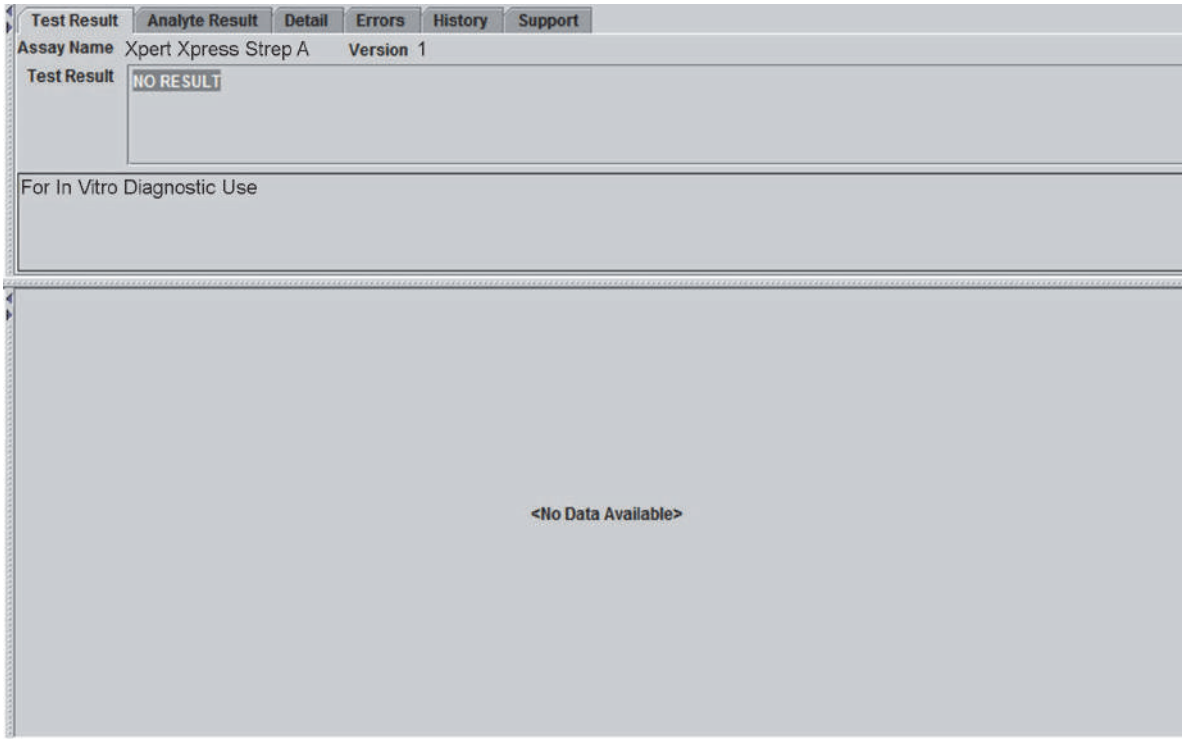


Рисунок 8. Пример результата теста «НЕТ РЕЗУЛЬТАТА»

Таблица 2. Результаты и интерпретация результатов анализа Xpert Xpress Strep A

Результат	Интерпретация
Стрептококк А НЕ ОБНАРУЖЕН (см. рис. 3)	ДНК-мишень стрептококка А не обнаружена. • СПК – ПРОЙДЕНО; SPC имеет Ct в допустимом диапазоне и конечную точку выше установленного порога. • ПКК – ПРОЙДЕНО; все результаты проверки датчиков пройдены.
Стрептококк А ОБНАРУЖЕН (см. рис. 4 и рис. 5)	Обнаружена ДНК-мишень Strep A. • Strep A – Ct находится в пределах допустимого диапазона. • SPC – нет данных (не применимо); Сигнал SPC не является частью алгоритма интерпретации результатов, если обнаружен Strep A, поскольку сигнал SPC может быть подавлен из-за конкуренции со Strep A. • ПКК – ПРОЙДЕНО; все результаты проверки датчиков пройдены.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН (См. рис. 6)	Наличие или отсутствие ДНК-мишени стрептококка А определить невозможно. • Стрептококк А – НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНО • SPC – не соответствует критериям приемлемости. • ПКК – ПРОЙДЕНО; все результаты проверки датчиков пройдены.
ОШИБКА (См. рис. 7)	Наличие или отсутствие ДНК-мишени стрептококка А определить невозможно. • Стрептококк А – БЕЗ РЕЗУЛЬТАТА • SPC – БЕЗ РЕЗУЛЬТАТА • ПКС – НЕИСПРАВНОСТЬ*; все или один из результатов проверки зонда не пройден. * Если проверка датчика прошла успешно или показывает NA, ошибка вызвана выходом максимального предела давления за допустимый диапазон или неисправностью компонента системы. Повторите тест в соответствии с инструкциями в Разделе 16.2 «Процедура повторного тестирования» ниже.

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

Таблица 2. Результаты и интерпретация результатов анализа Xpert Xpress Strep A (продолжение)

Результат	Интерпретация
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (См. рис. 8)	Наличие или отсутствие ДНК-мишени стрептококка А определить невозможно. НЕТ РЕЗУЛЬТАТА означает, что было собрано недостаточно данных. Например, проверка целостности картриджа не удалась, оператор остановил выполнявшуюся проверку или произошел сбой питания. • Стрептококк А – БЕЗ РЕЗУЛЬТАТА • SPC – БЕЗ РЕЗУЛЬТАТА • PCC – нет данных (не применимо)* * Если проверка датчика показывает NA, ошибка вызвана тем, что максимальный предел давления превышает допустимый диапазон, что приводит к прекращению работы до проверки датчика. Повторите тест в соответствии с инструкциями в Разделе 16.2 «Процедура повторного тестирования» ниже.

16 Повторные тесты

16.1 Причины повторить анализ

При появлении любого из результатов теста, упомянутых ниже, повторите тест один раз в соответствии с инструкциями в Разделе 16.2 «Процедура повторного тестирования».

• Результат **ІНЕДЕЙСТВИТЕЛЕН** указывает на то, что контрольный SPC не прошел. Образец не был обработан должным образом, ПЦР ингибирована или образец был собран неправильно.

• Результат ОШИБКА может быть вызван, помимо прочего, сбоем контроля проверки датчика, сбоем компонентов системы или превышением пределов максимального давления.

• **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА** означает, что было собрано недостаточно данных. Например, картридж не прошел проверку на целостность, оператор остановил выполнявшуюся проверку или произошел сбой питания.

• Если внешний контроль не работает должным образом, повторите тест внешнего контроля и/или обратитесь за помощью в Cepheid.

16.2 Процедура повторного тестирования

Для повторного тестирования с **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫМ**, **НЕТ РЕЗУЛЬТАТОА** или **ОШИБКОЙ** (неопределенный результат) используйте новый картридж.

Используйте оставшийся образец из оригинальной пробирки с транспортной средой ESwab.

1. Смешайте оставшийся образец пациента, энергично встряхивая трубку для транспортировки образца в течение 5 секунд.

2. Откройте картридж, подняв крышку картриджа.

3. Извлеките пипетку для переноса из упаковки, открыв конец рядом с грушей.

4. Полностью сожмите грушу пипетки для переноса и поместите наконечник пипетки в пробирку с транспортной средой, содержащую образец пациента (рис. 1).

5. Отпустите грушу пипетки, чтобы заполнить пипетку образцом пациента.

6. Чтобы перенести образец пациента в картридж, снова полностью сожмите грушу пипетки для переноса, чтобы высыпать содержимое пипетки в большое отверстие (камера для образца), показанное на рис. 2.

7. Закройте крышку картриджа.

8. Утилизируйте использованную пипетку в соответствующем контейнере для отходов.

17 Ограничения

- Эффективность анализа Xpert Xpress Strep A оценивалась с использованием только процедур, представленных в этом листке-вкладыше. Модификации этих процедур могут повлиять на эффективность теста.
- Чтобы избежать ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать инструкции, приведенные в данном листке-вкладыше и в листке-вкладыше Copan Liquid Amies Elution Swab (ESwab) системы сбора и транспортировки.
- Анализ Xpert Xpress Strep A прошел валидацию только с набором для сбора Copan Liquid Amies Elution Swab (ESwab) (Copan 480CE; Copan 480C). Поскольку обнаружение Streptococcus pyogenes зависит от интактного микроорганизма, присутствующего в образце, надежные результаты зависят от правильного сбора образца, обращения с ним и его хранения.
- Анализ Xpert Xpress Strep A дает качественные результаты, но не предоставляет количественную оценку микроорганизма, обнаруженного в образце.
- Мутации или полиморфизмы нуклеотидов в областях связывания праймеров или зондов могут повлиять на обнаружение новых или неизвестных штаммов Streptococcus pyogenes, что приведет к ложноотрицательному результату.

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

• Отрицательный результат теста не исключает возможности заражения, поскольку на результат теста может повлиять неправильное

взятия образца, технической ошибки, перепутывания образца или того, что количество микроорганизмов в образце ниже предела обнаружения теста.

• Как и в случае со многими диагностическими тестами, отрицательные результаты теста Xpert Xpress на стрептококк А не исключают инфицирования стрептококком А и не должны использоваться в качестве единственного основания для лечения или других решений по ведению пациента. Результаты анализа на стрептококк А Xpert Xpress следует интерпретировать в сочетании с другими лабораторными и клиническими данными, доступными врачу.

• Этот тест не оценивался для пациентов без признаков и симптомов фарингита.

• Этот тест не может исключить фарингит, вызванный другими бактериальными или вирусными патогенами, кроме стрептококков группы А.

• Перекрёстная реактивность с микроорганизмами, не перечисленными в Таблице эксклюзивности 10, может привести к ошибочным результатам.

• Мишень аналита (бактериальная нуклеиновая кислота) может сохраняться in vivo независимо от жизнеспособности патогена. Обнаружение мишени аналита не означает, что соответствующий патоген является инфекционным или является возбудителем клинических симптомов.

18 Характеристики производительности

18.1 Клиническая эффективность

Клинические образцы были собраны в ходе двух многоцентровых исследовательских исследований с использованием образцов ESwab из горла (флокированный мазок в среде Liquid Amies) у пациентов с признаками и симптомами фарингита. В одном исследовании участвовали субъекты, давшие согласие, у которых был взят второй проспективный образец мазка из зева после сбора мазка из зева стандарта медицинской помощи (SOC). В другом исследовании тестировались образцы от субъектов, для которых были доступны образцы мазков из зева, оставшиеся после превышения стандарта медицинской помощи (SOC). В рамках двух исследований анализ Xpert Xpress Strep A оценивался в 9 клинических центрах из географически разных регионов США в период с декабря 2016 года по март 2017 года.

Из 583 проведенных тестов 96,9% (565/583) были успешными при первоначальном тестировании, а при повторном тестировании 99,0% (577/583) дали достоверные результаты.

Чувствительность, специфичность, положительное прогностическое значение (PPV) и отрицательное прогностическое значение (NPV) теста Xpert Xpress Strep A Assay были установлены относительно культуры и латексной агглютинации для типирования Strep A. Общие результаты анализа Xpert Xpress Strep Assay из обоих исследований вместе представлены в таблице 3. Результаты первого исследования (образцы второго мазка) и второго исследования (мазок из зева SOC, т. е. первый мазок) представлены отдельно в таблице 4. Несоответствие результатов между Xpert Xpress Strep A и культурой было устранено путем двунаправленного секвенирования, и результаты приведены в сносках в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Общая эффективность анализа Xpert Xpress Strep A в сравнении с эталонным методом (объединенные данные первого и второго мазков)

		Эталонный метод		
	Strep A	Поз	Нег	Итого
Xpert Xpress Strep A Assay	Pos	138	26[a]	164
	Neg	0	413	413
	Total	138	439	577
Чувствительность		100% (95%CI: 97.3-100)		
Специфика		94.1% (95%CI: 91.5-95.9)		
PPV		84.1% (95%CI: 77.8-88.9)		
NPV		100% (95%CI: 99.1-100)		

a. Результаты тестирования секвенированием: 21 из 26 были положительными на стрептококк А при секвенировании; 4 из 26 были отрицательными на стрептококк А при секвенировании; 1 из 26 образцов не был секвенирован.

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

Таблица 4. Эффективность анализа Xpert Xpress Strep A в сравнении с эталонным методом (данные для первого и второго мазков)

	Первый мазок		Второй мазок	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Чувствительность	65/65	100% (94.4-100)	73/73	100% (95.0-100)
Специфика	244/253[a]	96.4% (93.4-98.1)	169/186[b]	90.9% (85.9-94.2)
NPV	244/244	100% (98.5-100)	169/169	100% (97.8-100)
PPV	65/74	87.8% (78.5-93.5)	73/90	81.1% (71.8-87.9)

a. Результаты тестирования секвенированием: 7 из 9 были положительными на стрептококк А при секвенировании; 1 из 9 был отрицательным на стрептококк А при секвенировании; 1 из 9 образцов не был секвенирован.

b. Результаты тестирования секвенированием: 14 из 17 были положительными на стрептококк А при секвенировании; 3 из 17 были отрицательными на стрептококк А при секвенировании.

18.2 Воспроизводимость

Панель воспроизводимости из трех членов с различными концентрациями Streptococcus pyogenes тестировалась 4 раза в день в течение шести разных дней двумя разными операторами в трех местах (3 образца x 4 раза в день x 6 дней x 2 оператора x 3 места). Использовали три партии картриджей для анализа Xpert Xpress Strep A Assay, каждая из которых соответствовала двум дням тестирования. Образцы были приготовлены в матрице, имитирующей мазок из зева, при различных уровнях концентрации и представлены в таблице 5. Результаты исследования воспроизводимости по процентному совпадению и по исследовательскому участку/оператору обобщены в таблице 6.

Таблица 5. Панель воспроизводимости

Напряжение	Составляющие панели
Not applicable	Отрицательные
ATCC19615 (*Streptococcus pyogenes*)	Низкий положительный (~1X LoD)
ATCC19615 (*Streptococcus pyogenes*)	Умеренно положительный (~3X LoD)

Таблица 6. Сводка результатов воспроизводимости: % совпадений по исследовательскому центру/оператору

Образец	Площадка 1			Площадка 2			Площадка 3			% общего согласия по образцу
	Оп 1	Оп 2	Площадка	Оп 1	Оп 2	Площадка	Оп 1	Оп 2	Площадка	
Отрицательный	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
Низкий Положительный	92% (22/24)	100% (24/24)	96% (46/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	98.6% (142/144)
Мод Положительный	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)

Воспроизводимость анализа Xpert Xpress Strep A также оценивалась с точки зрения сигнала флуоресценции, выраженного в значениях Ct для каждой обнаруженной мишени. Среднее значение, стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV) между центрами, между партиями, между днями, между операторами и внутри анализа для каждого члена группы представлены в таблице 7.

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

Таблица 7. Сводка данных воспроизводимости

Образец	N[a]	Между площадками		Между лотами		Между днями		Между операторами		Внутри-Анализа		Итого	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Strep A - низк. поз.	142	0.2	0.6	0	0	0.1	0.4	0.1	0.2	1.0	2.7	1.1	2.8
Strep A - Мод. Поз.	144	0	0	0.3	0.8	0	0	0.1	0.3	0.9	2.3	0.9	2.5
НЕГ	144	0	0	1.9	5.3	0.3	1.0	0	0	1.3	3.7	2.3	6.6

a. Результаты с ненулевыми значениями Ct из 144.

19 Аналитическая производительность

19.1 Аналитическая чувствительность (предел обнаружения)

Были проведены исследования для определения аналитической чувствительности или предела обнаружения (LoD) теста Xpert Xpress Strep A Assay с использованием набора для сбора ESwab (Copan P/N 480CE, Copan P/N 480C, упоминаемый в разделе 8 как «ESwab»).). Предел обнаружения — это наименьшая концентрация образца (указана как КОЕ/мл в транспортной среде ESwab или КОЕ/тест), которую можно воспроизводимо отличить от отрицательных образцов в 95 % случаев с достоверностью 95 %, или наименьшая концентрация микроорганизмов при из которых 19 из 20 повторений были положительными. В этом исследовании была определена самая низкая концентрация клеток Streptococcus pyogenes, разбавленных в объединенной матрице клинического мазка из горла, которую можно обнаружить с помощью анализа на стрептококк А Xpert Xpress.

Аналитическая чувствительность теста Xpert Xpress Strep A оценивалась в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), документ EP17-A2, с использованием двух партий реагентов, протестированных в течение трех дней тестирования с двумя штаммами Streptococcus pyogenes: ATCC BAA-946, кодирующий M6. белок и ATCC 19615, кодирующий белки M5 и M49. emm5 и emm6 связаны с инфекциями горла и ревматизмом, тогда как emm49 обнаруживается при пиодермии и остром гломерулонефрите.

LoD был установлен путем тестирования шести уровней концентрации с двумя партиями реагентов в течение трех дней тестирования в повторах по 20. Затем LoD и 95% доверительный интервал (ДИ) были оценены для каждой партии с использованием пробит-регрессионного анализа. Пробит-регрессионный анализ не опирается на одну концентрацию, а использует пробит-функцию для включения всей информации (концентраций) в модель. Точечные оценки были рассчитаны с использованием метода оценок максимального правдоподобия (MLE) по параметрам модели пробит-регрессии. Максимальный оценочный LoD, наблюдаемый для каждого штамма из пробит-регрессионного анализа, использовался для установления заявленного LoD. Оценки точек LoD и 95% верхний и нижний доверительные интервалы для каждого испытанного штамма Strep A приведены в таблице 8.

Результаты этого исследования показывают, что анализ Xpert Xpress Strep A будет давать положительный результат на Strep A в 95 % случаев с достоверностью 95 % для мазка из зева, содержащего 9–18 КОЕ/мл в транспортной среде ESwab или 3–6 КОЕ. /контрольная работа.

Таблица 8. LoD для стрептококка А и доверительные интервалы

Strep A штамм	Лот Реагента	Оценка LoD с помощью пробит-анализа (КОЕ/мл в транспортной среде ESwab)			Заявление LoD (КОЕ/мл в транспортной среде ECваб)	Оценка LoD (КОЕ/тест)
		Ниже 95% CI	Оценка LoD Point	Выше 95% CI		
ATCC BAA-946	Lot 1	7.0	8.4	10.7	9	3
	Lot 2	5.9	7.2	9.3		
ATCC 19615	Lot 1	14.5	17.1	21.0	18	6
	Lot 2	12.9	15.3	19.0		

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

19.2 Аналитическая реактивность (инклюзивность)

Двадцать четыре штамма Streptococcus pyogenes были протестированы при 3X LoD с использованием теста Xpert Xpress Strep A Assay в трех повторностях. Тестируемые штаммы представляют M-типы 1, 3, 4, 6, 11, 12, 18, 22, 25, 27, 38, 75, 77, 89, 94, 95, хромосомные паттерны, связанные с фарингитом, распространенность и географическое положение. Список протестированных штаммов показан в Таблице 9 в среде ESwab, содержащей имитацию матрицы мазка из зева. Все 24 штамма были правильно зарегистрированы как ОБНАРУЖЕННЫЙ Strep A с помощью анализа Xpert Xpress Strep A Assay.

Таблица 9. Аналитическая реактивность (инклюзивность) анализа Xpert Xpress Strep A

Штамм A Strain ID	*emm* тип	Штамм
ATCC 12202	1	NCTC 8370
ATCC 12344	1	T1
ATCC 700294	1	SF370
ATCC 12383	3	D58X
ATCC 12384	3	C203
ATCC 12385	4	J17A4
ATCC 12203	6	NCTC 8709
ATCC 12352	11	T11
ATCC BAA-1065	12	MGAS 2096
ATCC BAA-1315	12	MGAS9429
ATCC 12357	18	J17C
ATCC 10403	22	T22
ATCC 12204	25	A25
ATCC 8135	27	T27
ATCC 12365	38	C107
ATCC 12370	38	C94
ATCC 700497	75	CDC-SS-1147
ATCC 700499	77	CDC-SS-1149
ATCC 700949	89	CDC-SS-1397
ATCC BAA-355	94	N/A
ATCC BAA-356	95	N/A
ATCC 14289	дефицит M-белка *S. pyogenes*	C203 S
ATCC 49399	*emm* тип недоступен	QC A62
ATCC 51339	*emm* тип недоступен	1805

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

19.3 Аналитическая специфичность (эксклюзивность)

Аналитическая специфичность теста Xpert Xpress Strep A оценивалась путем тестирования панели из 70 потенциально перекрестно-реактивных микроорганизмов, филогенетически родственных Streptococcus pyogenes и представителям комменсальной микрофлоры горла (например, другим бактериям, вирусам и дрожжам) с потенциальной для перекрестной реакции в анализе Xpert Xpress Strep A Assay. 70 протестированных организмов были идентифицированы как грамположительные (27), грамотрицательные (33) или грамотрицательные (3), дрожжевые (1) и вирусные (6). Штаммы Streptococcus Group B, Streptococcus Group C и Streptococcus Group G также были включены в это исследование. Все штаммы тестировали в трех повторностях в транспортной среде ESwab, содержащей имитацию матрицы мазка из зева, при ≥106 КОЕ/мл для бактерий и дрожжей и ≥105 TCID50/мл для вирусов. Все 70 микроорганизмов были зарегистрированы как Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА с помощью анализа Xpert Xpress Strep A Assay (таблица 10). Аналитическая специфичность анализа Xpert Xpress Strep A составила 100%.

Таблица 10. Аналитическая специфичность анализа Xpert Xpress Strep A

Организм	Результаты
Acinetobacter baumannii	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Arcanobacterium haemolyticum	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Adenovirus, Type 1	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Adenovirus, Type 7	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Bacillus cereus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Bordetella bronchiseptica	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Bordetella parapertussis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Bordetella pertussis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Burkholderia cepacia	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Campylobacter rectus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Candida albicans	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Corynebacterium diphtheriae	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Corynebacterium pseudodiphtheriticum	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Cytomegalovirus AD-169	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Enterococcus faecalis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Enterococcus faecium	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Epstein-Barr Virus 4	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Escherichia coli	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Fusobacterium necrophorum	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Haemophilus influenzae type A	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Haemophilus parahaemolyticus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Haemophilus parainfluenzae	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Hepatitis B Virus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Herpes Simplex Virus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Klebsiella pneumoniae	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Lactobacillus acidophilus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Lactococcus lactis subsp. *lactis*	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Legionella jordanis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА

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

Таблица 10. Аналитическая специфичность анализа Xpert Xpress Strep A (продолжение)

Организм	Результаты
Legionella micdadei	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Legionella pneumophila	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Listeria monocytogenes	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Moraxella catarrhalis (two strains)	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Moraxella lacunata	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Mycoplasma pneumoniae	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Neisseria gonorrhoeae	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Neisseria lactamica	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Neisseria meningitidis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Neisseria mucosa	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Neisseria sicca	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Neisseria subflava	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Peptostreptococcus micros	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Prevotella (Bacteroides) oralis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Proteus mirabilis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Proteus vulgaris	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Pseudomonas aeruginosa	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Pseudomonas fluorescens	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Serratia marcescens	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Staphylococcus aureus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Staphylococcus epidermidis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Staphylococcus haemolyticus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Stenotrophomonas maltophilia	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus agalactiae	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus anginosus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus bovis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus canis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus constellatus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus dysgalactiae	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus equi	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus gallolyticus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus intermedius	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus mitis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus mutans	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus oralis	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА

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

Table 10. Analytical Specificity of the Xpert Xpress Strep A Assay (Continued)

Организм	Результаты
Streptococcus pneumoniae	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus salivarius	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Streptococcus sanguinus	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Treponema denticola	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Veillonella parvula	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА
Yersinia enterocolitica	Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНА

19.4 Переносимое загрязнение

Было проведено исследование, чтобы продемонстрировать, что одноразовые автономные картриджи GeneXpert предотвращают перенос переноса образцов и ампликонов из положительных образцов с очень высоким титром (S. pyogenes) в отрицательные образцы при обработке в одном и том же модуле GeneXpert. Исследование состояло из отрицательного образца, обработанного в том же модуле GeneXpert сразу после обработки положительного образца с очень высоким титром в концентрации ≥1 X 106 КОЕ/мл в транспортной среде ESwab, содержащей имитацию матрицы мазка из зева.

Схема тестирования была повторена 40 раз между 2 приборами GeneXpert (один модуль на прибор), всего 41 прогон на прибор (20 высокоположительных образцов на прибор и 21 отрицательный образец на прибор). Не было никаких доказательств какого-либо переходящего загрязнения. Все 42 отрицательных образца были правильно отмечены как Strep A НЕ ОБНАРУЖЕНО. Все 40 положительных образцов были правильно зарегистрированы как ОБНАРУЖЕН Стреп А.

19.5 Потенциально мешающие вещества

Были оценены девять потенциально мешающих веществ, которые могут присутствовать в клинических образцах горла и потенциально влиять на эффективность анализа Xpert Xpress Strep A Assay. Потенциально мешающие вещества включали кровь, слизь, человеческую слюну, сахаросодержащие средства от простуды и гриппа, лекарства от кашля, антисептики, средства, изменяющие содержание соли, средства, изменяющие pH, а также продукты или напитки, повышающие вязкость слюны. Испытываемые вещества, активные ингредиенты и концентрации перечислены в Таблице 11. Все мешающие вещества, за исключением муцина, крови и лекарства от кашля, тестировались в концентрации 6,5% (об./об.) в среде ESwab, содержащей имитацию матрицы мазка из зева, на предмет отрицательного (только смоделированная матрица) и образцы, положительные на стрептококк А. Муцин, кровь и лекарство от кашля тестировали при концентрации 2,5% (масса/объем), 5,0% (объем/объем) и 5 мг/мл, соответственно, в имитирующей матрице мазка из зева на наличие негативных (только имитация матрицы) и стрептококков А-. положительные образцы.

Матрица смоделированного мазка из зева в среде ESwab без мешающих веществ (отрицательных и положительных) была включена в качестве контроля.

Положительные образцы были протестированы с мешающими веществами с одним штаммом S. pyogenes при 3X LoD в среде ESwab, содержащей имитацию матрицы мазка из зева.

В этом исследовании оценивали повторы восьми положительных и отрицательных образцов с каждым мешающим веществом. Отрицательные образцы в присутствии потенциально мешающего вещества были протестированы для определения влияния на эффективность контроля обработки образцов (SPC).

Влияние каждого потенциально мешающего вещества на положительные и отрицательные образцы оценивали путем сравнения значений целевого порога цикла (Ct), полученных в присутствии потенциально мешающего вещества, со значениями Ct контрольных образцов в отсутствие потенциально мешающего вещества.

Присутствие веществ в концентрациях, проверенных в этом исследовании, не мешало анализу. Все положительные и отрицательные образцы были правильно идентифицированы с помощью анализа Xpert Xpress Strep A Assay.

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

Таблица 11. Испытанные потенциально мешающие вещества

Вещество/класс	Описание/активный ингредиент	Концентрация проверена
Слюна	100% Человеческая слюна	6.5% (v/v)
Муцин	Связанная сиаловая кислота, 0.5-1.5%	2.5% (w/v)
Кровь	Цельная человеческая кровь	5.0% (v/v)
Антисептик	0,092% эвкалиптол, 0,042% ментол, 0,060% метилсалицилат, 0,064% тимол	6.5% (v/v)
Лекарства от кашля	Декстрометорфан HBr USP 10 мг, гвайфенезин USP 200 мг	5 mg/mL
Сахаросодержащие средства от простуды и гриппа	Ацетаминофен 650 мг, декстрометорфан HBr 20 мг, доксиламина сукцинат 12,5 мг, фенилэфрина гидрохлорид 10 мг	6.5% (v/v)
Солемодифицирующие средства	Хлорид натрия (0.65%)	6.5% (v/v)
Продукты/напитки, повышающие вязкость слюны	Молоко	6.5% (v/v)
pH Изменение средств правовой защиты	100% Апельсиновый сок	6.5% (v/v)

19.6 Микробное вмешательство

Было проведено исследование мешающих микроорганизмов для оценки ингибирующего действия комменсальных микроорганизмов в образцах мазка из зева на эффективность анализа Xpert Xpress Strep A Assay. Двадцать семь микроорганизмов были протестированы на потенциальное влияние на обнаружение стрептококка А (таблица 12). Микроорганизмы тестировали при ≥106 КОЕ/мл в присутствии Strep A при концентрации 3X LoD в среде ESwab, содержащей имитацию матрицы мазка из зева. Результаты показали, что присутствие тестируемых микроорганизмов не мешало обнаружению ДНК-мишени стрептококка А.

Таблица 12. Протестированные комменсальные микроорганизмы

Организм
Acinetobacter baumannii
Candida albicans
Enterococcus faecalis
Fusobacterium necrophorum
Haemophilus influenzae type A
Lactobacillus acidophilus
Neisseria lactamica
Peptostreptococcus micros
Prevotella (Bacteroides) oralis
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus anginosus
Streptococcus bovis
Streptococcus canis
Streptococcus constellatus
Streptococcus dysgalactiae
Streptococcus equi
Streptococcus gallolyticus

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

Таблица 12. Протестированные комменсальные микроорганизмы (продолжение)

Организм
Streptococcus intermedius
Streptococcus mitis
Streptococcus mutans
Streptococcus oralis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus salivarius
Streptococcus sanguinus
Treponema denticola
Veillonella parvula

20 Использованная литература

1. Центры по контролю и профилактике заболеваний, Национальный центр иммунизации и респираторных заболеваний, отделение бактериальных заболеваний. Отчет ABC: Streptococcus группы A, 2003 г. 27 декабря 2004 г. Доступно по адресу: https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gas03.html. По состоянию на 3 мая 2017 г.
2. Центры по контролю и профилактике заболеваний, Национальный центр иммунизации и респираторных заболеваний, отделение бактериальных заболеваний. Скарлатина: стрептококковая инфекция группы A. 20 января 2015 г. Доступно по адресу: http://www.cdc.gov/features/scarletfever/. Дата обращения 22.10.2015.
3. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Биобезопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях (см. последнее издание). http://www.cdc.gov/biosafety/publications/.
4. Институт клинических и лабораторных стандартов. Защита работников лабораторий от профессиональных инфекций; Утвержденное руководство. Документ M29 (см. последнюю редакцию).
5. РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 1272/2008 ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И СОВЕТА от 16 декабря 2008 г. о внесении изменений и отмене в классификационную маркировку и упаковку веществ и смесей, Перечень мер предосторожности, Директивы 67/548/EEC и 1999/ 45/EC (изменяющий Регламент (ЕС) № 1907/2007).
6. Стандарты безопасности и гигиены труда, информирование об опасностях, токсичные и опасные вещества (26 марта 2012 г.) (29 CFR, pt. 1910, subpt. Z).
7. Каннингем M.B. Патогенез стрептококковых инфекций группы A. Clin Microbiol Rev. July 2000; 13(3); 470-511.

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

21 Cepheid Штаб-квартира

Штаб-квартира компании

Cepheid
904 Карибиан Драйв
Саннивейл, КА
94089 США
Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Вира Солелх
81470 Моранс-Скопонт
Франция
Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Техническая помощь

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки Cepheid, соберите следующую информацию:

- Наименование товара
- Номер дота
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если есть)
- Версия программного обеспечения и, если применимо, номер метки обслуживания компьютера.

Контактная Информация

США
Телефон: + 1 888 838 3222
Email: techsupport@cepheid.com

Франция
Телефон: + 33 563 825 319
Email: support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов технической поддержки Cepheid доступна на нашем веб-сайте: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

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

23 Таблица символов

Symbol	Значения
REF	Каталожный номер
CE	Маркировка CE – европейское соответствие
IVD	Медицинское устройство для диагностики in vitro
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе
2	Не использовать повторно
LOT	Номер лота
	Ознакомьтесь с инструкцией по использованию
	Предупреждение
	Производитель
CC	Страна производства
Σ	Содержит достаточно для <n> тестов
CONTROL	Контроль
	Срок годности
°C	Ограничение температуры
	Биологические риски

Cepheid
904 Карибиан Драйв
Саннивейл, КА 94089
США
Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192

EC REP

Cepheid Europe SAS
Вира Солелх
81470 Моренс-Скопонт
Франция
Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301

IVD CE

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

GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® Xpress Flu/RSV

REF **XPRSFLU/RSV-CE-10**

Инструкции по применению

IVD CE

Cepheid®

Медицинское изделие для диагностики In Vitro

301-6580-RU, Rev. G. апреля 2021

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

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Trademark Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid.

Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

Armored RNA® is a registered trademark of Asuragen, Inc.

FluMist® is a trademark of AstraZeneca.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © Cepheid 2016-2021. All rights reserved.

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid.
Windows® является товарным знаком корпорации Microsoft Corporation.
Armored RNA® является зарегистрированным товарным знаком компании Asuragen, Inc.
FluMist® является зарегистрированным товарным знаком компании AstraZeneca.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩЕЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

© 2016-2021 Cepheid. Все права защищены

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

Xpert® Xpress Flu/RSV

Для диагностических тестов *in vitro*

1 Патентованное название

Xpert® Xpress Flu/RSV

2 Общепринятое или распространенное наименование

Xpert Xpress Flu/RSV

3 Целевое использование

Разработанный компанией Cepheid тест Xpert® Xpress Flu/RSV, выполняемый с помощью систем приборов GeneXpert®, представляет собой автоматизированный анализ с использованием мультиплексной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени, предназначенный для качественной детекции *in vitro* и дифференциации РНК вирусов гриппа A, гриппа B и респираторно-синцитиального вируса (РСВ). В тесте Xpert Xpress Flu/RSV используются мазки из носоглотки и носа, взятые у пациентов с признаками и симптомами респираторной инфекции. Тест Xpert Xpress Flu/RSV задуман как вспомогательное средство при диагностировании инфекций, вызванных вирусом гриппа и респираторно-синцитиальным вирусом, в сочетании с клиническими и эпидемиологическими факторами риска.

Отрицательные результаты не исключают возможность инфицирования вирусом гриппа или РСВ и не должны использоваться для принятия терапевтических и других решений по ведению пациента.

Функциональные характеристики для вируса гриппа A были установлены в сезоне гриппа 2015–2016 для образцов (мазков) из носоглотки и в сезоне гриппа 2016–2017 для образцов (мазков) из носа. Когда появляются новые вирусы гриппа A, функциональные характеристики могут изменяться.

Если на основе современных клинических и эпидемиологических критериев отбора, рекомендуемых органами здравоохранения, подозревается инфекция, вызванная новым вирусом гриппа A, то образцы следует брать с соответствующими предосторожностями инфекционного контроля для новых вирулентных вирусов гриппа и отправлять на исследование в государственные или местные управления здравоохранения. В таких случаях не следует пытаться культивировать вирус, если только нет условий уровня «3+» по биологической безопасности для получения и культивирования образцов.

4 Краткие сведения и разъяснения

Грипп — это вирусное инфекционное заболевание дыхательных путей. Грипп распространяется преимущественно воздушно-капельным путем (т. е. при чихании и кашле), а пик распространения обычно приходится на зимние месяцы. Симптомы, как правило, включают лихорадку, озноб, головную боль, недомогание, кашель и заложенность придаточных пазух носа. Могут также иметь место желудочно-кишечные симптомы (т. е. тошнота, рвота или понос), главным образом у детей, но эти симптомы встречаются реже. Как правило, симптомы появляются в течение двух дней после контакта с инфицированным человеком. В качестве осложнения гриппа может развиться воспаление легких (пневмония), которое повышает заболеваемость и смертность у детей, пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом.[1,2]

Вирусы гриппа подразделяются на типы A, B и C, из которых первые два вызывают большинство инфекций у человека. Грипп A — самый распространённый тип вируса гриппа у человека; он обычно несет ответственность за сезонные эпидемии гриппа и, вероятно, за пандемии. Вирусы гриппа A могут также инфицировать животных, например птиц, свиней и лошадей. Инфекции, вызванные вирусом гриппа B, обычно ограничиваются людьми и

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

редко являются причиной эпидемий. Вирусы гриппа A, в свою очередь, подразделяются на подтипы на основе двух поверхностных белков: гемагглютинина («H») и нейраминидазы («N»). Сезонный грипп обычно вызывается подтипами H1, H2, H3, N1 и N2. Помимо сезонного гриппа в начале 2009 г. в США был выявлен новый штамм H1N1 у человека.[3]

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), член семейства *Pneumoviridae* (ранее известного как *Paramyxoviridae*), состоящий из двух штаммов (подгруппы A и B), также является заразным заболеванием, которое поражает преимущественно младенцев, пожилых людей и других взрослых людей, с каким-либо образом ослабленым иммунитетом.[3] Вирус может оставаться инфекционным в течение нескольких часов на поверхностях и игрушках и может вызывать как инфекции верхних дыхательных путей (такие как простуда), так и инфекции нижних дыхательных путей (бронхиолит и пневмония).[4] К возрасту двух лет большинство детей уже переносят инфекцию РСВ, но поскольку к этому вирусу развивается только слабая устойчивость, то и дети, и взрослые могут быть инфицированы повторно.[3] Симптомы появляются через четыре-шесть дней после инфицирования и обычно являются самоизлечивающимися; они длятся от одной до двух недель. У взрослых инфекция длится около 5 дней и проявляется симптомами, сопоставимыми с таковыми при простуде, в частности насморком, утомляемостью, головной болью и лихорадкой. Сезон РСВ отчасти дублирует грипп, так как частота случаев инфекции начинает нарастать на протяжении осени вплоть до ранней весны.[3,4]

Программы активного эпидемиологического надзора в сочетании с мерами профилактики инфекций — важные компоненты предотвращения распространения гриппа и РСВ. Использование анализов, дающих быстрые результаты при выявлении пациентов, инфицированных этими сезонными вирусами, тоже является важным фактором эффективного контроля, правильного выбора лечения и предотвращения широкомасштабных вспышек заболеваний.

5 Принципы проведения процедуры

Тест Xpert Xpress Flu/RSV — это автоматизированный диагностический тест *in vitro* для качественной детекции РНК вирусов гриппа A, гриппа B и РСВ. Этот тест выполняют на системах приборов Cepheid GeneXpert.

Система приборов GeneXpert автоматизирует и интегрирует отбор образцов, очистку и амплификацию нуклеиновых кислот, а также детекцию целевых последовательностей в клинических образцах с использованием обратной транскрипции (переход от матриц РНК к ДНК) и последующей ПЦР в реальном времени. Праймеры и зонды в тесте Xpert Xpress Flu/RSV предназначены для амплификации и детекции уникальных последовательностей в генах, кодирующих следующие белки: матрица гриппа A (M), базовая полимераза гриппа A (PB2), кислый белок гриппа A (PA), матрица гриппа B (M), неструктурный белок гриппа B (NS) и нуклеокапсид РСВ A и РСВ B.

Система GeneXpert состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения анализов и просмотра результатов. Каждый анализ требует использования одноразового картриджа GeneXpert, который содержит реагенты направленного действия и проводит процессы ОТ-ПЦР и ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, риск перекрестной контаминации образцов сведен к минимуму. Полное описание системы представлено в соответствующем руководстве оператора системы GeneXpert Dx или руководстве оператора системы GeneXpert Infinity.

Тест Xpert Xpress Flu/RSV включает реагенты для детекции и дифференциации вирусной РНК гриппа A, гриппа B и РСВ непосредственно в образцах (мазках) из носоглотки и носа пациентов с признаками и симптомами инфекции дыхательных путей. Кроме того, в картридже содержится средство контроля обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и средство контроля зондов (Probe Check Control, PCC). SPC служит для контроля процесса амплификации и отслеживания присутствия ингибиторов в реакции ПЦР. PCC проверяет регидратацию реагента, заполнение пробирки ПЦР в картридже, целостность зонда и стабильность красителя.

Тест Xpert Xpress Flu/RSV может быть выполнен с целью детекции вирусов гриппа A, гриппа B и РСВ путем выбора **Xpert Xpress Flu-RSV** в меню «Выбрать тест» (Select Assay); только вирусов гриппа A и гриппа B — путем выбора **Xpert Xpress_Flu**, или же только РСВ — путем выбора **Xpert Xpress_RSV**. Тесты Xpert Xpress Flu и Xpert Xpress RSV имеют функцию досрочного завершения анализа (EAT), которая делает возможным отчет о досрочно полученных результатах. EAT активируется при достижении заданного порогового значения для положительного результата анализа до завершения 40 полных циклов ПЦР. Когда титры вирусов гриппа A или гриппа B достаточно высоки для генерации очень ранних пороговых значений циклов (Ct) при выполнении теста Xpert Xpress Flu, кривые амплификации SPC отображаться не будут, а их результаты не будут сообщены. Когда титры РСВ достаточно высоки для генерации очень ранних Ct при выполнении теста Xpert Xpress RSV, кривые амплификации SPC отображаться не будут, а их результаты не будут сообщены.

Образцы для исследования (мазки из носоглотки и носа) следует брать в соответствии со стандартными процедурами учреждения и помещать в набор Xpert для взятия образцов из носоглотки на вирусы или набор Xpert для взятия образцов из носа на вирусы (транспортные пробирки для вирусов, содержащие 3 мл транспортной

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

среды). После кратковременного перемешивания путем пятикратного переворачивания вирусной транспортной пробирки среда, содержащая вирусную суспензию, переносится в камеру для образца одноразового картриджа теста Xpert Xpress Flu/RSV. Пользователь начинает анализ с интерфейса пользователя системы и помещает картридж в прибор GeneXpert, который выполняет подготовку нуклеиновых кислот и мультиплексную ОТ-ПЦР для детекции вирусной РНК в реальном времени. На этой платформе подготовка образца, обратная транскрипция, амплификация и детекция в реальном времени полностью автоматизированы и интегрированы. Результаты анализа получают приблизительно через 30 минут.

Результаты интерпретируются программным обеспечением GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета, а затем отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results) в табличном и графическом форматах. Тест Xpert Xpress Flu/RSV дает результаты теста для гриппа A, гриппа B и РСВ. Он также сообщает, если анализ недействительный, с ошибкой или без результата.

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор теста Xpert Xpress Flu/RSV содержит достаточное количество реагентов для обработки 10 образцов или образцов контроля качества. В набор входят:

Картриджи теста Xpert Xpress Flu/RSV со встроенными реакционными пробирками	**10**
● Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)	1 шт. каждого типа в 1 картридже
● Реагент для лизирования (гуанидина тиоцианат)	1,5 мл на картридж
● Реагент связывания	1,5 мл на картридж
● Элюирующий реагент	3,0 мл на картридж
Одноразовые пипетки для переноса на 300 мкл	**1 пакет с 12 шт. на набор**
Компакт-диск	**1 в каждом наборе**
● Файлы описания теста (assay definition files, ADF)	
● Инструкция по импортированию ADF в программное обеспечение GeneXpert Dx и Xpertise	
● Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)	

Прим. Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com, на вкладке SUPPORT (Поддержка).

Прим. Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

7 Хранение и обращение

- Храните картриджи анализа Xpert Xpress Flu/RSV при температуре 2–28 °C до истечения срока годности, указанного на этикетке.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- Не используйте картриджи с истекшим сроком годности!
- Не используйте картриджи с признаками утечки.

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

8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Мазки из носоглотки следует брать и транспортировать с помощью набора Xpert для взятия образцов из носоглотки на вирусы: номер по каталогу Cepheid SWAB/B-100 (универсальная транспортная среда компании Copan, номер по каталогу: 330C, и нейлоновый тампон компании Copan, номер по каталогу: 503CS01).
- Мазки из носа следует брать и транспортировать с помощью набора Xpert для взятия образцов из носа на вирусы: номер по каталогу Cepheid SWAB/F-100 (универсальная транспортная среда компании Copan, номер по каталогу: 330C, и нейлоновый тампон компании Copan, номер по каталогу: 502CS01).
- Система GeneXpert Dx или GeneXpert Infinity (каталожный номер зависит от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрихкодов и руководство оператора.
  - Для системы GeneXpert Dx: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.7b и выше
  - Для систем GeneXpert Infinity-80 и Infinity 48s: Xpertise версии 6.4b и выше
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.

9 Предупреждения и меры предосторожности

9.1 Общие положения

- Для диагностических тестов *in vitro*
- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности.
- Рекомендации по обращению с образцами предоставляются Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention)[5] и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).[6,7]
- Если на основе современных клинических и эпидемиологических критериев отбора, рекомендуемых органами здравоохранения, подозревается инфекция, вызванная новым вирусом гриппа A, то образцы следует брать с соответствующими предосторожностями инфекционного контроля для новых вирулентных вирусов гриппа и отправлять на исследование в государственные или местные управления здравоохранения. В таких случаях не следует пытаться культивировать вирус, если только нет условий уровня «3+» по биологической безопасности для получения и культивирования образцов.
- Функциональные характеристики этого теста установлены только для типов образцов, перечисленных в разделе «Назначение». Функциональные характеристики этого теста для других образцов или типов образцов не определены.
- Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реагентов следуйте принятым в вашем учреждении правилам защиты окружающей среды при обращении с отходами. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.

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

9.2 Образец

- Процедуры взятия и обработки образцов требуют специальной подготовки и инструкций.
- Для взятия образцов из носоглотки используйте только набор Xpert для взятия образцов из носоглотки на вирусы, номер по каталогу Cepheid: SWAB/B-100 или универсальную транспортную среду компании Copan, номер по каталогу: 330C, и нейлоновый тампон компании Copan, номер по каталогу: 503CS01.
- Для взятия образцов из носа используйте только набор Xpert для взятия образцов из носа на вирусы, номер по каталогу Cepheid: SWAB/F-100 или универсальную транспортную среду компании Copan, номер по каталогу: 330C, и нейлоновый тампон компании Copan, номер по каталогу: 502CS01.
- Образцы должны быть взяты и проанализированы до истечения срока годности пробирки с вирусной транспортной средой Xpert, включенной в требуемый набор для взятия образцов.
- Соблюдайте надлежащие условия хранения при транспортировке образцов, чтобы обеспечить их целостность (см. раздела 11). Не изучалась стабильность образца при транспортировке в условиях, отличных от рекомендованных.
- Надлежащие взятие, хранение и транспортировка образцов крайне важны для получения правильных результатов.

9.3 Тест/реагент

- Данный тест прошел валидацию с использованием разработанного компанией Cepheid программного обеспечения GeneXpert версии 4.7b или выше и программного обеспечения Xpertise версии 6.4b и выше. Компания Cepheid будет валидировать последующие версии программного обеспечения для использования с тестом Xpert Xpress Flu/RSV.
- При выполнении исследования в режиме теста Xpert Xpress RSV образец, положительный на грипп A или грипп B, покажет кривые роста и значения Ct для этих анализируемых веществ, но результаты анализа сообщаться не будут (Рис. 20).
- При выполнении исследования в режиме теста Xpert Xpress RSV образец, резко положительный на грипп A или грипп B, может привести к непрохождению контроля подготовки образцов (SPC); если образец отрицателен на PCB, то будет сообщаться действительный результат [**RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)**], а не результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**.
- Функциональные характеристики могут затрагиваться при использовании замороженных образцов.
- Не заменяйте реагенты теста Xpert Xpress Flu/RSV другими реагентами.
- Не открывайте крышку картриджа теста Xpert Xpress Flu/RSV, кроме как для внесения образца.
- Не используйте картридж, который падал после извлечения из набора или подвергался сотрясениям после открытия крышки картриджа! Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению сомнительных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрихкодом.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- ② Каждый одноразовый картридж теста Xpert Xpress Flu/RSV применяется для проведения одного анализа. Не используйте картриджи повторно.
- ② Одноразовая пипетка используется для переноса одного образца. Не использовать повторно одноразовые пипетки.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Во избежание контаминации образцов и реагентов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило смены перчаток перед началом работы с образцом каждого следующего пациента.
- Пользуйтесь чистыми лабораторными халатами и перчатками! В случае загрязнения рабочей зоны или оборудования образцами или контролями тщательно протрите контаминированный участок разбавленным в соотношении 1:10 хлорсодержащим хозяйственным отбеливателем, а затем 70 % денатурированным этиловым спиртом. Прежде чем продолжать, протрите рабочие поверхности насухо.

10 Опасные химические факторы[8,9]

- Сигнальное слово: ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ
- **Заявления об опасности СГС ООН**

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

- Вредно при проглатывании
- Может причинить вред при попадании на кожу
- Вызывает раздражение глаз

- **Меры предосторожности СГС ООН**
  - **Профилактика**
    - После использования тщательно вымыть руки.
  - **Реагирование**
    - При раздражении кожи: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
    - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь, и если это легко сделать. Продолжить промывание.
    - Если раздражение глаз сохраняется, обратитесь за медицинской помощью.
    - При плохом самочувствии обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.

11 Образцы: взятие, транспортировка и хранение

Образцы могут быть взяты в соответствии со стандартными процедурами в учреждении пользователя и помещены в вирусную транспортную среду Xpert или выпускаемую компанией Copan универсальную транспортную среду (пробирка на 3 мл с транспортной средой). Образцы следует транспортировать при температуре 2–8 °C.

До проведения исследования на системе GeneXpert образцы могут храниться при комнатной температуре (15–30 °C) не более 24 часов, а в охлажденном виде (2–8 °C) — до семи дней.

Правильное взятие, хранение и транспортировка образцов имеют решающее значение для функциональных характеристик этого анализа!

12 Процедура

12.1 Подготовка картриджа

Важное замечание

Тест следует начать не позднее чем через 30 минут после введения образца в картридж.

1. Извлеките картридж из упаковки.
2. Перемешайте образец, перевернув пять раз пробирку с вирусной транспортной средой Xpert или универсальной транспортной средой компании Copan.
3. Откройте крышку картриджа. С помощью чистой пипетки для переноса на 300 мкл (входит в комплект поставки) перенесите за один раз 300 мкл образца из пробирки с транспортной средой в камеру для образца, выдавливая жидкость в большое отверстие картриджа (Рис. 1).
4. Закройте крышку картриджа.



Рис. 1. Картридж Xpert Xpress Flu/RSV (вид сверху)

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

12.2 Запуск теста

Важное замечание **Прежде чем начинать тест, убедитесь, что файл описания теста Xpert Xpress Flu/RSV (assay definition file, ADF) импортирован в программное обеспечение. В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Более подробные инструкции см. в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity,* в зависимости от используемой модели.**

Прим. Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменил установленную по умолчанию рабочую последовательность.

1. Включите приборную систему GeneXpert:
   - При использовании прибора GeneXpert Dx вначале следует включить прибор GX Dx, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения GeneXpert Dx, находящегося на рабочем столе Windows®.

     или
   - При использовании прибора GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows®.
2. Войдите в программное обеспечение приборной системы GeneXpert, используя свое имя пользователя и пароль.
3. В окне системы GeneXpert выберите пункт **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Команды (Orders)**, а затем **Задать команду на проведение анализа (Order Test)** (для Infinity). Откроется окно **Создать анализ (Create Test)**
4. Отсканируйте «ID пациента» (Patient ID) (не обязательно). Если вводится «ID пациента» (Patient ID), то проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID пациента» (Patient ID) указывается в левой части окна «Просмотреть результаты» (View Results) и связывается с результатами теста.
5. Отсканируйте «ID образца» (Sample ID) или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID образца» (Sample ID) указывается в левой части окна «Просмотреть результаты» (View Results) и связывается с результатами анализа.
6. Отсканируйте штрихкод на картридже Xpert Xpress Flu/RSV. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

Прим. Если штрихкод на картридже Xpert Xpress Flu/RSV не сканируется, повторите тест с новым картриджем.

7. Сделайте соответствующий выбор в меню «Выбрать тест» (Select Assay), как показано на Рис. 2.
   - Грипп A, грипп B и РСВ: Выберите **Xpert Xpress Flu-RSV**
   - Только грипп A и грипп B: Выберите **Xpert Xpress_Flu**
   - Только РСВ: Выберите **Xpert Xpress_RSV**

   После начала теста будут собираться данные по результатам только для выбранного на данном этапе теста. Результаты по гриппу A, гриппу B и РСВ будут собираться лишь в случае выбора теста Xpert Xpress Flu-RSV.

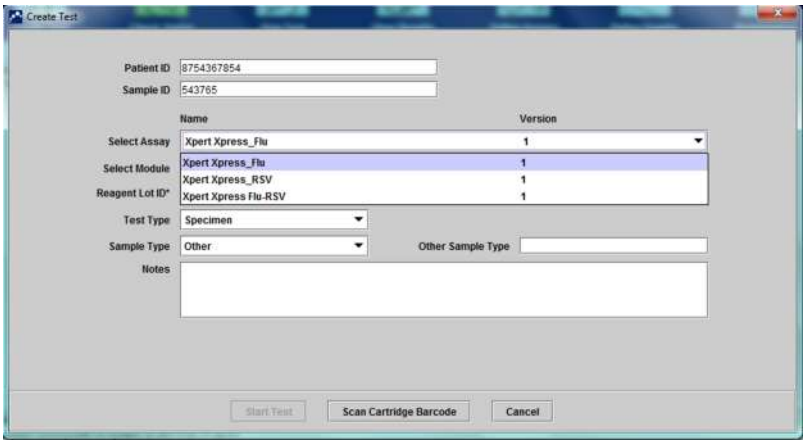


Рис. 2. Окно «Создать анализ» (Create Test); меню «Выбрать тест» (Select Assay)

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

8. Щелкните **Начать анализ (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). В появившемся диалоговом окне введите свой пароль.
9. При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

   или

   Для прибора GeneXpert Dx:

   a) Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
   b) Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.
   c) Перед открытием дверцы модуля и извлечением картриджа дождитесь разблокирования системой замка дверцы.
   d) Удалите использованные картриджи в подходящий контейнер для сбора отходов образцов согласно стандартной практике, принятой в вашем учреждении.

13 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов см. в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемого прибора.

- Для просмотра результатов выберите ярлык **Просмотреть результаты (View Results).**
- По завершении теста нажмите кнопку **Отчет (Report)** в окне Просмотреть результаты (View Results) для просмотра и (или) получения отчета в формате PDF.

14 Контроль качества

CONTROL В каждый тест входит контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и контроль зондов (Probe Check Control, PCC).

- **Контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC)** — контроль, подтверждающий правильную обработку образца. Контроль подготовки образцов (SPC) представляет собой контроль по технологии Armored RNA®, включенный в каждый картридж для подтверждения правильности обработки образца. SPC подтверждает выход РНК из вирусов гриппа и PCB, если данный микроорганизм присутствует, а также подтверждает правильность обработки образца. Кроме того, этот контроль выявляет связанное с образцом ингибирование реакций ОТ-ПЦР и ПЦР. Результат для SPC должен быть положительным для отрицательной пробы и может быть как положительным, так и отрицательным для положительной пробы. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости. Если образец отрицателен на вирусы гриппа и PCB, а SPC не пройден, результат будет **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**.

Результат теста **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, если все целевые последовательности сообщаются как отрицательные, а SPC не соответствует валидированным критериям приемлемости. Таким образом, при выполнении исследования в режиме теста Xpert Xpress RSV образец, резко положительный на грипп A или грипп B, может привести к непрохождению SPC; если образец отрицателен на PCB, то будет сообщаться действительный результат **RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)**, а не результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**.

- **Контроль зондов (Probe Check Control, PCC, QC1, QC2)** — до начала ПЦР система приборов GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал от первого PCC (QC1 и QC2), выполненного до этапа обратной транскрипции. QC1 проверяет наличие гранулы EZR, а QC2 проверяет наличие гранулы TSR. Второй PCC (грипп A 1, грипп A 2, грипп B, PCB и SPC) проводится после этапа обратной транскрипции и до начала ПЦР. PCC контролирует регидратацию гранул, заполнение реакционной пробирки, целостность зонда и стабильность красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.
- **Внешние контроли** — Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных органов.

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

15 Интерпретация результатов

Тест Xpert Xpress Flu/RSV имеет два канала («Flu A 1» (грипп A 1), и «Flu A 2» (грипп A 2)) для детекции большинства штаммов вируса гриппа A. Все штаммы гриппа A, выявленные тестом Xpert Xpress Flu/RSV, регистрируются как **Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE)**. Тест Xpert Xpress Flu/RSV требует, чтобы либо канал гриппа A 1, либо канал гриппа A 2 был положительным для сообщения результата анализа **Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE)**. В Табл. 1 ниже приведены все возможные результаты теста для гриппа A.

Табл. 1. Возможные результаты анализа на грипп A для каналов гриппа A 1 и гриппа A 2

Результат анализа на грипп A	Канал гриппа A 1	Канал гриппа A 2
Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE)	ПОЛОЖ.	Полож./Отриц.
	Полож./Отриц.	ПОЛОЖ.
Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE)	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.

Результаты, сообщенные из исследования с помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV, интерпретируются системой приборов GeneXpert автоматически на основании измеренных флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета, и четко отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results). Все возможные результаты показаны в Табл. 2.

Табл. 2. Все возможные окончательные результаты теста для Xpert Xpress Flu/RSV

Текст результата	Грипп A 1	Грипп A 2	Грипп B	PCB	SPC
Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE); Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE); RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)	ПОЛОЖ.	Полож./Отриц.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	Полож./Отриц.
	Полож./Отриц.	ПОЛОЖ.			
Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE); Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE); RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)	ПОЛОЖ.	Полож./Отриц.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	Полож./Отриц.
	Полож./Отриц.	ПОЛОЖ.			
Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE); Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE); RSV ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE)	ПОЛОЖ.	Полож./Отриц.	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	Полож./Отриц.
	Полож./Отриц.	ПОЛОЖ.			
Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE); Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE); RSV ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE)	ПОЛОЖ.	Полож./Отриц.	ПОЛОЖ.	ПОЛОЖ.	Полож./Отриц.
	Полож./Отриц.	ПОЛОЖ.			
Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE); RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	Полож./Отриц.

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

Текст результата	Грипп A 1	Грипп A 2	Грипп B	PCB	SPC
Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE); RSV ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE)	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	Полож./Отриц.
Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE); RSV ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE)	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ПОЛОЖ.	Полож./Отриц.
Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE); RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
ОШИБКА (ERROR)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)

См. Табл. 3, Табл. 4 и Табл. 5, а также Рис. 3–Рис. 20 на предмет специфических примеров и интерпретации формулировок результатов для тестов Xpert Xpress Flu/RSV, Xpert Xpress Flu и Xpert Xpress RSV. Формат представленных результатов анализов будет меняться в зависимости от выбора пользователя в отношении проведения тестов Xpert Xpress Flu/RSV, Xpert Xpress Flu или Xpert Xpress RSV.

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

Табл. 3. Результаты теста Xpert Xpress Flu/RSV и их интерпретация

Результат	Интерпретация
Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE); Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE); RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE) См. Рис. 3.	Целевая РНК гриппа A обнаружена; целевая РНК гриппа B не обнаружена; целевая РНК PCB не обнаружена. ● Целевая последовательность гриппа A имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● SPC – неприменимо [NA (not applicable)]; SPC игнорируется, поскольку амплификация целевой последовательности гриппа A может конкурировать с этим контролем. ● Контроль зондов – ПРОЙДЕН (PASS); все проверки зондов пройдены.
Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE); Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE); RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)** См. Рис. 4.	Целевая РНК гриппа A обнаружена; целевая РНК гриппа B обнаружена; целевая РНК PCB не обнаружена. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2. ● Целевая последовательность гриппа A имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Целевая последовательность гриппа B имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● SPC – неприменимо [NA (not applicable)]; SPC игнорируется, поскольку амплификация целевых последовательностей гриппа A и гриппа B может конкурировать с этим контролем. ● Контроль зондов – ПРОЙДЕН (PASS); все проверки зондов пройдены.
Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE); Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE); RSV ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE)** См. Рис. 5.	Целевая РНК гриппа A обнаружена; целевая РНК гриппа B не обнаружена; целевая РНК PCB обнаружена. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2. ● Целевая последовательность гриппа A имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Целевая последовательность PCB имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● SPC – неприменимо [NA (not applicable)]; SPC игнорируется, поскольку амплификация целевых последовательностей гриппа A и PCB может конкурировать с этим контролем. ● Контроль зондов – ПРОЙДЕН (PASS); все проверки зондов пройдены.
Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE); Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE); RSV ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE)** См. Рис. 6.	Целевая РНК гриппа A обнаружена; целевая РНК гриппа B обнаружена; целевая РНК PCB обнаружена. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2. ● Целевая последовательность гриппа A имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Целевая последовательность гриппа B имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Целевая последовательность PCB имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● SPC – неприменимо [NA (not applicable)]; SPC игнорируется, поскольку амплификация целевых последовательностей гриппа A, гриппа B и PCB может конкурировать с этим контролем. ● Контроль зондов – ПРОЙДЕН (PASS); все проверки зондов пройдены.
Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE); RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE) См. Рис. 7.	Целевая РНК гриппа A не обнаружена; целевая РНК гриппа B обнаружена; целевая РНК PCB не обнаружена. ● Целевая последовательность гриппа B имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● SPC – неприменимо [NA (not applicable)]; SPC игнорируется, поскольку амплификация целевой последовательности гриппа B может конкурировать с этим контролем. ● Контроль зондов – ПРОЙДЕН (PASS); все проверки зондов пройдены.

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

Результат	Интерпретация
Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE); RSV ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE) См. Рис. 8.	Целевая РНК гриппа A не обнаружена; целевая РНК гриппа B не обнаружена; целевая РНК PCB обнаружена. ● Целевая последовательность PCB имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● SPC – неприменимо [NA (not applicable)]; SPC игнорируется, поскольку амплификация целевой последовательности PCB может конкурировать с этим контролем. ● Контроль зондов – ПРОЙДЕН (PASS); все проверки зондов пройдены.
Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE); RSV ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE)** См. Рис. 9.	Целевая РНК гриппа A не обнаружена; целевая РНК гриппа B обнаружена; целевая РНК PCB обнаружена. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2. ● Целевая последовательность гриппа B имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Целевая последовательность PCB имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● SPC – неприменимо [NA (not applicable)]; SPC игнорируется, поскольку амплификация целевых последовательностей гриппа B и PCB может конкурировать с этим контролем. ● Контроль зондов – ПРОЙДЕН (PASS); все проверки зондов пройдены.
Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE); RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE) См. Рис. 10.	Целевая РНК гриппа A не обнаружена; целевая РНК гриппа B не обнаружена; целевая РНК PCB не обнаружена. ● Целевые РНК гриппа A, гриппа B и PCB не обнаружены. ● SPC – ПРОЙДЕН (PASS); SPC имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Контроль зондов – ПРОЙДЕН (PASS); все проверки зондов пройдены.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) См. Рис. 11.	SPC не соответствует критериям приемлемости. Наличие или отсутствие целевых РНК установить невозможно. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2.
ОШИБКА (ERROR) См. Рис. 12.	Наличие или отсутствие целевой РНК гриппа A, гриппа B и (или) PCB установить невозможно. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2. ● Грипп A — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Грипп B — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● PCB — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● SPC — NO RESULT (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) ● Контроль зондов — НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)*; все или одна из проверок качества зондов не пройдены(-а). * Если контроль зондов пройден, ошибка вызвана выходом за границы приемлемого диапазона предельного максимального давления или сбоем компонента системы.

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

Результат	Интерпретация
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) См. Рис. 13.	Наличие или отсутствие целевой РНК гриппа A, гриппа B и (или) PCB установить невозможно. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2. Сообщение НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии. ● Грипп A — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Грипп B — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● PCB — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● SPC — NO RESULT (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) ● Контроль зондов — неприменимо [NA (not applicable)]

Прим. ** Поскольку частота коинфекций с двумя и более вирусами (грипп A и грипп B) в одном образце невысока, рекомендуется повторять исследование в соответствии с инструкциями, изложенными в раздела 16.2.

Табл. 4. Результаты теста Xpert Xpress Flu и их интерпретация

Результат	Интерпретация
Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE); Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE) См. Рис. 14.	Целевая РНК гриппа A обнаружена; целевая РНК гриппа B не обнаружена. ● Целевая последовательность гриппа A имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Контроль обработки образца (SPC): неприменимо [NA (not applicable)]; SPC игнорируется, поскольку амплификация целевых последовательностей гриппа A и гриппа B может конкурировать с этим контролем. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE) См. Рис. 15.	Целевая РНК гриппа A не обнаружена; целевая РНК гриппа B обнаружена. ● Целевая последовательность гриппа B имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Контроль обработки образца (SPC): неприменимо [NA (not applicable)]; SPC игнорируется, поскольку амплификация целевой последовательности гриппа B может конкурировать с этим контролем. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE); Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE) См. Рис. 16.	Целевая РНК гриппа A обнаружена; целевая РНК гриппа B обнаружена. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2. ● Целевая последовательность гриппа A имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Целевая последовательность гриппа B имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Контроль обработки образца (SPC): неприменимо [NA (not applicable)]; SPC игнорируется, поскольку амплификация целевых последовательностей гриппа A и гриппа B может конкурировать с этим контролем. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE) См. Рис. 17.	Целевая РНК гриппа A не обнаружена; целевая РНК гриппа B не обнаружена. ● Целевые РНК гриппа A и гриппа B не обнаружены. ● Контроль обработки образца (SPC): ПРОЙДЕН (PASS); SPC имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.

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

Результат	Интерпретация
ОШИБКА (ERROR)	Наличие или отсутствие целевой РНК гриппа A и (или) гриппа B установить невозможно. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2. ● Грипп A: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Грипп B: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль зондов: НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)*; все или одна из процедур теста контроля зондов не пройдены. * Если контроль зондов пройден, ошибка вызвана выходом за границы приемлемого диапазона предельного максимального давления или сбоем компонента системы.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Наличие или отсутствие целевой РНК гриппа A и (или) гриппа B установить невозможно. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2. Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии. ● Грипп A: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Грипп B: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль зондов: Неприменимо [NA (not applicable)]

Прим. Поскольку частота коинфекций с двумя и более вирусами (грипп A и грипп B) в одном образце невысока, рекомендуется повторять исследование в соответствии с инструкциями, изложенными в раздела 16.2.

Табл. 5. Результаты теста Xpert Xpress RSV и их интерпретация

Результат	Интерпретация
RSV ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE) См. Рис. 18.	Целевая РНК PCB обнаружена. ● Целевая последовательность PCB имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Контроль обработки образца (SPC): неприменимо [NA (not applicable)]; SPC игнорируется, поскольку амплификация целевой последовательности PCB может конкурировать с этим контролем. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE) См. Рис. 19 и Рис. 20.	Целевая РНК PCB не обнаружена. ● Целевая РНК PCB не обнаружена. ● Контроль обработки образца (SPC): ПРОЙДЕН (PASS); SPC имеет Ct в пределах действительного диапазона и конечную точку выше порогового значения. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
ОШИБКА (ERROR)	Наличие или отсутствие целевой РНК PCB установить невозможно. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2. ● PCB: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль зондов: НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)*; все или одна из процедур теста контроля зондов не пройдены. * Если контроль зондов пройден, ошибка вызвана выходом за границы приемлемого диапазона предельного максимального давления или сбоем компонента системы.

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

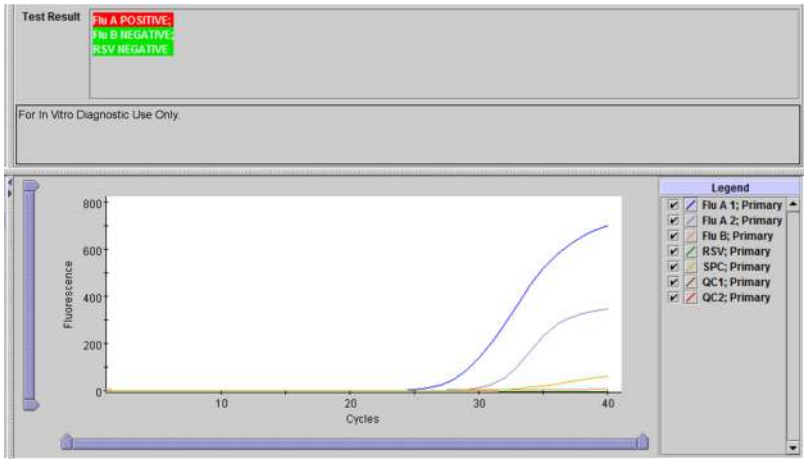


Рис. 3. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: пример положительного результата на грипп A

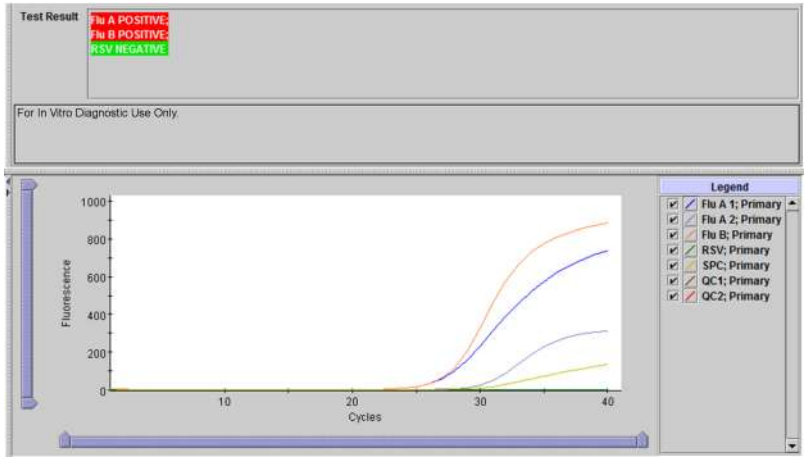


Рис. 4. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: пример положительного результата на грипп A и грипп B

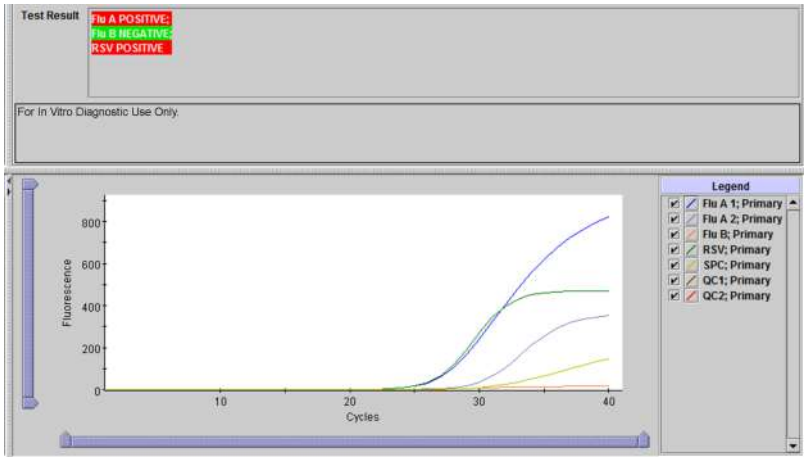


Рис. 5. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: пример положительного результата на грипп A и РСВ

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

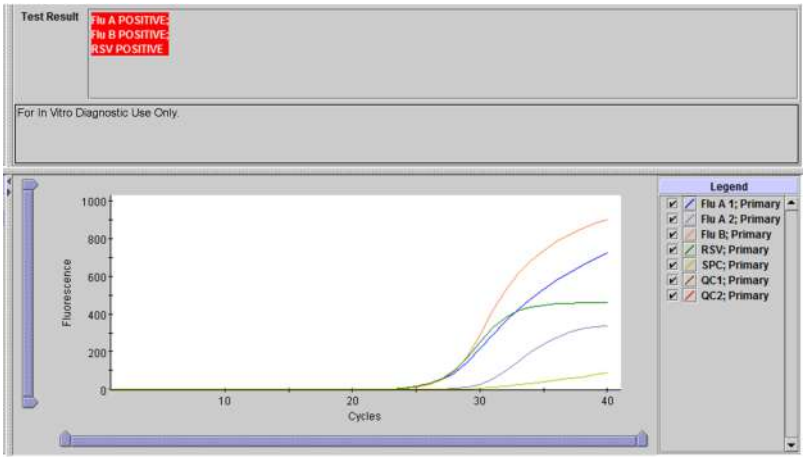


Рис. 6. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: пример положительного результата на грипп A, грипп B и РСВ

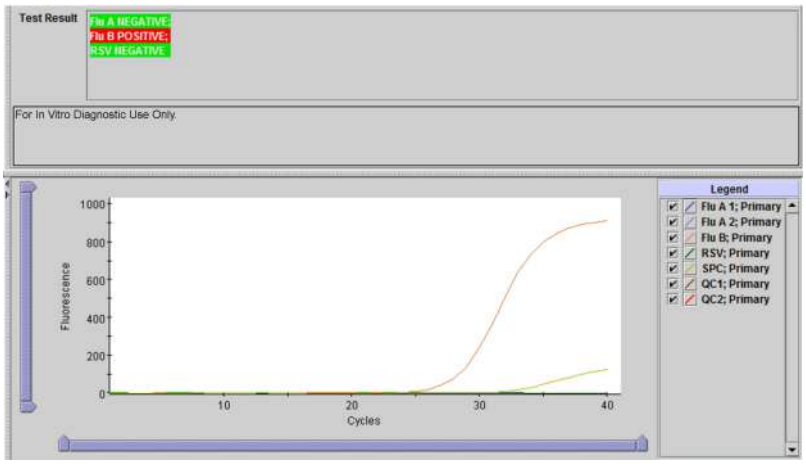


Рис. 7. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: пример положительного результата на грипп B

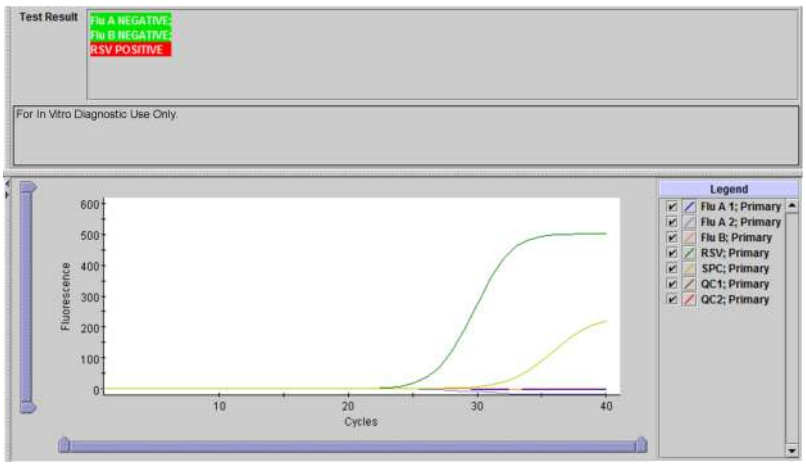


Рис. 8. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: пример положительного результата на РСВ

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

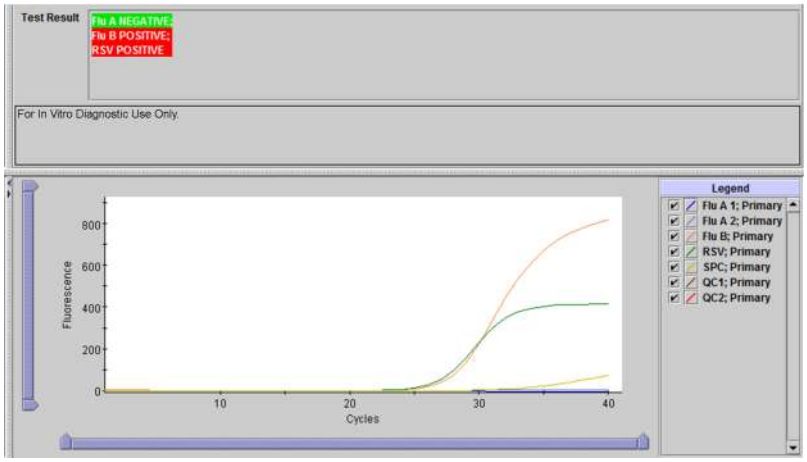


Рис. 9. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: пример положительного результата на грипп B и PCB

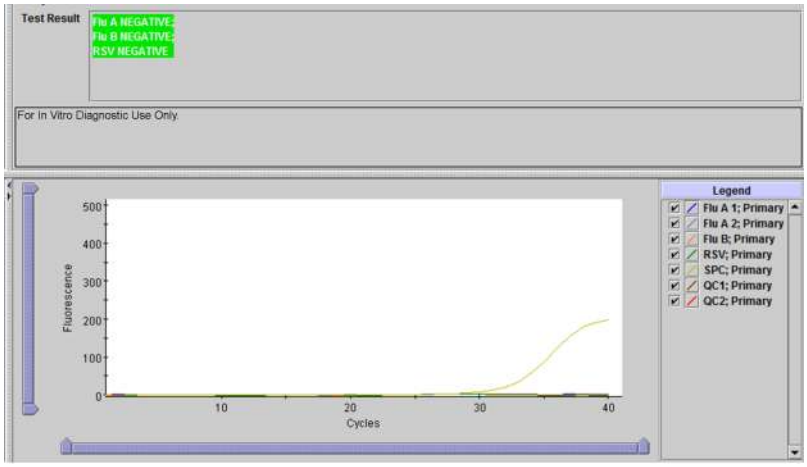


Рис. 10. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: пример отрицательного результата на грипп A, грипп B и PCB

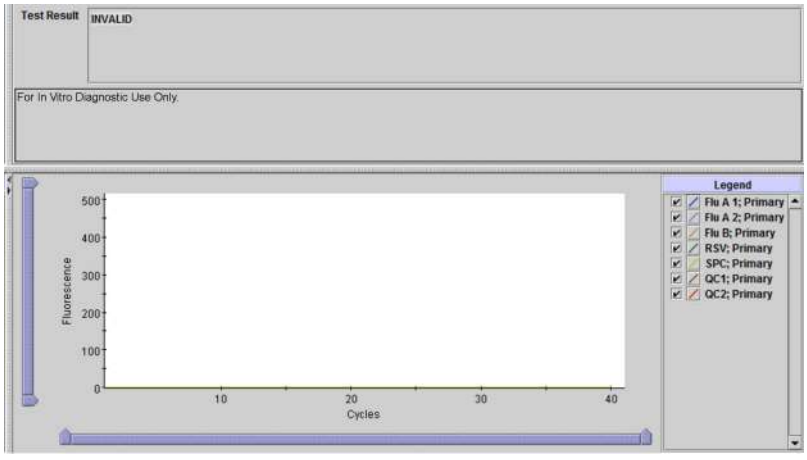


Рис. 11. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: пример недействительного результата (SPC не соответствует критериям приемлемости)

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



Рис. 12. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: пример ошибки



Рис. 13. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: пример отсутствия результата

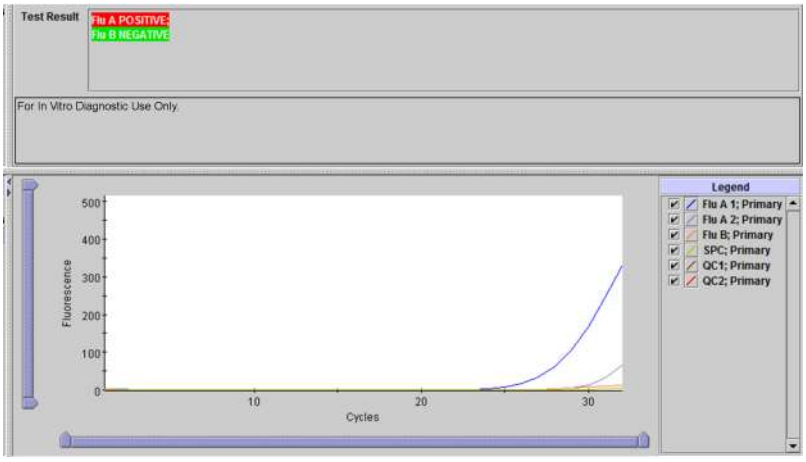


Рис. 14. Xpert Xpress Flu CE-IVD: пример положительного результата на грипп A

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

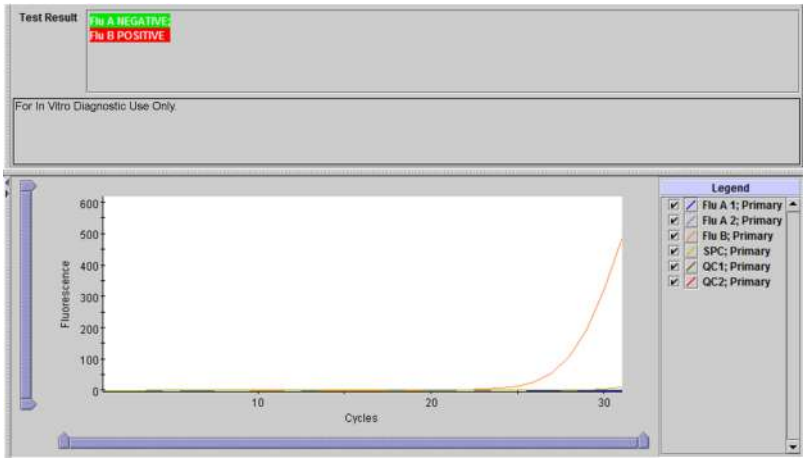


Рис. 15. Xpert Xpress Flu CE-IVD: пример положительного результата на грипп B

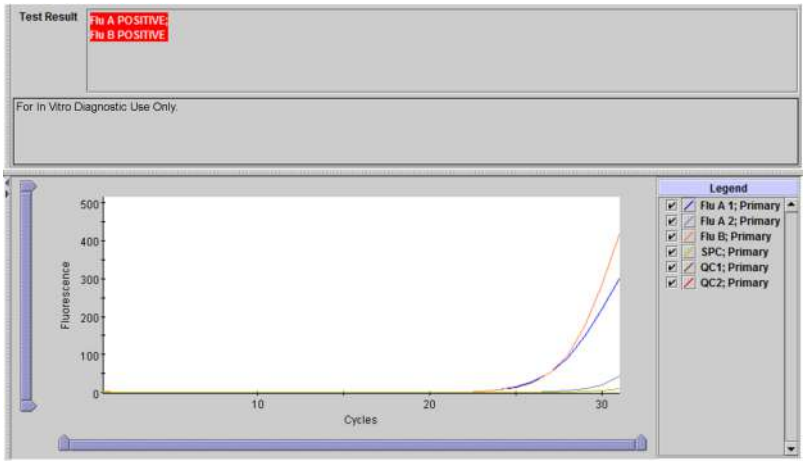


Рис. 16. Xpert Xpress Flu CE-IVD: пример положительного результата на грипп A и грипп B

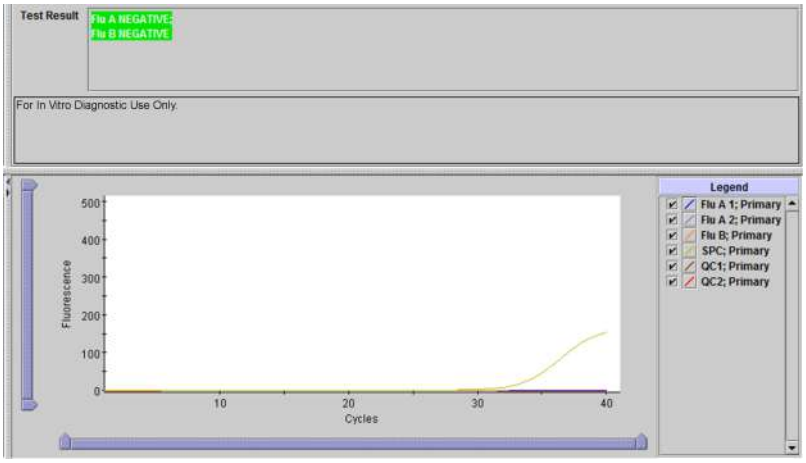


Рис. 17. Xpert Xpress Flu CE-IVD: пример отрицательного результата на грипп A и грипп B

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

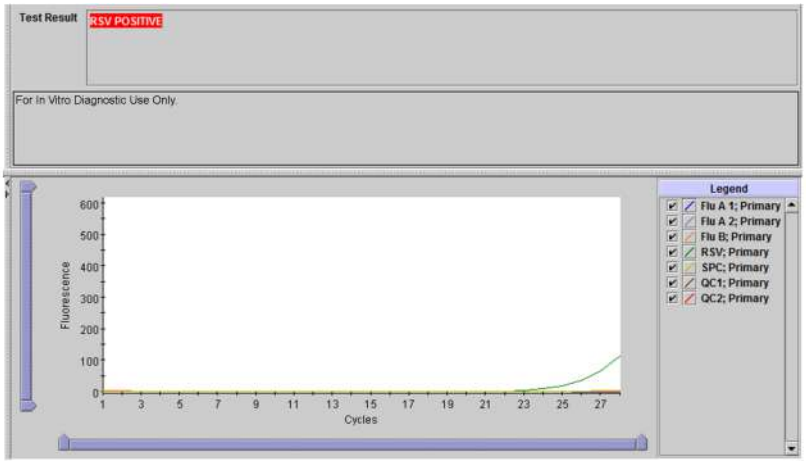


Рис. 18. Xpert Xpress RSV CE-IVD: пример положительного результата на PCB

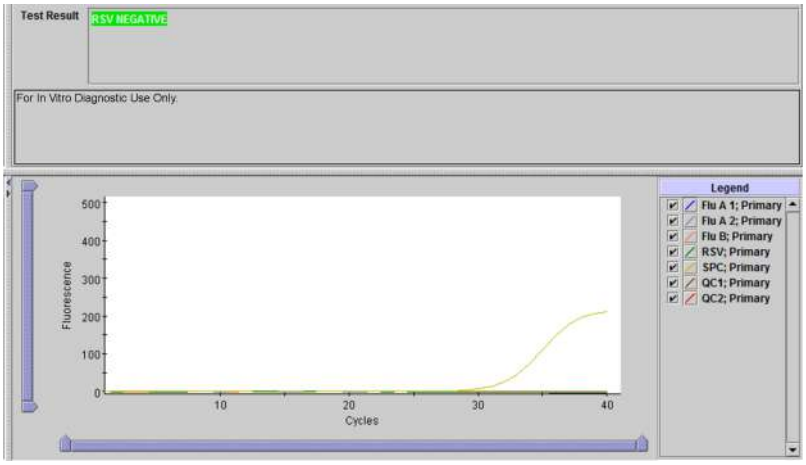


Рис. 19. Xpert Xpress RSV CE-IVD: пример отрицательного результата на PCB

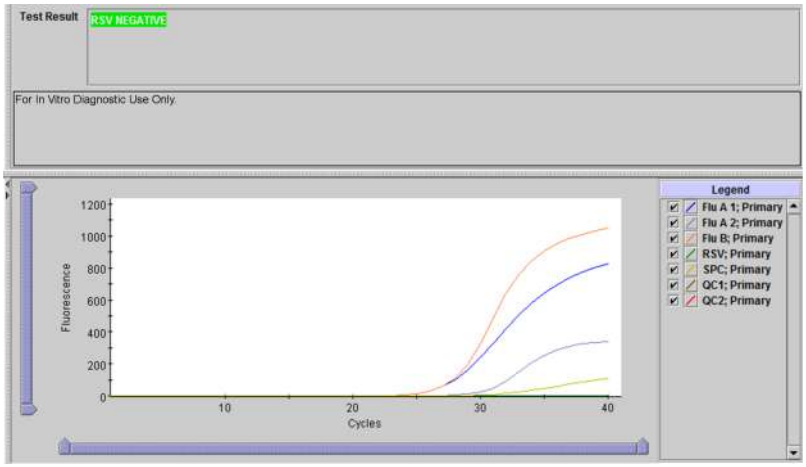


Рис. 20. Xpert Xpress RSV CE-IVD: пример отрицательного результата на PCB (образец, содержащий целевые последовательности гриппа A и гриппа B)

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

16 Повторное выполнение теста

16.1 Причины повторного выполнения теста

При получении любого из следующих результатов теста повторите тест в соответствии с указаниями, изложенными в раздела 16.2.

- Поскольку частота коинфекций с двумя и более вирусами (грипп A, грипп B и PCB) невысока, рекомендуется повторно анализировать образцы, если в одном образце обнаружены нуклеиновые кислоты из двух и более анализируемых веществ. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в раздела 16.2.
- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** означает, что не пройден контроль SPC. Процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом, ПЦР была ингибирована или не соблюдались правила взятия образца.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** мог быть обусловлен, помимо прочего, непрохождением PCC или превышением пределов максимального давления.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.

16.2 Процедура повторного теста

Для повторного анализа неопределённого результата или результата, указывающего на коинфекцию, используйте новый картридж (не используйте картридж повторно).

Используйте 300 мкл оставшегося образца из первоначальной пробирки с транспортной средой.

1. Извлеките новый картридж из набора.
2. Перемешайте образец, перевернув пять раз пробирку с транспортной средой Xpert для мазков.
3. Откройте крышку картриджа. С помощью чистой пипетки для переноса на 300 мкл (входит в комплект поставки) перенесите 300 мкл образца в камеру, выдавливая жидкость в большое отверстие картриджа (Рис. 1).
4. Закройте крышку картриджа.
5. Следуйте процедуре, изложенной в Запуск теста.

17 Ограничения

- Функциональные характеристики теста Xpert Xpress Flu/RSV валидированы только с использованием процедур, описанных в данном вкладыше-инструкции. Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста.
- Результаты, полученные с использованием теста Xpert Xpress Flu/RSV, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, находящихся в распоряжении клинициста.
- Ошибочные результаты анализа могут быть связаны с неправильным сбором образца, несоблюдением рекомендованных процедур сбора, обработки и хранения образцов, технической ошибкой, перепутыванием образцов, или же количеством микроорганизмов в образце, недостаточным для их обнаружения при помощи данного анализа. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать указания, представленные в данном вкладыше-инструкции.
- Если уровень содержания вируса ниже аналитического порога обнаружения, то возможны ложноотрицательные результаты.
- Отрицательные результаты не исключают возможность инфицирования вирусом гриппа или PCB и не должны использоваться для принятия терапевтических и других решений по ведению пациента.
- Результаты аналитических исследований свидетельствуют о потенциальной возможности конкурентного ингибирования в образцах с двумя различными вирусами.
- При использовании теста Xpert Xpress Flu/RSV в режиме «только грипп» и при наличии смешанной инфекции результат в отношении одной из этих двух инфекций может быть зарегистрирован как **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE)**.
- Результаты, полученные с использованием теста Xpert Xpress Flu/RSV, должны быть соотнесены с историей болезни, эпидемиологическими данными и другими сведениями, находящимися в распоряжении клинициста, проводящего оценку пациента.

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

- Вирусная нуклеиновая кислота может сохраняться *in vivo*, независимо от жизнеспособности вируса. Детекция целевой последовательности(-ей) анализируемого вещества не значит, что соответствующий(-ие) вирус(-ы) является(-ются) инфекционным(-ми) или является(-ются) причиной(-ами) клинических симптомов.
- Этот тест оценивался для использования только с материалом образцов человека.
- Если вирус мутирует или произойдут другие изменения последовательностей в целевой области, то вирус гриппа и (или) РСВ могут и не обнаружиться, или же могут быть обнаружены менее предсказуемо.
- Прогностическая ценность положительных и отрицательных результатов сильно зависит от распространённости. Функциональные характеристики данного теста были установлены в сезоне гриппа 2015-2016 для образцов (мазков) из носоглотки и в сезоне гриппа 2016-2017 для образцов (мазков) из носа. Функциональные характеристики могут меняться в зависимости от распространённости различных вирусов и анализируемой популяции.
- Этот тест является качественным и не дает количественного значения обнаруженного микроорганизма.
- Этот тест не оценивался у пациентов без признаков и симптомов гриппа или РСВ-инфекции.
- Этот тест не оценивался для мониторинга лечения гриппа или РСВ-инфекции.
- Этот тест не оценивался для скрининга крови или препаратов крови на наличие вирусов гриппа или РСВ.
- Этот тест не может исключить заболевания, вызываемые другими бактериальными или вирусными патогенами.
- Оценка влияния субстанций, препятствующих проведению анализа, проведена только для веществ, перечисленных в инструкции по применению. Мешающее влияние субстанций, отличных от описанных, может приводить к ошибочным результатам.
- Перекрёстная реактивность с микроорганизмами дыхательных путей, отличными от описанных здесь, может приводить к ошибочным результатам.
- Этот тест не оценивали у лиц с ослабленным иммунитетом.
- Недавнее воздействие на пациента вакцины FluMist® или других живых аттенуированных противогриппозных вакцин может приводить к некорректным положительным результатам.
- Хотя установлено, что тест позволяет выполнять детекцию вирусов A/H1N1 (до пандемии-2009), A/H7N9 (выявленных в Китае в 2013 г.) и A/H3N2v, культивированных из положительных респираторных образцов человека, функциональные характеристики этого устройства для клинических образцов, положительных на вирусы A/H1N1 (до пандемии-2009), A/H7N9 (выявленных в Китае в 2013 г.) и A/H3N2v, не установлены.
- Этот тест не предназначен для различения подтипов вируса гриппа A или линий вируса гриппа B. Если необходима дифференциация специфических подтипов и штаммов вируса гриппа, то потребуется дополнительный анализ по согласованию с государственными или местными управлениями здравоохранения.

18 Ожидаемые значения

В клиническом исследовании с использованием теста Xpert Xpress Flu/RSV было проанализировано, в общей сложности, 2051 мазков из носоглотки.

Количество и процент случаев, положительных на один и более из вирусов гриппа A, гриппа B и РСВ в мазках из носоглотки при определении с помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV, показаны по возрастным категориям в Табл. 6.

Табл. 6. Положительные результаты теста Xpert Xpress Flu/RSV на грипп A, грипп B и РСВ по возрастным группам — образцы мазков из носоглотки[a]

			Грипп A		Грипп B		РСВ	
Возрастная группа	Количество пациентов	% от общего количества	Количество положительных результатов	Частота положительных результатов	Количество положительных результатов	Частота положительных результатов	Количество положительных результатов	Частота положительных результатов
≤ 5 лет	360	17,6 %	25	6,9 %	18	5,0 %	28	7,8 %
6 лет – 21 год	225	11,0 %	18	8,0 %	30	13,3 %	7	3,1 %
22 года – 59 лет	729	35,5 %	52	7,1 %	26	3,6 %	15	2,1 %
≥ 60 лет	736	35,9 %	32	4,3 %	22	3,0 %	26	3,5 %
Неизвестный	1	<0,1 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %

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

Возрастная группа	Количество пациентов	% от общего количества	Грипп A		Грипп B		PCB	
			Количество положительных результатов	Частота положительных результатов	Количество положительных результатов	Частота положительных результатов	Количество положительных результатов	Частота положительных результатов
Всего	2051	100 %	127	6,2 %	96	4,7 %	76	3,7 %

[a] У двух пациентов с помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV была выявлена множественная инфекция, поэтому результаты учитывались более одного раза в таблице ниже: Грипп A и PCB – ПОЛОЖ. [(1); грипп A – ПОЛОЖ. в сравнительном тесте] и грипп A и грипп B – ПОЛОЖ. [(1); грипп A – ПОЛОЖ. в сравнительном тесте].

В клиническом исследовании с применением теста Xpert Xpress Flu/RSV было использовано, в общей сложности, 1598 образцов (мазков) из носа для оценки детекции вирусов гриппа A и гриппа B.

Количество и процент случаев, положительных на один и более из вирусов гриппа A и гриппа B в мазках из носа при определении с помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV, показаны по возрастным категориям в Табл. 7.

Табл. 7. Положительные результаты теста Xpert Xpress Flu/RSV на грипп A и грипп B по возрастным группам — мазк) из носа[a]

Возрастная группа (лет)	Количество пациентов	% от общего количества	Грипп A		Грипп B	
			Количество положительных результатов	Частота положительных результатов	Количество положительных результатов	Частота положительных результатов
≤ 5	604	37,8 %	67	11,1 %	26	4,3 %
6-21	273	17,1 %	66	24,2 %	26	9,5 %
22-59	554	34,7 %	58	10,5 %	19	3,4 %
≥ 60	167	10,5 %	30	18,0 %	3	1,8 %
Всего	1598	100 %	221	13,8 %	74	4,6 %

[a] У одного пациента с помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV была выявлена множественная инфекция, поэтому результаты учитывались более одного раза в таблице ниже: При использовании метода сравнения для образца получен результат грипп B – ПОЛОЖ.

В клиническом исследовании с применением теста Xpert Xpress Flu/RSV было использовано, в общей сложности, 1543 мазка из носа для оценки детекции PCB.

Количество и процент случаев, положительных на PCB в мазках из носа при определении с помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV, показаны по возрастным категориям в Табл. 8.

Табл. 8. Положительные результаты на PCB по данным теста Xpert Xpress Flu/RSV, по возрастным группам – мазки из носа

Возрастная группа (лет)	Количество пациентов	% от общего количества	PCB	
			Количество положительных результатов	Частота положительных результатов
≤ 5	587	38,0 %	230	39,2 %
6-21	254	16,5 %	11	4,3 %
22-59	537	34,8 %	19	3,5 %
≥ 60	165	10,7 %	21	12,7 %
Всего	1543	100 %	281	18,2 %

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

19 Функциональные характеристики

19.1 Клинические функциональные характеристики

Функциональные характеристики теста Xpert Xpress Flu/RSV оценивали в одиннадцати учреждениях США в сезоне гриппа 2015-2016 для образцов (мазков) из носоглотки и в четырнадцати учреждениях США в сезоне гриппа 2016-2017 для образцов (мазков) из носа.

Образцы брали у следующих лиц:

- С признаками и симптомами респираторной инфекции, которые дали информированное согласие на взятие образца (мазка) из носоглотки или носа.
- С признаками и симптомами респираторной инфекции, стандартное обслуживание которых требовало взятия образцов (мазков) из носоглотки для анализа на вирусы гриппа и (или) РСВ. Аликвоты оставшихся при стандартном обслуживании образцов получали для исследования с помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV и теста сравнения, и ведение пациентов продолжалось в клинике в соответствии со стандартной практикой.

Функциональные характеристики теста Xpert Xpress Flu/RSV сопоставляли с молекулярным тестом сравнения, одобренным FDA (Управление по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США). С помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV и теста сравнения в образцах было проведено двунаправленное секвенирование, которое показало различия между ними; его результаты приведены лишь в информационных целях.

19.2 Общие результаты – мазки из носоглотки

В общей сложности, 2051 мазков из носоглотки анализировали на грипп A, грипп B и РСВ с помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV и теста сравнения. Из 2051 мазка из носоглотки 1139 были свежими, взятыми проспективно, а 912 представляли собой получаемые последовательно замороженные образцы.

Для свежих, проспективно получаемых мазков из носоглотки тест Xpert Xpress Flu/RSV, сопоставляемый с тестом сравнения, продемонстрировал PPA («positive percent agreement», процент совпадения положительных результатов) и NPA («negative percent agreement», процент совпадения отрицательных результатов) на уровне 94,6 % и 99,4 %, соответственно, при детекции вируса гриппа A; 100 % и 99,2 %, соответственно, для гриппа B; 100 % и 99,8 %, соответственно, для РСВ (Табл. 9).

Для последовательно получаемых замороженных мазков из носоглотки анализ Xpert Xpress Flu/RSV, сопоставляемый с тестом сравнения, продемонстрировал PPA и NPA на уровне 100 % и 98,0 %, соответственно, при детекции вируса гриппа A; 100 % и 99,0 %, соответственно, для гриппа B; 97,9 % и 98,7 %, соответственно, для РСВ (Табл. 9).

Для совокупного набора данных тест Xpert Xpress Flu/RSV, сопоставляемый с тестом сравнения, продемонстрировал PPA и NPA на уровне 98,1 % и 98,8 %, соответственно, при детекции вируса гриппа A; 100 % и 99,1 %, соответственно, для гриппа B; 98,4 % и 99,3 %, соответственно, для РСВ (Табл. 9).

Табл. 9. Функциональные характеристики теста Xpert Xpress Flu/RSV

Тип сбора	Целевая последовательность	n	ИП	ЛО	ИО	ЛП	PPA (процент совпадения положительных) (95 % ДИ)	NPA (процент совпадения отрицательных) (95 % ДИ)
Свежие	Грипп A	1139	35	2[a]	1095	7[b]	94,6 % (82,3–98,5)	99,4 % (98,7–99,7)
	Грипп B	1139	42	0	1088	9[c]	100,0 % (91,6–100,0)	99,2 % (98,4–99,6)
	РСВ	1139	17	0	1120	2[d]	100,0 % (81,6–100,0)	99,8 % (99,4–100,0)
Замороженные, последовательно собранные	Грипп A	912	68	0	827	17[e]	100,0 % (94,7–100,0)	98,0 % (96,8–98,7)
	Грипп B	912	36	0	867	9[f]	100,0 % (90,4–100,0)	99,0 % (98,1–99,5)

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

Тип сбора	Целевая последовательность	n	ИП	ЛО	ИО	ЛП	PPA (процент совпадения положительных) (95 % ДИ)	NPA (процент совпадения отрицательных) (95 % ДИ)
	РСВ	912	46	1[g]	854	11[h]	97,9 % (88,9–99,6)	98,7 % (97,7–99,3)
Объединенные	Грипп А	2051	103	2[a]	1922	24[i]	98,1 % (93,3–99,5)	98,8 % (98,2–99,2)
	Грипп В	2051	78	0	1955	18[j]	100,0 % (95,3–100,0)	99,1 % (98,6–99,4)
	РСВ	2051	63	1[g]	1974	13[k]	98,4 % (91,7–99,7)	99,3 % (98,9–99,6)

[a] Результаты исследования методом секвенирования: 2 из 2 образцов оказались отрицательными на грипп А.

[b] Результаты исследования методом секвенирования: 3 из 7 образцов были положительными на грипп А; 3 из 7 образцов были отрицательными на грипп А; 1 из 7 – недостаточное количество образца для секвенирования.

[c] Результаты исследования методом секвенирования: 6 из 9 образцов были положительными на грипп В; 2 из 9 образцов были отрицательными на грипп В; 1 из 9 – недостаточное количество образца для секвенирования.

[d] Результаты исследования методом секвенирования: 0 из 2 образцов были положительными на РСВ; 1 из 2 был отрицательными на РСВ; 1 из 2 – недостаточное количество образца для секвенирования.

[e] Результаты исследования методом секвенирования: 7 из 17 образцов были положительными на грипп А; 7 из 17 образцов были отрицательными на грипп А; 3 из 17 – недостаточное количество образца для секвенирования.

[f] Результаты исследования методом секвенирования: 7 из 9 образцов были положительными на грипп В; 0 из 9 образцов были отрицательными на грипп В; 2 из 9 – недостаточное количество образца для секвенирования.

[g] Результаты исследования методом секвенирования: 1 из 1 образца был отрицательными на РСВ.

[h] Результаты исследования методом секвенирования: 3 из 11 образцов были положительными на РСВ; 2 из 11 был отрицательными на РСВ; 6 из 11 – недостаточное количество образца для секвенирования.

[i] Результаты исследования методом секвенирования: 10 из 24 образцов были положительными на грипп А; 10 из 24 образцов были отрицательными на грипп А; 4 из 24 – недостаточное количество образца для секвенирования.

[j] Результаты исследования методом секвенирования: 13 из 18 образцов были положительными на грипп В; 2 из 18 образцов были отрицательными на грипп В; 3 из 18 – недостаточное количество образца для секвенирования.

[k] Результаты исследования методом секвенирования: 3 из 13 образцов были положительными на РСВ; 3 из 13 был отрицательными на РСВ; 7 из 13 – недостаточное количество образца для секвенирования.

Кроме того, были взяты и проанализированы 98 заранее выбранных замороженных мазков из носоглотки. Результаты этого теста были проанализированы отдельно и приведены ниже: тест Xpert Xpress Flu/RSV, сопоставляемый с тестом сравнения, продемонстрировал PPA и NPA на уровне 100 % и 97,8 %, соответственно, для гриппа А; 100 % и 96,6 %, соответственно, для гриппа В, и 100 % и 100,0 %, соответственно, для РСВ.

19.3 Общие результаты – мазки из носа

В общей сложности, 1598 мазков из носа анализировали на грипп А и грипп В с помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV и теста сравнения. В общей сложности, 1543 мазка из носа анализировали на РСВ с помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV и теста сравнения.

Тест Xpert Xpress Flu/RSV, сопоставляемый с тестом сравнения, продемонстрировал PPA и NPA на уровне 98,9 % и 97,5 %, соответственно, для детекции вируса гриппа А; 98,4 % и 99,3 %, соответственно, для гриппа В; 98,2 % и 99,1 %, соответственно, для детекции РСВ (Табл. 10).

Табл. 10. Функциональные характеристики теста Xpert Xpress Flu/RSV при использовании мазков из носа

Целевая последовательность	Отриц.[a]	ИП	ЛО	ИО	ЛП	PPA (процент совпадения положительных) (95 % ДИ)	NPA (процент совпадения отрицательных) (95 % ДИ)

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

Целевая последовательность	Отриц.[a]	ИП	ЛО	ИО	ЛП	PPA (процент совпадения положительных) (95 % ДИ)	NPA (процент совпадения отрицательных) (95 % ДИ)
Грипп A	1598	186	2[b]	1375	35[c]	98,9 % (96,2–99,7)	97,5 % (96,6–98,2)
Грипп B	1598	63	1[d]	1523	11[e]	98,4 % (91,7–99,7)	99,3 % (98,7–99,6)
РСВ	1543	269	5[f]	1257	12[g]	98,2 % (95,8–99,2)	99,1 % (98,4–99,5)

[a] При проведении теста Xpert пять образцов оказались положительными как на грипп A, так и на грипп B.

[b] Результаты исследования методом секвенирования: 1 из 2 образцов был отрицательным на грипп A; 1 из 2 – положительным на грипп A.

[c] Результаты исследования методом секвенирования: 17 из 35 образцов были отрицательными на грипп A; 11 из 35 – положительными на грипп A;, для 7 из 35 результаты не позволяют сделать выводы.

[d] Результаты тестирования путем секвенирования: 1 из 1 образца не позволяет сделать выводы.

[e] Результаты исследования методом секвенирования: 5 из 11 образцов были положительными на грипп B; для 6 из 11 результаты не позволяют сделать выводы.

[f] Результаты тестирования путем секвенирования: 3 из 5 образцов были отрицательными на РСВ; 1 из 5 не позволяет сделать выводы; 1 из 5 – не выполнен.

[g] Результаты исследования методом секвенирования: 5 из 12 образцов были отрицательными на РСВ; 3 из 12 – положительными на РСВ; для 4 из 12 результаты не позволяют сделать выводы.

19.4 Частота неопределённых результатов

При анализе пригодных к использованию мазков из носоглотки и носа с применением теста Xpert Xpress Flu/RSV, циклы для 97,8 % (3594/3674) образцов были успешными с первой попытки. Для остальных 80 при первой попытке были получены неопределенные результаты (39 – **ОШИБКА (ERROR)**, 32 – **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** и 9 – **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**). Для шестидесяти из 80 случаев неопределенных результатов были проведены повторные тесты, из которых для 54 при повторном проведении теста были получены действительные результаты; 20 образцов не тестировались повторно. Общая частота успешно выполненных тестов составила 99,3 % (3649/3674). Общая частота неопределенных результатов составила 0,7 % (25/3674) с 95 % ДИ 0,5-1,0 %.

20 Аналитические функциональные характеристики

20.1 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения)

Были проведены исследования для определения аналитического порога обнаружения (limit of detection, LoD) теста Xpert Xpress Flu/RSV с двумя партиями реагентов на протяжении трех дней испытаний. Более высокий LoD, наблюдаемый для штамма и партии, выбирали для проверки. Проверку утверждения об оцененном LoD выполняли с одной партией реагентов на протяжении, как минимум, трех дней испытаний. LoD был установлен с использованием двух штаммов гриппа A H3N2, двух штаммов гриппа A 2009 H1N1, двух штаммов гриппа B, двух штаммов респираторно-синцитиального вируса A (RSV A) и двух штаммов респираторно-синцитиального вируса B (RSV B). Вирусы разводили для анализа в объединенных отрицательных клинических матрицах мазков из носоглотки и носа. LoD определяется как минимальная концентрация (инфекционная доза в тканевой культуре, tissue culture infective dose, TCID50/мл) на образец, которую можно воспроизводимо отличить от отрицательных образцов с доверительной вероятностью 95 %, или же минимальная концентрация, при которой были положительны 19 из 20 повторов. Каждый штамм был проанализирован в 20 повторах на концентрацию вируса в клинической матрице мазков из носоглотки и носа. Значения точек LoD для каждого штамма, проанализированного в клинических матрицах мазков из носоглотки и носа, обобщены в Табл. 11, Табл. 12, Табл. 13, Табл. 14 и Табл. 15.

Табл. 11. Подтвержденный LoD ($TCID_{50}$/мл): грипп A 2009 H1N1

Штамм вируса	Подтвержденный LoD по результатам пробит-анализа ($TCID_{50}$/мл)	
	Образцы (мазки) из носоглотки	Образцы (мазки) из носа

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

Штамм вируса	Подтвержденный LoD по результатам пробит-анализа ($TCID_{50}$/мл)	
	Образцы (мазки) из носоглотки	Образцы (мазки) из носа
Грипп A/California/7/2009	0,020	0,018
Грипп A/Florida/27/2011	0,040	0,04

Табл. 12. Подтвержденный LoD ($TCID_{50}$/мл): грипп A H3N2

Штамм вируса	Подтвержденный LoD по результатам пробит-анализа ($TCID_{50}$/мл)	
	Образцы (мазки) из носоглотки	Образцы (мазки) из носа
Грипп A/Perth/16/2009	0,013	0,006
Грипп A/Victoria/361/2011	0,750	0,21

Табл. 13. Подтвержденный LoD ($TCID_{50}$/мл): Вирус гриппа B

Штамм вируса	Подтвержденный LoD по результатам пробит-анализа ($TCID_{50}$/мл)	
	Образцы (мазки) из носоглотки	Образцы (мазки) из носа
Грипп B/Mass/2/2012	0,400	0,07
Грипп B/Wisconsin/01/2011	0,190	0,17

Табл. 14. Подтвержденный LoD ($TCID_{5}$0/мл): респираторно-синцитиальный вирус A

Штамм вируса	Подтвержденный LoD по результатам пробит-анализа ($TCID_{50}$/мл)	
	Образцы (мазки) из носоглотки	Образцы (мазки) из носа
PCB A/2/Australia/61	0,870	0,32
PCB A/Long/MD/56	1,100	0,45

Табл. 15. Подтвержденный LoD ($TCID_{50}$/мл): респираторно-синцитиальный вирус B

Штамм вируса	Подтвержденный LoD по результатам пробит-анализа ($TCID_{50}$/мл)	
	Образцы (мазки) из носоглотки	Образцы (мазки) из носа
PCB B/Wash/18537/62	0,790	0,29
PCB B/9320/MA/77	2,300	0,35

20.2 Аналитическая специфичность (эксклюзивность)

Аналитическую специфичность теста Xpert Xpress Flu/RSV оценивали посредством анализа набора из 44 культур, состоящего из 16 вирусных, 26 бактериальных и двух дрожжевых штаммов, представляющих широко распространенные респираторные патогены или потенциально встречающиеся в носоглотке. Все бактериальные и дрожжевые штаммы были проанализированы в трех повторах при концентрациях ≥ 1 x 10^6КОЕ/мл, за исключением одного штамма, проанализированного при 1 x 10^5КОЕ/мл (*Chlamydia pneumoniae*). Три повтора всех вирусов были проанализированы при концентрациях ≥ 1 x 10^5 $TCID_{50}$/мл. Аналитическая специфичность составила 100 %. Результаты показаны в Табл. 16.

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

Табл. 16. Аналитическая специфичность теста Xpert Xpress Flu/RSV

Микроорганизм	Концентрация	Результат		
		Вирус гриппа A	Вирус гриппа B	РСВ
Контроль без матрицы	Неприменимо	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Аденовирус типа 1	1,12E+06 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Аденовирус типа 7	1,87E+05 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Человеческий коронавирус OC43	2,85E+05 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Человеческий коронавирус 229E	1,00E+05 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Цитомегаловирус	1,00E+05 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Эховирус	3,31E+07 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Энтеровирус	3,55E+05 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус Эпштейна — Барр	7,16E+07 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
HSV (вирус простого герпеса)	8,90E+05 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Возбудитель кори	6,31E+05 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Человеческий метапневмовирус	1,00E+05 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус эпидемического паротита	6,31E+06 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус парагриппа человека, тип 1	1,15E+06 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус парагриппа человека, тип 2	6,31E+05 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус парагриппа человека, тип 3	3,55E+06 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Риновирус типа 1A	1,26E+05 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Acinetobacter baumannii	1,00E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Burkholderia cepacia	3,30E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Candida albicans	3,20E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Candida parapsilosis	3,00E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Bordetella pertussis	3,30E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Chlamydia pneumoniae	1,00E+05 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Citrobacter freundii	3,30E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Corynebacterium sp.	3,30E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Escherichia coli	1,00E+07 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Enterococcus faecalis	1,30E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Haemophilus influenzae	1,00E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Lactobacillus reuter	1,00E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Legionella spp.	1,00E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Moraxella catarrhalis	1,00E+07 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Mycobacterium tuberculosis (авирулентная)	1,00E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.

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

Микроорганизм	Концентрация	Результат		
		Вирус гриппа A	Вирус гриппа B	РСВ
Mycoplasma pneumoniae	1,00E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Neisseria meningitidis	2,15E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Neisseria mucosa	1,00E+07 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Propionibacterium acnes	2,40E+07 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Pseudomonas aeruginosa	3,70E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Staphylococcus aureus (продуцент белка A)	2,20E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Staphylococcus epidermidis	3,40E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Staphylococcus haemolyticus	4,00E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Streptococcus agalactiae	3,50E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Streptococcus pneumoniae	1,00E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Streptococcus pyogenes	1,00E+07 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Streptococcus salivarius	1,00E+07 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Streptococcus sanguinis	3,10E+06 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.

20.3 Аналитическая реактивность (инклюзивность)

Аналитическую реактивность теста Xpert Xpress Flu/RSV оценивали против различных штаммов вируса гриппа A H1N1 (сезонный до 2009 г.), гриппа A H1N1 (пандемичный 2009 г.), гриппа A H3N2 (сезонный), птичьего гриппа A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 и H9N2), гриппа B (представляющего штаммы из линий Victoria и Yamagata) и подгрупп A и B респираторно-синцитиального вируса (RSV A и RSV B) на уровнях, близких к аналитическому порогу обнаружения. Всего 53 штамма, состоящих из 48 вирусов гриппа (35 — грипп A и 13 — грипп B) и 5 штаммов РСВ, были проанализированы в этом исследовании с помощью теста Xpert Xpress Flu/RSV. Для каждого штамма были проанализированы три повтора. Результат анализа всех штаммов вируса гриппа и РСВ был положительным во всех трех повторах, за исключением одного штамма гриппа A H1N1 (A/New Jersey/8/76), который проанализирован с положительным результатом в 2 из 3 повторов при 0,1 $TCID_{50}$/мл. Результаты показаны в Табл. 17.

Прогнозируемая перекрёстная реактивность в анализах с компьютерным моделированием показала 100 % гомологию последовательностей для дополнительных штаммов pH1N1.

Табл. 17. Аналитическая реактивность (инклюзивность) теста Xpert Xpress Flu/RSV

Вирус	Штамм	Целевая концентрация	Результат		
			Грипп A	Грипп B	РСВ
Контроль без матрицы		неприменимо	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Грипп A H1N1 (до 2009)	A/swine/Iowa/15/30	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/WS/33	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/PR/8/34	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Mal/302/54	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Denver/1/57	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/New Jersey/8/76	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.

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

Вирус	Штамм	Целевая концентрация	Результат		
			Грипп A	Грипп B	РСВ
	A/New Caledonia/20/1999	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/New York/55/2004	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Solomon Island/3/2006	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Taiwan/42/06	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Brisbane/59/2007	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Грипп A H1N1 (пандемич. 2009)	A/swine/NY/02/2009	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Colorado/14/2012	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Washington/24/2012	0,1 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Грипп A H3N2 (сезонный)	A/Aichi/2/68	2,0 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/HongKong/8/68	2,0 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Port Chalmers/1/73	2,0 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Hawaii/15/2001	2,0 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Wisconsin/67/05	2,0 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Brisbane/10/2007	2,0 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Minnesota/11/2010 (H3N2)v	2,0 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Indiana/08/2011 (H3N2)v	2,0 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Texas/50/2012	2,0 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Птичий грипп A	A/duck/ Hunan/795/2002 (H5N1)	[a]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/chicken/ Hubei/327/2004 (H5N1)	≤ 1 пг/мкл[a]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	≤ 1 пг/мкл[a]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Japanese white eye/HongKong/ 1038/2006 (H5N1)	≤ 1 пг/мкл[a]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/mallard/WI/34/75 (H5N2)	≤ 1 пг/мкл[a]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/chicken/CA431/00 (H6N2)	≤ 1 пг/мкл[a]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/duck/ LTC-10-82743/1943 (H7N2)	≤ 1 пг/мкл[a]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/chicken/ NJ/15086-3/94 (H7N3)	≤ 1 пг/мкл[a]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	Неприменимо[b]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	Неприменимо[b]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/chicken/Korea/38349-p96323/ 1996 (H9N2)	≤ 1 пг/мкл[a]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.

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

Вирус	Штамм	Целевая концентрация	Результат		
			Грипп A	Грипп B	РСВ
	A/Mallard/ NY/6750/78 (H2N2)	≤ 1 пг/мкл[a]	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус гриппа B	B/Lee/40	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/Allen/45	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/GL/1739/54	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/Maryland/1/59	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/Panama/45/90[c]	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/Florida/07/2004[d]	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/Florida/02/06[c]	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/Florida/04/06[d]	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/Hong Kong/5/72	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/Wisconsin/01/2010[d]	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/Malaysia/2506/04[c]	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/Taiwan/2/62	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
	B/Brisbane/60/2008[c]	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ.
РСВ A	RSV-A/NY (клинически неизвестен)	3,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.
	RSV-A/WI/629-8-2/2007	3,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.
	RSV-A/WI/629-11-1/2008	3,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.
РСВ B	RSV-B/WV14617/85	7,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.
	RSV-B/CH93(18)-18	7,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛОЖ.

[a] Очищенную вирусную РНК в количестве ≤ 1 пг/мкл в воспроизведенной фоновой матрице использовали для вирусов птичьего гриппа A из-за нормативных требований по биобезопасности.

[b] Инактивированные вирусы птичьего гриппа A (H7N9) без вирусного титра разводили в соотношении 1:100000 в воспроизведенной фоновой матрице и использовали для анализа из-за нормативных требований по биобезопасности.

[c] Известная линия Victoria.

[d] Известная линия Yamagata.

20.4 Изучение субстанций, препятствующих проведению анализа

В неклиническом исследовании была проведена прямая оценка субстанций, которые потенциально препятствуют проведению анализа и могут присутствовать в носоглотке; оценку проводили применительно к функциональным характеристикам теста Xpert Xpress Flu/RSV. Субстанции, присутствующие в носоглотке и потенциально препятствующие проведению анализа, включают, помимо прочего, следующее: кровь, носовой секрет или слизь и лекарственные средства для носа и горла, используемые для уменьшения заложенности, сухости в носу, раздражения или астматических и аллергических симптомов, а также антибиотики и противовирусные препараты. Отрицательные образцы (n = 8) анализировали для каждой субстанции с целью определения влияния на функциональные характеристики контроля обработки образца (Sample Processing Control, SPC). Положительные образцы (n = 8) анализировали на каждую субстанцию для 6 штаммов вируса гриппа (4 гриппа A и 2 гриппа B) и 4 штаммов РСВ (2 РСВ A и 2 РСВ B), добавляемых в количестве трезкратного аналитического LoD, определенного для каждого штамма. Все результаты сравнивали с положительными и отрицательными контролями воспроизведённой фоновой матрицы. Воспроизведенная фоновая матрица состояла из 2,5 % (вес/объем) свиного

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

муцина, 1 % (по объему) цельной крови человека в 0,85 % хлориде натрия (NaCl) в присутствии 1x фосфатно-солевого буфера с 15 % глицерином, который затем разводили в универсальной транспортной среде в соотношении 1:5. Оцененные субстанции перечислены в Табл. 18 с указанием активных компонентов и проанализированных концентраций. Ни одна из субстанций не препятствовала анализу в концентрациях, проанализированных в этом исследовании. При использовании теста Xpert Xpress Flu/RSV все положительные и отрицательные повторы были идентифицированы правильно.

Табл. 18. Субстанции, потенциально препятствующие проведению анализа, при использовании теста Xpert Xpress Flu/RSV

Субстанция/класс	Описание/активный компонент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Контроль	Воспроизведённая фоновая матрица	100 % (по объему)
Бета-адренергический бронхолитик	Альбутерола сульфат	0,83 мг/мл (эквивалент 1 дозы в день)
Кровь	Кровь (человеческая)	2 % (по объему)
Универсальная вирусная транспортная система BD™	Транспортная среда	100 % (по объему)
Remel M4®	Транспортная среда	100 % (по объему)
Remel M4RT®	Транспортная среда	100 % (по объему)
Remel M5®	Транспортная среда	100 % (по объему)
Remel M6®	Транспортная среда	100 % (по объему)
Леденцы для горла, пероральный анестетик и анальгетик	Бензокаин, ментол	1,7 мг/мл
Муцин	Очищенный белок муцин (коровья или свиная подчелюстная железа)	2,5 % (по весу)
Антибиотиковая интраназальная мазь	Мупироцин	10 мг/мл
Солевой раствор, назальный спрей	Натрия хлорид (0,65 %)	15 % (по объему)
Anefrin, назальный спрей	Оксиметазолин 0,05 %	15 % (по объему)
Капли для носа PHNY	Фенилэфрин, 0,5 %	15 % (по объему)
Tamiflu, противовирусные препараты	Занамивир	7,5 мг/мл
Антибактериальные средства, системные	Тобрамицин	4 мкг/мл
Zicam, назальный гель	Luffa opperculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum Sulfur	15 % (вес/объем)
Назальный кортикостероид	Флутиказона пропионат	5 мкг/мл

20.5 Исследование контаминации продуктами предыдущей реакции

Было проведено исследование с целью демонстрации того, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert предотвращает контаминацию отрицательных образцов продуктами предыдущего анализа с использованием высокоположительных образцов в том же модуле GeneXpert. В исследовании использовался

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

отрицательный образец, обрабатываемый в том же самом модуле GeneXpert сразу после образца с очень высоким содержанием вируса гриппа A (A/Victoria/361/2011, $2x10^7$ $TCID_{50}$/мл) или образец с очень высоким содержанием RSV A (A/Long/MD/26, $1x10^4$ $TCID_{50}$/мл), которые добавлялись в известном количестве в воспроизведенную фоновую матрицу. Эту схему анализа повторяли 20 раз на двух модулях GeneXpert, проведя, в общей сложности, 82 цикла, (40 положительных и 42 отрицательных образцов для каждого типа вируса). Все 40 положительных образцов были правильно сообщены как **Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE)**, **Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE)**, **RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)** или **Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE)**, **Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE)**, **RSV ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE)**. Все 42 отрицательных образца показали правильные результаты: **Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE)**, **Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE)**, **RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)**.

20.6 Исследование конкурентной интерференции

Конкурентную интерференцию анализа, вызванную присутствием двух мишеней в тесте Xpert Xpress Flu/RSV, оценивали, анализируя отдельные штаммы вируса гриппа и РСВ при значениях, приближенных к LoD, в присутствии других штаммов вируса гриппа и РСВ при более высокой концентрации в воспроизведённой фоновой матрице. Концентрация каждого штамма при LoD колебалась от 0,45 $TCID_{50}$/мл до 1,6 $TCID_{50}$/мл, а концентрация конкурентных штаммов колебалась от 10^1 $TCID_{50}$/мл до 10^4 $TCID_{50}$/мл. Аналитическую конкурентную интерференцию оценивали, используя один (1) штамм сезонного гриппа A H3 (H3/Victoria/361/2011), один (1) штамм гриппа B (B/Mass/2/2012), один (1) штамм РСВ A (RSV-A/2/Australia/61) и один (1) штамм РСВ B (RSV-B/Wash/18537/62). Повторы по 20 анализировали для каждого целевого штамма и каждой конкурентной комбинации штаммов. Нормальное биномиальное распределение с 20 повторными образцами при LoD находится между 17 и 20 положительными результатами на основе биномиального распределения с N = 20, p = 0,95 [X~Bin (20; 0,95)]. Следовательно, совокупности по 20 образцов с 16 и менее положительными результатами в каждой такой совокупности были бы редки и указывали бы на конкурентный ингибирующий эффект вследствие высоких уровней конкурирующих анализируемых веществ.

Для штамма гриппа A/Victoria/361/2011 при концентрации 0,8 $TCID_{50}$/мл не наблюдалось конкурентных ингибирующих эффектов в присутствии $1x10^3$ $TCID_{50}$/мл штамма гриппа B/Mass/2/2012; $1x10^3$ $TCID_{50}$/мл штамма RSV-A/2/Australia/6 или $1x10^4$ $TCID_{50}$/мл штамма RSV-B/Wash/18537/62.

Для штамма гриппа B/Mass/2/2012 при концентрации 0,45 $TCID_{50}$/мл конкурентные ингибирующие эффекты наблюдали в присутствии $1x10^3$ $TCID_{50}$/мл штамма гриппа A/Victoria/361/2011. Не наблюдалось конкурентных ингибирующих эффектов в присутствии $1x10^2$ $TCID_{50}$/мл штамма гриппа A/Victoria/361/2011; $1x10^3$ $TCID_{50}$/мл штамма RSV-A/2/Australia/6 или $1x10^3$ $TCID_{50}$/мл штамма RSV-B/Wash/18537/62.

Для штамма RSV-A/2/Australia/6 при концентрации 1,1 $TCID_{50}$/мл конкурентные ингибирующие эффекты наблюдали в присутствии $1x10^3$ $TCID_{50}$/мл штамма гриппа A/Victoria/361/2011. Не наблюдалось конкурентных ингибирующих эффектов в присутствии $1x10^2$ $TCID_{50}$/мл штамма гриппа A/Victoria/361/2011 или $1x10^3$ $TCID_{50}$/мл штамма гриппа B/Mass/2/2012.

Для штамма RSV-B/Wash/18537/62 при концентрации 0,9 $TCID_{50}$/мл наблюдали конкурентные ингибирующие эффекты в присутствии $1x10^2$ $TCID_{50}$/мл штамма гриппа A/Victoria/361/2011 или $1x10^3$ $TCID_{50}$/мл штамма гриппа B/Mass/2/2012. Не наблюдалось конкурентных ингибирующих эффектов в присутствии 10 $TCID_{50}$/мл штамма гриппа A/Victoria/361/2011 или $1x10^2$ $TCID_{50}$/мл штамма гриппа B/Mass/2/2012. Когда концентрацию штамма RSV-B/Wash/18537/62 повышали до 1,6 $TCID_{50}$/мл, не наблюдалось конкурентных ингибирующих эффектов в присутствии $1x10^2$ $TCID_{50}$/мл штамма гриппа A/Victoria/361/2011 или $1x10^3$ $TCID_{50}$/мл штамма гриппа B/Mass/2/2012.

В условиях этого исследования наблюдали внутренние конкурентные ингибирующие эффекты на мишенях (грипп A, грипп B и РСВ) в присутствии двух целевых последовательностей для теста Xpert Xpress Flu/RSV. Конкурентный ингибирующий эффект в отношении целевых последовательностей теста Xpert Xpress Flu/RSV рассмотрен в разделе «Ограничения» этого вкладыша-инструкции.

21 Воспроизводимость

Воспроизводимость устанавливали в многоцентровом «слепом» исследовании с использованием набора для образцов из 7 компонентов. Тестирование проводили в трех центрах (один внутренний, два внешних) с использованием системы GeneXpert Dx, системы Infinity-48 и системы Infinity-80. Тестирование выполняли в течение 6 дней (не обязательно следовавших один за другим) с тремя партиями картриджей Xpert Xpress Flu/RSV; на каждую партию приходилось по два дня испытаний. В каждом центре было два оператора, один опытный и один неопытный, которые анализировали каждый набор в двух повторах дважды каждый день. Результаты обобщены в Табл. 19.

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

Табл. 19. Обзор результатов по воспроизводимости

ID образца	Центр 1/Infinity-80			Центр 2/DX			Центр 3/Infinity-48			Общий % совпадений на образец[a]
	Операт. 1	Операт. 2	Центр	Операт. 1	Операт. 2	Центр	Операт. 1	Операт. 2	Центр	
Отрицательный	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Грипп A – низкополож.	87,0 % (20/23)	95,8 % (23/24)	91,5 % (43/47)	95,7 % (22/23)	91,7 % (22/24)	93,6 % (44/47)	100 % (23/23)	91,3 % (21/23)	95,7 % (44/46)	93,6 % (131/140)[b]
Грипп A – умерен. полож.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)[b]
Грипп B – низкополож.	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	93,8 % (45/48)	95,1 % (137/144)
Грипп B – умерен. полож.	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (47/47)	100 % (142/142)[b]
PCB – низкополож.	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	89,6 % (43/48)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	94,4 % (135/143)[b]
PCB – умерен. полож.	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (47/47)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)[b]

1. Совпадение рассчитывали на основе ожидаемого результата: «Отрицательный» результат для «отрицательных» образцов (целевая доля положительных результатов: 0 %); «положительный» результат для «слабоположительных» (целевая доля положительных результатов: 95 %) и «умеренно положительных» (целевая доля положительных результатов: 100 %).
2. Одиннадцать образцов с неопределенными результатами 2x [грипп A – умерен. полож. (4); грипп A – умерен. полож. (2); грипп B – умерен. полож. (2); PCB – умерен. полож. (1); PCB – умерен. полож. (2)].

[a] Совпадение рассчитывали на основе ожидаемого результата: «Отрицательный» результат для «отрицательных» образцов (целевая доля положительных результатов: 0 %); «положительный» результат для «слабоположительных» (целевая доля положительных результатов: 95 %) и «умеренно положительных» (целевая доля положительных результатов: 100 %).

[b] Одиннадцать образцов с неопределенными результатами 2x [грипп A – умерен. полож. (4); грипп A – умерен. полож. (2); грипп B – умерен. полож. (2); PCB – умерен. полож. (1); PCB – умерен. полож. (2)].

Воспроизводимость теста Xpert Xpress Flu/RSV также оценивали по флуоресцентному сигналу, выраженному в значениях Ct, для каждой обнаруживаемой целевой последовательности. Средние значения, стандартное отклонение (СО) и коэффициент вариации (КВ) между центрами, днями, партиями и операторами для каждого компонента набора представлены в Табл. 20.

Табл. 20. Сводные данные по воспроизводимости

Образец	Канал теста (анализируемое вещество)	N[a]	Среднее Ct	Между центрами		Между партиями		Между днями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
				СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)
Отрицательный	SPC	144	32,3	0	0	0,7	2.1	0	0	0,2	0,5	0,6	1.8	0,9	2,8
Грипп A – низкополож.	FluA1	131	35,3	0	0	0,4	1,0	0,6	1.7	0,1	0,2	0,9	2,6	1.2	3,3
Грипп A – умерен. полож.	FluA1	142	33,1	0	0	0,1	0,4	0,1	0,4	0	0	0,6	1,9	0,7	2,0
Грипп B – низкополож.	FluB	137	34,6	0	0	0	0	0,4	1.3	0	0	1.4	4,1	1.5	4,3
Грипп B – умерен. полож.	FluB	142	32,3	0,1	0,3	0,2	0,7	0	0	0,2	0,7	0,8	2,5	0,9	2,7
PCB – низкополож.	PCB	135	36,5	0	0	0,6	1.7	0	0	0,5	1.3	0,9	2,6	1.2	3,3

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

Образец	Канал теста (анализируемое вещество)	N[a]	Среднее Ct	Между центрами		Между партиями		Между днями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
				СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)
PCB – умерен. полож.	PCB	142	33,6	0,1	0,2	0,1	0,3	0	0	0,2	0,5	0,4	1.3	0,5	1.4

[a] Результаты с ненулевым значением Ct из 144 результатов.

22 Литература

1. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. J Infect Dis. 2006;194:S98-110.
2. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. J Clin Micro. 2000;38:1552-1558.
3. http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm. Accessed on May 19, 2016.
4. http://www.cdc.gov/RSV/index.html. Accessed on March 14, 2013.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). http://www.cdc.gov/biosafety/publications/
6. Interim Biosafety Guidance for All Individuals Handling Clinical Specimens or Isolates Containing 2009-H1N1 influenza A Virus (Novel H1N1), including Vaccine Strains, August 15, 2009; (http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191 Факс: + 1 408 541 4192 www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300 Факс: + 33 563 825 301 www.cepheidinternational.com

24 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии

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

- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

Регион	Телефон	Адрес электронной почты
США	+ 1 888 838 3222	techsupport@cepheid.com
Австралия и Новая Зеландия	+ 1800 107 884 + 0800 001 028	techsupportANZ@cepheid.com
Бразилия и Латинская Америка	+ 55 11 3524 8373	latamsupport@cepheid.com
Китай	+ 86 021 5406 5387	techsupportchina@cepheid.com
Франция	+ 33 563 825 319	support@cepheideurope.com
Германия	+ 49 69 710 480 480	support@cepheideurope.com
Индия, Бангладеш, Бутан, Непал и Шри-Ланка	+ 91 11 48353010	techsupportindia@cepheid.com
Италия	+ 39 800 902 567	support@cepheideurope.com
Япония	+ 0120 95 4886	support@japan.cepheid.com
Южная Африка	+ 27 861 22 76 35	support@cepheideurope.com
Соединенное Королевство	+ 44 3303 332 533	support@cepheideurope.com
Другие страны Европы, Ближнего Востока и Африки	+ 33 563 825 319 + 971 4 253 3218	support@cepheideurope.com
Другие страны, не указанные выше	+ 1 408 400 8495	techsupport@cepheid.com

Контактные данные других офисов компании Cepheid можно найти на нашем веб-сайте www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке SUPPORT Выберите пункт **«Связаться с нами» (Contact Us)**

25 Условные обозначения

Символ	Значение
REF	Номер по каталогу
IVD	*in vitro*
2	Не использовать повторно
LOT	Код партии
	См. инструкцию по применению
	Производитель
	Страна производства
Σ	Содержит достаточное количество для *n* тестов

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

Символ	Значение
CONTROL	Контроль
	Срок годности
CE	Маркировка CE – Европейское соответствие
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Температурные ограничения
	Биологические риски
	Предупреждение



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

США

Тел.: + 1 408 541 4191

Факс: + 1 408 541 4192

EC REP

Cepheid Europe SAS

Vira Solelh

81470 Maurens-Scopont

Франция

Тел.: + 33 563 825 300

Факс: + 33 563 825 301

IVD CE

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

GeneXpert®
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® Xpress CoV-2 *plus*

REF XP3SARS-COV2-10

Инструкция по применению

Для применения с системами GeneXpert® Dx или GeneXpert Infinity

IVD CE

Cepheid®

Применение только для
диагностических тестов *in vitro*

302-7342-RU, Rev. B.
Май 2022+*

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

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2022 Cepheid.

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрироваными в США и других странах.
Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩЕЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

© 2022 Cepheid.

Изменения описаны в разделе раздела 26, «История изменений».

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

Xpert® Xpress CoV-2 *plus*

1 Фирменное название

Xpert® Xpress CoV-2 ***plus***

2 Наименование медицинского изделия

Xpert Xpress CoV-2 *plus*

3 Назначение

Тест Xpert Xpress CoV-2 *plus* — это тест по методу ОТ-ПЦР в реальном времени, предназначенный для качественного выявления нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в мазке из носоглотке или образце мазка из носа, полученном от лиц, соответствующих клиническим и (или) эпидемиологическим критериям наличия COVID-19, а также лиц без симптомов или других причин подозревать наличие инфекции COVID-19. Результат означает выявление РНК SARS-CoV-2.

Положительные результаты указывают на присутствие РНК SARS-CoV-2; для определения статуса инфицирования пациента необходимо клиническое сопоставление с его историей и другой диагностической информацией. Положительные результаты не исключают бактериальную инфекцию или сочетанную инфекцию с другими вирусами. Обнаруженный микроорганизм может не быть точной причиной заболевания.

Отрицательные результаты не исключают возможность инфицирования SARS-CoV-2 и не должны использоваться как единственное основание для терапевтических или других решений по ведению пациента. Отрицательные результаты следует сопоставлять с клиническими наблюдениями, историей пациента и эпидемиологической информацией.

Тест Xpert Xpress CoV-2 *plus* предназначен для выполнения обученными специалистами как в лаборатории, так и в месте нахождения пациента.

4 Краткие сведения и разъяснения

Сообщение о вспышке респираторного заболевания неясной этиологии в китайском городе Ухань провинции Хубэй впервые поступило во Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) 31 декабря 2019 г.[1] Китайские власти идентифицировали новый коронавирус (2019-nCoV), что привело к тысячам подтвержденных случаев инфицирования людей и его распространению по всему миру, что привело к пандемии коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Сообщалось о случаях тяжелых заболеваний, некоторые из которых заканчивались смертью. Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) переименовал вирус в SARS-CoV-2.[2] COVID-19 связан с множеством клинических исходов, включая бессимптомную инфекцию, легкую инфекцию верхних дыхательных путей, тяжелые заболевания нижних дыхательных путей, включая пневмонию и дыхательную недостаточность, а в некоторых случаях – смерть.

Тест Xpert Xpress SARS-CoV-2 *plus* является молекулярным диагностическим тестом in vitro, который помогает обнаружить и диагностировать SARS-CoV-2; он основан на широко применяемой технологии амплификации нуклеиновых кислот. Тест Xpert Xpress CoV-2 *plus* содержит праймеры, зонды и внутренние контроли, используемые в ОТ-ПЦР для качественного обнаружения РНК SARS-CoV-2 in vitro в образцах мазков из носоглотки и (или) передней части полости носа.

Термин «квалифицированные лаборатории» обозначает лаборатории, в которых все пользователи, аналитики и все лица, составляющие отчеты о результатах использования этого устройства, имеют опыт выполнения ОТ-ПЦР в реальном времени.

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

5 Принципы проведения процедуры

Тест Xpert Xpress CoV-2 *plus* представляет собой автоматизированный диагностический тест *in vitro* для качественного обнаружения вирусной РНК SARS-CoV-2. Тест Xpert Xpress CoV-2 *plus* выполняют на GeneXpert Instrument Systems (системы Dx и Infinity). Праймеры и зонды в тесте Xpert Xpress CoV-2 *plus* предназначены для амплификации и обнаружения уникальных последовательностей в генах нуклеокапсида (N), оболочки (E) и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRP) генома вируса SARS-CoV-2.

GeneXpert Instrument Systems Автоматизированная и интегрированная подготовка образцов, экстракция и амплификация нуклеиновых кислот и выявление целевых последовательностей в простых и сложных образцах с использованием ПЦР в реальном времени и ОТ-ПЦР. Система состоит из прибора, компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реактивы для ОТ-ПЦР и в которых происходят процессы ОТ-ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между образцами сводится к минимуму. Полное описание системы приводится в *GeneXpert Dx System Operator Manual* или *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

В тест Xpert Xpress CoV-2 *plus* входят реагенты для обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки и образцах мазков из передней полости носа. Кроме того, в картридже, применяемом в приборе GeneXpert, содержится средство контроля обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и средство контроля зондов (Probe Check Control, PCC). SPC служит для контроля правильности обработки образца и отслеживания присутствия ингибирования реакций ОТ-ПЦР. SPC также позволяет удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ОТ-ПЦР (температуры и времени) и в действенности реагентов для ОТ-ПЦР. PCC предназначен для проверки регидратации реагентов, наполнения пробирки для ПЦР, а также проверки наличия и функциональности в картридже всех компонентов реакции, в том числе проверки целостности зондов и стабильности красителей.

Образец собирают и помещают в транспортную пробирку для образца вируса, содержащую 3 мл вирусной транспортной среды, 3 мл физиологического раствора или 2 мл среды eNAT™. Образец в течение непродолжительного времени перемешивают, переворачивая пробирки для сбора образцов 5 раз. При помощи входящей в набор пипетки для переноса перенесите образец в камеру для образца картриджа Xpert Xpress CoV-2 *plus*. Картридж GeneXpert загружают на платформу системы прибора GeneXpert, которая без участия оператора выполняет автоматизированную обработку образцов и ОТ-ПЦР в реальном времени для обнаружения РНК вируса.

6 Комплект поставки

Набор Xpert Xpress CoV-2 *plus* содержит реагенты в количестве, достаточном для анализа 10 образцов или образцов контроля качества. В набор входят:

Xpert Xpress CoV-2 *plus* Картриджи со встроенными реакционными пробирками	**10**
Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)	по 1 каждого типа в одном картридже
Реагент для лизирования (гуанидина тиоцианат)	1,0 мл в каждом картридже
Реагент связывания	1,0 мл в каждом картридже
Элюирующий реагент	2,0 мл в одном картридже
Реагент для промывки	0,5 мл в каждом картридже
Одноразовые пипетки для переноса	**10–12 в каждом наборе**
Информационный листок	**1 в каждом наборе**

- Инструкции по поиску файла описания теста (ADF) и другая документация, например, инструкция по применению, доступны на сайте www.cepheid.com.

Краткие справочные инструкции	**2 в каждом наборе**

Только для использования с системой GeneXpert Xpress.

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

Прим. Паспорта безопасности (Safety Data Sheets, SDS) можно найти на www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке **SUPPORT (ПОДДЕРЖКА)**.

Прим. Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

7 Хранение и обращение

- Храните картриджи теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* при температуре 2–28 °C.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.
- Не используйте мокрые или протекающие картриджи.

8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Нейлоновый ворсистый зонд-тампон (Copan, каталожные номера 502CS01, 503CS01), или равноценный
- 3 мл вирусной транспортной среды
- 0,85–0,9 %-й (масса/объем) физиологический раствор, 3 мл
- Набор для взятия образцов для обнаружения вирусов (Cepheid, каталожные номера SWAB/B-100 и SWAB/F-100) (Copan каталожные номера 305C, 346C) или равноценные
- GeneXpert Dx System или GeneXpert Infinity System (номер по каталогу варьируется в зависимости от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора.
- - Для GeneXpert Dx System: Программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.7b и выше.
  - Для систем GeneXpert Infinity-80 и Infinity-48s: Программное обеспечение Xpertise версии 6.4b или выше.

9 Доступные материалы, не входящие в комплект поставки

Внешние контроли ZeptoMetrix®

- Внешний контроль цикла коронавируса, связанного с атипичной пневмонией 2 (SARS-CoV-2), каталожный номер NATSARS(COV2)-ERC
- Отрицательный контроль коронавируса, связанного с атипичной пневмонией 2 (SARS-CoV-2), каталожный номер NATSARS(COV2)-NEG

Среда для сбора и сохранения молекул eNAT Molecular производста Copan Italia S.p.A (Brescia, IT)

- Среда для сбора и сохранения молекул eNAT, 2 мл среды в пробирке + Copan Minitip FLOQSwab в отрывном пакете, каталожный номер Copan 6U074S01
- Среда для сбора и сохранения молекул eNAT, 2 мл среды в пробирке + Copan Regular FLOQSwab в отрывном пакете, каталожный номер Copan 6U073S01

10 Предупреждения и меры предосторожности

10.1 Общие положения

- Для использования при проведении диагностических тестов *in vitro*.
- Положительные результаты указывают на присутствие SARS-CoV-2 (РНК).
- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует

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

соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)[4] и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute)[5].

- Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Информацию о безопасности и обращении см. во вкладыше-инструкции к упаковке Copan eNAT®.
- Избегайте прямого контакта тиоцианата гуанидина с гипохлоритом натрия (антисептиком) или другими высокореактивными веществами, такими как кислоты и основания. Эти смеси могут выделять вредные газы.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. По вопросам надлежащего удаления в отходы использованных картриджей, которые могут содержать амплифицированный материал, обратитесь к сотруднику по защите окружающей среды и удалению отходов вашего учреждения. Данный материал может иметь характеристики опасных отходов с особыми требованиями к удалению отходов, предусмотренными агентством EPA согласно Федеральному закону об охране и восстановлении ресурсов (RCRA) США. Ознакомьтесь с местными нормами, так как они могут отличаться от федеральных норм. Учреждениям следует соблюдать действующие в их стране требования по удалению опасных отходов.

10.2 Образцы

Соблюдайте надлежащие условия хранения при транспортировке образцов, чтобы обеспечить их целостность (см. раздела 12, «Взятие, транспортировка и хранение образцов»). Не изучалась стабильность образца при транспортировке в условиях, отличных от рекомендованных.

10.3 Тест/реагент

- Крышку картриджа Xpert Xpress CoV-2 *plus* разрешается открывать только для добавления образца.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.
- Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению неопределенных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрихкодом.
- Не используйте картридж с поврежденной штрих-кодовой этикеткой.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Не используйте реагенты после истечения их срока годности.
- Каждый одноразовый картридж Xpert Xpress CoV-2 *plus* используется для выполнения только одного теста. Не использовать повторно уже применявшиеся для анализа картриджи.
- Каждая одноразовая пипетка используется для переноса одного образца. Не использовать повторно одноразовые пипетки.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Пользуйтесь чистым лабораторным халатом и перчатками. Меняйте перчатки, приступая к работе с последующим образцом.
- При разливе образцов или контролей наденьте перчатки и впитайте разлитую жидкость бумажными полотенцами. Затем тщательно очистите загрязненную область разбавленным 10%-ым свежеприготовленным раствором бытового хлорного отбеливателя. Продолжительность контакта поверхности с раствором отбеливателя должна составлять не менее двух минут. Высушите рабочую поверхность и затем удалите с нее остатки раствора отбеливателя при помощи 70 % денатурированного этилового спирта. Прежде чем продолжать, дождитесь полного высыхания поверхности. Также можно следовать стандартным процедурам, предусмотренным для случаев контаминации или разлива в вашем учреждении. При загрязнении оборудования следуйте рекомендациям по деконтаминации, предоставленным производителем этого оборудования.

11 Опасные химические факторы[6, 7]

- Сигнальное слово: ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ
- **Заявления об опасности СГС ООН:**

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

- Вредно при проглатывании.
- Может причинить вред при попадании на кожу.
- Вызывает раздражение глаз.

- **Заявления об опасности СГС ООН:**
  - Профилактика
    - После использования тщательно вымыть руки.
  - Реагирование
    - При плохом самочувствии обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
    - При раздражении кожи: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
    - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь, и если это легко сделать. Продолжить промывание.
    - Если раздражение глаз не проходит: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.

12 Взятие, транспортировка и хранение образцов

Правильное взятие, хранение и транспортировка образцов имеют решающее значение для функциональных характеристик этого анализа! Неправильный сбор образцов, неправильное обращение с образцами и (или) транспортировка могут привести к ложному результату. Процедура сбора мазка со слизистой носоглотки представлена в раздела 12.1, и мазка из переднего отдела носа — в раздела 12.2.

Образцы мазков со слизистой носоглотки и мазков со слизистой переднего отдела полости носа можно хранить в вирусной транспортной среде, физиологическом растворе или среде eNAT при комнатной температуре (15–30 °C) не более 48 часов перед выполнением теста GeneXpert Instrument Systems. Также образцы мазков со слизистой носоглотки и мазков со слизистой переднего отдела полости носа можно хранить в вирусной транспортной среде или в физиологическом растворе в холодильнике (2–8 °C) не более семи дней, и в среде eNAT не более шести дней перед выполнением теста GeneXpert Instrument Systems.

Образцы мазка со слизистой носоглотки и передней части носа, собранные в физиологический раствор и eNAT, не следует замораживать. Обратитесь к руководству ВОЗ по биологической безопасности в лабораториях в связи с заболеванием, вызванным коронавирусом 2019 (COVID-19).

12.1 Процедура взятия мазка из носоглотки

1. Вставьте тампон в любую ноздрю, продвигая его в заднюю часть носоглотки (см. рис. Рис. 1).



Рис. 1. Взятие мазка из носоглотки

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

2. Вращайте тампон, несколько раз с нажимом проведя по стенкам носоглотки.
3. Извлеките зонд-тампон и поместите его в пробирку, содержащую 3 мл вирусной транспортной среды, 3 мл физиологического раствора или 2 мл среды eNAT.
4. Переломите зонд-тампон по линии разлома и плотно закройте пробирку для сбора образцов.

12.2 Процедура взятия мазка со слизистой переднего отдела полости носа

1. Введите носовой зонд-тампон в ноздрю на глубину 1–1,5 см. Вращайте зонд-тампон в ноздре в течение 3 секунд, нажимая пальцем на ноздрю снаружи (см. Рис. 2).



Рис. 2. Взятие мазка со слизистой переднего отдела полости носа первой ноздри

2. Повторите эту процедуру тем же зондом-тампоном во второй ноздре, нажимая пальцем на другую ноздрю снаружи (см. Рис. 3). Во избежание загрязнения образца не касайтесь кончиком зонда-тампона ничего, кроме внутренней поверхности ноздри.



Рис. 3. Взятие мазка со слизистой переднего отдела полости носа второй ноздри

3. Извлеките зонд-тампон и поместите его в пробирку, содержащую 3 мл вирусной транспортной среды, 3 мл физиологического раствора или 2 мл среды eNAT. Переломите зонд-тампон по линии разлома и плотно закройте пробирку для сбора образцов.

13 Процедура

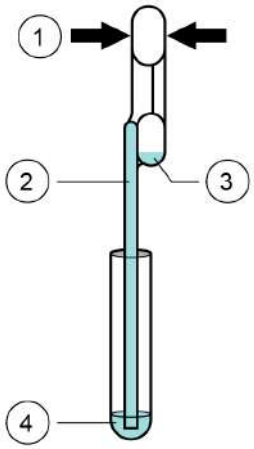
13.1 Подготовка картриджа

Прим. **Важно:** Тест следует начать не позднее чем через 30 минут после введения образца в картридж.

1. Извлеките картридж из упаковки.
2. Убедитесь, что пробирка для транспортировки образцов закрыта.

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

3. Перемешайте образец, быстро перевернув пробирку для транспортировки образцов 5 раз. Откройте крышку пробирки для транспортировки образцов.
4. Откройте крышку картриджа.
5. Извлеките пипетку для переноса из упаковки.
6. Полностью сожмите верхнюю грушу пипетки для переноса и введите кончик пипетки в пробирку для транспортировки образца (см. Рис. 4).



Количество	Описание
1	Сжимать здесь
2	Пипетка
3	Груша расширительного резервуара
4	Образец

Рис. 4. Пипетка для переноса

7. Медленно отпустите верхнюю грушу пипетки, чтобы пипетка заполнилась до ее извлечения из пробирки. После заполнения пипетки избыток образца будет виден в расширительном резервуаре пипетки (см. Рис. 4). Убедитесь, что в пипетке нет пузырьков.
8. Чтобы перенести образец в картридж, снова полностью сожмите верхнюю грушу пипетки для переноса, слив таким образом содержимое пипетки в большое отверстие (камера для образцов) в картридже, как показано на Рис. 5. Удалите в отходы использованную пипетку.



Рис. 5. Xpert Xpress CoV-2 *plus* Картридж (вид сверху)

Прим. Вылейте весь объем жидкости в камеру для образцов. Если в картридж добавлен недостаточный объем образца, могут быть получены ложноотрицательные результаты.

9. Закройте крышку картриджа.

13.2 Внешние контроли

Внешние контроли, описанные в раздела 9, доступны в продаже, но не входят в комплект поставки. Их можно использовать согласно применимым требованиям местных, региональных и федеральных уполномоченных организаций.

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

Для использования контроля в тесте Xpert Xpress CoV-2 *plus* выполните следующие действия:

1. Смешайте контроль, быстро переворачивая пробирку внешнего контроля 5 раз.
2. Откройте крышку пробирки внешнего контроля.
3. Откройте крышку картриджа.
4. Чистой пипеткой для переноса внесите образец внешнего контроля в количестве одного объема пипетки в большое отверстие (камера для образца) картриджа, как показано на Рис. 5.
5. Закройте крышку картриджа.

14 Выполнение теста

- GeneXpert Dx System см. на раздела 14.1.
- GeneXpert Infinity System см. на раздела 14.2.

14.1 GeneXpert Dx System

14.1.1 Запуск теста

Перед началом теста убедитесь в следующем:

Важное замечание

- В системе установлена правильная версия программного обеспечения Xpertise, указанная в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки».
- В программное обеспечение импортирован правильный файл описания теста (Assay Definition File).

В данном разделе перечислены основные действия при выполнении теста. Для получения подробных инструкций см. *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Прим. Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменил установленную по умолчанию рабочую последовательность.

1. Включите GeneXpert Dx System, затем включите компьютер и войдите в систему. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически. Если это не происходит, дважды щелкните по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx, который находится на рабочем столе Windows®.
2. Войдите в систему со своим именем пользователя и паролем.
3. В окне системы **GeneXpert** щелкните **«Создать тест» (Create Test)**.
   Отобразится окно **«Создать тест» (Create Test)**. Появится диалоговое окно **Scan Patient ID barcode (Сканировать штрихкод ID пациента)**.
4. Отсканируйте или введите вручную «ID пациента» (Patient ID). Если вводится «ID пациента» (Patient ID), то проследите за тем, чтобы он был введен корректно.
   «ID пациента» (Patient ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах. Появится диалоговое окно **Сканировать штрихкод ID образца (Scan Sample ID Barcode)**.
5. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно.
   ID образца (Sample ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах. Появится диалоговое окно **Сканировать штрихкод картриджа (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Отсканируйте штрихкод на картридже. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

Прим. Если штрихкод картриджа не сканируется, повторите анализ с новым картриджем. Если вы отсканировали штрихкод картриджа в программном обеспечении и файл описания теста недоступен, появится экран, показывающий, что файл описания теста не загружен в систему. Если появится этот экран, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid.

7. Щелкните **«Начать тест» (Start Test)**. В появляющемся диалоговом окне введите пароль, если это необходимо.

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

8. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
9. Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать.

   По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.
10. Перед открытием дверцы модуля и извлечением картриджа дождитесь разблокирования системой замка дверцы.
11. Удаляйте в отходы использованные картриджи в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

14.1.2 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Подробные инструкции о просмотре и печати результатов приведены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx*.

1. Для просмотра результатов выберите ярлык **Просмотреть результаты (View Results).**
2. По завершении теста нажмите кнопку **Отчет (Report)** в окне Просмотреть результаты (View Results) для просмотра и (или) получения отчета в формате PDF.

14.2 GeneXpert Infinity System

14.2.1 Запуск теста

Перед началом теста убедитесь в следующем:

Важное замечание

- В системе установлена правильная версия программного обеспечения Xpertise, указанная в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки».
- В программное обеспечение импортирован правильный файл описания теста (Assay Definition File).

В данном разделе перечислены основные действия при выполнении теста. Для получения подробных инструкций см. *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Прим. Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменил установленную по умолчанию рабочую последовательность.

1. Включите прибор. Программное обеспечение Xpertise запустится автоматически. Если это не происходит, дважды щелкните по ярлыку программного обеспечения Xpertise, который находится на рабочем столе Windows®.
2. Войдите в систему на компьютере, затем войдите в программное обеспечение GeneXpert Xpertise, используя свое имя пользователя и пароль.
3. В рабочей области **Xpertise Software Home** нажмите «Заказы» **Orders**, а в рабочей области «Заказы» **Orders** нажмите «Заказ теста» **Order Test**.
   Отобразится рабочее пространство **«Заказать тест» — Идентификатор пациента (Order Test - Patient ID)**.
4. Отсканируйте или введите вручную «ID пациента» (Patient ID). Если вводится «ID пациента» (Patient ID), то проследите за тем, чтобы он был введен корректно.
   «ID пациента» (Patient ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах.
5. Введите любую дополнительную информацию, требуемую вашим учреждением, и нажмите кнопку **ПРОДОЛЖИТЬ (CONTINUE)**.
   Отобразится рабочее пространство **«Заказать тест» — Идентификатор образца (Order Test - Sample ID)**.
6. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно.
   ID образца (Sample ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах.
7. Нажмите кнопку **CONTINUE (ПРОДОЛЖИТЬ)**.
   На дисплее отобразится рабочая область **«Заказать тест» — Тест (Order Test — Assay)**.

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

8. Отсканируйте штрихкод на картридже. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

Прим. Если штрихкод картриджа не сканируется, повторите анализ с новым картриджем. Если вы отсканировали штрихкод картриджа в программном обеспечении и файл описания теста недоступен, появится экран, показывающий, что файл описания теста не загружен в систему. Если появится этот экран, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid.

После сканирования картриджа отобразится рабочее пространство **«Заказать тест» — Идентификатор пациента (Order Test - Patient ID)**.

9. Убедитесь, что информация верна, и нажмите **«Отправить» (Submit)**. В появляющемся диалоговом окне введите пароль, если это необходимо.
10. Установите картридж на конвейерную ленту.
Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

14.2.2 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Подробные инструкции о просмотре и печати результатов приведены в *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. В рабочей **Xpertise Software Home** нажмите на значок **RESULTS (РЕЗУЛЬТАТЫ)**. Появится меню результатов.
2. В меню результатов нажмите кнопку **VIEW RESULTS (ПРОСМОТРЕТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ)**. Откроется рабочая область **«Просмотр результатов» (View Results)**, показывающая результаты теста.
3. Нажмите кнопку **ОТЧЕТ (REPORT)**, чтобы просмотреть и (или) создать файл отчета в формате PDF.

15 Контроли качества

15.1 Внутренние контроли

В каждый картридж входит контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и контроль зондов (Probe Check Control, PCC).

Контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) — подтверждает правильную обработку образца. SPC позволяет убедиться в правильности обработки образца. Кроме того, этот контроль позволяет выявить связанное с образцом ингибирование реакции ПЦР в реальном времени, удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ПЦР (температура и время) и в действенности реагентов для ПЦР. Результат для SPC должен быть положительным для отрицательного образца и может быть как положительным, так и отрицательным для положительного образца. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.

Контроль зондов (Probe Check Control, PCC) — перед запуском ПЦР система GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал от зондов для отслеживания регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.

15.2 Внешние контроли

Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных органов.

Компания Cepheid рекомендует всем лабораториям проводить внешний контроль качества с каждой новой партией и поставкой реагентов, как минимум, во время проведения теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*.

Если ожидаемые результаты для материалов внешнего контроля не получены, повторите внешний контроль, прежде чем выдавать результаты пациентам. Если ожидаемые результаты для внешнего контрольного материала не получены при повторении, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid.

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

16 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются системой GeneXpert автоматически и наглядно отображаются в окне **Просмотр результатов (View Results)**. Тест Xpert Xpress CoV-2 *plus* предоставляет результаты тестирования на основе обнаружения трех целевых генов в соответствии с алгоритмами, показанными в Табл. 1.

Табл. 1. Xpert Xpress CoV-2 *plus* Возможные результаты

Текст результата	N2	E	RdRP	Контроль обработки образца (SPC
SARS-CoV-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+	+	+	+/-
SARS-CoV-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+	+/-	+/-	+/-
SARS-CoV-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+/-	+	+/-	+/-
SARS-CoV-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+/-	+/-	+	+/-
SARS-CoV-2 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	-	-	-	+
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	-	-	-	-

См. Табл. 2 с интерпретацией результатов теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*.

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

Табл. 2. Xpert Xpress CoV-2 *plus*Результаты тестов и их интерпретация

Результат	Интерпретация
SARS-CoV-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 POSITIVE)	Обнаружена РНК целевой последовательности SARS-CoV-2. ● Одна или более целевая нуклеиновая кислота SARS-CoV-2 (N2, E или RdRP) имеет значение Ct в пределах допустимого диапазона и конечную точку выше минимального значения. ● Контроль обработки образца (SPC): Неприменимо (NA); контроль обработки образца игнорируется, потому что могла произойти амплификация целевой последовательности коронавируса. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
SARS-CoV-2 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	РНК целевой последовательности SARS-CoV-2 не обнаружена. ● Целевые последовательности нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 (N2, E и RdRP) не имеют значений Ct в допустимом диапазоне; конечная точка находится ниже минимального значения. ● Контроль обработки образца (SPC): ПРОЙДЕН (PASS); значение Ct контроля обработки образца находится в действительном диапазоне, и конечная точка выше минимального порогового значения. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	КОО не соответствует критериям приемлемости. Невозможно установить наличие или отсутствие целевых нуклеиновых кислот SARS-CoV-2. Повторите анализ согласно раздела 17.2. ● Контроль обработки образца (SPC): НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); значения Ct контроля обработки образца и целевых последовательностей SARS-CoV-2 не находятся в пределах действительного диапазона и имеют конечную точку ниже минимального значения. ● Кривая(-ые) амплификации для одного или нескольких целевых генов (E, N2 или RdRP) не соответствует критериям приемлемости. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
ОШИБКА (ERROR)	Невозможно установить наличие или отсутствие SARS-CoV-2. Повторите анализ согласно раздела 17.2. ● SARS-CoV-2: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль зондов: НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)[a]; все или одна из проверок в рамках контроля качества зондов не пройдены(-а).

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

Результат	Интерпретация
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Невозможно установить наличие или отсутствие SARS-CoV-2. Повторите анализ согласно раздела 17.2. Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа. ● SARS-CoV-2: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль зондов: Н/П (неприменимо).

[a] Если проверка качества зондов пройдена, ошибка вызвана выходом за границы приемлемого диапазона предельного максимального давления или сбоем компонента системы.

В тесте Xpert Xpress CoV-2 *plus* имеется функция раннего завершения теста (Early Assay Termination, EAT), которая позволяет досрочно получить результаты исследования образцов с высокими титрами, если сигнал целевой нуклеиновой кислоты достигнет заранее определенного порога до выполнения всех 45 циклов ПЦР. При титрах SARS CoV-2, достаточно высоких для запуска функции EAT, кривая амплификации SPC и (или) дополнительной целевой последовательности может быть не видна и ее результаты могут отсутствовать в отчете.

17 Повторное выполнение теста

17.1 Причины повторного выполнения теста

При получении любого из следующих результатов анализа однократно повторите тест в соответствии с указаниями, изложенными в раздела 17.2.

- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНО (INVALID)** указывает на то, что контроль SPC не прошел или кривая(-ые) амплификации для одного или нескольких целевых генов (E, N2 или RdRP) не соответствует критериям приемлемости. Процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом, ПЦР была ингибирована или не соблюдались правила взятия образца.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** мог быть обусловлен, помимо прочего, непрохождением контроля зондов, сбоем компонентов системы или превышением пределов максимального давления.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, картридж не прошел проверку целостности, оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.

Если для внешнего контроля не получены ожидаемые результаты, повторите анализ с внешним контролем и (или) обратитесь за помощью в компанию Cepheid.

17.2 Процедура повторного теста

Чтобы повторно протестировать неопределенный результат (**НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** или **ОШИБКА (ERROR)**), используйте новый картридж.

Используйте остатки образца из оригинальной пробирки со средой для транспортировки образцов или новую пробирку внешнего контроля.

1. Наденьте чистую пару перчаток. Возьмите новый картридж Xpert Xpress CoV-2 *plus* и новую пипетку для переноса.
2. Подтвердите, что пробирка для транспортировки образцов или пробирка внешнего контроля закрыты.
3. Перемешайте образец, 5 раз быстро перевернув пробирку со средой для транспортировки образца или пробирку внешнего контроля. Откройте крышку пробирки для транспортировки образцов или пробирки внешнего контроля.
4. Откройте крышку картриджа.
5. Чистой пипеткой для переноса (входит в комплект поставки) внесите образец (в количестве одного объема пипетки) в камеру для образца через большое отверстие картриджа.
6. Закройте крышку картриджа.

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

18 Ограничения

- Функциональные характеристики теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* подтверждены только на образцах мазков со слизистой носоглотки и мазков со слизистой переднего отдела полости носа. Другие типы образцов, кроме мазка со слизистой носоглотки и со слизистой переднего отдела полости носа, не оценивались, и их характеристики неизвестны.
- Функциональные характеристики теста установлены с использованием ограниченного количества клинических образцов. Клинические функциональные характеристики не определяли для всех циркулирующих вариантов, однако ожидается, что они соответствуют преобладающим вариантам на момент и в месте клинической оценки. Функциональные характеристики на момент тестирования могут отличаться в зависимости от наличия тех или иных вариантов, включая новые штаммы SARS-CoV-2, и их распространенности, что меняется со временем.
- Функциональные характеристики этого устройства не оценивалась в популяции, вакцинированной против COVID-19 или получавшей терапию от COVID 19.
- Отрицательные результаты не исключают возможность наличия SARS-CoV-2 и не должны использоваться как единственное основание для терапевтических или других решений по ведению пациента.
- Если уровень содержания вируса ниже аналитического порога обнаружения, то возможны ложноотрицательные результаты.
- Результаты, полученные с использованием теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*, должны быть соотнесены с историей болезни, эпидемиологическими данными и другими сведениями, находящимися в распоряжении клинициста, проводящего оценку пациента.
- Как и в случае любого молекулярного теста, мутации в целевых областях теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* могут повлиять на связывание праймера и (или) зонда, что приведет к неспособности обнаружить присутствие вируса.
- Этот тест не может исключить заболевания, вызываемые другими бактериальными или вирусными патогенами.
- Функциональные характеристики этого теста прошли валидацию только с использованием процедур, описанных в данной инструкции по применению. Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста.
- Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, несоблюдением рекомендованной процедуры сбора образцов, инструкций по обращению и хранению, технической ошибкой, перемешиванием образцов. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать указания, представленные в данной инструкции по применению.
- Вирусная нуклеиновая кислота может сохраняться *in vivo*, независимо от инфицирующей способности вируса. Детекция целевой последовательности(-ей) анализируемого вещества не значит, что соответствующий(-ие) вирус(-ы) является(-ются) инфекционным(-ми) или является(-ются) причиной(-ами) клинических симптомов.
- Этот тест оценивался для использования только с материалом образцов человека.
- Этот тест является качественным и не дает количественного значения обнаруженного микроорганизма.
- Этот тест не оценивался для мониторинга лечения инфекции.
- Этот тест не оценивался для скрининга крови или препаратов крови на наличие вируса SARS-CoV-2.
- Оценка влияния субстанций, препятствующих проведению анализа, проведена только для веществ, перечисленных в инструкции по применению. Мешающее влияние веществ, отличных от описанных, может приводить к ошибочным результатам.
- Функциональные характеристики теста не устанавливали для других сред, содержащих гуанидина тиоцианат, кроме среды eNAT.
- Перекрёстная реактивность с микроорганизмами дыхательных путей, отличными от описанных здесь, может приводить к ошибочным результатам.

19 Клинические функциональные характеристики

19.1 Клиническая оценка - проведение теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* на образцах мазков со слизистой носоглотки и слизистой переднего отдела полости носа

Оценка функциональных характеристик теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* была выполнена с применением архивированных образцов мазков со слизистой носоглотки и мазков со слизистой переднего отдела полости носа в вирусной транспортной среде или универсальной транспортной среде. Архивированные образцы были отобраны последовательно по дате и ранее известному результату анализируемого вещества. В общей сложности в

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

рандомизированном слепом исследовании параллельно были протестированы 164 мазков со слизистой носоглотки и 111 образцов из носа с применением теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*, теста SARS-CoV-2 с маркировкой CE, работающего по принципу ОТ-ПЦР.

Процент совпадений положительных результатов (PPA), процент совпадений отрицательных результатов (NPA) и долю сомнительных результатов определяли путем сравнения результатов теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* с результатами теста для определения SARS-CoV-2 с маркировкой CE, работающего по принципу ОТ-ПЦР, для целевой последовательности SARS-CoV-2.

Тест Xpert Xpress CoV-2 *plus* в образцах со слизистой носоглотки продемонстрировал для SARS-CoV-2 PPA и NPA равные 100,0 % и 96,5 %, соответственно (раздела 19.1). Окончательная доля сомнительных результатов в тесте Xpert Xpress CoV-2 *plus* составила 1,8 % (3/164). При повторном анализе для всех трех (3) образцов были получены достоверные результаты. Окончательная доля сомнительных результатов в тесте Xpert Xpress CoV-2 *plus* составила 0 % (0/164).

Табл. 3. Xpert Xpress CoV-2 *plus* Результаты эффективности детекции с использованием мазков из носа

Целевая последовательность	Количество образцов	ИП	ЛП	ИО	ЛО	PPA (процент совпадения положительных результатов (95% ДИ)	NPA (процент совпадения отрицательных результатов (95% ДИ)
SARS-CoV-2	164	79	3	82	0	100,0 % (95,4 % – 100,0 %)	96,5 % (90,1 % - 98,8 %)

ИП: истинно положительные; ЛП: ложноположительные; ИО: истинно отрицательные; ЛО: ложноотрицательные; ДИ: доверительный интервал

Тест Xpert Xpress CoV-2 *plus* в образцах из носа продемонстрировал для SARS-CoV-2 PPA и NPA равные 100,0 % и 100,0 %, соответственно (Табл. 4). Частота неопределенности при проведении теста Xpert Xpress CoV-2 plus с образцами мазков из носа составила 2,7 % (3/111). При повторном анализе для всех трех (3) образцов были получены достоверные результаты. Окончательная доля сомнительных результатов в тесте Xpert Xpress CoV-2 *plus* составила 0 % (0/111).

Табл. 4. Xpert Xpress CoV-2 *plus*Функциональные характеристики теста при использовании мазков из носа

Целевая последовательность	Количество образцов	ИП	ЛП	ИО	ЛО	PPA (процент совпадения положительных результатов (95% ДИ)	NPA (процент совпадения отрицательных результатов (95% ДИ)
SARS-CoV-2	111	46	0	65	0	100,0 % (92,3 % – 100,0 %)	100,0 % (94,4 % - 100,0 %)

ИП: истинно положительные; ЛП: ложноположительные; ИО: истинно отрицательные; ЛО: ложноотрицательные; ДИ: доверительный интервал

Показатели в образцах с мутациями N2

Табл. 5 показывает анализ, сравнивающий результаты теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* относительно результатов теста Xpert Xpress SARS-CoV-2 для образцов с мутациями N2.

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

Табл. 5. Xpert Xpress CoV-2 *plus*Показатели теста в образцах с мутациями N2

Образец	Мутация	Xpert Xpress SARS-CoV-2			Xpert Xpress CoV-2 *plus*			
		Результат теста » (Test Result	E	N2	Результат теста » (Test Result	E	N2	RdRP
1	C29200T	SARS-CoV-2 Предположительно положительный[a]	+	-	SARS-CoV-2 Положительный	+	+	+
2	C29200T	SARS-CoV-2 Предположительно положительный[a]	+	-	SARS-CoV-2 Положительный	+	+	+
3	C29200T	SARS-CoV-2 Предположительно положительный[a]	+	-	SARS-CoV-2 Положительный	+	+	+
4	C29200T	SARS-CoV-2 Положительный	+	+	SARS-CoV-2 Положительный	+	+	+
5	C29197T	SARS-CoV-2 Предположительно положительный[a]	+	-	SARS-CoV-2 Положительный	+	+	+
6	C29197T	SARS-CoV-2 Предположительно положительный[a]	+	-	SARS-CoV-2 Положительный	+	+	+

[a] Предположительно положительный тест Xpert Xpress SARS-CoV-2 включается в окончательный анализ данных как положительный.

Шесть (6) образцов SARS-CoV-2 с мутацией N2 дали положительные результаты теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* на SARS-CoV-2. При тестировании с использованием теста Xpert Xpress SARS-CoV-2 (компаратора) один (1) образец дал положительный результат, а пять (5) — предположительно положительные. Предположительно положительные результаты теста Xpert Xpress SARS-CoV-2 считались положительными для анализа.

19.2 Клиническая оценка — проведение теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* на бессимптомных скрининговых образцах

В общей сложности 125 архивированных замороженных деидентифицированных клинических образцов мазков из носовой полости и носоглотки от бессимптомных лиц, прошедших скрининг. Эти образцы были отобраны последовательно по дате и ранее известному результату анализируемого вещества. Образцы, полученные от бессимптомных лиц, прошедших скрининг, были протестированы с помощью Xpert Xpress CoV-2 *plus* одновременно с ОТ-ПЦР тестом SARS-CoV-2 с маркировкой CE в рандомизированном и слепом режиме. Тест Xpert Xpress CoV-2 *plus* продемонстрировал для SARS-CoV-2 PPA и NPA равные 100,0 % и 99,0 %, соответственно (Табл. 6). Окончательная доля сомнительных результатов в тесте Xpert Xpress CoV-2 *plus* составила 0 % (0/125).

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

Табл. 6. Xpert Xpress CoV-2 *plus* Результаты использования мазков из носовой полости и образцов со слизистой носоглотки у бессимптомных лиц, прошедших скрининг

Целевая последовательность	Количество образцов	ИП	ЛП	ИО	ЛО	PPA (процент совпадения положительных результатов (95% ДИ)	NPA (процент совпадения отрицательных результатов (95% ДИ)
SARS-CoV-2	125	20	1	104	0	100,0 % (83,9 – 100,0 %)	99,0 % (94,8 % – 99,8 %)

ИП: истинно положительные; ЛП: ложноположительные; ИО: истинно отрицательные; ЛО: ложноотрицательные; ДИ: доверительный интервал

20 Аналитические функциональные характеристики

20.1 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения, LoD) для мазков из носоглотки

Аналитическая чувствительность теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* была впервые оценена с использованием двух партий реагентов путем тестирования предельных разведений одного штамма вируса NATtrol SARS-CoV-2, разведенного в объединенной отрицательной клинической матрице NPS, в соответствии с руководством, изложенным в документе EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). LoD оценивался с учетом каждого целевого гена (E, N2 и RdRP) в дополнение к общей частоте положительных результатов для теста CoV-2 plus. Расчетное значение LoD, определенное с помощью регрессионного анализа Probit, было основано на самом слабом целевом гене (N2) и проверено с использованием двух партий реагентов Xpert Xpress CoV-2 *plus* для двух клинических матриц NPS (UTM/VTM, eNAT). В исследовании ожидаемого предела обнаружения (LoD) уровни концентрации, при которых достигались коэффициенты попаданий не менее 95 % для целевых последовательностей RdRP и E, составляли соответственно 200 и 70 копий/мл. Верифицированные значения LoD для SARS-CoV-2 для соответствующих клинических матриц NPS приведены в Табл. 7

Табл. 7. Xpert Xpress CoV-2 *plus* Порог обнаружения (мазок из носоглотки)

Вирус/штамм	Матрица NPS	Концентрация порога обнаружения для N2
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	UTM/VTM	403 копий/мл
	eNAT	
	Солевой раствор	

20.2 Аналитическая реактивность (инклюзивность)

Инклюзивность теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* оценивали 28го марта 2022 г. при помощи анализа in silico (компьютерное моделирование) используемых в тесте ампликонов в сопоставлении с 9 767 269 последовательностями SARS-CoV-2, имеющимися в генетической базе данных GISAID для трех целевых последовательностей E, N2 и RdRP. Все 9 767 269 последовательностей SARS-CoV-2 были разделены на интересующие нас линии на основе линии Pango, присвоенной каждому геному с помощью GISAID. Таким образом, следующий анализ инклюзивности был сосредоточен на объединенных последовательностях из вариантов, представляющих интерес, и вариантов, требующих внимания, по состоянию на 28е марта 2022 года.

При анализе целевой последовательности E были исключены 633 578 последовательностей из-за неоднозначности нуклеотидов, в связи с чем общее число последовательностей уменьшилось до 9 133 691. Из 9 133 691 последовательностей GISAID 9 089 617 (99,5 %) точно соответствовали целевому ампликону SARS-CoV-2 E,

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

сгенерированному в ходе теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*. Несоответствия по одному нуклеотиду наблюдались для 43 790 (0,5%) последовательностей, при этом не ожидается, что они могут повлиять на функциональные характеристики теста. Два или три несоответствия наблюдались для 284 последовательностей.

При анализе целевой последовательности N2 были исключены 533 929 последовательностей из-за неоднозначности нуклеотидов, в связи с чем общее число последовательностей, использованных в оценке, уменьшилось до 9 233 340. Из 9 233 340 последовательностей GISAID 9 048 886 (98,0%) точно соответствовали целевому ампликону SARS-CoV-2 N2, сгенерированному в ходе теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*. Несоответствия по одному нуклеотиду наблюдались для 179 658 (1,95%) последовательностей, при этом не ожидается, что они могут повлиять на функциональные характеристики теста. Два или три несоответствия наблюдались для 4 796 последовательностей.

Амплификация RdRP происходит при помощи набора полугнездовой праймер/зонд; в данном анализе *in silico* использовали только внутренний ампликон. При анализе целевой последовательности RdRP были исключены 737 684 последовательности из-за неоднозначности нуклеотидов, в связи с чем общее число последовательностей уменьшилось до 9 029 585. Из 9 029 585 последовательностей GISAID 8 948 788 (99,1 %) точно соответствовали целевому ампликону SARS-CoV-2 RdRP, сгенерированному в ходе теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*. Несовпадения по одному нуклеотиду наблюдались для 80 143 (0,9%) последовательностей, при этом не ожидается, что они могут повлиять на функциональные характеристики теста. Два или три несоответствия наблюдались для 654 последовательностей.

В дополнение к анализу in silico на предмет инклюзивности праймеров и зондов SARS-CoV-2, инклюзивность теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* определяли путем группового тестирования различных штаммов вируса SARS-CoV-2 на уровнях, близких к аналитическому порогу обнаружения (LoD). Всего в исследовании тестировали 25 штаммов, а именно 5 штаммов вируса SARS-CoV-2 и 20 РНК транскриптов in vitro SARS-CoV-2, представляющих варианты штаммов, с использованием теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*. Для каждого штамма были проанализированы три повтора. Для всех штаммов вирусов SARS-CoV-2 были получены положительные результаты во всех трех повторах. Результаты показаны в Табл. 8.

Табл. 8. Аналитическая реактивность (инклюзивность) теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*

Штамм SARS-CoV-2	Исследованные титры	Количество положительных результатов, полученных из общего числа протестированных повторов			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
2019-nCoV/Italy-INMI1[a]	5 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
England/204820464/2020 [a]	0,5 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
Hong Kong/VM20001061/2020[a]	0,25 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-K005325/2020[a]	0,25 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
USA/CA_CDC_5574/2020[a]	0,25 $TCID_{50}$/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
Australia/VIC01/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
Wuhan-Hu-1[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
Japan/Hu_DP_Kng_19-020/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
USA/TX1/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
USA/MN2-MDH2/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
USA/CA9/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
France/HF2393/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
Taiwan/NTU02/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
USA/WA2/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3

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

Штамм SARS-CoV-2	Исследованные титры	Количество положительных результатов, полученных из общего числа протестированных повторов			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
USA/CA-PC101P/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
Iceland/5/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
England/SHEF-C05B2/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
Belgium/ULG/10004/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
England/205041766/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
England/MILK-9E05B3/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-EC-K005299/2020[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
Japan/IC-0564/2021[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
India/CT-ILSGS00361/2021[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
India/MH-NCCS-P1162000182735/2021 [b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3
India/MH-SEQ-221_S66_R1_001/2021[b]	1,2e3 копий/мл	ПОЛОЖ.	3/3	3/3	3/3

[a] Жидкая термоинактивированная вирусная культура

[b] *In vitro* транскрипты РНК

20.3 Аналитическая специфичность (эксклюзивность)

Аналитическая специфичность/перекрестная реактивность плана Xpert Xpress CoV-2 *plus* включала оценку праймера и зондов теста SARS-CoV-2 с потенциально перекрестно реагирующими микроорганизмами с помощью анализа *in silico*. Анализ проводился путем сопоставления праймеров и зондов Xpert Xpress CoV-2 *plus* индивидуально с последовательностями микроорганизмов, загруженными из базы данных GISAID. Потенциальная непреднамеренная перекрестная реактивность с другими организмами, перечисленными в Табл. 9, на основании анализа *in silico* моделирования не прогнозируется.

Табл. 9. Микроорганизмы, использованные в анализе *in silico* целевой последовательности SARS-CoV-2

Микроорганизмы из одного генетического семейства	Микроорганизмы с высоким приоритетом
Человеческий коронавирус 229E	Аденовирус (например, C1 Ad. 71)
Человеческий коронавирус OC43	Человеческий метапневмовирус (hMPV)
Человеческий коронавирус HKU1	Вирус парагриппа, тип 1–4
Человеческий коронавирус NL63	Вирус гриппа A
SARS-коронавирус	Вирус гриппа B
MERS-коронавирус	Вирус гриппа C
Коронавирус летучих мышей	Энтеровирус (например, EV68)
	Респираторно-синцитиальный вирус

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

Микроорганизмы из одного генетического семейства	Микроорганизмы с высоким приоритетом
	Риновирус
	Chlamydia pneumoniae
	Haemophilus influenzae
	Legionella pneumophila
	Mycobacterium tuberculosis
	Streptococcus pneumoniae
	Streptococcus pyogenes
	Bordetella pertussis
	Mycoplasma pneumoniae
	Pneumocystis jirovecii (PJP)
	Парэховирус
	Candida albicans
	Corynebacterium diphtheriae
	Легионелла не *пневмобилия*
	Бацилла сибирской язвы (Anthrax)
	Moraxella catarrhalis
	Neisseria elongata u N. meningitidis
	Pseudomonas aeruginosa
	Staphylococcus epidermidis
	Streptococcus salivarius
	Лептоспиры
	Chlamydia psittaci
	Coxiella burnetii (квадрилатеральная лихорадка)
	Staphylococcus aureus

В дополнение к анализу *in silico* праймеров и зондов SARS-CoV-2 на перекрестную реактивность, аналитическая специфичность теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* была оценена путем группового тестирования панели из 55 микроорганизмов, включающей 4 коронавируса человека, 1 коронавирус MERS, 1 коронавирус SARS, 19 других респираторных вирусов, 26 респираторных бактерий, 2 штамма дрожжей, 1 штамм грибка и 1 жидкость после промывки носоглотки человека, представляющих разнообразную микробную флору в дыхательных путях человека. Тестирование панели проводилось с разделением на группы, состоящие из различных микроорганизмов; если результат для группы оказывался положительным, каждый компонент группы подлежал отдельному тестированию. Каждую группу тестировали в трех повторах. Образец считался отрицательным, если все три повтора были отрицательными. Штаммы бактерий и дрожжевых грибков штаммы были проанализированы в трех повторах при концентрациях ≥ 1 x 10^6КОЕ/мл, за исключением *Chlamydia pneumoniae*, который тестировали при концентрации 1,1 x 10^6 КОЕ/мл, и *Lactobacillus reuteri*, который тестировали при концентрации 1,1 x 10^6 копий/мл геномной ДНК. Вирусы тестировали при концентрациях ≥ 1 x 10^5 $TCID_{50}$/мл. Аналитическая специфичность составила 100 %. Результаты показаны в Табл. 10.

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

Табл. 10. Аналитическая специфичность (эксклюзивность) теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*

Вирусы из одной генетической семьи	Группа тестов	Концентрация, применявшаяся в анализе	Количество положительных результатов, полученных из общего числа протестированных повторов			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Человеческий коронавирус, 229E	1	1,1e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Человеческий коронавирус, OC43		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
MERS-коронавирус		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Человеческий коронавирус, NL63	2	1,1e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Человеческий коронавирус, HKU1[a]	3	1,1e6 копий генома/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Коронавирус SARS, Urbani[a]	4	1,1e6 копий генома/мл	ПОЛОЖ.	3/3	0/3	0/3
Грипп A H1N1 (pdm2009), Michigan/272/2017	5	1,1e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Грипп B (Victoria Lineage), Hawaii/01/2018 (NA D197N)		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
PCB-A, штамм: 4/2015 изолят#1		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Аденовирус типа 1	6	1,1e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Аденовирус типа 7A		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Цитомегаловирус		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Эховирус	7	1,1e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Энтеровирус, D68 штамм US/KY/14-18953		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Вирус Эпштейна Барра (вирус герпеса человека 4 [Hhv-4])		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1)		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Метапневмовирус человека (hMPV-5, тип B1)		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Возбудитель кори		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Вирус эпидемического паротита		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Вирус парагриппа человека, тип 1	8	1,1e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Вирус парагриппа человека, тип 2		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Вирус парагриппа человека, тип 3		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				

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

Вирусы из одной генетической семьи	Группа тестов	Концентрация, применявшаяся в анализе	Количество положительных результатов, полученных из общего числа протестированных повторов			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Вирус парагриппа человека, тип 4		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Риновирус, типа 1A		1,1e5 $TCID_{50}$/мл				
Acinetobacter baumannii	9	1,1e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Burkholderia cepacia		1,1e6 КОЕ/мл				
Candida albicans		1,1e6 КОЕ/мл				
Candida parapsilosis		1,1e6 КОЕ/мл				
Bordetella pertussis		1,1e6 КОЕ/мл				
Chlamydia pneumoniae		1,1e6 инф. ед./мл				
Citrobacter freundii		1,1e6 КОЕ/мл				
Corynebacterium xerosis	10	1,1e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Escherichia coli		1,1e6 КОЕ/мл				
Enterococcus faecalis		1,1e6 КОЕ/мл				
Haemophilus influenzae		1,1e6 КОЕ/мл				
Legionella spp.		1,1e6 КОЕ/мл				
Moraxella catarrhalis		1,1e6 КОЕ/мл				
Mycobacterium tuberculosis (авирулентная)	11	1,1e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Mycoplasma pneumoniae		1,1e6 КОЕ/мл				
Neisseria mucosa		1,1e6 КОЕ/мл				
Propionibacterium acnes (= Cutibacterium acnes) Z144		1,1e6 КОЕ/мл				
Pseudomonas aeruginosa, Z139		1,1e6 КОЕ/мл				
Staphylococcus aureus		1,1e6 КОЕ/мл				
Staphylococcus epidermidis	12	1,1e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Staphyloccus haemolyticus		1,1e6 КОЕ/мл				
Streptococcus agalactiae		1,1e6 КОЕ/мл				
Streptococcus pneumoniae		1,1e6 КОЕ/мл				
Streptococcus pyogenes		1,1e6 КОЕ/мл				
Streptococcus salivarius		1,1e6 КОЕ/мл				
Streptococcus sanguinis		1,1e6 КОЕ/мл				
Pneumocystis jirovecii (PJP)		1,1e6 КОЕ/мл				
Lactobacillus reuteri, F275[b]	13	1,1e6 копий генома/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Neisseria meningitides[b]		1,1e6 копий генома/мл				

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

Вирусы из одной генетической семьи	Группа тестов	Концентрация, применявшаяся в анализе	Количество положительных результатов, полученных из общего числа протестированных повторов			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Объединенный образец промывки носовой полости человека	14	неприменимо	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3
Вирус гриппа C	15	1,1e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ	0/3	0/3	0/3

[a] Образцы RNA были испытаны в буферном растворе Трис–ЭДТА+ $((NH_4)_2)(SO_4)$ в АДФ без приготовления образца.

[b] Образцы ДНК были испытаны на симулированной фоновой матрице NPS/NS при использовании полного препарата образца АДФ.

20.4 Влияние микроорганизмов на функциональные характеристики (интерференция)

Влияние микроорганизмов на функциональные характеристики (интерференция) теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* в результате присутствия бактерий или вирусов, которые могут встречаться в образцах из верхних дыхательных путей, оценивали путем тестирования панели из 10 условно-патогенных микроорганизмов, представленной 7 штаммами вирусов и 3 штаммами бактерий. Искусственные образцы состояли из вируса SARS-CoV-2, внесенных в количестве 3 x порога обнаружения (LoD) в воспроизведенную матрицу мазка из носоглотки/мазка из носа, в присутствии аденовируса типа1C, коронавируса человека OC43, риновируса типа 1A, метапневмовируса человека, вируса парагриппа челочека типа 1, 2 и 3 (каждый внесен в количестве $1x10^5$ ед/м), *Hemophilus influenzae* , *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (каждый внесен в количестве $1x10^7$ КОЕ/мл).

Положительные образцы SARS-CoV-2 исследовали в 8 повторах и каждого микроорганизма, способного влиять на функциональные характеристики теста. Все 8 из 8 положительных реплицированных образцов были правильно идентифицированы как SARS-CoV-2 ПОЗИТИВНЫЕ с помощью теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*. Не сообщалось об интерференции с условно-патогенными штаммами вирусов или бактерий.

20.5 Субстанции, вероятно препятствующие проведению анализа

Вещества, которые могут присутствовать в носоглотке (или попадать во время сбора и обработки образцов) и возможно мешать точному обнаружению SARS-CoV-2, оценивали путем выборочного прямого тестирования с помощью Xpert Xpress CoV-2 *plus*.

Потенциально препятствующие проведению анализа вещества, присутствующие в носоглотке, включают, помимо прочего, следующее: кровь, носовой секрет или слизь и лекарственные средства для носа и горла, используемые для уменьшения заложенности, сухости в носу, раздражения или астматических и аллергических симптомов, а также антибиотики и противовирусные препараты. Положительные и отрицательные образцы были приготовлены в воспроизведенной матрице мазка из носоглотки/мазка из носа. Для каждого вещества тестировали отрицательные образцы (N = 8) в присутствии каждого вещества с целью определения влияния на функциональные характеристики контроля обработки образца (Sample Processing Control, SPC). Положительные образцы (N = 8) были протестированы для каждого вещества с добавлением вируса SARS-CoV-2 в концентрации 3 X LoD. Контроли представляли собой образцы с внесением вируса SARS-CoV-2 в концентрации 3 X LoD в воспроизведенную матрицу мазка из носоглотки/мазка из носа, не содержащей веществ, потенциально препятствующих проведению анализа. Исследовавшиеся вещества, с указанием активных ингредиентов, перечислены в Табл. 11.

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

Табл. 11. Вещества, вероятно препятствующие проведению анализа

Вещество	Вещество/класс	Вещество/активный ингредиент
Без веществ	Контроль	Универсальная транспортная среда Copan (UTM)
Afrin	Назальный спрей	Оксиметазолин 0,05 %
Альбутерола сульфат	Бета-адренергический бронхолитик	Альбутерола сульфат (5 мг/мл)
Универсальная транспортная среда BD	Транспортная среда	Универсальная транспортная среда BD
Кровь	Кровь	Кровь (человеческая)
Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)	Транспортная среда	Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)
ФлюМист	ФлюМист®	Живая интраназальная вакцина
Флутиказона пропионат назальный спрей	Назальный кортикостероид	Флутиказона пропионат
Ибупрофен	Анальгетик (нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП))	Ибупрофен
Ментол	Леденцы для горла, пероральный анестетик и анальгетик	Бензокаин, ментол
Муцин	Муцин	Очищенный белок муцина (коровья подчелюстная железа)
Муцин	Муцин	Очищенный белок муцина (коровья подчелюстная железа, тип I-S)
Мупироцин	Антибиотиковая интраназальная мазь	Мупироцин (20 мг/г и 2 %)
Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC)	Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC)	Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC)
PHNY	Капли в нос	Фенилэфрин, 1%
Remel M4RT	Транспортная среда	Remel M4RT
Remel M5	Транспортная среда	Remel M5
Солевой раствор	Солевой раствор, назальный спрей	Натрия хлорид (0,65 %)
Нюхательный табак	Табак	Никотин
Тамифлю	Противовирусные препараты	Занамивир
Тобрамицин	Антибактериальные средства, системные	Тобрамицин
Zicam	Назальный гель	Luffa opperculata, Galphimia glauca, гистамина гидрохлорид, сера (0,05%)
Цинк	Пищевая добавка с цинком	Глюконат цинка

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

Результаты исследования (Табл. 12) показывают, что в большинстве случаев 8 из 8 повторов давали положительные результаты для каждой комбинации вируса SARS-CoV-2 и вещества, и интерференции не наблюдалось. При испытании назального спрея флутиказона пропионата в концентрации 5 мкг/мл в одном из 8 повторов было получено сообщение **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНО (INVALID)**.

Табл. 12. Вирус SARS-CoV-2 протестирован в присутствии потенциально интерферирующих веществ

Субстанция	Концентрация, применявшаяся в анализе	Количество положительных результатов/ количество протестированных			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Контроль, воспроизведенная матрица мазка из носоглотки/носа (без веществ)	100% (по объему)	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15 % (по объему)	8/8	8/8	8/8	8/8
Альбутерола сульфат	0,83 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8
Универсальная транспортная среда BD	Неприменимо	8/8	8/8	8/8	8/8
Кровь	2 % (по объему)	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)	Неприменимо	8/8	8/8	8/8	8/8
ФлюМист	6,7 % (по объему)	8/8	8/8	8/8	8/8
Флутиказона пропионат назальный спрей	5 мкг/мл	7/8[a]	7/8[a]	7/8[a]	7/8[a]
	2,5 мкг/дл	8/8[b]	8/8[b]	8/8[b]	8/8[b]
Ибупрофен	21,9 мг/дл	8/8	8/8	8/8	8/8
Ментол	1,7 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8
Муцин	0,1% (масса/ объем)	8/8	8/8	8/8	8/8
Муцин	2,5 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8
Мупироцин	10 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8
Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC)	$1x10^3$ клеток/мкл	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15 % (по объему)	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	Неприменимо	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	Неприменимо	8/8	8/8	8/8	8/8
Солевой раствор	15 % (по объему)	8/8	8/8	8/8	8/8
Нюхательный табак	1 % (вес/объем)	8/8	8/8	8/8	8/8
Тамифлю	7,5 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8
Тобрамицин	4 мкг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15 % (вес/объем)	8/8	8/8	8/8	8/8

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

Субстанция	Концентрация, применявшаяся в анализе	Количество положительных результатов/ количество протестированных			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Цинк	0,1 мкг/дл	8/8	8/8	8/8	8/8

[a] С назальным спреем флутиказона пропионата в концентрации 5 мкг/мл в одном из 8 повторов было получено сообщение **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНО (INVALID)**. Для статистического анализа целевым генам был присвоен Ct, равный 45. Клинически значимой разницы между контрольным средним Ct для каждого целевого гена и тестовым средним Ct для каждого целевого гена не наблюдалось.

[b] После снижения вдвое концентрации вещества, которое вызвало результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНО (INVALID)** (флутиказона пропионат назальный спрей), никаких интерференций не наблюдалось.

20.6 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Было проведено исследование с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей Xpert Xpress CoV-2 *plus* позволяет предотвратить контаминацию образцами и ампликонами при тестировании отрицательного образца сразу после высокоположительного образца в одном и том же модуле GeneXpert. В качестве отрицательного образца в этом исследовании использовали воспроизведенную матрицу содержимого носовой полости и носоглотки, а положительный образец был получен путем внесения вируса SARS-CoV-2 в высоких концентрациях (инактивированный SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 при 5e4 копий/мл) в отрицательную воспроизведенную матрицу содержимого носовой полости и носоглотки. Отрицательный образец тестировали в модуле GeneXpert в начале исследования. После первоначального тестирования отрицательного образца образец с высоким положительным результатом был обработан в том же модуле GeneXpert, после чего сразу же последовал другой отрицательный образец. Последовательность повторяли 20 раз на одном модуле, в результате в модуле тестировали 20 положительных и 21 отрицательный образец. Процедуру повторили на втором модуле GeneXpert, и всего протестировали 40 положительных и 42 отрицательных образца. Все 40 положительных образцов были правильно зарегистрированы как **SARS-CoV-2 ПОЗИТИВНЫЕ** и все 42 отрицательных образца были правильно зарегистрированы как **SARS-CoV-2 НЕГАТИВНЫЕ** при использовании теста Xpert Xpress CoV-2 *plus*. В исследовании не наблюдалось контаминация продуктами предыдущей реакции — образцом и ампликонами.

21 Воспроизводимость

Воспроизводимость теста Xpert Xpress CoV-2 *plus* была установлена в трех (3) исследовательских центрах с использованием 3-компонентной панели, включая один отрицательный образец, один слабоположительный (~ 1,5x LoD) и один умеренно положительный (~ 3x LoD) образец. Отрицательный образец был приготовлен из воспроизведенной матрицы без целевого микроорганизма или целевой РНК. Положительные образцы были искусственно созданы в воспроизведенной матрице с использованием инактивированного NATtrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix).

Тестирование проводилось в течение 6 (шести) дней с использованием 3 (трех) партий картриджей Xpert Xpress CoV-2 *plus* в 3 (трех) исследовательских центрах; в каждом исследовательском центре работали 2 (два) оператора, что дало в общей сложности 144 наблюдения на каждый компонент панели (3 исследовательских центра x 2 оператора x 3 партии x 2 дня/партия x 2 цикла x 2 повтора = 144 наблюдения на 1 компонент панели). Результаты этого исследования обобщены в Табл. 13.

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

Табл. 13. Обзор результатов по воспроизводимости — процент совпадения

Компонент панели	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общий % совпадений и 95 % ДИ по компонентам панели
	Оп1	Оп2	Центр	Оп1	Оп2	Центр	Оп1	Оп2	Центр	
Отрицательный	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47 из 48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48 из 48)	100 % (24/24)	100 % (23/23)[a]	100 % (47/47)	99,3 % (142/143) [96,1 % —99,9 %]
SARS-CoV-2 низкополож. (SARS-CoV-2 Low Pos)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48 из 48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48 из 48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48 из 48)	100 % (144/144) [97,4 % —100 %]
SARS-CoV-2 умереннополож. (SARS-CoV-2 Mod Pos)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48 из 48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48 из 48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48 из 48)	100 % (144/144) [97,4 % —100 %]

[a] Один образец был неопределенным как при первоначальном, так и при повторном тестировании и был исключен из анализов.

22 Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html. По состоянию на 9 февраля 2020 г.
2. bioRxiv. (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1). По состоянию на 3 марта 2020 г.
3. Johns Hopkins University & Medicine. Ресурсный центр по коронавирусам. https://coronavirus.jhu.edu/map.html. По состоянию на 8 сентября 2021 г.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). http://www.cdc.gov/biosafety/publications/
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Документ M29 (см. последнюю редакцию).
6. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
7. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

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

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

24 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться к нам

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

США

Телефон: + 1 888 838 3222
Электронный адрес: techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319
Электронный адрес: support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической поддержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте:www.cepheid.com/en/support/contact-us

25 Условные обозначения

Символ	Значение
REF	Номер по каталогу
IVD	*In vitro* диагностическое медицинское устройство
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
CE	Маркировка CE – Европейское соответствие
2	Не использовать повторно
LOT	Код партии
	См. инструкцию по применению
	Предупреждение
	Производитель

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

Символ	Значение
	Страна производства
	Содержит достаточное количество для *n* тестов
	Контроль
	Срок годности
	Температурные ограничения
	Биологические риски





Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191

Факс: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300

Факс: + 33 563 825 301

26 История пересмотра документа

Описание изменений: 302-7342, ред. A - ред. B

Цель: Обновление инструкции по эсплуатации

Раздел	Описание изменения
Во всем документе	Добавлен «передний» к процедуре сбора мазка из носа.
14.1.1, 14.2.1	Внесены изменения в важные примечания, относящиеся к разделу: Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки.
19	Указана первоначальная доля сомнительных результатов и добавлена окончательная доля сомнительных результатов.
20.2	Обновленная аналитическая реактивность (инклюзивность)

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

GeneXpert.
При поддержке CEPHEID INNOVATION

Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Инструкция по применению
Для использования с системами GeneXpert® Dx или GeneXpert® Infinity

IVD CE

/Логотип: Cepheid®/

Для диагностического применения *In Vitro*

302-7085, ред. B
Декабрь 2021 г.

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

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрированными в США и других странах. Все другие товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМ ВКЛАДЫШЕМ-ИНСТРУКЦИЕЙ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

© 2021 Cepheid.

В разделе 24 Истории редакций представлено описание изменений.

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

1 Фирменное название

Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

2 Общепринятое название

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

3 Назначение

Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*, выполняемый на приборных системах, представляет собой тест мультиплексной ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени, предназначенный для одновременного качественного выявления *in vitro* и дифференциации РНК SARS- CoV-2, гриппа типа A, гриппа типа B и/или респираторно-синцитиального вируса (РСВ) в мазке из носоглотки или мазке из передней части носа, взятого у лиц с объективными и/или субъективными симптомами респираторной вирусной инфекции.

РНК SARS-CoV-2, вирусы гриппа типа A, вирусы гриппа типа B и РСВ, обнаруженные с помощью данного теста, как правило, обнаруживаются в образцах из верхних дыхательных путей во время острой фазы инфекции. Положительные результаты указывают на присутствие идентифицированного вируса, однако не исключают наличия бактериальной инфекции или ассоциированной инфекции, вызванной другими патогенными микроорганизмами, не обнаруживаемыми с помощью теста.

Клиническая корреляция с анамнезом и другой диагностической информацией необходима для установления диагноза пациента. Обнаруженный микроорганизм может не быть точной причиной заболевания.

Отрицательные результаты не исключают наличия вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A, вируса гриппа типа B и/или инфекции РСВ и не должны использоваться в качестве исключительной основы для принятия решений по лечению или оказанию другой помощи пациентам. Отрицательные результаты должны использоваться в сочетании с клиническими наблюдениями, анамнезом и/или информации об эпидемиологической ситуации.

4 Краткие сведения и разъяснения

Вспышка респираторного заболевания неизвестной этиологии в городе Ухань провинции Хубэй, Китай, впервые была зарегистрирована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 31 декабря 2019 года.[1] Органы власти Китая обнаружили новый коронавирус (2019- nCoV), который впоследствии распространился по всему миру, приведя к пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19). COVID-19 приводит к множеству различных клинических исходов, включая бессимптомную инфекцию, легкую инфекцию верхних дыхательных путей, тяжелую инфекцию нижних дыхательных путей, в том числе пневмонию и дыхательную недостаточность, и в некоторых случаях, к летальному исходу. Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) переименовал вирус в SARS-CoV-2.[2]

Грипп является контагиозной вирусной инфекцией дыхательных путей. Передача вируса в основном происходит через аэрозольные капли (т.е. при кашле или чихании), и пик передачи, как правило, приходится на зимний период. Наиболее частые симптомы включают лихорадку, озноб, головную боль, чувство общего недомогания, кашель и заложенность носа. Могут также наблюдаться симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (т.е. тошнота, рвота или диарея), преимущественно у детей, но они встречаются реже. В основном симптомы возникают в течение первых двух дней после контакта с инфицированным. Пневмония может развиваться в качестве осложнения инфекции гриппа, приводя к увеличению показателей заболеваемости и смертности у детей, пожилых лиц и лиц с ослабленным иммунитетом.[3,4]

Вирусы гриппа делятся на типы A, B и C, последние два из которых являются причиной большинства случаев инфекций у человека. Вирус гриппа типа A является самым распространенным типом вируса гриппа у людей и, как правило, является причиной эпидемий и потенциально пандемий сезонного гриппа. Животные, такие как птицы, свиньи и лошади, также могут заразиться вирусами гриппа типа A. Инфицирование вирусами гриппа типа B, как правило, ограничивается людьми и реже приводит к эпидемиям.[5] Вирусы гриппа A дополнительно делятся на подтипы на основе двух поверхностных белков: гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N). Сезонный грипп обычно вызван подтипами вируса гриппа A H1, H2, H3, N1 и N2.

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

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), член семейства *Pneumoviridae* (ранее Paramyxoviridae), состоящий из двух штаммов (подгруппы А и В), также является причиной контагиозного заболевания, которому прежде всего подвержены дети, пожилые лица и лица с ослабленным иммунитетом (например, пациенты с хронической болезнью легких или проходящие лечение, снижающее иммунитет).[6] Вирус может приводить к развитию как инфекций верхних дыхательных путей, таких как простуда, так и инфекций нижних дыхательных путей, проявляющихся в виде бронхиолита и пневмонии.[6] К двухлетнему возрасту большинство детей уже были инфицированы РСВ, и поскольку развивается только слабый иммунитет, как дети, так и взрослые могут быть инфицированы повторно.[6] РСВ остается ведущей причиной госпитализации у грудных детей по всему миру.[7] Симптомы проявляются через четыре-шесть дней после инфицирования. У грудных детей инфекция обычно самоограничивающаяся и длится примерно одну-две недели. У взрослых инфекция длится 5 дней, и проявляется в виде симптомов простуды, таких как ринорея, усталость, головная боль и лихорадка. Сезон РСВ обычно совпадает с гриппом, поскольку подъем заболеваемости происходит осенью и продолжается до начала весны.[5,6]

Вирус SARS-CoV-2, вирус гриппа и РСВ могут приводить к инфекциям, проявляющимся в виде очень похожих симптомов, что значительно усложняет их клиническую дифференциацию.[8] Программы активного наблюдения в сочетании с мерами профилактики инфекций являются важными компонентами в профилактике передачи вируса SARS-CoV-2, гриппа и РСВ. Использование тестов, позволяющих получить быстрые результаты, для идентификации пациентов, инфицированных этими вирусами, может быть важным фактором для эффективного контроля, подбора надлежащего способа лечения и профилактики массовых вспышек.

5 Принципы проведения процедуры

Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* представляет собой диагностический тест in vitro для одновременного качественного определения и дифференциации РНК вирусов SARS-CoV-2, гриппа типа А, гриппа типа В и РСВ с помощью ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* выполняется на приборных системах GeneXpert (системы Dx и Infinity). Праймеры и зонды в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* предназначены для амплификации и обнаружения уникальных последовательностей в следующем: гены нуклеокапсида (N) и оболочки (E) и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRP) генома вируса SARS-CoV-2, матрикса вируса гриппа типа А (M), базовая полимераза вируса гриппа типа А (PB2), кислый белок вируса гриппа типа А (PA), матрикса вируса гриппа типа В (M), неструктурный белок вируса гриппа типа В (NS) и гены нуклеокапсида РСВ А и РСВ В.

В приборных системах GeneXpert объединены и автоматически выполняются такие процессы как подготовка образцов, экстракция и амплификация нуклеиновых кислот и обнаружение целевой последовательности в простых и сложных образцах с использованием тестов ПЦР в режиме реального времени и ОТ-ПЦР. Системы состоят из прибора, компьютера и предустановленного программного обеспечения для проведения тестов и просмотра результатов. Для эксплуатации систем требуется использование одноразовых картриджей, которые содержат реактивы для ПЦР/ОТ-ПЦР и применяются для выполнения ПЦР/ОТ-ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между образцами сводится к минимуму. Полное описание системы представлено в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или в *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* включает реактивы для обнаружения РНК вирусов SARS-CoV-2, гриппа типа А, гриппа типа В и РСВ в мазках из носоглотки или мазках из передней части носа. Контроль обработки образца (SPC) и контроль проверки зондов (PCC) также включены в картридж, используемый прибором GeneXpert. SPC присутствует для контроля достаточной обработки образца и проверки присутствия потенциального ингибитора(-ов) в реакции ОТ-ПЦР. SPC также обеспечивает пригодность условий реакции ОТ-ПЦР (температура и время) для реакции амплификации и функциональные характеристики реактивов для ОТ-ПЦР. PCC предназначен для проверки регидратации реактивов, наполнения пробирки для проведения ПЦР, а также подтверждения наличия в картридже всех компонентов реакции, включая проверку целостности зондов и стабильности красителей.

Отберите образец и поместите его в транспортную пробирку, содержащую 3 мл вирусной транспортной среды, 3 мл солевого раствора или 2 мл eNAT™. Перемешайте образец, быстро переворачивая пробирку для сбора образцов 5 раз. С помощью поставляемой в комплекте пипетки для переноса перенесите образец в камеру для образца картриджа Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*. Загрузите картридж GeneXpert на платформу приборной системы GeneXpert, которая выполнит автоматическую обработку образца и анализ ОТ-ПЦР в режиме реального времени для обнаружения вирусной РНК.

6 Реактивы и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* содержит достаточное количество реактивов для обработки 10 образцов или контрольных проб. В набор входят следующие компоненты:

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

Картриджи Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* с 10 встроенными реакционными пробирками

• Гранула 1, гранула 2 и гранула 3 (лиофилизированные)	1 каждого типа на картридж
• Лизирующий реактив	1,0 мл на картридж
• Реактив для связывания	1,0 мл на картридж
• Элюирующий реактив	3,0 мл в каждом картридже
• Реактив для промывки	0,4 мл на картридж
Одноразовые пипетки для переноса	**10-12 шт. на набор**
Листовка-вкладыш	**1 на каждый набор**

• Инструкции по локализации (и импорту) ADF и документации, такой как листок-вкладыш, на www.cepheid.com.

Краткие справочные инструкции **2 в каждом наборе**
(для использования только с системой GeneXpert Xpress)

Примечание Паспорта безопасности вещества (SDS) можно найти по адресам www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com, на вкладке **ПОДДЕРЖКА** (SUPPORT).

Примечание Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в Соединенных Штатах Америки. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

7 Хранение и обращение

- Храните картриджи Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV*plus* при температуре 2-28 °C.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- Не используйте мокрые или протекающие картриджи.

8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Нейлоновый флок-тампон (Copan, номер по каталогу: 502CS01, 503CS01) или эквивалентный
- Вирусная транспортная среда, 3 мл (Copan, номер по каталогу: 330C) или эквивалентная
- 0,85-0,9% (м/об) солевой раствор, 3 мл
- Набор для взятия образцов для анализа на вирусы (Cepheid, номер по каталогу: SWAB/B-100 и SWAB/F-100) или эквивалентный
- Системы GeneXpert Dx или GeneXpert Infinity (каталожный номер зависит от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов, руководство оператора.
- Для системы GeneXpert Dx: программное обеспечение GeneXpert Dx, версия 4.7b или выше
- Для систем GeneXpert Infinity-80 и Infinity-48s: программное обеспечение Xpertise 6.4b или выше

9 Доступные материалы, не входящие в комплект поставки

Внешние контроли в форме активированного(-ых) вируса(-ов) можно приобрести у компании ZeptoMetrix (Буффало, штат Нью-Йорк).

- Внешний положительный контроль: каталожный номер NATFRC-6C (NATtrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Внешний отрицательный контроль: каталожный номер NATCV9-6C (NATrol Coxsackievirus A9)

Среда для сбора и сохранения молекул eNAT компании Copan Italy S.p.A. (Брешиа, Италия):

- Среда для сбора и сохранения молекул eNAT, компания Copan, каталожный номер 6U073S01
- Среда для сбора и сохранения молекул eNAT, компания Copan, каталожный номер 6U074S01

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

10 Предупреждения и меры предосторожности

10.1 Общая информация

- Для диагностического применения *in vitro*.
- Положительные результаты указывают на присутствие РНК гриппа типа A, гриппа типа B, РСВ или SARS-CoV-2.
- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).[10]
- Следуйте принятым в вашем учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, требующими соблюдения стандартных мер предосторожности. Для правильной утилизации использованных картриджей и неиспользованных реактивов следуйте принятым в вашем учреждении правилам защиты окружающей среды. Эти материалы могут обладать свойствами химически опасных отходов и требовать особых мер по утилизации. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильной утилизации, биологические образцы и использованные картриджи следует утилизировать с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их утилизации.

10.2 Образцы

- Поддерживают надлежащие условия хранения во время транспортировки образцов, чтобы обеспечить их целостность (см. раздел 12 «Сбор, транспортировка и хранение образцов»). Стабильность образцов в условиях транспортировки, отличных от рекомендуемых, не оценивалась.

10.3 Тест/реактив

- Крышку картриджа из набора Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* можно открывать только для внесения образца.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.
- Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недействительных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификатором образца на крышке картриджа или на этикетке со штрих-кодом картриджа.
- Не используйте картридж с поврежденной этикеткой со штрих-кодом.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Не используйте реактивы с истекшим сроком годности.
- Каждый одноразовый картридж Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* применяется для обработки одного теста. Не используйте повторно уже применявшиеся картриджи.
- Каждая одноразовая пипетка используется для переноса одного образца. Не используйте повторно одноразовые пипетки.
- Не используйте картриджи, если они влажные или если герметичность крышки была нарушена.
- Пользуйтесь чистым лабораторным халатом и перчатками. Меняйте перчатки, приступая к работе с последующим образцом.
- В случае пролития образцов или контролей наденьте перчатки и соберите пролитую жидкость бумажными полотенцами. Затем тщательно протрите зону контаминации свежеприготовленным 10% хлорсодержащим хозяйственным отбеливателем. Оставьте по меньшей мере на две минуты, чтобы дать ему подействовать. Убедитесь, что рабочая зона высохла, перед тем, как удалить остатки отбеливателя с помощью 70% денатурированного этилового спирта. Прежде чем продолжать, дайте поверхности полностью высохнуть. Или следуйте стандартным процедурам вашего учреждения о порядке действий в случае контаминации или протечек. В случае оборудования, следуйте рекомендациям производителя по очистке оборудования.

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

11 Опасные химические факторы[11, 12]

- **Сигнальное слово: Предостережение**
- **Заявления об опасности СГС ООН**
  - Вредно при проглатывании
  - Может навредить при попадании на кожу
  - Вызывает раздражение глаз
- **Меры предосторожности СГС ООН**
  - **Профилактика**
    - После использования тщательно вымыть руки.
  - **Реагирование**
    - При плохом самочувствии немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу.
    - При раздражении кожи: обратиться к врачу.
    - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если они надеты, и если это легко сделать Продолжить промывание.
    - Если раздражение глаз не проходит: обратиться к врачу.

12 Сбор, транспортировка и хранение образцов

Надлежащий порядок взятия, хранения и транспортировки образцов имеет крайне важное значение для выполнения данного теста. Несоответствующее взятия образца, ненадлежащее обращение с образцом и/или его транспортировка могут привести к получению ложного результата. В разделе 12.1 представлена процедура взятия мазка из носоглотки, а в разделе 12.2 – процедура взятия мазка из передней части носа. Мазки из носоглотки и из передней части носа могут храниться при комнатной температуре (15-30 °C) в течение не более чем 48 часов в вирусной транспортной среде, солевом растворе или eNAT до выполнения теста на приборных системах GeneXpert. В качестве альтернативы мазки из носоглотки и из передней части носа могут храниться в холодильной камере (2-8 °C) в течение семи дней в вирусной транспортной среде или солевом растворе и в течение шести дней в eNAT до выполнения теста на приборных системах GeneXpert.

Образцы в солевом растворе нельзя замораживать. См. Руководство ВОЗ по биологической безопасности лаборатории в связи с коронавирусной инфекцией (COVID-19).

https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

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

12.1 Процедур взятия мазка из носоглотки

1. Введите тампон в любую из ноздрей до задней части носоглотки (см. рисунок 1).



Рисунок 1. Взятие мазка из носоглотки

2. Несколько раз поверните тампон, когда он упрется в поверхность носоглотки.

3. Извлеките тампон и поместите его в пробирку, содержащую 3 мл вирусной транспортной среды, 3 ил солевого раствора или 2 мл eNAT.

4. Сломайте тампон по указанной линии излома и закройте крышкой пробирку для взятия образца.

12.2 Процедура взятия мазка из носа

1. Введите тампон в ноздрю на глубину 1–1,5 см. Поворачивайте тампон внутри ноздри в течение 3 секунд, надавливая пальцем на внешнюю поверхность ноздри (см. рисунок 2).



Рисунок 2. Взятия мазка из носа из первой ноздри

2. Повторите процедуру на другой ноздре, используя тот же тампон, надавливая на внешнюю поверхность другой ноздри (см. рисунок 3). Чтобы избежать контаминации образца, не касайтесь кончиком тампона ничего другого, кроме внутренней поверхности ноздри.

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



Рисунок 3. Взятия мазка из носа из второй ноздри

3. Извлеките тампон и поместите его в пробирку, содержащую 3 мл вирусной транспортной среды, 3 ил солевого раствора или 2 мл eNAT. Сломайте тампон по указанной линии излома и закройте крышкой пробирку для взятия образца.

13 Процедура

13.1 Подготовка картриджа

Важно **Тест следует начать не позднее чем через 30 минут после введения образца в картридж.**

1. Извлеките картридж из упаковки.

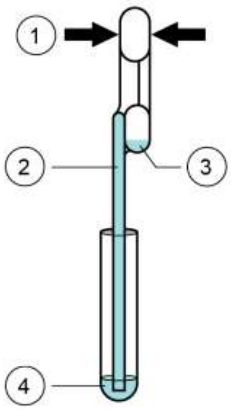
2. Проверьте, закрыта ли пробирка для транспортировки образца.

3. Перемешайте образец, быстро переворачивая пробирку для транспортировки образца 5 раз. Откройте крышку пробирки для транспортировки образца.

4.Откройте крышку картриджа.

5. Извлеките пипетку для переноса из упаковки.

6. Сожмите до конца грушу в верхней части пипетки для переноса, пока она не станет абсолютно плоской. Продолжая удерживать грушу в таком положении, поместите кончик пипетки в пробирку для транспортировки образца (см. рисунок 4).



Номер	Описание
1	Сожмите здесь
2	Пипетка
3	Расширительная емкость
4	Образец

Рисунок 4. Пипетка для переноса

7. Удерживая пипетку ниже поверхности жидкости, медленно разожмите грушу пипетки, чтобы наполнить пипетку образцом перед извлечением из пробирки. Жидкость может попасть в расширительную емкость, и это нормально (см. рисунок 4). Проверьте, чтобы в пипетке отсутствовали пузырьки.

8. Чтобы перенести образец в картридж, сожмите грушу в верхней части пипетки снова, пока она не станет абсолютно плоской, чтобы переместить содержимое пипетки (300 мкл) в большое отверстие (камера для образца) картриджа, показанное на рисунке 5. В расширительной емкости может остаться некоторое количество жидкости. Утилизируйте использованные пипетки.

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



Рисунок 5. Картридж Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus (вид сверху)

Примечание	Убедитесь, что вся жидкость была перемещена в камеру для образца. Ложноотрицательные результаты могут возникнуть, если в картридж добавлено недостаточное количество образца.

9. Закройте крышку картриджа.

13.2 Внешние контроли

Внешние контроли, описанные в разделе 9, имеются в наличии, но не входят в комплект поставки, и должны использоваться местными, национальными и федеральными аккредитующими организациями, если применимо.

Для контроля с использованием теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* выполняют следующие этапы:

1. Перемешайте контроль, быстро переворачивая пробирку с внешним контролем 5 раз. Откройте крышку пробирки с внешним контролем.
2. Откройте крышку картриджа.
3. С помощью чистой пипетки для переноса перенесите часть образца внешнего контроля (300 мкл) в большое отверстие (камера для образца) картриджа, показанное на рисунке 5.
4. Закройте крышку картриджа.

13.3 Запуск теста

Примечание	Перед запуском теста проследите за тем, чтобы система содержала модули с программным обеспечением GeneXpert Dx версии 4.7b или выше или программным обеспечением Infinity Xpertise версии 6.4b или выше, а также чтобы в программное обеспечение был импортирован файл с описанием теста (ADF) Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*.
	В данном разделе перечислены этапы по умолчанию, выполняемые в процессе работы с инструментальной системой GeneXpert. Подробные инструкции приведены в *руководстве оператора инструментальной системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора инструментальной системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемой модели.
Примечание	Выполняемые операции могут отличаться от перечисленных ниже, если системный администратор внес изменения в первоначальную последовательность операций системы.

1. Включите приборную систему GeneXpert:

- **GeneXpert Dx:**

  При использовании прибора GeneXpert Dx вначале следует включить сам прибор, а затем компьютер. Войдите в операционную систему Windows. Программное обеспечение GeneXpert может запуститься автоматически, или же может потребоваться двойной щелчок по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx на рабочем столе Windows®.

  или

- **Система GeneXpert Infinity:**

  При использовании прибора GeneXpert Infinity включите его, повернув переключатель питания по часовой стрелке в положение **ON** (вкл.). На рабочем столе дважды щелкните ярлыку программного обеспечения Xpertise для запуска программного обеспечения.

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

2. Войдите в программное обеспечение системы. Появится экран входа в систему. Введите ваше имя пользователя и пароль.
3. В окне системы GeneXpert щелкните «**Создать тест**» (Create Test) (для GeneXpert Dx) или «**Заказы**» (Orders), а затем «**Заказать тест**» (Order Test) (для Infinity).
4. Отсканируйте «Идентификатор пациента» (Patient ID) (не обязательно). Если вводится «Идентификатор пациента» (Patient ID), убедитесь, чтобы он был введен корректно. В левой части окна «Просмотреть результаты» (View Results) появится «Идентификатор пациента» (Patient ID), который связывается с результатом теста.
5. Отсканируйте или введите вручную «Идентификатор образца» (Sample ID). Если вводится «Идентификатор образца» (Sample ID), убедитесь, чтобы он был введен корректно. В левой части окна «Просмотреть результаты» (View Results) появится «Идентификатор образца» (Sample ID), который связывается с результатом теста.
6. Отсканируйте штрих-код на картридже теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*. На основе информации, считанной со штрих-кода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Идентификатор партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN), «Срок годности» (Expiration Date) и Выбранный тест» (Selected Assay).

Примечание Если штрих-код картриджа Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus не сканируется, повторите тест с новым картриджем.

7. Щелкните «Начать тест» (Start Test) (для GeneXpert Dx) или «Отправить» (Submit) (для Infinity), если автоматическая отправка не включена. В открывшемся на экране диалоговом окне введите пароль при необходимости.

Для прибора GeneXpert Dx:

a. Установите модуль с мигающим зеленым индикатором, откройте дверцу модуля прибора и загрузите картридж.
b. Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении теста индикаторная лампа выключается и дверца разблокируется. Извлеките картридж.
c. Использованные картриджи следует удалять в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

или

Для системы GeneXpert Infinity:

a. После нажатия «Отправить» (Submit) появится сообщение о необходимости поместить картридж на конвейерную ленту. После размещения картриджа нажмите OK, чтобы продолжить. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет перемещен на полку для отходов для последующей утилизации.
b. После загрузки всех образцов нажмите на ярлык **«Завершить заказанный тест» (End Order Test)**.

Примечание Не выключайте и не отключайте от розетки прибор, пока выполняется тест. Выключение или отключение от розетки прибора GeneXpert или компьютера остановит тест.

14 Просмотр и печать результатов

Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

15 Контроль качества

15.1 Внутренние контроли

Каждый картридж включает контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и контроль проверки зондов (Probe Check Control, PCC).

Контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) – обеспечивает правильную обработку образца. SPC проверяет, достаточно ли обработан образец. Также данный контроль обнаруживает связанное с образцом ингибирование ПЦР-теста в режиме реального времени, обеспечивает пригодность условий ПЦР-реакции (температура и время) для реакции амплификации и функциональные характеристики реактивов для ПЦР. Результат для контроля SPC должен быть положительным при отрицательном результате теста образца и может быть как положительным, так и отрицательным при положительном результате теста образца. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует прошедшим валидацию критериям приемлемости.

Контроль проверки зондов (Probe Check Control, PCC) – перед запуском реакции ПЦР

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

система GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал от зондов для отслеживания регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль РСС считается пройденным, если его результат соответствует прошедшим валидацию критериям приемлемости.

15.2 Внешние контроли

Внешние контроли должны использоваться местными, национальными и федеральными аккредитующими организациями, если применимо..

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

16 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются автоматически системой GeneXpert и отображаются в окне **«Просмотреть результаты» (View Results)**. Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* предоставляет результаты теста на основании обнаружения соответствующих целевых генов в соответствии с алгоритмами.

Формат приводимых результатов теста варьируется в зависимости от выбранного пользователем теста: Xpress SARS- CoV-2_Flu_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2_Flu plus или Xpress SARS-CoV-2 plus.

В таблице 1 показаны возможные результаты при выбранном режиме тестирования Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus.

Таблица 1. Возможные результаты и интерпретация тестов Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus

Результат	Интерпретация
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ НА SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 POSITIVE)	Обнаружена целевая РНК SARS-CoV-2. • Сигнал SARS-CoV-2 имеет показатель Ct в пределах допустимого диапазона, и конечная точка находится выше заданного минимального значения • SPC: н/п (не применимо); SPC игнорируется, поскольку произошла амплификация целевых последовательностей SARS-CoV-2 • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
Вирус гриппа типа A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE)	Обнаружена целевая РНК вируса гриппа типа A. • Сигнал вируса гриппа типа A либо для целевой РНК вируса гриппа типа A1, либо целевой РНК вируса гриппа типа A2, либо сигналы для обеих целевых РНК имеют значение Ct в пределах допустимого диапазона и конечная точка находится выше установленного порогового значения • SPC: н/п; SPC игнорируется, поскольку происходит амплификация целевой РНК вируса гриппа типа A • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
Вирус гриппа типа B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE)	Обнаружена целевая РНК вируса гриппа типа B. • Сигнал вируса гриппа типа B имеет показатель Ct в пределах допустимого диапазона, и конечная точка находится выше заданного минимального значения • SPC: н/п; SPC игнорируется, поскольку происходит амплификация целевой РНК вируса гриппа типа B • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
РСВ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE)	Обнаружена целевая РНК РСВ. • Сигнал РСВ имеет показатель Ct в пределах допустимого диапазона, и конечная точка находится выше заданного минимального значения • SPC: н/п; SPC игнорируется, поскольку происходит амплификация целевой РНК РСВ • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
SARS-CoV-2 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ; Вирус гриппа типа A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ; Вирус гриппа типа B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ; РСВ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 NEGATIVE; Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE; RSV NEGATIVE)	Целевая РНК вируса SARS-CoV-2 не обнаружена; целевая РНК вируса гриппа типа A не обнаружена; целевая РНК вируса гриппа типа B не обнаружена; целевая РНК РСВ не обнаружена. • Целевые РНК вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A, вируса гриппа типа B и РСВ не обнаружены • SPC: ПРОЙДЕН (SPC: PASS); параметр Ct для SPC находится в допустимом диапазоне, и конечная точка находится выше заданного минимального значения • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	SPC не соответствует критериям приемлемости, и на одна из целевых РНК не обнаружена. Повторите тест согласно процедуре повторного теста, приведенной в разделе 17.2 инструкции по применению. • SPC: НЕ ПРОЙДЕН (SPC: FAIL); параметр Ct для SPC и сигналов вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A, вируса гриппа типа B и РСВ выходит за пределы допустимого диапазона и конечная точка находится ниже заданного минимального значения • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно

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

Результат	Интерпретация
ОШИБКА (ERROR)	Присутствие или отсутствие РНК вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A, вируса гриппа типа B и PCB не может быть определено. Повторите тест согласно процедуре повторного теста, приведенной в разделе 17.2 инструкции по применению. • Вирус SARS-CoV-2: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Вирус гриппа типа A: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Вирус гриппа типа B: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • PCB: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Проверка зондов: НЕ ПРОЙДЕНА (Probe Check: FAIL)[1]; все или одна из проверок зондов не пройдены 1 Если проверка зондов пройдена, ошибка вызвана превышением пределов максимально допустимого давления, отсутствием образца или сбоем компонента системы.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Присутствие или отсутствие РНК вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A, вируса гриппа типа B и PCB не может быть определено. Повторите тест согласно процедуре повторного теста, приведенной в разделе 17.2 инструкции по применению. Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если лаборант прервал текущий процесс теста. • Вирус SARS-CoV-2: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Вирус гриппа типа A: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Вирус гриппа типа B: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • PCB: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов: Н/П (Probe Check: NA) (не применимо)
Если SPC отрицательный, а результаты по любым другим целевым РНК положительные, результаты по всем целевым РНК считаются действительными.	

Если получен положительный результат только по одной целевой РНК вируса, но при этом имеется подозрение на одновременное инфицирование несколькими целевым вирусами, необходимо выполнить повторное тестирование образца с помощью другого разрешенного, утвержденного или одобренного FDA теста, если ассоциированная инфекция может повлиять на тактику лечения.

В таблице 2 показаны возможные результаты при выбранном режиме тестирования Xpress SARS-CoV-2_Flu plus.

Таблица 2. Возможные результаты и интерпретация тестов Xpress SARS-CoV-2_Flu plus

Результат	Интерпретация
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ НА SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 POSITIVE)	Обнаружена целевая РНК SARS-CoV-2. • Сигнал SARS-CoV-2 имеет показатель Ct в пределах допустимого диапазона, и конечная точка находится выше заданного минимального значения • SPC: н/п (не применимо); SPC игнорируется, поскольку произошла амплификация целевых последовательностей SARS-CoV-2 • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
Вирус гриппа типа A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE)	Обнаружена целевая РНК вируса гриппа типа A. • Сигнал вируса гриппа типа A либо для целевой РНК вируса гриппа типа A1, либо целевой РНК вируса гриппа типа A2, либо сигналы для обеих целевых РНК имеют значение Ct в пределах допустимого диапазона и конечная точка находится выше установленного порогового значения • SPC: н/п; SPC игнорируется, поскольку происходит амплификация целевой РНК вируса гриппа типа A • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
Вирус гриппа типа B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE)	Обнаружена целевая РНК вируса гриппа типа B. • Сигнал вируса гриппа типа B имеет показатель Ct в пределах допустимого диапазона, и конечная точка находится выше заданного минимального значения • SPC: н/п; SPC игнорируется, поскольку происходит амплификация целевой РНК вируса гриппа типа B • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно

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

Результат	Интерпретация
SARS-CoV-2 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ; Вирус гриппа типа A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ; (SARS-CoV-2 NEGATIVE; Flu A NEGATIVE) Вирус гриппа типа B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ	Целевая РНК вируса SARS-CoV-2 не обнаружена; целевая РНК вируса гриппа типа A не обнаружена; целевая РНК вируса гриппа типа B не обнаружена. • Целевые РНК SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A и вируса гриппа типа B не обнаружены • SPC: ПРОЙДЕН (SPC: PASS); параметр Ct для SPC находится в допустимом диапазоне, и конечная точка находится выше заданного минимального значения • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	SPC не соответствует критериям приемлемости, и на одна из целевых РНК не обнаружена. Повторите тест согласно процедуре повторного теста, приведенной в разделе 17.2 инструкции по применению. • SPC: НЕ ПРОЙДЕН (SPC: FAIL); параметр Ct для SPC и сигналов вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A и вируса гриппа типа B выходит за пределы допустимого диапазона и конечная точка находится ниже заданного минимального значения. • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
ОШИБКА (ERROR)	Присутствие или отсутствие РНК вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A и вируса гриппа типа B не может быть определено. Повторите тест согласно процедуре повторного теста, приведенной в разделе 17.2 инструкции по применению. • Вирус SARS-CoV-2: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Вирус гриппа типа A: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Вирус гриппа типа B: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Проверка зондов: НЕ ПРОЙДЕНА (Probe Check: FAIL)[1]; все или одна из проверок зондов не пройдены [1] Если проверка зондов пройдена, ошибка вызвана превышением пределов максимально допустимого давления, отсутствием образца или сбоем компонента системы.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Присутствие или отсутствие РНК вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A и вируса гриппа типа B не может быть определено. Повторите тест согласно процедуре повторного теста, приведенной в разделе 17.2 инструкции по применению. Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если лаборант прервал текущий процесс теста. • Вирус SARS-CoV-2: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Вирус гриппа типа A: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Вирус гриппа типа B: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов: Н/П (Probe Check: NA) (не применимо)
Если SPC отрицательный, а результаты по любым другим целевым РНК положительные, результаты по всем целевым РНК считаются действительными.	

Если получен положительный результат только по одной целевой РНК вируса, но при этом имеется подозрение на одновременное инфицирование несколькими целевым вирусами, необходимо выполнить повторное тестирование образца с помощью другого разрешенного, утвержденного или одобренного FDA теста, если ассоциированная инфекция может повлиять на тактику лечения.

В таблице 3 показаны возможные результаты при выбранном режиме тестирования Xpress SARS-CoV-2 plus.

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

Таблица 3. Возможные результаты и интерпретация тестов Xpress SARS-CoV-2 plus

Результат	**Интерпретация**
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ НА SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 POSITIVE)	Обнаружена целевая РНК SARS-CoV-2. • Сигнал SARS-CoV-2 имеет показатель Ct в пределах допустимого диапазона, и конечная точка находится выше заданного минимального значения • SPC: н/п (не применимо); SPC игнорируется, поскольку произошла амплификация целевых последовательностей SARS-CoV-2 • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ НА SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	Не обнаружена целевая РНК SARS-CoV-2. • Не обнаружена целевая РНК SARS-CoV-2 • SPC: ПРОЙДЕН (SPC: PASS); параметр Ct для SPC находится в допустимом диапазоне, и конечная точка находится выше заданного минимального значения • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	SPC не соответствует критериям приемлемости, и вирус SARS-CoV-2 не обнаружен. Повторите тест согласно процедуре повторного теста, приведенной в разделе 17.2 инструкции по применению. • SPC: НЕ ПРОЙДЕН (SPC: FAIL); параметр Ct для SPC и сигналов вируса SARS-CoV-2 выходит за пределы допустимого диапазона и конечная точка находится ниже заданного минимального значения. • Проверка зондов – ПРОЙДЕНА (Probe Check — PASS); все проверки зондов пройдены успешно
ОШИБКА (ERROR)	Присутствие или отсутствие РНК SARS-CoV-2 не может быть определено. Повторите тест согласно процедуре повторного теста, приведенной в разделе 17.2 инструкции по применению. • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Проверка зондов: НЕ ПРОЙДЕНА (Probe Check: FAIL)[1]; все или одна из проверок зондов не пройдены [1] Если проверка зондов пройдена, ошибка вызвана превышением пределов максимально допустимого давления, отсутствием образца или сбоем компонента системы.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Присутствие или отсутствие РНК SARS-CoV-2 не может быть определено. Повторите тест согласно процедуре повторного теста, приведенной в разделе 17.2 инструкции по применению. Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если лаборант прервал текущий процесс теста. • Вирус SARS-CoV-2: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов: Н/П (Probe Check: NA) (не применимо)

Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* может быть выполнен для обнаружения вирусов SARS-CoV-2, гриппа и РСВ посредством выбора Xpress SARS- CoV-2_Flu_RSV plus в меню «Выбрать тест» (Select Test); только вирусов SARS-CoV-2 и гриппа посредством выбора Xpress SARS-CoV-2_Flu plus; или только вируса SARS-CoV-2 посредством выбора Xpress SARS-CoV-2 plus. Режим тестирования Xpress SARS-CoV-2 plus включает функцию досрочного прекращения теста (Early Assay Termination, EAT), которая требует меньше времени для получения образцов с высоким титром, если сигнал целевого РНК вируса SARS-CoV-2 достигает заданного порогового значения перед выполнением полных циклов ПЦР 45. Если титры вируса SARS- CoV-2 достаточно высокие для запуска функции EAT, кривая амплификации SPC может не отображаться, и результаты не удастся зарегистрировать.

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

17 Повторные тесты

17.1 Причины повторного выполнения теста

При получении любого из перечисленных ниже результатов повторите тест в соответствии с указаниями раздела 17.2 «Процедура повторного теста».

- **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат указывает на то, что не пройдены проверки SPC контроля. Образец не был надлежащим образом обработан, произошло ингибирование ПЦР или образец не был собран надлежащим образом.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** может быть вызван, в частности, отказом контроля проверки зондов, отказом компонента системы, отсутствием образца или превышением максимально допустимого давления.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если картридж не прошел проверку на целостность, лаборант прервал текущий процесс теста или произошло отключение электропитания.

Если внешний контроль не функционирует ожидаемым образом, выполните повторную проверку внешнего контроля и/или обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid.

17.2 Процедура повторного теста

Для проведения повторного теста в случае получения неопределенного результата (**НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID), НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) или ОШИБКА (ERROR)**) используйте новый картридж.

Используйте оставшийся образец из пробирки с транспортной средой для образца или из новой пробирки с внешним контролем.

1. Наденьте чистую пару перчаток. Возьмите новый картридж Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* и новую пипетку для переноса.
2. Проверьте, закрыта ли пробирка с транспортной средой для образца или пробирка с внешним контролем.
3. Перемешайте образец, быстро переворачивая пробирку с транспортной средой для образца или пробирку с внешним контролем 5 раз. Откройте крышку пробирки с транспортной средой для образца или пробирки с внешним контролем.
4. Откройте крышку картриджа.
5. С помощью чистой пипетки для переноса (поставляется в комплекте) перенесите образец (одну часть) в камеру для образца через большое отверстие картриджа.
6. Закройте крышку картриджа.

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

18 Ограничения

- Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* предназначен только для обработки мазков из носоглотки и мазков из передней части носа. Использование теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* с другими типами образцов не проверялось, и характеристики эффективности в таком случае неизвестны.
- Эффективность данного теста была установлена на основе оценки ограниченного числа клинических образцов. Клиническая точность была установлена для всех распространяющихся вариантов вирусов, однако предполагается, что она отражает варианты вирусов, превалирующие во время и в месте проведения клинической оценки. Эффективность на момент проведения теста может варьироваться в зависимости от распространяющихся вариантов вирусов, включая новые штаммы SARS-CoV-2 и их преобладание, которые изменяются с течением времени.
- Эффективность данного изделия не оценивалась в популяции, вакцинированной от COVID-19.
- Как и при использовании других молекулярных тестов, мутации в целевых участках теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* могут повлиять на связывание праймера и/или зонда, приводя к ошибке в обнаружении присутствия вируса или обнаружению вируса с меньшей вероятностью.
- Данный тест не исключает наличия заболеваний, вызванных другими бактериальными или вирусными патогенными микроорганизмами.
- Функциональные характеристики теста прошли валидацию только с использованием процедур, описанных в данном листке-вкладыше. Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста.
- Ошибочные результаты теста могут возникнуть из-за неправильного сбора образца, несоблюдения рекомендованных процедур сбора, обработки и хранения образца, технической ошибки или перепутывания образцов. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данном листке-вкладыше.
- Ложноотрицательные результаты могут возникнуть, если вирус присутствует при уровнях ниже аналитического предела обнаружения.
- Отрицательные результаты не исключают наличия вирусов SARS-CoV-2, гриппа или РСВ и не должны использоваться в качестве исключительной основы для принятия решений по лечению или оказанию другой помощи пациентам.
- Результаты, полученные с использованием теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*, следует интерпретировать с учетом клинического анамнеза, эпидемиологических данных и другой информации, имеющейся у врача, проводящего обследование пациента.
- Вирусная нуклеиновая кислота может сохраняться *in vivo*, независимо от инфицирующей способности вируса. Обнаружения целевого(-ых) аналита(-ов) не означает, что соответствующий вирус заразен или является возбудителем заболевания, которое привело к появлению клинических симптомов.
- Данные тест оценивался для использования только с образцами человека.
- Данный тест представляет собой качественный анализ и не предоставляет количественного значения обнаруженного микроорганизма.
- Не проводилась оценка применения теста у пациентов с субъективными и объективными симптомами инфекции дыхательных путей.
- Не проводилась оценка применения теста для контроля лечения инфекции.
- Не проводилась оценка применения теста для анализа крови или препаратов крови на присутствие вирусов SARS-CoV-2, гриппа или РСВ.
- Проводилась оценка влияния только тех интерферирующих веществ, которые перечислены в маркировке. Интерференция веществами, отличными от описанных, может привести к получению ошибочных результатов.
- Результаты аналитических исследований со специально зараженными образцами показали вероятность конкурентной интерференции вируса гриппа типа В или РСВ А при низких концентрациях (~3X LoD), в то время как концентрация вируса гриппа типа А составляет >1,7e5 копий РНК/мл или 1,7e6 копий РНК/мл, соответственно. Также существует вероятность конкурентной интерференции вируса гриппа типа В при низкой концентрации (~3X LoD), в то время как концентрация вируса SARS-CoV-2 составляет >1e5 копий РНК/мл.
- Перекрестная реактивность с микроорганизмами в дыхательных путях, отличными от описанных в настоящем документе, может привести к получению ошибочных результатов.
- Недавнее введение пациенту FluMist® или других живых аттенуированных гриппозных вакцин может привести к получению неточных положительных результатов.
- Зикам (Zicam) при 15% (м/об) может препятствовать обнаружению низких уровней вирусов гриппа

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

типа B и PCB A.

- Образцы в солевом растворе нельзя замораживать.
- Поскольку тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* не позволяет дифференцировать целевые гены N2, RdRP и E, присутствие других коронавирусов линии B, рода *Betacoronavirus*, включая вирус SARS-CoV, может приводить к получению ложноположительного результата. Насколько известно, ни один из этих других коронавирусов в настоящее время не распространяется среди населения.
- Данный тест не предназначен для дифференциации подгрупп PCB, подтипов вируса гриппа типа A или линий вируса гриппа типа B. При необходимости дифференциации специфических подтипов и штаммов PCB или гриппа требуются дополнительные тестирования и консультация с национальными или местными департаментами здравоохранения.
- Эффективность не была установлена со средой, содержащей гуанидина тиоцианат (GTC), отличной от eNAT.

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

19 Функциональные характеристики

19.1 Клиническая оценка

Была проведена оценка функциональных характеристик теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* с использованием сохраненного клинического мазка из носоглотки (NP) и мазка из носа (NS) в вирусной транспортной среде или универсальной транспортной среде. Сохраненные образцы последовательно добавляли по дате и ранее известному результату аналита. Всего 279 мазков NP и 239 мазков NS были проанализированы с помощью теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* наряду с ОТ-ПЦР тестом на SARS-CoV-2 с маркировкой CE и тестом ОТ-ПЦР тестом на грипп/РСВ в рандомизированном и слепом режиме.

Процент совпадений положительных результатов (PPA), процент совпадений отрицательных результатов (NPA) и показатель неопределенных результатов были определены путем сравнения результатов, полученных с помощью теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, с результатами, полученными с помощью ОТ-ПЦР теста SARS-CoV-2 с маркировкой CE на целевую РНК вируса SARS-CoV-2 и ОТ-ПЦР теста с маркировкой CE на вирус гриппа типа A, вирус гриппа типа B и РСВ, соответственно.

При анализе мазков NP тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* продемонстрировал PPA и NPA 100,0% и 100,0% в отношении SARS-CoV-2, соответственно; 100,0% и 100,0% в отношении вируса гриппа типа A, соответственно; 100,0% и 100,0% в отношении вируса гриппа типа B, соответственно; 100,0% и 100,0% в отношении РСВ, соответственно (таблица 4). Показатель неопределенных результатов для теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* составил 1,4% (4/279).

Таблица 4. Функциональные характеристики теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV при использовании мазков из носоглотки

Целевая РНК	Количество образцов	ИП	ЛП	ИО	ЛО	PPA (ДИ 95%)	NPA (ДИ 95%)
SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100,0% (94,5% - 100,0%)	100,0% (98,2% - 100,0%)
Вирус гриппа типа A	264	51	0	213	0	100,0% (93,0% - 100,0%)	100,0% (98,2% - 100,0%)
Вирус гриппа типа B	264	46	0	218	0	100,0% (92,3% - 100,0%)	100,0% (98,3% - 100,0%)
РСВ	264	47	0	217	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,3% - 100,0%)
ИП: истинно положительный; ЛП: ложноположительный; ИО: истинно отрицательный; ЛО: ложноотрицательный; ДИ: доверительный интервал							

При анализе мазков NS тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* продемонстрировал PPA и NPA 100,0% и 100,0% в отношении SARS-CoV-2, соответственно; 100,0% и 99,5% в отношении вируса гриппа типа A, соответственно; 100,0% и 100,0% в отношении вируса гриппа типа B, соответственно; 100,0% и 100,0% в отношении РСВ, соответственно (таблица 5). Показатель неопределенных результатов для теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* составил 2,1% (5/240).

Таблица 5. Функциональные характеристики теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV при использовании мазков из носа

Целевая РНК	Количество образцов	ИП	ЛП	ИО	ЛО	PPA (ДИ 95%)	NPA (ДИ 95%)
SARS-CoV-2	239	47	0	192	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)
Вирус гриппа типа A	239	48	1	191	0	100,0% (92,6% - 100,0%)	99,5% (97,1% - 99,9%)
Вирус гриппа типа B	239	48	0	191	0	100,0% (92,6% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)
РСВ	239	47	0	192	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)
ИП: истинно положительный; ЛП: ложноположительный; ИО: истинно отрицательный; ЛО: ложноотрицательный; ДИ: доверительный интервал							

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

19.2 Аналитическая чувствительность (предел обнаружения)

Аналитическая чувствительность теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* была впервые оценена с использованием двух партий реактивов посредством тестирования предельных разведений семи респираторных вирусов (NATtrol SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A H1, вируса гриппа типа A H3, вируса гриппа типа B линии Виктория, вируса гриппа типа B линии Ямагата, PCB A и PCB B) в объединенной отрицательной клинической матрице мазка из носоглотки в соответствии с руководством Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), документ EP17-A2. Оценочные значения LoD, определенные с помощью анализа пробит-регрессии, были проверены с использованием двух партий реактивов Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*. Проверенные значения LoD для проанализированных вирусов представлены в таблице 6.

Таблица 6. Предел обнаружения Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

Вирус/штамм	Концентрация LoD
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 копий/мл
Грипп типа A/Idaho/07/2018	0,007 $TCID_{50}$/мл
Грипп типа A/Hong Kong/45/2019	0,44 FFU/мл
Грипп типа B/Washington/2/2019	12,9 $CEID_{50}$/мл
Грипп типа B/Wisconsin/10/2016	2,4 $TCID_{50}$/мл
PCB A/2/Australia/61	0,33 $TCID_{50}$/мл
PCB B/9320/MA/77	0,37 $TCID_{50}$/мл

19.3 Аналитическая реактивность (охват)

Оценка охвата теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* была выполнена 27 сентября 2021 года с использованием анализа *in silico* тестовых ампликонов в отношении 2 685 478 последовательностей SARS-CoV-2, имеющихся в базе данных генов GISAID для трех целевых генов, E, N2 и RdRP.

Для анализа целевого гена E были исключены 3 818 последовательностей из-за неопределенных нуклеотидов, что уменьшило общее количество последовательностей до 2 681 660. Из 2 681 660 последовательностей GISAID, 2 667 594 (99,48%) точно соответствовали целевому ампликону SARS-CoV-2 E, образованному в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* . Отдельные нуклеотидные несоответствия наблюдались для 13 990 последовательностей, и два или несколько несоответствий наблюдались для 76 последовательностей. Из 76 последовательностей с двумя или несколькими несоответствиями, 43 последовательности содержали 2 или 3 несоответствия в области прямого праймера, одна последовательность содержала 3 несоответствия в области обратного праймера, и одна последовательность содержала 2 несоответствия в прямом праймере и 2 несоответствия в обратном праймере. Эти двойные и тройные несоответствия могли негативно сказаться на эффективности теста.

Для анализа целевого гена N2 были исключены 4 110 последовательностей из-за неопределенных нуклеотидов, что уменьшило общее количество последовательностей, используемых для оценки, до 2 681 368. Из 2 681 368 последовательностей GISAID, 2 608 487 (97,3%) полностью соответствовали целевому ампликону SARS-CoV-2 N2, образованному в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*. Единичные нуклеотидные соответствия наблюдались для 70 212 последовательностей. Два или три несоответствия наблюдались для 2 669 последовательностей. Из 31 последовательности с тремя различными положениями, 5 последовательностей имели два несоответствующих нуклеотида в области зонда и 5 последовательностей имели два несоответствующих нуклеотида в области обратного праймера. Эти двойные несоответствия могли повлиять на связывание зонда или обратного праймера. Ни одно из других несоответствий не окажет отрицательного влияния на функциональные характеристики теста.

Ген RdRP амплифицируется с использованием набора полувложенного праймера/зонда. Только внутренний ампликон используется для анализа *in silico*. Для анализа целевого гена RdRP были исключены 1 374 последовательности из-за неопределенных нуклеотидов, что уменьшило общее количество последовательностей до 2 684 104. Из 2 684 104 последовательностей GISAID, 2 657 136 (99,0%) полностью соответствовали целевому ампликону SARS-CoV-2 RdRP, образованному в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*. Отдельные нуклеотидные несоответствия наблюдались для 26 864 последовательностей, и два или несколько несоответствий наблюдались для 77 последовательностей. Две последовательности имели 5 несоответствий, три из которых находились в области зонда и две в области обратного праймера; 20 последовательностей имели два нуклеотидных несоответствия в области прямого праймера или зонда. Эти несоответствия могли повлиять на связывание зонда или обратного праймера. Ни одно из других несоответствий не окажет отрицательного влияния на функциональные характеристики теста.

Помимо анализа *in silico* праймеров и зондов SARS-CoV-2 на охват, охват теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* был оценен посредством стендового испытания относительно различных штаммов вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A H1N1 (сезонный, перед 2009 г.), вируса гриппа типа A H1N1 (пандемия 2009 г.), вируса гриппа типа A H3N2 (сезонный), птичьего гриппа типа A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 и

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

H9N2), вируса гриппа типа B (включая штаммы из линий Виктория и Ямагата) и респираторно-синцитиального вируса подгрупп A и B (РСВ A и РСВ B) на уровнях, близких к аналитическому LoD. Всего 84 штаммов, состоявших из 5 штаммов вируса SARS-CoV-2, 4 вариантов штаммов SARS-CoV-2, представляющих РНК-транскрипты in vitro, 69 вирусов гриппа (48 вирусов гриппа типа A и 21 вирус гриппа типа B) и 6 штаммов РСВ (4 РСВ A и 2 РСВ B), были проанализированы в рамках данного исследования с помощью теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*.

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

Анализ выполняли в трех повторностях для каждого штамма. Все штаммы вирусов SARS-CoV-2, гриппа и РСВ показали положительные результаты во всех трех повторностях Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Аналитическая реактивность (охват) теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

Вирус	Штамм	Испытуемый титр	SARS-CoV-2	Вирус гриппа типа A	Вирус гриппа типа B	РСВ
SARS-CoV-2	NATtrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 копий/мл	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0,5 $TCID_{50}$/мл	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	SARS-CoV-2/Italy-INMl1	4 $TCID_{50}$/мл	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	SARS-CoV-2/South Africa/ KRISP-K005325/2020	0,2 $TCID_{50}$/мл	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	SARS-CoV-2/England/ 204820464/2020	0,5 $TCID_{50}$/мл	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	SARS-CoV-2 RNA USA/WA2/2020(C09)[a]	100 копий/мл	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	SARS-CoV-2RNA/ England/205041766/ 2020(C14)[a]	100 копий/мл	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	SARS-CoV-2 RNA /England/ MILK-9E05B3/2020 (C15)[a]	200 копий/мл	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	SARS-CoV-2 RNA /Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17)[a]	100 копий/мл	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус гриппа типа A H1N1 (перед 2009 г.)	A/swine/Iowa/15/30	30 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/WS/33	5,0 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/PR/8/34	20 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Mal/302/54	0,156 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Denver/1/57	10 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/New Jersey/8/76	5,0 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/New Caledonia/20/1999	0,10 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/New York/55/2004	30 TCID50/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Solomon Island/3/2006	0,0159 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Taiwan/42/06	0,0159 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Brisbane/59/2007	0,060 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Swine/NY/02/2009	20 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Грипп типа A H1N1 (pdm2009)	A/Colorado/14/2012	0,13 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Michigan/45/2015	100 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Iowa/53/2015	100 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Michigan/272/2017	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.

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

Вирус	Штамм	Испытуемый титр	SARS-CoV-2	Вирус гриппа типа A	Вирус гриппа типа B	РСВ
	A/Idaho/07/2018	0,0159 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Wisconsin/505/2018	0,25 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Hawaii/66/2019	100 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Indiana/02/2020	Н/П[b]	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус гриппа типа A H3N2 (сезонный)	A/Aichi/2/68	2,0 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Hong Kong/8/68	2,0 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Port Chalmers/1/73	100 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Hawaii/15/2001	100 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Wisconsin/67/05[c]	0,22 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Brisbane/10/2007	0,025 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Minnesota/11/2010	30 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Indiana/08/2011	0,25 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Texas/50/2012	0,050 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Alaska/232/2015	20 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Singapore/ INFIMH-16-0019/2016	20 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Texas/71/2017	1,0 FFU/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Kansas/14/2017	1,0 FFU/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Wisconsin/04/2018	1,0 FFU/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Arizona/45/2018	2,0 FFU/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Hong Kong/45/2019	2,0 FFU/мл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Птичий грипп типа A[d]	A/Mallard/NY/6750/78 (H2N2)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/duck/Hunan/ 795/2002 (H5N1)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Vietnam/1194/ 2004(H5N1)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Anhui/01/ 2005(H5N1)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/mallard/WI/34/75 (H5N2)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/chicken/CA431/00 (H6N2)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/duck/LTC-10-82743 (H7N2)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/chicken/New Jersey/15086/3 (H7N3)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 нг/мкл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
	A/Shanghai/1/ 2013(H7N9)	Н/П[e]	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.

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

Вирус	Штамм	Испытуемый титр	SARS-CoV-2	Вирус гриппа типа A	Вирус гриппа типа B	РСВ
	A/chicken/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус гриппа типа B	B/Lee/40	1,0 PFU/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Allen/45	0,25 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/GL/1739/54	0,50 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Maryland/1/59	1,0 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Taiwan/2/62	1,0 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Hong Kong/5/72	1,0 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
Вирус гриппа типа B линии Виктория	B/Panama/45/90	1,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Malaysia/2506/04	0,025 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Florida/02/06	0,025 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Brisbane/60/2008	0,05 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Maryland/15/2016	0,25 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Colorado/6/2017	0,25 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Hawaii/01/2018	8,0 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Missouri/12/ 2018(NA D197E)	10 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Washington/02/2019	60 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
Вирус гриппа типа B линии Ямагата	B/Florida/07/2004	0,50 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Florida/04/06	0,25 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Wisconsin/01/2010	0,50 $CEID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Wisconsin/10/2016	20 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Indiana/17/2017	10 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
	B/Oklahoma/10/2018	10 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.	ОТРИЦ.
РСВ A	RSV-A/NY	0,386 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.
	RSV-A/WI-629.8.2/2007	0,50 TCID50/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.
	RSV-A/WI/629-11 - 1_2008	0,50 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.
	РСВ A, штамм: 4/2015 изолят №1	0,25 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.
РСВ B	RSV-B/WV14617/85	0,10 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.
	RSV-B-CH93(18)-18-01	0,10 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ПОЛ.

[a] РНК-транскрипт *in vitro*

[b] Титрованный вирус A/Indiana/02/2020 был без титра и был 100 000-кратно разбавлен в смоделированной фоновой матрице для тестирования.

[c] В одной из трех повторностей была зарегистрирована ошибка (ERROR). Анализ был успешно проведен повторно для получения трех действительных результатов повторностей.

[d] Очищенная вирусная РНК в смоделированной фоновой матрице использовалась для вирусов птичьего гриппа типа A для соблюдения требований законодательства в области биологической безопасности.

[e] Инактивированные вирусы птичьего гриппа типа A (H7N9) без вирусного титра были 100 000-кратно разбавлены в смоделированной фоновой матрице и проанализированы для соблюдения требований законодательства в области биологической безопасности.

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

19.4 Аналитическая специфичность (исключительность)

Анализ *in silico* возможных перекрестных реакций с микроорганизмами, перечисленными в таблице 8, был проведен посредством картирования праймеров и зондов SARS-CoV-2 в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* отдельно для последовательностей, загруженных из базы данных GISAID. Праймеры и зонды гена E не являются специфическими для вируса SARS-CoV-2 и обнаруживают коронавирус SARS человека и летучей мыши. Не ожидается никакой потенциальной непреднамеренной перекрестной реактивности с другими микроорганизмами, перечисленными в таблице 8, на основе анализа in silico.

Таблица 8. Микроорганизмы, исследованные в анализе *in silico* на целевой вирус SARS-CoV-2

Микроорганизмы из одного семейства генов	**Микроорганизмы с высоким приоритетом**
Коронавирус человека 229E	Аденовирус (например, C1 Ad. 71)
Коронавирус человека OC43	Метапневмовирус человека (hMPV)
Коронавирус человека HKU1	Вирусы парагриппа 1-4
Коронавирус человека NL63	Вирус гриппа типа A
Коронавирус SARS	Вирус гриппа типа B
Коронавирус MERS	Вирус гриппа типа C
Коронавирус летучей мыши	Энтеровирус (например, EV68)
	Респираторно-синцитиальный вирус
	Риновирус
	Chlamydia pneumoniae
	Haemophilus influenzae
	Legionella pneumophila
	Mycobacterium tuberculosis
	Streptococcus pneumoniae
	Streptococcus pyogenes
	Bordetella pertussis
	Mycoplasma pneumoniae
	Pneumocystis jirovecii (PJP)
	Парэховирус
	Candida albicans
	Corynebacterium diphtheriae
	Legionella non-pneumophila
	Bacillus anthracis (Anthrax)
	Moraxella catarrhalis
	Neisseria elongata и N. meningitidis
	Pseudomonas aeruginosa
	Staphylococcus epidermidis
	Streptococcus salivarius
	Leptospira
	Chlamydia psittaci
	Coxiella burnetii (ку-лихорадка)

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

Микроорганизмы из одного семейства генов	Микроорганизмы с высоким приоритетом
	Staphylococcus aureus

Помимо анализа *in silico* праймеров и зондов SARS-CoV-2 на перекрестную реактивность, аналитическая специфичность теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* была оценена посредством стендового испытания панели, включающей 48 микроорганизмов, в том числе 4 коронавируса человека, 1 коронавирус MERS и 43 распространенных респираторных патогенных микроорганизма, или те, которые потенциально могут встречаться в носоглотке. Панель анализировали в различных пулах микроорганизмов. Если пул демонстрировал положительный результат, каждый член пула анализировали отдельно. Проводили анализ каждого пула в трех повторностях. Образец считался отрицательным, если все три повторности демонстрировали отрицательный результат. Бактериальные и дрожжевые штаммы анализировали при концентрациях ≥ 1 x 10^6 КОЕ/ мл, за исключением штамма *Chlamydia pneumoniae*, который анализировали при 1,2 x 10^6 ВОЕ/мл, и штамма *Lactobacillus reuteri,* который анализировали при 5 x 10^7 копий/мл геномной ДНК. Вирусы анализировали при концентрациях ≥ 1 x 10^5 $TCID_{50}$/мл. Аналитическая специфичность составила 100%. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9. Проанализированные респираторные микроорганизмы и коронавирус человека, концентрации и результаты теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

Штамм	Проанализированная концентрация	SARS-CoV-2	Вирус гриппа типа A	Вирус гриппа типа B	РСВ
Отрицательный контроль	Н/П	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Положительный контроль	Н/П	ПОЛ.	ПОЛ.	ПОЛ.	ПОЛ.
Коронавирус человека NL63	1,17e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Коронавирус MERS	1,17e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Коронавирус человека 229E	1,21e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Коронавирус человека OC43	1,02e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Коронавирус человека HKU1	1,23e6 копий/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Аденовирус типа 1	4,07e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Аденовирус типа 7	1,14e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Цитомегаловирус	1,0e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Эховирус	1,14e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Энтеровирус	2,80e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус Эпштейна-Барр	5,60e6 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
ВПГ	1,97e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Метапневмовирус человека	4,07e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус парагриппа человека типа 1	1,0e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус парагриппа человека типа 2	1,2e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус парагриппа человека типа 3	1,2e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус парагриппа человека типа 4	1,19e6 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Корь	1,2e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Вирус эпидемического паротита	1,2e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Риновирус типа 1A	1,0e5 $TCID_{50}$/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Acinetobacter baumannii	1,30e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Bordetella pertussis	6,40e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.

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

Штамм	Проанализированная концентрация	SARS-CoV-2	Вирус гриппа типа A	Вирус гриппа типа B	PCB
Burkholderia cepacia	1,90e8 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Candida albicans	6,30e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Candida parapsilosis	1,45e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Citrobacter freundii	1,73e8 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Corynebacterium sp.	1,27e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Enterococcus faecalis	5,87e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Escherichia coli	1,55e8 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Hemophilus influenzae	6,62e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Lactobacillus reuteri	5,0e7 копий/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Legionella spp.	1,42e8 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Moraxella catarrhalis	2,46e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Mycoplasma pneumoniae	2,7e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Neisseria meningitides	4,2e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Neisseria mucosa	1,0e8 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Propionibacterium acnes	8,25e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Pseudomonas aeruginosa	1,05e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Staphylococcus haemolyticus	2,66e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Staphylococcus aureus	5,87e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Staphylococcus epidermidis	2,47e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Streptococcus agalactiae	1,75e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Streptococcus pneumoniae	2,26e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Streptococcus pyogenes	9,0e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Streptococcus salivarius	4,19e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Streptococcus sanguinis	8,67e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Chlamydia pneumoniae	1,20e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
Mycobacterium tuberculosis (авирулентный)	1,20e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.

19.5 Интерференции микроорганизмов

Интерференция микроорганизмов теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*, вызванная присутствием штаммов бактерий или вирусов, которые могут встречаться в образцах, взятых из верхних дыхательных путей человека, была оценена посредством тестирования панели, состоящей 10 условно-патогенных микроорганизмов, включая 7 штаммов вирусов и 3 штамма бактерий. Специально зараженные образцы, включавшие вирус SARS-CoV-2, вирус гриппа типа A, вирус гриппа типа B, PCB A или PCB B, засеянные на уровне в три раза выше предела обнаружения (LoD) на смоделированной матрице мазка из носоглотки (NPS)/ мазка из носа (NS) в присутствии аденовируса типа 1C, коронавируса человека OC43, риновируса типа 1A, метапневмовируса человека, парагриппом человека типов 1, 2 и 3 (посев каждого выполнен при $1x10^5$ единиц/мл), *Hemophilus influenzae* (посев выполнен при $1x10^6$ КОЕ/мл), *Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus epidermidis* (посев каждого выполнен при $1x10^7$ КОЕ/мл).

Повторности 8 положительных образцов были протестированы для комбинаций интерферирующих штаммов каждого целевого вируса (вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A, вируса гриппа типа B, PCB A или PCB B) и каждого потенциального микроорганизма. Для каждого целевого штамма все 8 из 8 повторностей образцов была правильно идентифицированы с использованием теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*. Не было зарегистрировано интерференций от коммерческих штаммов вирусов или бактерий.

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

19.6 Конкурентная интерференция

Конкурентная интерференция теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*, вызванная ассоциированными инфекциями, была оценена посредством тестирования специально зараженных образцов отдельных штаммов вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A, вируса гриппа типа B или PCB при 3X LoD в присутствии различных целевых штаммов при более высокой концентрации в смоделированной фоновом матрице. Концентрация при 3X LoD с оставляла 414 копий/мл для SARS-CoV-2 (инактивированный USA-WA1/2020); 0.021 $TCID_{50}$/мл для Flu A/Idaho/072018, 38,7 $CEID_{50}$/мл для Flu B/Washington/2/2019; 0,99 $TCID_{50}$/мл для RSV A/2/Australia/61) и 1,11 $TCID_{50}$/мл для RSV B/9320/MA/77. Конкурентные штаммы оценивали при 10^4 или более единиц титра (копий/мл, $TCID_{50}$/мл, $CEID_{50}$/мл или PFU/мл). Соответствующая концентрация РНК (копий/мл) для штаммов вируса гриппа и PCB была определена посредством цифровой капельной ПЦР (цкПЦР). Тестирование проводили в 3 повторностях для каждого целевого штамма и каждой комбинации конкурентных штаммов. Высокая концентрация вируса указывает на отсутствие конкурентных ингибирующих эффектов, если 3 из 3 повторностей для целевого штамма демонстрируют положительные результаты. Если зарегистрированные результаты включали меньше 3 положительных результатов из 3 повторностей, концентрацию конкурентного вируса снижали примерно в 10 раз, пока интерференция не исчезала. Ниже представлены краткие результаты:

Таблица 10. Резюме исследования конкурентной интерференции с вирусом гриппа типа A при высокой концентрации

Испытуемые вирусы при 3X LoD	Конкурентный вирус	Правильные результаты (n/3)			
		при 1,7e8 копий РНК/мл	при 1,7e7 копий РНК/мл	при 1,7e6 копий РНК/мл	при 1,7e5 копий РНК/мл
Вирус гриппа типа B	Вирус гриппа типа A	0/3	0/3	2/3	3/3
PCB A		0/3	0/3	3/3	Тестирование не проводилось
PCB B		3/3	Тестирование не проводилось	Тестирование не проводилось	Тестирование не проводилось
SARS-CoV-2		3/3	Тестирование не проводилось	Тестирование не проводилось	Тестирование не проводилось

Таблица 11. Резюме исследования конкурентной интерференции с вирусом гриппа типа B при высокой концентрации

Испытуемые вирусы при 3X LoD	Конкурентный вирус	Правильные результаты (n/3) при 1,4e5 копий РНК/мл
Вирус гриппа типа A	Вирус гриппа типа B	3/3
PCB A		3/3
PCB B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Таблица 12. Резюме исследования конкурентной интерференции с PCB A при высокой концентрации

Испытуемые вирусы при 3X LoD	Конкурентный вирус	Правильные результаты (n/3) при 4,6e6 копий РНК/мл
Вирус гриппа типа A	PCB A	3/3
Вирус гриппа типа B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

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

Таблица 13. Резюме исследования конкурентной интерференции с PCB B при высокой концентрации

Испытуемые вирусы при 3X LoD	Конкурентный вирус	Правильные результаты (n/3) при 1,9e5 копий РНК/мл
Вирус гриппа типа A	PCB B	3/3
Вирус гриппа типа B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Таблица 14. Резюме исследования конкурентной интерференции с вирусом SARS-CoV-2 при высокой концентрации

Испытуемые вирусы при 3X LoD	Конкурентный вирус	Правильные результаты (n/3)	
		при 1e6 копий РНК/мл	при 1e5 копий РНК/мл
Вирус гриппа типа A	SARS-CoV-2	3/3	Тестирование не проводилось
Вирус гриппа типа B		1/3	3/3
PCB A		3/3	Тестирование не проводилось
PCB B		3/3	Тестирование не проводилось

Исследование показало, что вирус гриппа типа A/Idaho/07/2018 при концентрациях выше 1,7e5 копий РНК/мл препятствовал обнаружению вируса гриппа типа B при 3X LoD, а при концентрациях выше 1,7e6 копий РНК/мл препятствовал обнаружению PCB A при 3X LoD (таблица 10). Кроме того, SARS-CoV-2 при концентрациях выше 1e5 копий РНК/мл препятствовал обнаружению вируса гриппа типа B при 3X LoD (таблица 14). Никакие другие виды конкурентной интерференции не были обнаружены для потенциальных ассоциированных инфекций, проанализированных в данном исследовании, при испытуемых концентрациях.

19.7 Потенциально интерферирующие вещества

Вещества, которые могут присутствовать в носоглотке (или вводиться во время сбора и обработки образца) и потенциально препятствовать точному обнаружению вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа типа A, вируса гриппа типа B и PCB, были оценены с помощью прямого тестирования на Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*.

Потенциально интерферирующие вещества в носовом канале и носоглотке могут включать в том числе: кровь, выделения из носа или слизь и лекарственные препараты для лечения носа и горла, используемые для облегчения заложенности, сухости носа, раздражения или симптомов астмы или аллергии, а также антибиотики и антивирусные препараты. Положительные и отрицательные образцы в смоделированной матрице мазка из носоглотки (NPS)/мазка из носа (NS). Отрицательные образцы (N = 8) были протестированы в присутствии каждого вещества для определения влияния на функциональные характеристики контроля обработки образцов (SPC). Положительные образцы (N = 8) были протестированы на вещества с вирусами, добавленными при 3X LoD, определенном для каждого штамма. Положительные образцы, протестированные с использованием теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*, включали один вирус SARS-CoV-2, один вирус гриппа типа A H1N1, один вирус гриппа типа A H3N2, один вирус гриппа типа B и два штамма PCB (PCB A и PCB B). Контроли представляли собой образцы с вирусами, добавленными при 3X LoD в смоделированную матрицу NPS/ NS, не содержащую потенциально интерферирующих веществ. Вещества с оцениваемыми действующими веществами перечислены в таблице 15.

Таблица 15. Проанализированные потенциально интерферирующие вещества

Идент. вещества	Вещество/класс	Вещество/действующее вещество
Альбутерола сульфат	Бета-адренергическое бронхолитическое средство	Альбутерола сульфат (5 мг/мл)
Анефрин	Спрей назальный	Оксиметазолин, 0,05%
Универсальная транспортная среда BD	Транспортная среда	Универсальная транспортная среда BD
Copan 3U045N.PH (тампон Cepheid/M)	Транспортная среда	Copan 3U045N.PH (тампон Cepheid/M)
Кровь	Кровь	Кровь (человека)
Флутиказона пропионат, спрей назальный	Кортикостероид назальный	Флутиказона пропионат

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

Идент. вещества	Вещество/класс	Вещество/действующее вещество
Ментол	Таблетка для рассасывания, анестезирующее и анальгезирующее средство для приема внутрь	Бензокаин, ментол
Муцин	Муцин	Белок муцина очищенный (подчелюстная железа крупного рогатого скота или свиней)
Мупироцин	Антибиотик, мазь назальная	Мупироцин (20 мг/г=2%)
PHNY	Капли назальные	Фенилэфрин, 1%
Солевой раствор	Солевой назальный спрей	Раствор натрия хлорида (0,65%)
Remel M4RT	Транспортная среда	Remel M4RT
Remel M5	Транспортная среда	Remel M5
Тамифлю	Антивирусные препараты	Занамивир
Тобрамицин	Антибактериальный препарат для системного применения	Тобрамицин
Зикам	Гель назальный	Люффа (Luffa opperculata), гальфимия (Galphimia glauca), гистамина гидрохлорид серы (0,05%)
Цинк	Добавка цинка	Цинка глюконат

Результаты исследования (таблица 16) показывают, что в большинстве случаев в 8 из 8 повторностей были зарегистрированы положительные результаты для каждой протестированной комбинации вируса и вещества, и не наблюдалось интерференций. Когда Зикам первоначально тестировали при 15% м/об, не наблюдалось интерференций в обнаружении вируса гриппа типа B и PCB A. Однако когда Зикам тестировали при 7,5% м/об, не наблюдалось интерференций.

Таблица 16. Средние значения Ct для теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*
Целевые вирусы, проанализированные в присутствии потенциально интерферирующих веществ

Вещество	Испытуемая концентрация	Количество верных результатов/количество выполненных тестов					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Вирус гриппа типа A/Idaho/07/ 2018	Вирус гриппа типа A H3N2/ Hong Kong/ 45/2019	Вирус гриппа типа B/ Washington /02/2019	PCB A/2/ Australia/61	PCB B/9320/ MA/77
Смоделированная матрица NPS/NS контроля (вещества отсутствуют)	100% (об/об)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Анефрин	15% (об/об)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Альбутерола сульфат	0,83 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Универсальная транспортная среда BD	Н/П	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Кровь	2% (об/об)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Тампон M Copan	Н/П	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Флутиказона пропионат, спрей назальный	5 мкг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Ментол	1,7 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Муцин	0,1% (м/об)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Мупироцин	10 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

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

Вещество	Испытуемая концентрация	Количество верных результатов/количество выполненных тестов					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Вирус гриппа типа A/Idaho/07/ 2018	Вирус гриппа типа A H3N2/ Hong Kong/ 45/2019	Вирус гриппа типа B/ Washington /02/2019	PCB A/2/ Australia/61	PCB B/9320/ MA/77
PHNY	15% (об/об)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	Н/П	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	Н/П	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Солевой раствор	15% (об/об)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Тамифлю	7,5 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Тобрамицин	4 мкг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Зикам	15% (м/об)	8/8	8/8	8/8	5/8[a]	7/8[b]	8/8
Цинк	0,1 мкг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

[a] При 15% (м/об) препарата Зикам (Zicam) наблюдалось статистически значимое различие между контрольным средним значением Ct и испытуемым средним значением Ct. Тестирование повторяли при 7,5% (м/об) препарата Зикам, и не наблюдалось клинически значимой разницы между контрольными средними значениями Ct вируса гриппа типа B и средними значениями Ct вируса гриппа типа B.

[b] При 15% (м/об) препарата Зикам (Zicam) наблюдалось статистически значимое различие между контрольным средним значением Ct и испытуемым средним значением Ct. Тестирование повторяли при 7,5% (м/об) препарата Зикам, и не наблюдалось статистически значимой разницы между контрольными средними значениями Ct PCB A и средними значениями Ct PCB A.

19.8 Контаминация при переносе

Исследование было проведено для оценки того, препятствует ли одноразовый замкнутый картридж Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* переносу образца и ампликона при анализе отрицательного образца непосредственного после анализа положительного образца с очень высокой концентрацией в том же модуле GeneXpert. Отрицательные образец, использованный в данном исследовании, состоял из смоделированной матрицы NPS/NS, а положительный образец состоял из высоких концентраций вируса гриппа типа B и высоких концентраций вируса гриппа типа SARS-CoV-2 (вирус гриппа типа B/Wisconsin/10/2016 при 1,0e6 TCID50/ил и инактивированный вирус SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 при 1e4 копий/мл), посев которых был выполнен в отрицательную матрицу NPS/NS. Отрицательный образец анализировали в модуле GeneXpert в начале исследования. После первоначального анализа отрицательного образца выполняли обработку положительного образца в том же модуле GeneXpert непосредственно после другого отрицательного образца. Повторяли процедуру 20 раз в том же модуле, в результате чего было получено 20 положительных и 21 отрицательных результатов в одном модуле. Исследование повторяли с использованием второго модуля GeneXpert в совокупности для 40 положительных и 42 отрицательных образцов. Все 40 положительных образца были правильно идентифицированы как **SARS-CoV-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ; вирус гриппа типа A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ; вирус гриппа типа B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ; PCB ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ.** Все 42 отрицательных образца были правильно идентифицированы как **SARS-CoV-2 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ; вирус гриппа типа A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ; вирус гриппа типа B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ; PCB ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ** с помощью теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*. В данном исследовании не наблюдалось контаминации при переносе образца или ампликона.

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

19.9 Воспроизводимость

Воспроизводимость теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* установили в трех местах с использованием панели с 9 членами, включая один отрицательный образец, четыре положительных образца с низкой концентрацией (~1,5X LoD) и четыре положительных образца со средней концентрацией (~3X LoD). Отрицательные образец состоял из смоделированной матрицы без целевого микроорганизма или целевой РНК. Положительные образцы были специально зараженными образцами в смоделированной матрице с использованием интактивированного NATtrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix), культивированных вирусов гриппа типа A/ Idaho/07/2018, Influenza B/Wisconsin/10/2016 и PCB B/Wash/18537/62.

Тестирование проводили в течение 6 (шести) дней с использованием 3 (трех) партий картриджей Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* в 3 (трех) участвующих центрах, каждый 2 (двумя) операторами, для получения в совокупности 144 наблюдений для каждого члена панели (3 центра x 2 операторов x 3 партии x 2 дня/партия x 2 анализа x 2 повторности = 144 наблюдения/член панели). Результаты исследования обобщены в таблице 17.

Таблица 17. Обзор результатов исследования воспроизводимости – % соответствия

Образец	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общий % соответствия [ДИ 95%]
	Оп 1	Оп 2	Центр	Оп 1	Оп 2	Центр	Оп 1	Оп 2	Центр	
Отриц.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]
SARS-CoV-2, слабоположит.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]
SARS-CoV-2, среднеположит.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]
Грипп A, слабоположит.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]
Грипп A, среднеположит.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]
Грипп B, слабоположит.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	95,8% 23/24	95,8% 23/24	95,8% 46/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	98,6% (142/144) [95,1-99,6]
Грипп B, среднеположит.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 23/23	95,8% 23/24	97,9% 46/47	99,3% (142/143) [96,1-99,9]
PCB, слабоположит.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	95,8% 23/24	100% 24/24	97,9% 47/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	99,3% (143/144) [96,2-99,9]
PCB, среднеположит.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]

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

20 Справочная литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html. Accessed February 9, 2020.
2. bioRxiv. (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1). Accessed March 3, 2020.
3. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. J Infect Dis. 2006;194: S98-110.
4. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. J Clin Micro. 2000;38:1552-1558.
5. http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm. Accessed on May 19, 2016.
6. http://www.cdc.gov/RSV/index.html. Accessed on March 14, 2013.
7. Acero-Bedoya, S., Wozniak, P. S., Sanchez, P. J., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. American journal of perinatology, 36(S 02), S63-S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. Jama, 324(13), 1342-1343.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). http://www.cdc.gov/biosafety/publications/
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
11. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances(March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

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

21 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA (США)

Тел.: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция

Тел.: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301 www.cepheidinternational.com

22 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

США

Тел.: + 1 888 838 3222
Электронный адрес: techsupport@cepheid.com

Франция

Тел.: + 33 563 825 319
Электронный адрес: support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической поддержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: www.cepheid.com/en_US/ support/contact-us.

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

23 Условные обозначения

Символ	Значение
	Каталожный номер
	Маркировка CE – Соответствие европейским нормативам
	Медицинское устройство для диагностики *in vitro*
	Не использовать повторно
	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно!
	Производитель
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <n> тестов
	Контроль
	Срок годности
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Только для использования по назначению



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA (США)
Тел.: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция
Тел. + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301



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

24 История редакций

Описание изменений: 302-7085, ред. A – ред. B

Цель: обновление инструкции по применению

Раздел	Описание изменения
3	Добавление новой информации в раздел «Назначение».
5	Удаление назального смыва/аспирата.
8	Удаление набора для взятия образцов Cepheid PN SWAB/M-100.
12	Удаление информации о назальном смыве/аспирате и соответствующего раздела с описанием процедуры (ранее раздел 12.3).
18	Обновления информации об ограничениях для включения дополнительной информации о функциональных характеристиках и конкурентной интерференции Удалены ссылки на назальный смыв/аспират.
19.1	Обновление раздела «Клиническая оценка» для указания теста с маркировкой CE.
19.3	Обновление раздела «Аналитическая реактивность (охват)» с добавлением новых данных.
19.6	Добавление фразы «Если зарегистрированные результаты включали меньше 3 положительных результатов из 3 повторностей, концентрацию конкурентного вируса снижали примерно в 10 раз, пока интерференция не исчезала.» Обновление данных, включенных в таблицу 14. Добавление фразы «Кроме того, SARS-CoV-2 при концентрациях выше 1e5 копий РНК/мл препятствовал обнаружению вируса гриппа типа B при 3X LoD (таблица 14).»
24	Обновление таблицы «История редакций».

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

GeneXpert®
Powered By CEPHEID INNOVATION

Вкладыш-инструкция Xpert Check

REF **XPERTCHECK-CE-5**

Cepheid®

Медицинское устройство для диагностики in vitro

IVD CE

301-3985-RU, Ред. H Ноябрь 2020 г.

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

This product is sold under license from Molecular Probes, Inc.

Copyright ©2014 - 2020 Cepheid.

Trademark Information

Cepheid®, the Cepheid logo, GenXpert® and Xpert® are registered trademarks of Cepheid.

Xpert Check is a trademark of Cepheid.

Adobe® and Reader® are registered trademarks of Adobe Systems Incorporated.

Windows® is a registered trademark of Microsoft Corporation.

Данное изделие продается по лицензии компании Molecular Probes, Inc.

Авторское право © Cepheid, 2014 - 2020 г.

Сведения о товарных знаках

Cepheid®, логотип Cepheid, GenXpert® и Xpert® являются зарегистрированными товарными знаками компании Cepheid.

Xpert Check является товарным знаком компании Cepheid.

Adobe® и Reader® являются зарегистрированными товарными знаками компании Adobe Systems Incorporated.

Windows® является зарегистрированным товарным знаком корпорации Microsoft Corporation.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089-1189
USA

Тел.: +1.408.541.4191
Факс: +1.408.541.4192

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

Предисловие

Краткое содержание документа

Вкладыш-инструкция Xpert Check содержит указания по использованию программного обеспечения Xpert Check для проверки рабочих параметров модуля.

Информация по безопасности

Прежде чем начинать работу с прибором, следует тщательно ознакомиться с представленной в документе информацией по безопасности. Непременно выполняйте требования заявлений о мерах предосторожности, содержащиеся в данном руководстве:

Осторожно!



Обозначает возможность повреждения системы, потери данных или получения недействительных результатов, если пользователь не выполняет данные инструкции.

Важно!

Выделяет информацию, чрезвычайно важную для завершения задания или оптимальной работы системы.

Примечание

Отмечает информацию, существенную только в особых случаях.

Сопутствующие документы

Для получения информации, не включенной в данный документ, обратитесь к следующим материалам:

- Руководство оператора системы GeneXpert Dx
- Руководство пользователя GeneXpert Xpress
- Руководство оператора Infinity

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

Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис	Европейский офис
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089-1189 США	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Франция
Телефон: +1 408.541.4191	Телефон: +33.563.825.300
Факс: +1 408.541.4192	Факс: +33.563.825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

Контактная информация

США

Телефон: + 1 888.838.3222
Адрес электронной почты:
techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563.825.319
Адрес электронной почты:
support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической поддержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

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

Условные обозначения

Символ	Значение
REF	Номер по каталогу
IVD	Медицинское устройство для диагностики *In vitro*
LOT	Код партии
	Не использовать повторно
	Этот тип символа указывает «Предостережение» или «Осторожно», для которых нет другого идентифицирующего символа. Во избежание травмы или повреждения оборудования прочитайте инструкции, сопровождающие символ.
	Обратитесь к инструкции по применению
	Производитель
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <n> тестов
	Срок годности
CONTROL	Контроль
CE	Марка CE – Европейское соответствие
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе
	Температурные ограничения
	Этот тип предостерегающей этикетки указывает на потенциальный риск биологической опасности. Биологические образцы, такие как ткани, биологические жидкости и кровь людей и/или животных, обладают потенциалом переноса инфекционных заболеваний. При работе с образцами и удалении их в отходы действуйте, соблюдая местные, региональные и государственные нормативы безопасности.

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
США

Телефон: +1.408.541.4191
Факс: +1.408.541.4192

EC REP

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция

Телефон: +33 563 825 300
Факс: +33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

CE IVD

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

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

Содержание

1 Введение 1-1

1.1 Фирменное название 1-1

1.2 Общепринятое или распространенное наименование 1-1

1.3 Назначение 1-1

1.4 Краткие сведения и разъяснения 1-1

1.5 Реактивы и приборы 1-2

1.5.1 Комплект поставки 1-2

1.5.2 Хранение и обращение 1-2

1.5.3 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки 1-3

1.6 Ограничения 1-3

1.7 Предупреждения и меры предосторожности 1-3

1.8 Опасные химические факторы. 1-4

1.9 Получение помощи и контактная информация 1-4

1.10 Кнопки, значки и символы программного обеспечения 1-5

2 Процедура 2-1

2.1 Подготовка системы 2-1

2.1.1 Подготовка системы GeneXpert Dx 2-1

2.1.2 Подготовка системы GeneXpert Xpress 2-1

2.1.3 Подготовка системы Infinity-48 2-1

2.1.4 Подготовка системы Infinity-48s или Infinity-80 2-2

2.2 Чистка оптических компонентов систем GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress и Infinity 2-2

2.2.1 Процедура чистки линз 2-2

2.3 Процедура сбора данных: GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress и Infinity . . 2-5

2.3.1 Завершение теста Xpert Check для пользователей, не подключенных к сети Интернет. 2-25

2.3.2 Получение кода Xpert Check пользователями, не подключенными к сети Интернет 2-35

2.4 Возврат системы к нормальной эксплуатации. 2-43

2.4.1 GeneXpert Dx. 2-43

2.4.2 GeneXpert Xpress 2-43

2.4.3 Infinity-48 2-43

2.4.4 Infinity-48s или Infinity-80 2-43

2.5 Экран «Расшифровка символов» (Information Key) 2-44

2.5.1 Причины для повторения теста Xpert Check с использованием нового картриджа. 2-44

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

2.5.2 Причины для повторения теста Xpert Check с использованием того же самого картриджа 2-44
2.5.3 Применение кода Xpert Check Code 2-44

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

Список рисунков

Рисунок 2-1 Кисточка для чистки линз (300-8330) 2-3
Рисунок 2-2 Введение кисточки для чистки в щель модуля I-CORE 2-4
Рисунок 2-3 Экран «Условия обслуживания» (Terms of Service) 2-6
Рисунок 2-4 Экран «вход в систему» (Login) Xpert Check 2-7
Рисунок 2-5 Экран ошибки при входе в систему 2-8
Рисунок 2-6 Экран «Начальный» (Home) 2-9
Рисунок 2-7 Экран «контактной информации» (Contact Information) — стр. 1. 2-10
Рисунок 2-8 Экран «контактной информации» (Contact Information) — стр. 2. 2-10
Рисунок 2-9 Экран «Открыть дверцы модулей» (Open Module Doors). 2-11
Рисунок 2-10 Экран «Подготовка модулей» (Module Preparation) 2-12
Рисунок 2-11 Экран «Выбор модулей для сбора данных» (Select modules for data collection) 2-12
Рисунок 2-12 Экран «Подтвердить выбор модуля» (Confirm module selection). 2-13
Рисунок 2-13 Пример экрана с сообщением об ошибке 2-14
Рисунок 2-14 Экран сканирования штрих-кода картриджа 2-15
Рисунок 2-15 Экран подтверждения пропуска (Confirm skip) 2-16
Рисунок 2-16 Вентилирование картриджа путем открывания и закрывания крышки – анимационный экран 2-16
Рисунок 2-17 Загрузка картриджа в модуль 2-17
Рисунок 2-18 Экран сбора данных 2-18
Рисунок 2-19 Экран завершения теста — успешное завершение 2-19
Рисунок 2-20 Экран завершения теста — пример неуспешного завершения проверки модуля . . . 2-20
Рисунок 2-21 Перекрывающее окно «Подтверждение продолжения» (Confirm continue) 2-20
Рисунок 2-22 Экран «Выгрузка данных Xpert Check» (Uploading Xpert Check Data). 2-22
Рисунок 2-23 Экран с сообщением об ошибке «Выгрузка не завершена» (Upload Incomplete). . . . 2-22
Рисунок 2-24 Экран «Загрузка кода Xpert Check» (Downloading Xpert Check Code). 2-23
Рисунок 2-25 Экран «Применяется код Xpert Check» (Applying Xpert Check Code) 2-23
Рисунок 2-26 Экран «Процесс Xpert Check завершен» (Xpert Check Complete) 2-24
Рисунок 2-27 Выход из программы 2-24
Рисунок 2-28 Экран «Подтверждение выхода» (Confirm Exit) 2-25
Рисунок 2-29 Экран «Идет сбор данных» (Data collection in progress). 2-26
Рисунок 2-30 Экран завершения теста — успешное завершение 2-26
Рисунок 2-31 Экран «Запись данных Xpert Check на компакт-диск» (Write Xpert Check data to CD) — действие 1 2-27

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

Рисунок 2-32 Экран «Запись данных Xpert Check на компакт-диск» (Write Xpert Check data to CD) — действие 2 2-28
Рисунок 2-33 Программа записи диска — начальный экран 2-29
Рисунок 2-34 Программа записи диска — экран «Вставьте доступный для записи диск, чтобы продолжить процесс» (Insert Writable Disk to Continue) — пример 2-30
Рисунок 2-35 Экран выполнения записи диска 2-31
Рисунок 2-36 Завершающий экран записи диска 2-32
Рисунок 2-37 Завершающий экран после записи на диск в системе Windows 7 2-32
Рисунок 2-38 Экран «Отошлите диск в уполномоченную сервисную организацию» (Send the CD to your Authorized Service Provider) — действие 3 2-33
Рисунок 2-39 Экраны с сообщениями об ошибке при записи данных Xpert Check на диск — два примера 2-33
Рисунок 2-40 Экран «Выход» (Exiting) 2-34
Рисунок 2-41 Образец ярлыка диска с данными 2-34
Рисунок 2-42 Экран «Начальный» (Home), на котором показана кнопка «Ввод кода Xpert Check» (Enter Xpert Check code) 2-36
Рисунок 2-43 Экран «Ввод кода Xpert Checkx» (Enter Xpert Check code) 2-37
Рисунок 2-44 Файл с кодом Xpert Check — пример 2-38
Рисунок 2-45 Пример экрана «Применяется код Xpert Checkx» (Applying Xpert Check code) 2-39
Рисунок 2-46 Экран «Процесс Xpert Check завершен» (Xpert Check Complete) 2-39
Рисунок 2-47 Экран «Статус Xpert Check» (Xpert Check Status) 2-40
Рисунок 2-48 Пример сводного отчета Xpert Check — страница 1 2-41
Рисунок 2-49 Пример сводного отчета Xpert Check — страница 2 2-42
Рисунок 2-50 Экран «Расшифровка символов» (Information Key) 2-44

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

1 Введение

Важно! **Прежде чем выполнять процедуру сбора данных, полностью изучите этот документ.**

1.1 Фирменное название

Xpert Check

1.2 Общепринятое или распространенное наименование

Xpert Check

1.3 Назначение

Набор Xpert Check является частью системы проверки, поверки и тестирования аппаратного обеспечения модулей GeneXpert. Набор Xpert Check применяют в системах GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress и Infinity, но его нельзя использовать в системе GeneXpert Omni. Набор Xpert Check предназначен для проверки оптической системы, поверки тепловой системы и выполнения ряда тестов системного уровня в целях обеспечения функционирования системы в соответствии со спецификациями обслуживания приборов компании Cepheid. Как правило, для проверки одного модуля используется один картридж Xpert Check вместе с программным обеспечением Xpert Check. В определенных случаях — при необходимости повторного тестирования — для проверки модуля может потребоваться несколько картриджей.

1.4 Краткие сведения и разъяснения

Основой приборных систем GeneXpert во всем мире является модуль GeneXpert (GX). Компания Cepheid рекомендует ежегодно выполнять проверку системы на надлежащее функционирование. В зависимости от интенсивности использования каждой системы и потребностей технического ухода могут потребоваться более частые проверки. Система разработана таким образом, чтобы выявлять проблемы с модулем посредством внутренних контролей.

Набор Xpert Check включает реактивы для оптической проверки и поверки функционирования модуля. Контроль зондов проверяет восстановление реактивов, наполнение пробирки для полимеразной цепной реакции в картридже, целостность зонда и стабильность реактива. Термальные функции проверяются с помощью принадлежащих компании химических реакций на температурном зонде, а функциональность аппаратуры модуля проверяется рядом специальных тестов отдельных подсистем, испытывающих все критические элементы модуля GX.

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

Процесс Xpert Check состоит из двух этапов. Первый этап представляет собой тестирование модуля с применением картриджей, включенных в набор. Второй этап представляет собой проверку в целях обеспечения качества, проводимую компанией Cepheid, с последующим предоставлением кода Xpert Check для завершения процесса Xpert Check. **Процесс Xpert Check завершается только после применения кода в системе.**

1.5 Реактивы и приборы

1.5.1 Комплект поставки

Набор Xpert Check содержит:

Таблица 1-1. Содержимое набора

Описание	Количество
Картриджи Xpert Check со встроенными реакционными пробирками	**5 в каждом наборе**
Каждый картридж содержит следующие материалы:	
• Гранула 1	**1 в каждом картридже**
• Реактив 1	**1,0 мл в каждом картридже**
Кисточка для чистки линзы I-CORE	**4 в каждом наборе**
вкладыш-инструкция/программное обеспечение (кат. № 950-0413)	**1 в каждом наборе**
Диск с данными	**1 в каждом наборе**

Примечание Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресу www.cepheidinternational.com, на вкладке **ПОДДЕРЖКА (SUPPORT)**.

1.5.2 Хранение и обращение



- Храните картриджи Xpert Check при температуре от 2 до 28 °C. Прежде чем использовать картридж после хранения на холоде, дождитесь согревания картриджа до температуры окружающей среды в течение не менее 10 минут.
- Используйте картридж в течение 48 часов с момента вскрытия пакета из фольги.
- По истечении допустимого интервала использования после извлечения картриджей из пакетов в оболочке из фольги картриджи необходимо удалить в отходы.
- Не используйте картриджи с истекшим сроком годности.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- Крышку картриджа следует открыть (провентилировать) до применения картриджа, однако образец для теста не требуется.

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

- По завершении сеанса Xpert Check удалите в отходы все использованные и неиспользованные материалы, включая кисточки для чистки и картриджи.

Примечание Содержимое картриджа является безопасным.

1.5.3 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Система GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress или Infinity с поставляемым компанией Cepheid компьютером и сканером штрих-кода.
- Прибор GeneXpert

1.6 Ограничения

- Для применения модулями GeneXpert (работающими с программным обеспечением GeneXpert Dx версии 4.0 и выше или GeneXpert Xpress версии 6.2 и выше). Процесс Xpert Check нельзя запустить на 4-цветных модулях (включая модули Bio-threat), а также модулях Dual-Cal. Эти модули подлежат проверке отделом технического обслуживания компании Cepheid.
- Применение набора Xpert Check не гарантирует отсутствие отказов аппаратурного обеспечения прибора GeneXpert и не заменяет договор сервисного обслуживания с компанией Cepheid.

1.7 Предупреждения и меры предосторожности

После 14 января 2020 г. компания Microsoft не будет предоставлять обновления безопасности и услуги поддержки для компьютеров, на которых используется операционная система Windows 7. Рекомендуется обновление до Windows 10.

Важно! **Контактная информация для справок о поддержке Windows 7: https://www.microsoft.com/en-us/microsoft-365/windows/end-of-windows-7-support.**

Кроме того, если у вас есть вопросы по использованию операционной системы Windows 7, обращайтесь в местную службу технической поддержки компании Cepheid.

- Несмотря на то, что картриджи Xpert Check не содержат опасных химических веществ, следует постоянно соблюдать принятые в вашем учреждении правила безопасности при работе с химическими веществами.
- Не добавляйте в картриджи Xpert Check образец или другие реактивы.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Не используйте картриджи из пакетов из фольги с видимыми повреждениями или нарушениями.
- Для замены содержимого поврежденного набора обращайтесь в местную службу технической поддержки компании Cepheid.
- Если картридж уронили, не используйте его.

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

②

- Каждый одноразовый картридж Xpert Check применяется для проведения одного теста. Не используйте уже применявшиеся картриджи повторно.
- Каждая кисточка для чистки предназначена для использования на одном модуле. Не применять кисточки повторно на нескольких модулях.
- Не открывайте упаковку картриджа и не нарушайте герметичность крышки, пока вы не будете готовы к проведению теста.
- Если картридж Xpert Check хранился на холоде, перед использованием дождитесь его согревания до температуры окружающей среды. После извлечения из охлаждающего места хранения выдержите не менее 10 минут перед применением.
- Не храните отдельные картриджи. Картриджи, оставшиеся после сеанса Xpert Check, включая картриджи, не извлеченные из пакета и не вскрытые, следует удалить в отходы вместе с использованными картриджами.
- Не применяйте картриджи с истекшим сроком хранения. Система определит, что срок хранения истек, и прекратит тест.
- После сканирования штрих-кода картриджа не заменяйте просканированный картридж другим.
- При использовании Xpert Check с доступом к сети Интернет рекомендуется перед запуском Xpert Check установить на настольный или переносной компьютер современное антивирусное программное обеспечение с обновленными файлами определений вирусов.
- Перед запуском Xpert Check убедитесь, что рабочая температура окружающей среды находится в надлежащих пределах (15 °C–30 °C). Если внутренняя температура выше 40 °C, приложение Xpert Check сделает модули системы недоступными. Внутреннюю температуру можно проверить в разделе «Обслуживание» (Maintenance) программного обеспечения GeneXpert Dx, Infinity или GeneXpert Xpress. В этих условиях не продолжайте работу.
- Приложение Xpert Check предполагает, что на всем протяжении процесса будет использован один и тот же компьютер. Следует использовать компьютер, в котором установлена система GeneXpert, а не другой компьютер от другой системы GeneXpert.
- Если код Xpert Check не будет применен в течение 45 дней после завершения процесса Xpert Check, он станет недействительным.

1.8 Опасные химические факторы

Согласно Регламенту согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки (GHS), этот материал не считается опасным.

1.9 Получение помощи и контактная информация

Полный список контактов служб технической поддержки, обслуживания, сбыта, а также контактов головного офиса компании Cepheid приведен в разделе Техническая поддержка в предисловии настоящего документа.

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

1.10 Кнопки, значки и символы программного обеспечения

Таблица 1-2. Кнопки, значки и символы программного обеспечения

Символ	Определение
	**Информация.** Коснитесь этого значка или сделайте щелчок по нему, чтобы получить дополнительную информацию. Открывает экран «Расшифровка символов» (Information Key), содержащий пояснения к различным конфигурациям значка модуля на экране.
	**Продолжить.** Этот значок расположен в нижней части большинства экранов. Коснитесь этого значка или сделайте щелчок по нему, чтобы перейти к следующему экрану.
	**Перейти к последнему экрану.** Коснувшись этого значка или сделав щелчок по нему, пользователь переходит к последнему экрану.
	**Выйти.** Выход из приложения Xpert Check.
	**О программе.** Открывает экран «О программе» (About), на котором указаны название программного обеспечения, номер его версии, объявление об авторских правах и другая информация.
	**В начало.** Переход к начальному экрану.
	**Повтор/повторение попытки.** Повторение попытки загрузки картриджа Xpert Check для проверки модуля при получении неуспешных результатов теста по незначительной причине или в случае, если пользователь не провентилировал картридж. Отображается на экране «Проверочный тестт» (Check Test).
	**Назад.** Коснувшись этого значка или сделав щелчок по нему, пользователь перемещается к предыдущему экрану.
	**Отменить.** Отменяет текущее действие. В большинстве случаев это означает переход к предыдущему экрану. В некоторых случаях это означает переход к экрану, предшествовавшему тому, с которого было запущено текущее действие.

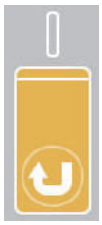
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 1-2. Кнопки, значки и символы программного обеспечения

Символ	Определение
	**Не выбирать модуль для проверки.** Позволяет отменить выбор всех модулей. Если вам необходимо проверить только несколько модулей, вы можете сначала отменить выбор ВСЕХ модулей, а затем выбрать только те модули, которые необходимо проверить.
	**Выбрать все модули для проверки.** Эта настройка устанавливается в системе по умолчанию.
	**Статус подключения.** Показывает, что система может подключиться к Xpert Connectivity Center.
	**Статус подключения.** Показывает, что система не может подключиться к Xpert Connectivity Center.
	**Модуль не поддерживается для проведения теста Xpert Check.** Пропустить текущий модуль и НЕ пытаться проверять текущий модуль.
	Модуль, выбранный для Xpert Check. Модуль будет включен в проверку при выполнении Xpert Check.
	**Пропуск текущего модуля.** Пропустить текущий модуль и не пытаться проверять текущий модуль при помощи Xpert Check. Используется на экране «Загрузить картриджи Xpert Check» (Load Xpert Check Cartridges).
	**Пропустить оставшиеся модули.** Пропустить все оставшиеся модули и НЕ пытаться проверять их при помощи Xpert Check. Используется на экране «Загрузить картриджи Xpert Check» (Load Xpert Check Cartridges).

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

Таблица 1-2. Кнопки, значки и символы программного обеспечения

Символ	Определение
	Модуль, не выбранный для Xpert Check. Модуль не будет включен в проверку при выполнении Xpert Check.
	**Модуль, недоступный для Xpert Check.** Модуль не будет включен в проверку при выполнении Xpert Check.
	В модуле выполняется сбор данных.
	Сбор данных завершен.
	**Необходимо повторить тест.** Показывает, что данные Xpert Check собраны не полностью. Пользователь увидит сообщение о необходимости повторения теста. В следующем сообщении будет указано, можно ли вновь использовать текущий картридж или необходимо использовать новый.
	**Требуется обслуживание.** Обратитесь в уполномоченную сервисную организацию (УСО) или в местную службу технической поддержки компании Cepheid.

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

Таблица 1-2. Кнопки, значки и символы программного обеспечения

Символ	Определение
	**Связь потеряна.** Обратитесь в уполномоченную сервисную организацию (УСО) или в местную службу технической поддержки компании Cepheid.
	**Записать.** Записать собранную в ходе проверки Xpert Check информацию на диск (для пользователей, не имеющих действующего подключения к сети Интернет).
	**Выполнить сбор данных Xpert Check.** Пользователю будет предложено выполнить последовательность действий для сбора данных Xpert Check.
	**Ввести код Xpert Check.** Перейти к экрану «Ввод кода Xpert Check» (Enter Xpert Check Code).
	**Статус Xpert Check.** Перейти к экрану «Статус Xpert Check» (Xpert Check Status) для просмотра статуса проверки Xpert Check.
	**Передача данных Xpert Check в файл.** Перейти к экрану «Передача файла данных кодов Xpert Check» (Upload Xpert Check Code Data File).
	**Передача данных Xpert Check на диск.** Перейти к экрану «Передача данных кодов Xpert Check на компакт-диск» (Upload Xpert Check Code Data CD).
	**Записать код Xpert Check.** Запись кода Xpert Check в файл.
	**Прочитать код Xpert Check.** Открыть файл, чтобы прочитать код Xpert Check.
	**Сканирование.** Включить сканер штрих-кода и принять следующее сканированное значение.
	**Просмотр и печать.** Запустить Adobe Reader для просмотра и печати файла в формате PDF.

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

2 Процедура

2.1 Подготовка системы

Примечание Подготовьте систему к процессу Xpert Check в соответствии с одной из четырех процедур, изложенных в данном разделе для системы GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress, Infinity-48, Infinity 48s или Infinity-80.

Важно! **Если представитель уполномоченной сервисной организации, выполняющий проверку Xpert Check, будет отсутствовать в учреждении пользователя на момент получения кода Xpert Check (учреждения, не подключенные к сети Интернет), то он обязан предоставить имя пользователя и пароль, которыми можно воспользоваться, чтобы войти в систему для ввода кодов (см. раздел 2.3.2).**

2.1.1 Подготовка системы GeneXpert Dx

1. Если в программном обеспечении GeneXpert отсутствует имя пользователя и пароль стандартного уровня или уровня администратора, их следует создать. Эти параметры для входа в систему Xpert Check должны быть заданы до ее запуска.
2. При выполнении следующих действий держите наготове код уполномоченной сервисной организации (УСО).
3. Выйдите из программы GeneXpert Dx.
4. Перейдите к Раздел 2.2, Чистка оптических компонентов систем GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress и Infinity.

2.1.2 Подготовка системы GeneXpert Xpress

1. Если в программном обеспечении GeneXpert Xpress отсутствует имя пользователя и пароль стандартного уровня или уровня администратора, их следует создать. Эти параметры для входа в систему Xpert Check должны быть заданы до ее запуска.
2. При выполнении следующих действий держите наготове код уполномоченной сервисной организации (УСО).
3. Выйдите из программного обеспечения GeneXpert Xpress.
4. Перейдите к Раздел 2.2, Чистка оптических компонентов систем GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress и Infinity.

2.1.3 Подготовка системы Infinity-48

1. Если в программном обеспечении GeneXpert отсутствует имя пользователя и пароль стандартного уровня или уровня администратора, их следует создать. Эти параметры для входа в систему Xpert Check должны быть заданы до ее запуска.

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

2. При выполнении следующих действий держите наготове код уполномоченной сервисной организации (УСО).
3. Перезапустите программное обеспечение Xpertise и переведите систему с автоматического режима на ручной. Следуйте указаниям руководства оператора GeneXpert Infinity System в части, относящейся к Infinity-48.
4. Перейдите к Раздел 2.2, Чистка оптических компонентов систем GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress и Infinity.

2.1.4 Подготовка системы Infinity-48s или Infinity-80

1. Если в программном обеспечении GeneXpert отсутствует имя пользователя и пароль стандартного уровня или уровня администратора, их следует создать. Эти параметры для входа в систему Xpert Check должны быть заданы до ее запуска.
2. При выполнении следующих действий держите наготове код уполномоченной сервисной организации (УСО).
3. Выйдите из программы Infinity System.
4. Откройте стеклянные дверцы согласно инструкции, приведенной в *Руководстве оператора Infinity*.
5. Перейдите к Раздел 2.2, Чистка оптических компонентов систем GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress и Infinity.

2.2 Чистка оптических компонентов систем GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress и Infinity

Эта процедура описывает способ очистки поверхностей стержневых линз блоков возбуждения и детекции модулей GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress и Infinity от пыли и продуктов износа трубки, которая выполняется до процедуры Xpert Check.

Материалы, требуемые или рекомендуемые для применения в процессе чистки

- 300-8330 — кисточка-аппликатор (входит в состав набора Xpert Check в количестве четырех штук)
- Одноразовые перчатки

Расчетное время чистки: 30 секунд на один модуль.

2.2.1 Процедура чистки линз

1. Выберите модуль, подлежащий проверке, и вручную откройте дверцу модуля.
2. При необходимости извлеките картридж из модуля.

Биологическая
Биологическая опасность



Прежде, чем выполнять очистку, следует извлечь картриджи из модулей GeneXpert. Невыполнение этого требования может приводить к воздействию факторов биологической опасности на персонал и (или) разливу жидких биологических материалов в прибор и повреждению прибора.

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

3. Возьмите кисточку, входящую в состав набора Xpert Check (см. Рисунок 2-1).

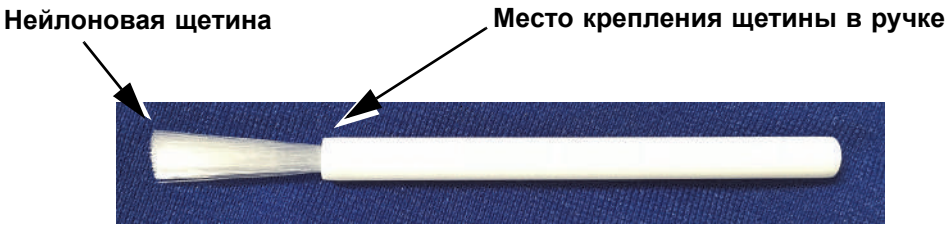


Рисунок 2-1. Кисточка для чистки линз (300-8330)

Примечание

Конструкция кисточки позволяет с легкостью вводить ее в щель модуля I-CORE и касаться стержневых линз блоков возбуждения и детекции.

Биологическая опасность



При очистке обязательно наденьте одноразовые перчатки. Перчатки защищают от контакта с материалами, представляющими биологическую опасность.

4. Надев одноразовые перчатки, введите (под небольшим углом) кисточку в щель модуля I-CORE до места крепления щетины в ручке, как показано на Рисунок 2-2.

Примечание

Убедитесь, что все щетинки полностью (до уровня крепления щетины к пластиковой ручке) вошли в щель. Это позволит избежать нецелесообразного повреждения кисточки.

Осторожно!



Не вводите в щель модуля I-CORE какие-либо другие предметы, кроме предоставленной кисточки. Введение других предметов может повредить модуль I-CORE.

Осторожно!



Не наносите какие-либо растворы (например, раствор этилового спирта или гипохлорита натрия) на щетину кисточки. Перед введением в щель модуля I-CORE кисточка должна быть полностью сухой.

Важно!

Кисточка предназначена для одноразового применения и не подлежит к использованию на более чем одном модуле. На каждом новом модуле, подлежащем очистке, используйте новую кисточку.

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

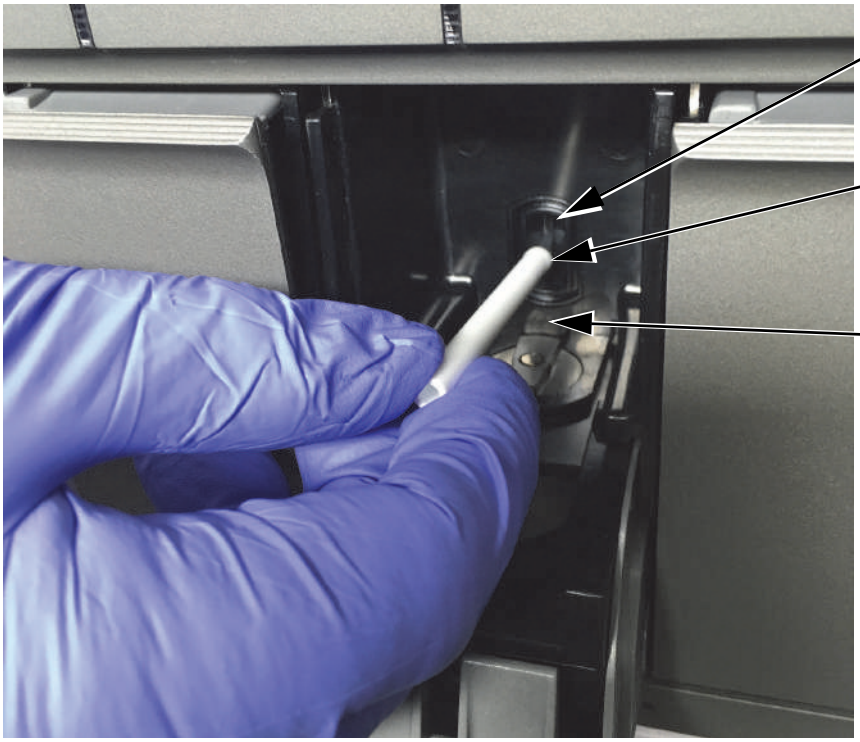


Рисунок 2-2. Введение кисточки для чистки в щель модуля I-CORE

5. Вставьте кисточку в щель модуля I-CORE, чтобы щетина вошла полностью до начала пластиковой ручки кисточки. Крепко удерживая кисточку, находящуюся в щели модуля I-CORE, выполните указанные далее действия по очистке стержневых линз. Продолжительность всего процесса чистки должна составить около 30 секунд на один модуль.

Примечание

Чтобы выполнить очистку, перемещайте кисточку вверх и вниз в пределах щели модуля I-CORE. Вращение кисточки, даже если оно необходимо, не является основным действием для очистки оптических компонентов.

   A. Проведите кисточку от верхнего края щели модуля I-CORE к нижнему, прилагая при этом равномерное давление от верхнего до нижнего края щели модуля I-CORE. Это позволит удалить большую часть продуктов износа трубки и пыли с поверхности линз.

   B. Выполните вращательное движение кисточкой — слева направо и в исходное положение (примерно на 180°).

   C. Вновь проведите кисточку от верхнего края щели модуля I-CORE к нижнему.

   D. Еще раз выполните вращательное движение кисточкой — слева направо и в исходное положение (примерно на 180°).

   E. После этого повторно проведите кисточку от верхнего края щели модуля I-CORE к нижнему.

6. По завершении чистки извлеките кисточку; удалите использованную кисточку и перчатки в отходы, обращаясь с ними как с опасными отходами.

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

Важно! **Удаляйте в отходы перчатки и кисточки, соблюдая правила безопасности и процедуры обращения с опасными отходами, принятые в вашем учреждении.**

7. Перейдите к Раздел 2.3, Процедура сбора данных: GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress и Infinity.

2.3 Процедура сбора данных: GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress и Infinity

Важно! **Прежде, чем приступать к сбору данных, подготовьте систему к проверке, как описано в Раздел 2.1, Подготовка системы**
Пользователи с подключением к сети Интернет должны проверить состояние подключения своей системы, прежде чем запускать процесс Xpert Check.

Примечание На всем протяжении этой процедуры для выбора экранной кнопки или значка прикасайтесь пальцем к кнопке или значку на сенсорном экране системы GeneXpert Xpress. При использовании системы GeneXpert Dx или Infinity пользуйтесь мышью, чтобы выбрать нужную кнопку или нужный значок щелчком по этим элементам.

Примечание Осторожно вставьте компакт-диск 1 в дисковод компакт-дисков. Перед тем как закрыть дверцу дисковода, убедитесь, что диск полностью установлен на поддон.

1. Вставьте диск программного обеспечения 1 в компьютер, подключенный к системе GeneXpert Dx. При использовании внешнего дисковода компакт-дисков в системе GeneXpert Dx или при работе с системами GeneXpert Xpress и Infinity подключайте дисковод компакт-дисков согласно инструкциям в руководстве оператора GeneXpert Dx, руководстве пользователя GeneXpert Xpress или руководстве оператора системы Infinity, после чего вставьте компакт-диск в дисковод.
2. При работе с системой GeneXpert Xpress выполняйте инструкцию пункта A., при работе с GeneXpert Dx и Infinity выполняйте инструкцию пункта B.
   A. **GeneXpert Xpress:** На рабочем столе компьютера коснитесь значка **Компьютер (Computer)** и удерживайте, его после чего появится раскрывающееся меню. Коснитесь **Открыть (Open)**, а затем коснитесь нужной буквы обозначения дисковода компакт-дисков и удерживайте ее. В раскрывающемся меню коснитесь **Открыть (Open)**, после чего на дисплей будут выведены файлы, расположенные на этом компакт-диске. Найдите приложение **XpertCheck.exe**, коснитесь и удерживайте его, и в раскрывающемся меню коснитесь **Пуск (Run)** для установки приложения с правами администратора. После установки программного обеспечения на рабочем столе компьютера появится значок «гаечного ключа».

Примечание Загрузка программного обеспечения с диска может занять некоторое время.

   B. **GeneXpert Dx и Infinity:** На рабочем столе компьютера щелкните правой кнопкой мыши значок **Компьютер (Computer)**, после чего появится раскрывающееся меню. Щелкните **Открыть (Open)**, а затем щелкните правой кнопкой мыши по буквенному символу, обозначающему дисковод DVD.

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

В раскрывающемся меню выберите **Открыть (Open)**, после чего на дисплей будут выведены файлы, расположенные на этом компакт-диске. Найдите приложение **XpertCheck.exe**, щелкните по нему правой кнопкой мыши и в раскрывающемся меню выберите пункт **Пуск (Run)** для установки приложения с правами администратора. После установки программного обеспечения на рабочем столе компьютера появится значок «гаечного ключа».

Примечание Загрузка программного обеспечения с диска может занять некоторое время.

3. В зависимости от используемой системы коснитесь или сделайте двойной щелчок на значке «гаечного ключа», чтобы запустить программу Xpert Check.
4. Появится экран «Terms of Service» (Условия обслуживания). Пользуясь полосой прокрутки, прочтите весь документ. Вам будет предложено прикосновением пальца или щелчком мыши поставить отметку в ячейке (внизу экрана), чтобы удостоверить ваше прочтение условий обслуживания и согласие с ними, перед продолжением работы. См. Рисунок 2-3.

Примечание Программное обеспечение Xpert Check работает в системе Windows 7 или Windows 10. Показанные в этом руководстве экраны взяты из программного обеспечения Xpert Check, работающего в системе Windows 7. Экраны программного обеспечения Xpert Check в системе Windows 10 будут похожими.

Важно!

После 14 января 2020 г. компания Microsoft не будет предоставлять обновления безопасности и услуги поддержки для компьютеров, на которых используется операционная система Windows 7. Рекомендуется обновление до Windows 10.

Контактная информация для справок о поддержке Windows 7: https://www.microsoft.com/en-us/microsoft-365/windows/end-of-windows-7-support.

Кроме того, если у вас есть вопросы по использованию операционной системы Windows 7, обращайтесь в местную службу технической поддержки компании Cepheid.

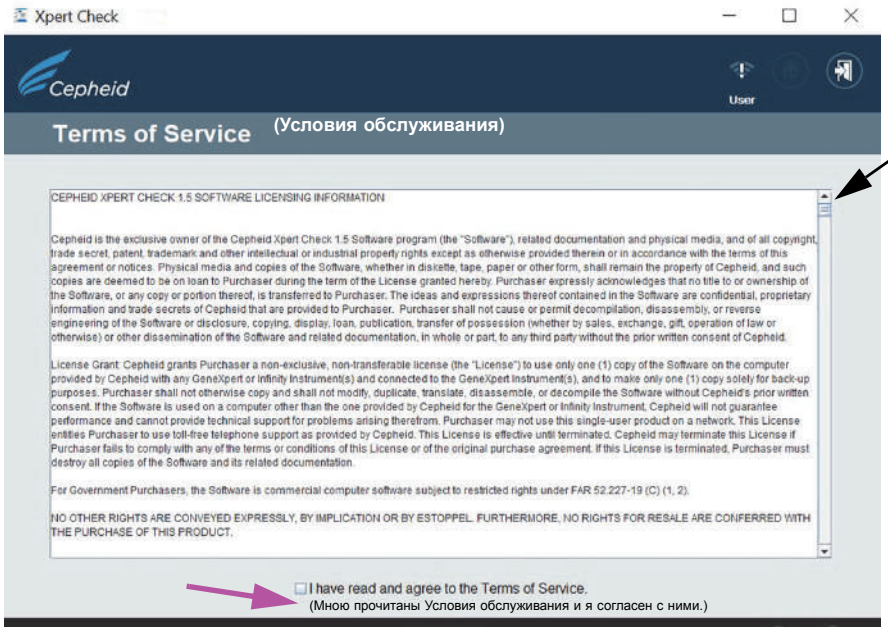


Рисунок 2-3. Экран «Условия обслуживания» (Terms of Service)

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

5. После того как вы согласитесь с условиями обслуживания, на дисплей будет выведен экран «Вход в систему» (Login). Войдите в систему, используя свои **ИМЯ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ (USER NAME)** и **ПАРОЛЬ (PASSWORD)** уровня администратора в системе GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress или Infinity (ранее присвоенными вам системным администратором). После ввода данных для входа в систему коснитесь направленной вперед стрелки в нижней части экрана или щелкните ее, чтобы перейти к экрану «Начальный» (Home) Xpert Check. См. Рисунок 2-4.

Примечание В системе GeneXpert Xpress прикосновение к любому поля для ввода имен пользователей, паролей, текста и других данных приведет к появлению виртуальной клавиатуры для ввода данных. Чтобы закрыть клавиатуру, коснитесь кнопки **X** в верхнем правом углу клавиатуры.

Примечание Это те же имя пользователя и пароль, которыми вы пользуетесь в программном обеспечении GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress или Xpertise.

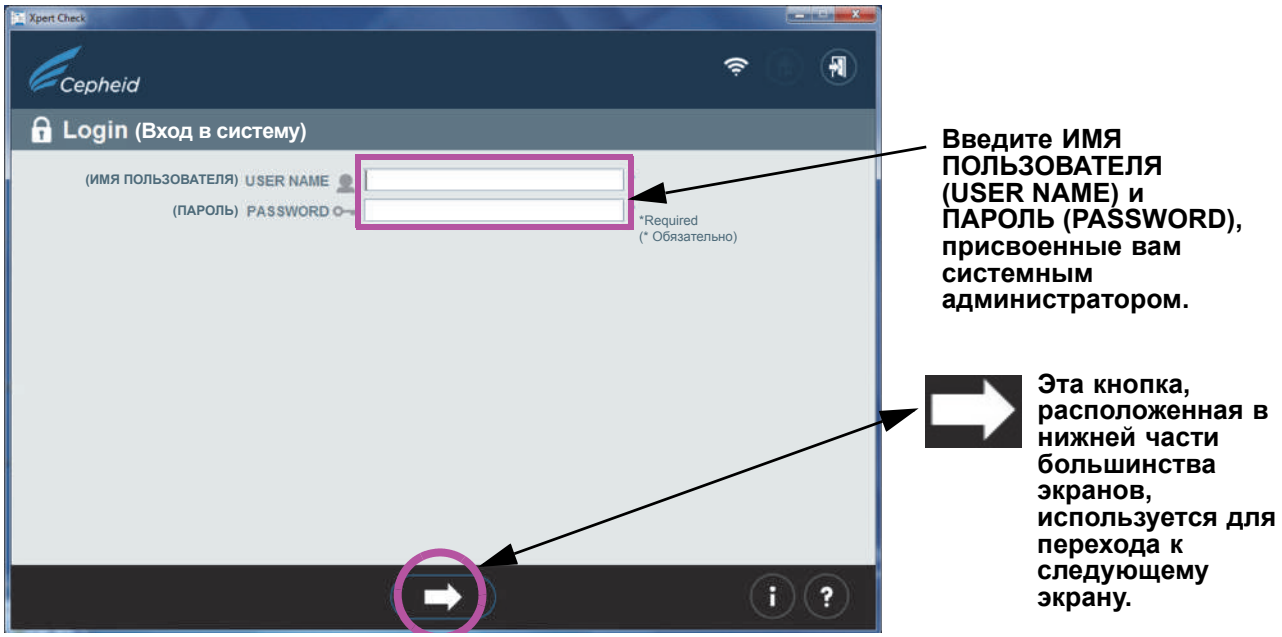


Рисунок 2-4. Экран «вход в систему» (Login) Xpert Check

В случае ошибки при входе в систему появится следующий экран. См. Рисунок 2-5.

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

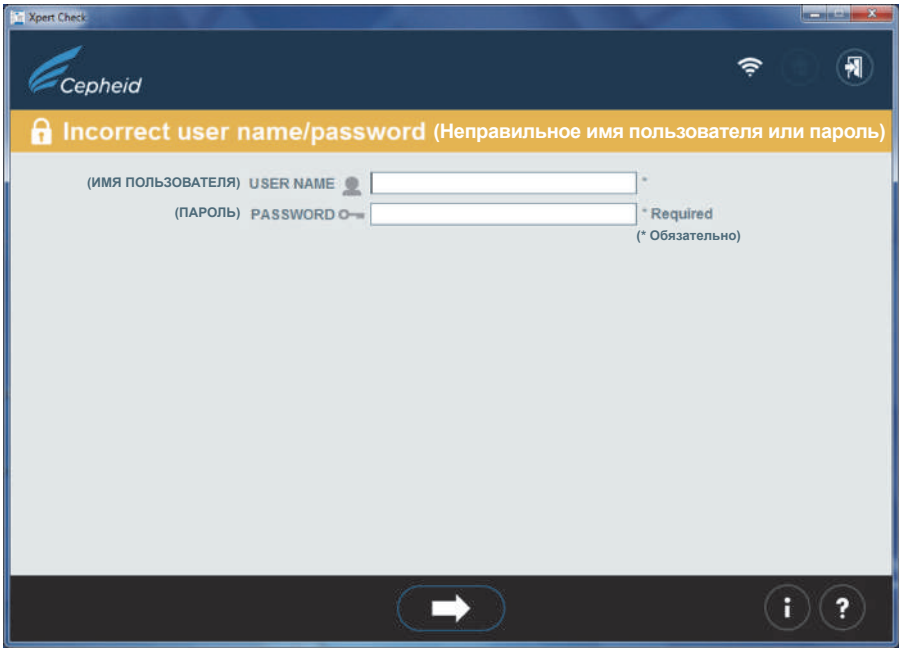


Рисунок 2-5. Экран ошибки при входе в систему

6. При появлении ошибки при входе в систему проверьте, правильно ли введены **ИМЯ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ (USER NAME)** и **ПАРОЛЬ (PASSWORD)**. При необходимости введите информацию снова и повторите попытку входа. После ввода данных для входа в систему коснитесь направленной вперед стрелки в нижней части экрана или щелкните ее, чтобы перейти к экрану «Начальный» (Home) Xpert Check.
7. Запаситесь достаточным количеством картриджей для количества тестируемых модулей.

Важно!

Не вскрывайте упаковки картриджей до готовности к сканированию штрих-кодов картриджей (в Действие 17).

Примечание

При определении количества картриджей, необходимых для теста, пользователь должен знать количество проверяемых модулей.

8. Коснитесь значка **Выполнить сбор данных Xpert Check (Collect Xpert Check Data)** или щелкните его на экране «Начальный» (Home) (см. Рисунок 2-6). Через несколько секунд появится первый экран Контактная информация (Contact Information) (Рисунок 2-7).

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

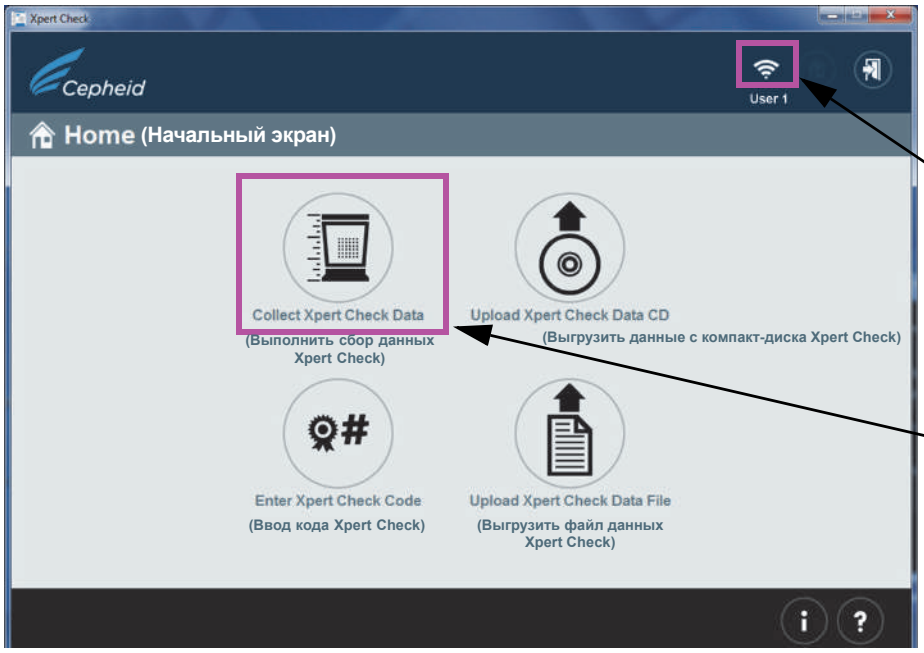


Рисунок 2-6. Экран «Начальный» (Home)

9. При появлении первого из двух экранов «Контактная информация» (Contact Information) (см. Рисунок 2-7 и Рисунок 2-8), заполните поля на этих двух экранах. Для перехода с одного экрана на другой пользуйтесь большими навигационными стрелками в нижней части экранов.

Примечание

GeneXpert Xpress: После прикосновения к полю появляется экранная клавиатура для ввода данных.

Обратите внимание на то, что поля, помеченные значком «*» (справа от области ввода), обязательны для заполнения.

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

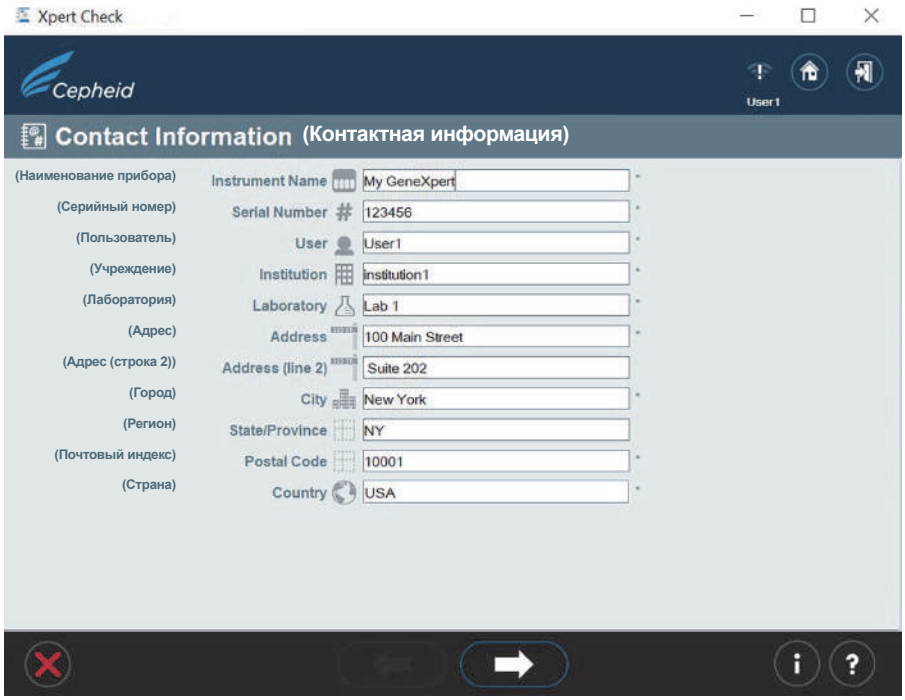
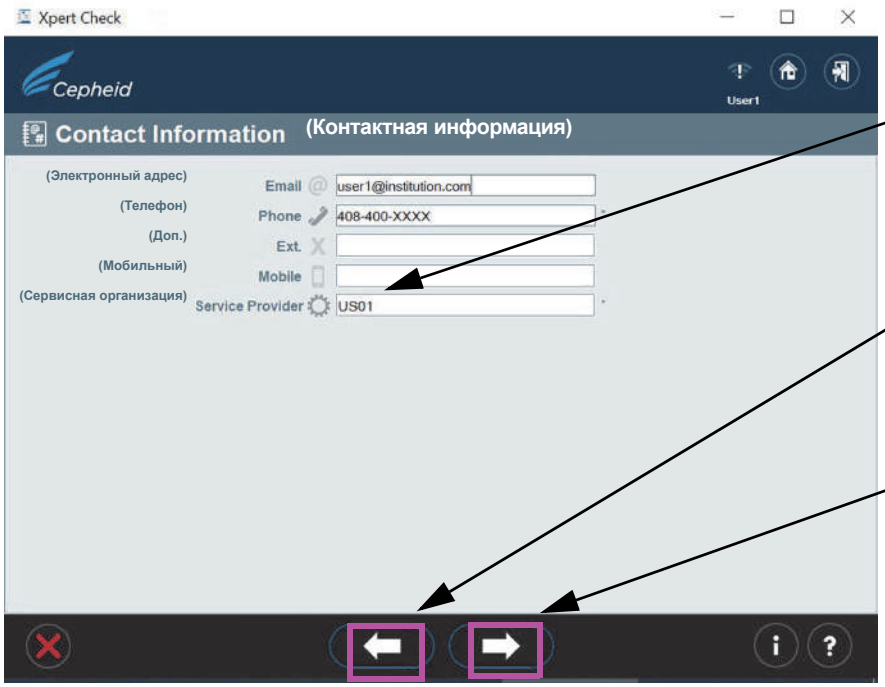


Рисунок 2-7. Экран «Контактной информации» (Contact Information) — стр. 1.



Введите идентификационный код вашей уполномоченной сервисной организации в это обязательное поле. Идентификационный код состоит из четырех символов, как описано в примечании ниже.

Щелкнув по этому значку, пользователь перейдет обратно к первому экрану «Контактная информация» (Contact Information)

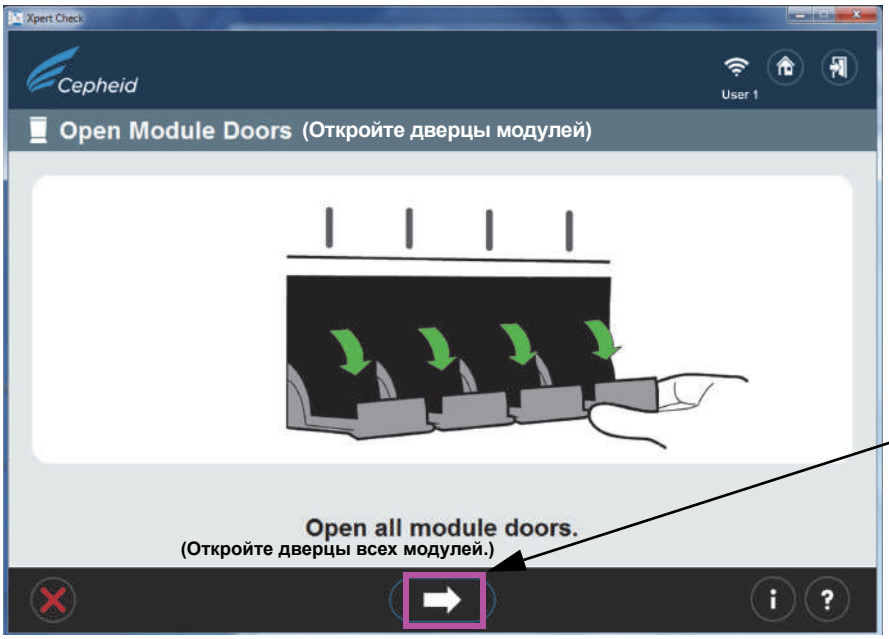
Щелкнув по этому значку, пользователь перейдет к экрану «Открыть дверцы модулей» (Open Module Doors)

Рисунок 2-8. Экран «Контактной информации» (Contact Information) — стр. 2.

Примечание Предоставляемый уполномоченной сервисной организацией идентификационный код, вводимый на экране контактной информации, состоит из четырех символов. (Примеры: US01, 1203 и т. д.)

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

10. После ввода всей необходимой информации коснитесь или щелкните кнопку в форме направленной вперед стрелки в нижней части 2 страницы экрана контактной информации. Появится экран «Открыть дверцы модулей» (Open Module Doors). См. Рисунок 2-9. Вручную откройте дверцы всех модулей, чтобы можно было загрузить картриджи.



Прикосновением к этому значку или щелчком по нему пользователь перейдет обратно к экрану «Подготовка модулей» (Module Preparation)

Рисунок 2-9. Экран «Открыть дверцы модулей» (Open Module Doors)

11. После открывания дверец всех модулей коснитесь кнопки с направленной вперед стрелкой в нижней части экрана или щелкните по ней. Может появиться экран Подготовка модулей (Module Preparation) с сообщением **Ожидайте завершения подготовки модулей (Wait while modules are being prepared)**. (См. Рисунок 2-10.)

Важно!

Обратите внимание, что экран «Подготовка модулей» (Module Preparation) выводит любое встроенное программное обеспечение, кроме 3.0.3. Этот экран означает, что программное обеспечение изменяет встроенное программное обеспечение модулей до высшей или низшей версии. Следующим вы увидите экран, показанный на Рисунок 2-11, это экран «Выбор модулей» (Select Modules).

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

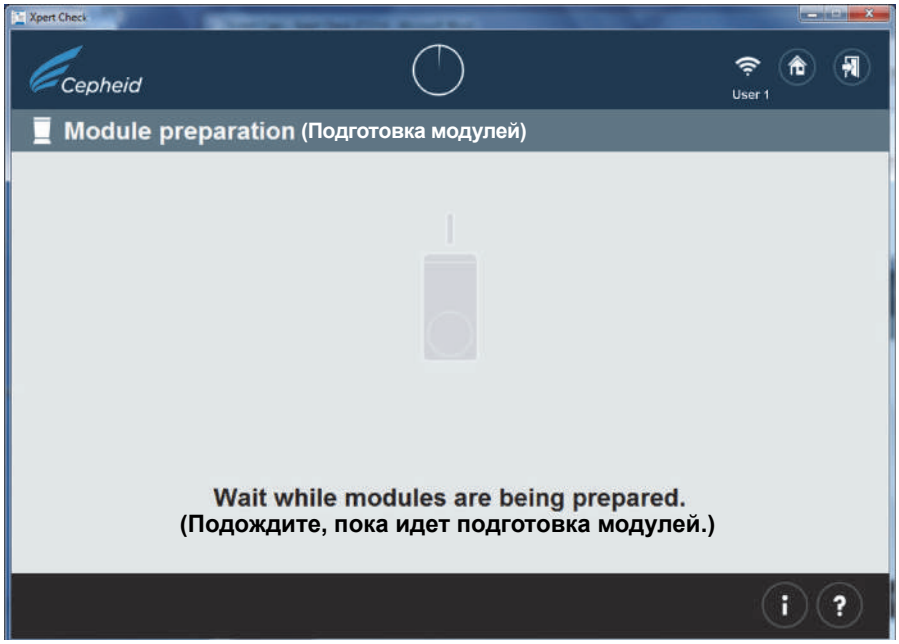


Рисунок 2-10. Экран «Подготовка модулей» (Module Preparation)

12. Следуйте инструкциям программного обеспечения, появляющимся на Рисунок 2-11. По умолчанию все обнаруженные модули будут отмечены как выбранные для проверки.

    На этом экране при необходимости можно прикосновением или щелчком выбрать значки отдельных модулей, которые следует исключить из проверки. После исключения значки модулей исчезнут с экрана.

Примечание

Для исключенных модулей (не выбранных для проверки) положение дверцы (открыта она или закрыта) не имеет значения.

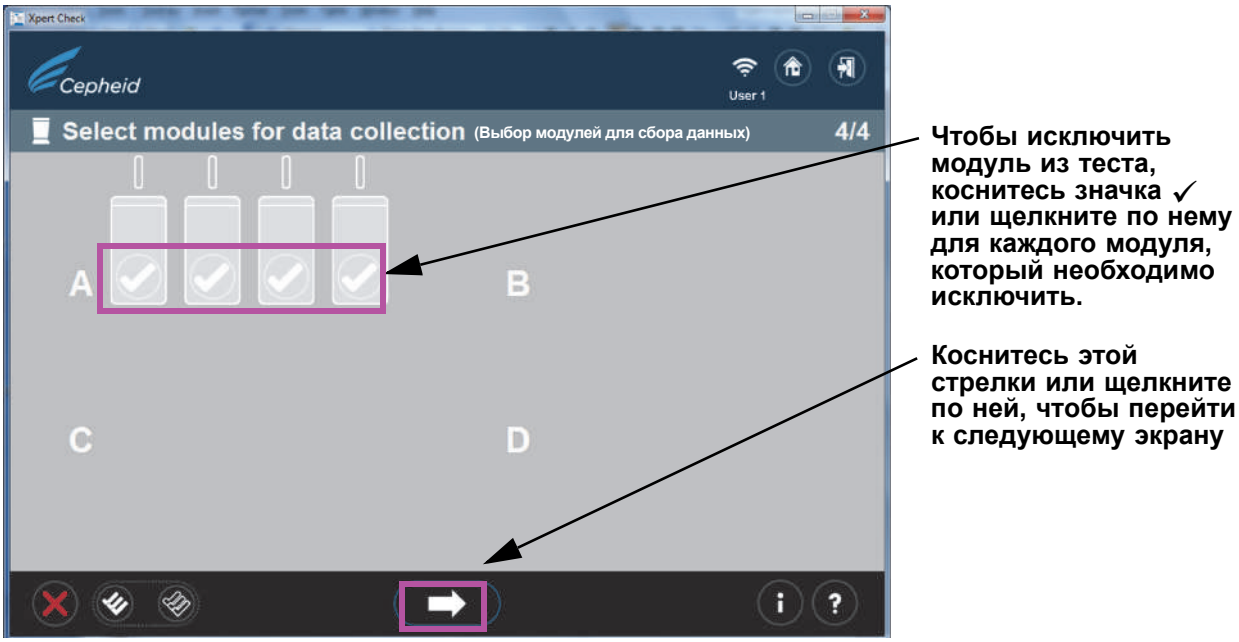


Рисунок 2-11. Экран «Выбор модулей для сбора данных» (Select modules for data collection)

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

Важно!

Только в случае систем GeneXpert-XVI и Infinity: При выборе модулей на экране обращайте внимание на то, для какого модуля начинает мигать световой индикатор системы после выбора панели модуля, чтобы обеспечить размещение картриджей в правильных модулях.

13. После подтверждения выбора модулей, как показано на Рисунок 2-11, коснитесь белой стрелки в нижней части экрана или щелкните по ней, чтобы начать сканирование картриджей. Если отображается неправильный выбор модулей, коснитесь красного значка **X** в левом нижнем углу экрана или щелкните по нему, чтобы вернуться к экрану «Выбор модулей» (Select Modules) и изменить выбор. См. Рисунок 2-12.

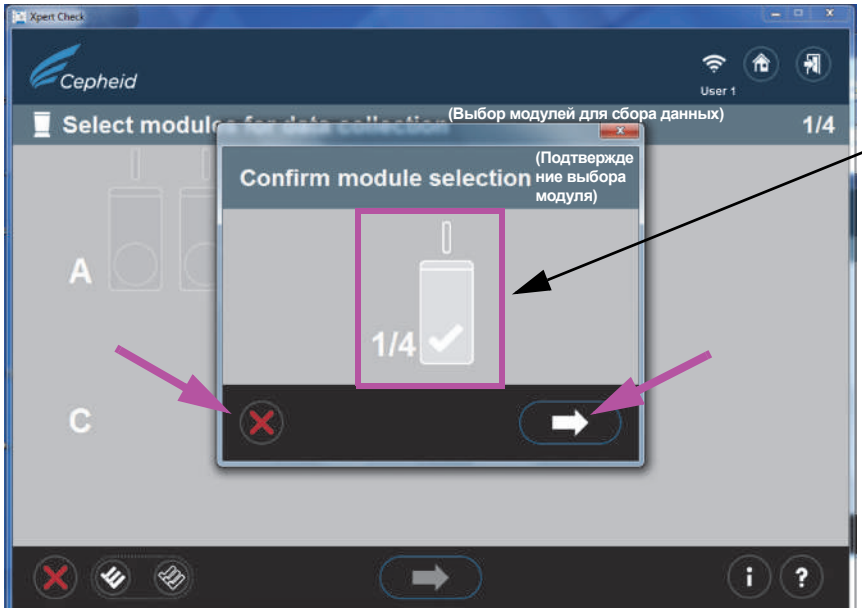


Рисунок 2-12. Экран «Подтвердить выбор модуля» (Confirm module selection)

14. В случае ошибки на предыдущем этапе, когда не был выбран ни один из модулей или все модули были исключены, появится один из следующих экранов (Рисунок 2-13). Следуйте экранной инструкции — выберите модуль, начните процедуру сначала, перейдя на экран «Начальный» (Home), либо выйдите из программного обеспечения.

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

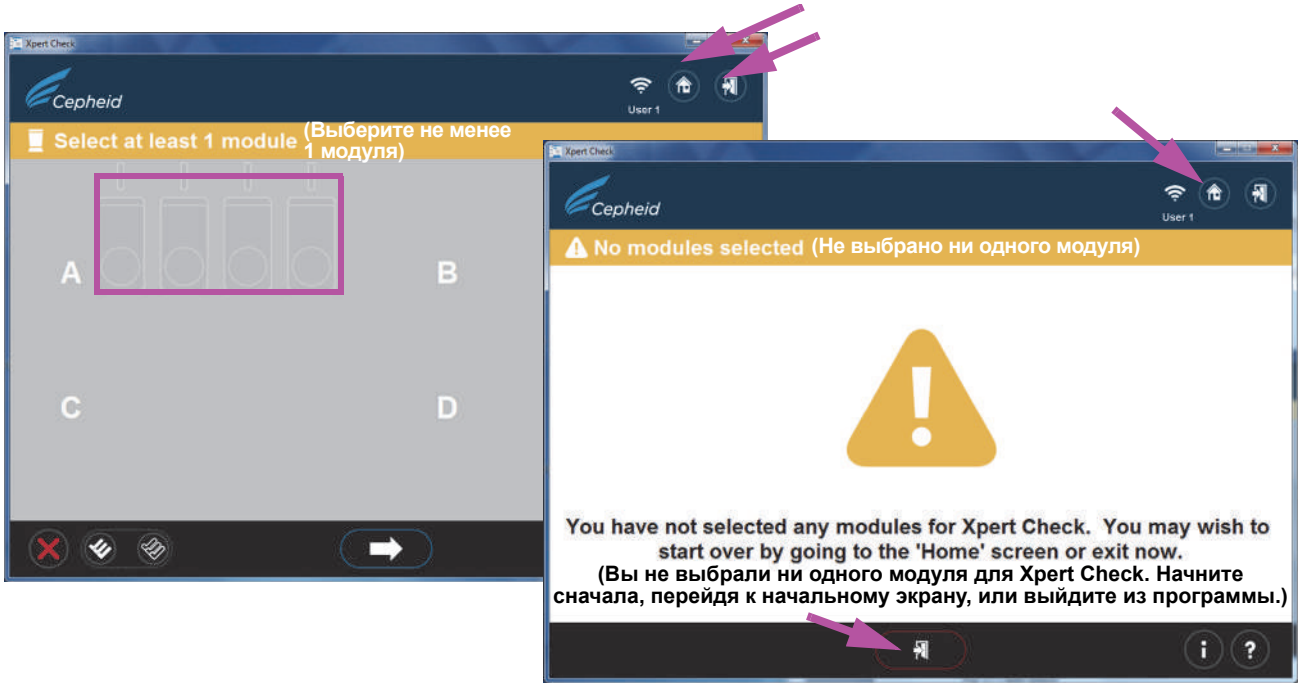


Рисунок 2-13. Пример экрана с сообщением об ошибке

15. После подтверждения выбора модулей вы перейдете к экрану «Scan cartridge» (Сканирование картриджей), на котором вам предложат просканировать штрих-код на картридже Xpert Check.

Примечание

Убедитесь, что у вас имеется достаточно картриджей, чтобы выполнить процедуру проверки необходимого количества модулей.

16. Извлеките входящий в состав тестового набора картридж для ранее выбранного модуля из упаковки, открывая каждый раз только один картридж.

Важно!

Прежде чем продолжать, дождитесь согревания картриджа до температуры окружающей среды. Не используйте для проведения этого теста картридж, только что извлеченный из холодильной камеры.

17. Выполните сканирование штрих-кода картриджа. Рисунок 2-14 показывает сканирование штрих-кода картриджа. После того, как картридж был просканирован, не заменяйте его другим.

Примечание

Если штрих-код невозможно просканировать, не используйте этот картридж и, при необходимости, обратитесь за заменой в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid. Если сканер штрих-кода поврежден, отсутствует или настроен неправильно, обратитесь за указаниями в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid.

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

Сканирование штрих-кода картриджа

Примечание: Чтобы избежать загрузки в модуль несоответствующего картриджа, не откладывайте просканированный картридж в сторону. Не прерываясь, просканируйте штрих-код картриджа, провентилируйте картридж и вставьте его в следующий доступный (подсвеченный) модуль.

Кнопка ПРОПУСКА Коснитесь этого значка или щелкните по нему, чтобы пропустить только что просканированный картридж.

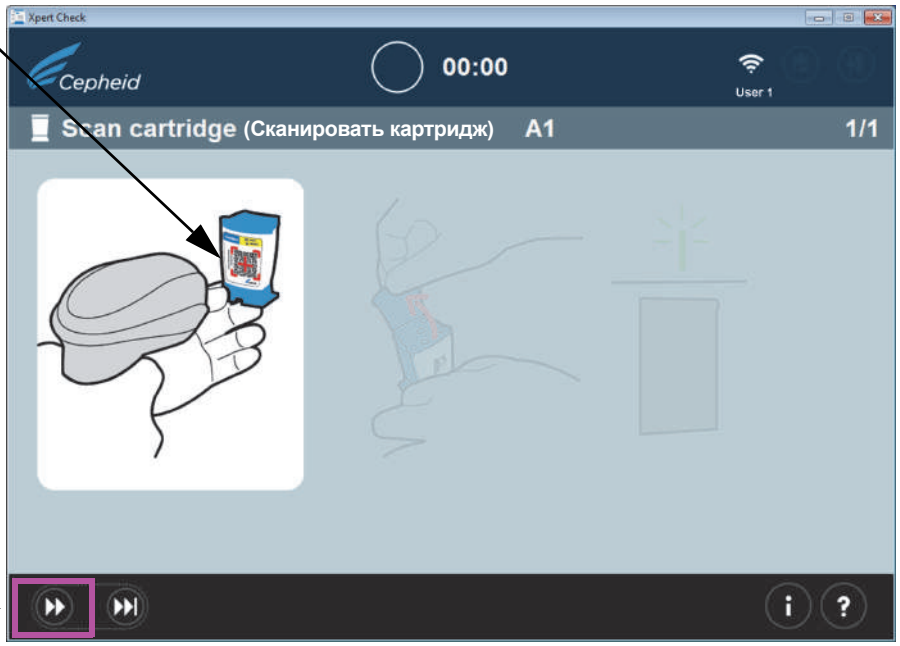


Рисунок 2-14. Экран сканирования штрих-кода картриджа

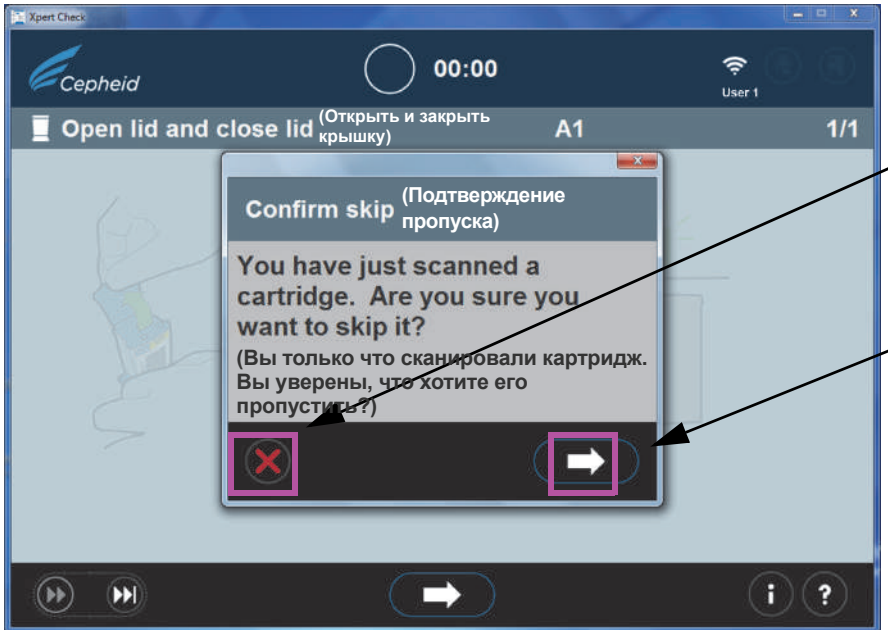
A. После сканирования штрих-кода каждого картриджа обязательно откройте его крышку (провентилируйте картридж), затем закройте ее снова на каждом картридже, как это указано в программном обеспечении согласно действиям Действие B — Действие E ниже.

Важно! **Не добавляйте в картридж пробу или реактив. Используйте ТОЛЬКО картриджи, включенные в набор Xpert Check.**

Примечание После сканирования штрих-кода картриджа загорится мигающий зеленый индикатор — на системе над дверцей модуля, в который необходимо загрузить этот картридж. (См. Рисунок 2-17.)

Примечание Если по какой-либо причине вам необходимо пропустить только что просканированный картридж, коснитесь или щелкните кнопку **ПРОПУСКА (SKIP)** в нижней части экрана. Появится всплывающее окно, показанное на Рисунок 2-15, с просьбой подтвердить пропуск картриджа. Чтобы ПРОПУСТИТЬ картридж, коснитесь направленной вперед стрелки в нижней части экрана подтверждения или щелкните по ней. Чтобы продолжить процедуру, не пропуская картридж, коснитесь значка **X** в левом нижнем углу экрана или щелкните по нему. Чтобы избежать пропуска модуля, рекомендуется просканировать картридж еще раз (или, при необходимости, просканировать новый картридж).

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

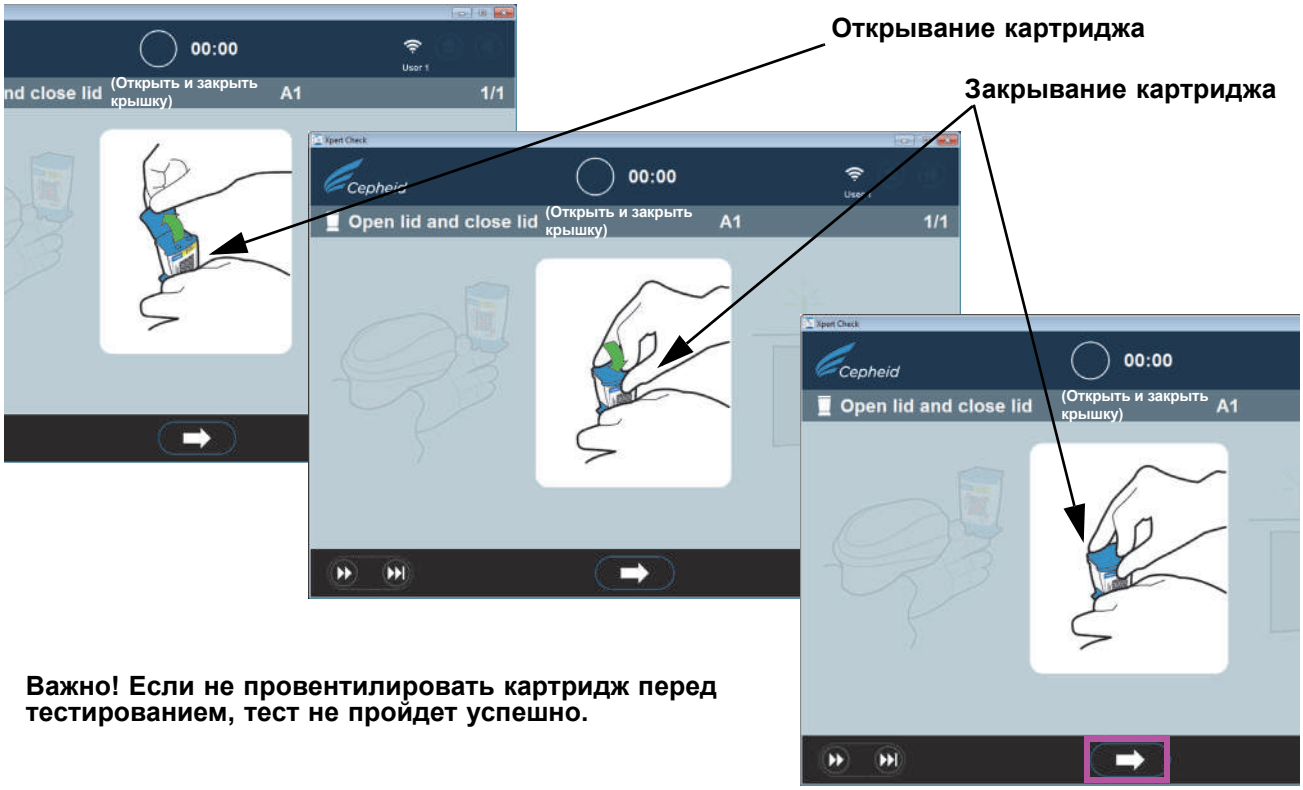


Коснитесь значка X или щелкните по нему, чтобы отменить поручение ПРОПУСТИТЬ картридж и перейти к его открыванию, вентилированию и загрузке в модуль.

Коснитесь стрелки или щелкните по ней, чтобы подтвердить пропуск только что сканированного картриджа.

Рисунок 2-15. Экран Подтверждения пропуска (Confirm skip)

B. Вентилировать картридж достаточно в течение 2 секунд (процесс показан на Рисунок 2-16). На этом экране показана анимация процесса открывания и закрывания крышки картриджа. После вентилирования коснитесь направленной вперед стрелки в нижней части экрана или щелкните по ней, чтобы продолжить процедуру.



Важно! Если не провентилировать картридж перед тестированием, тест не пройдет успешно.

Рисунок 2-16. Вентилирование картриджа путем открывания и закрывания крышки – анимационный экран

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

C. Закройте крышку картриджа и убедитесь в том, что дверца модуля открыта полностью для загрузки картриджа.

D. Загрузите картридж в модуль (так, чтобы реакционная пробирка (выступ) картриджа была направлена в противоположную от вас сторону), как показано на анимационных экранах программного обеспечения. См. Рисунок 2-17.

Примечание Обязательно загружайте просканированные картриджи последовательно в следующий доступный модуль. Таким образом вы избежите загрузки картриджей не в соответствующие модули и не оставите ни одного модуля пустым.

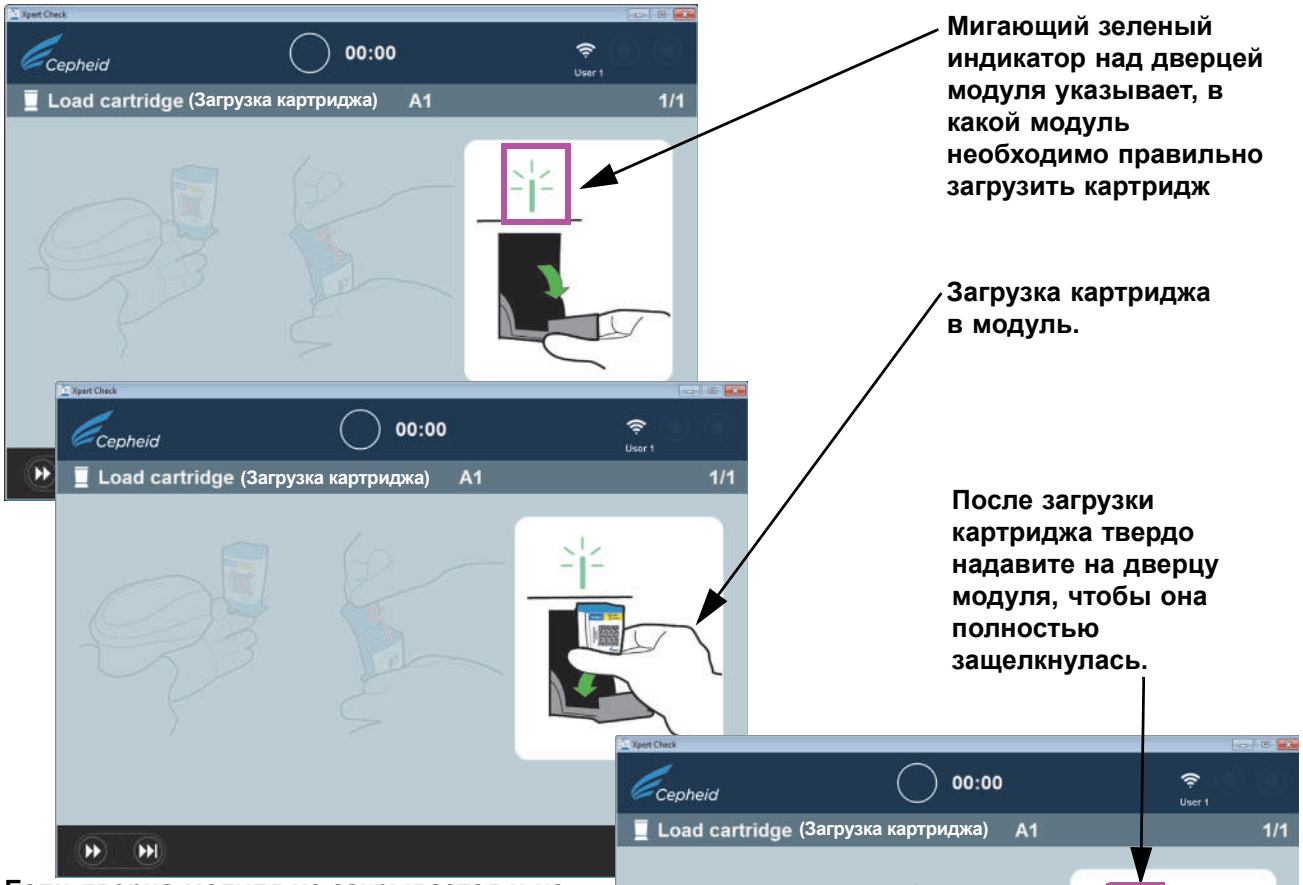


Рисунок 2-17. Загрузка картриджа в модуль

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

E. Если вы проверяете больше модулей, продолжите процедуру, просканировав следующий картридж. Загружайте каждый просканированный картридж в следующий выбранный открытый модуль, затем нажимайте на дверцу модуля так, чтобы она надежно закрылась и защелкнулась. **После закрывания и защелкивания дверцы каждого модуля процесс сбора данных этого модуля запускается автоматически.** Затем мигающий зеленый индикатор над модулем загорится непрерывно, сигнализируя о начале проверки.

Если дверца модуля после загрузки картриджа закрылась не полностью (не защелкнулась), на экране останется сообщение о необходимости загрузить картридж, и проверка не будет запущена.

Важно! **После нескольких неудачных попыток закрыть и защелкнуть дверцу модуля коснитесь кнопки пропуска в нижней части экрана или щелкните по ней, чтобы пропустить модуль с неисправной дверцей и продолжить процедуру. Сообщите об этом в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы отремонтировать модуль.**

18. После загрузки последнего тестируемого модуля проверка займет примерно 20 минут. После начала проверки появится экран «Идет сбор данных» (Data collection in progress), как показано на Рисунок 2-18.

Важно! **При необходимости повторное тестирование ранее протестированного модуля можно запустить, не ожидая завершения тестирования текущего модуля, как описано в действиях от 19b до 19d.**

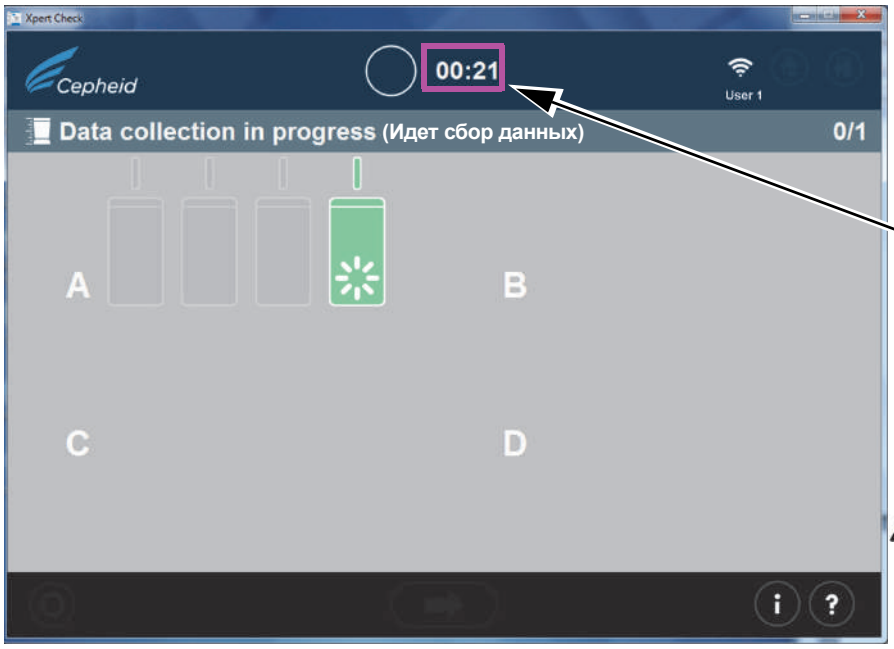


Рисунок 2-18. Экран сбора данных

Важно! **Если у вас нет подключения к сети Интернет, перейдите к разделу 2.2.1 для выполнения завершающих этапов процедуры. Если у вас есть подключение к сети Интернет, перейдите к действию 19.**

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

19. По завершении теста дверца модуля открывается и расположенный над дверцей модуля индикатор гаснет. Появляются экраны, подобные показанным на Рисунок 2-19 или Рисунок 2-20. Коснитесь направленной вправо стрелки или щелкните по ней, чтобы продолжить.

    A. На рисунке Рисунок 2-19 показан экран, соответствующий успешному завершению сбора данных Xpert Check.

       По завершении теста коснитесь расположенной в нижней части экрана и направленной вправо стрелки, или щелкните по ней, чтобы начать выгрузку результатов теста Xpert Check в Xpert Connectivity Center.

Важно! **При выгрузке результатов теста, особенно когда речь идет о нескольких файлах, проверяйте правильность выбранной целевой папки.**

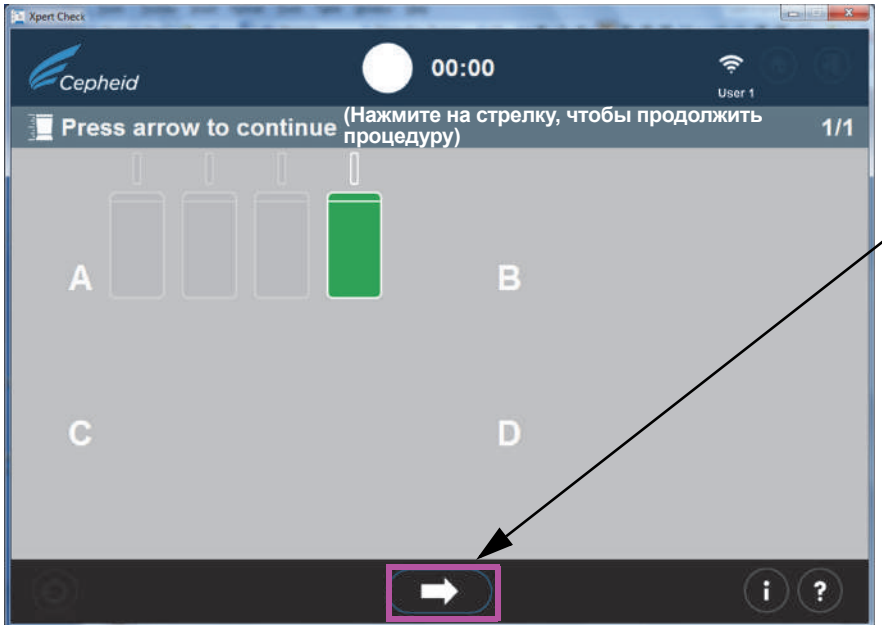


Рисунок 2-19. Экран завершения теста — успешное завершение

B. Если тест не был завершен успешно, появится показанный на Рисунок 2-20 экран, на котором отображается состояние модуля. Тест необходимо повторить. **Коснитесь значка повторения** в левом нижнем углу экрана или щелкните по нему.

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

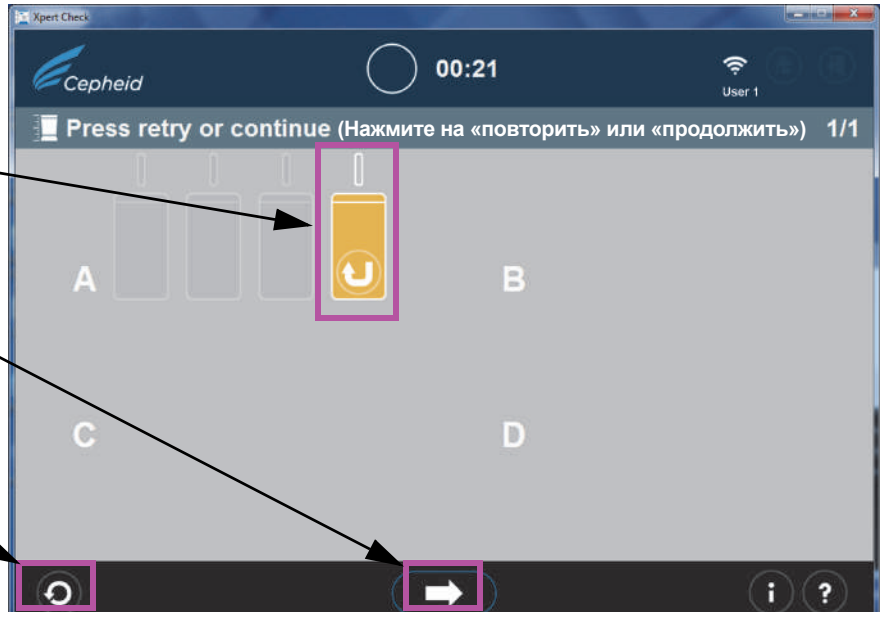


Рисунок 2-20. Экран завершения теста — пример неуспешного завершения проверки модуля

C. Если пользователь нажмет на стрелку **продолжения** в нижней части экрана, когда отображается сообщение о неуспешном тестировании модуля (как показано на Рисунок 2-20), появится экран «Подтверждение продолжения» (Confirm continue). См. Рисунок 2-21.

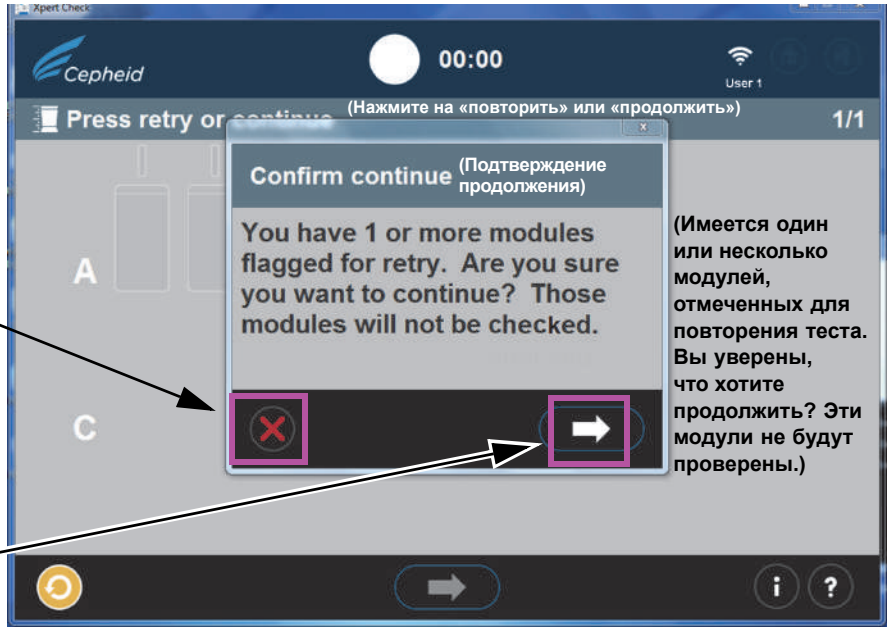


Рисунок 2-21. Перекрывающее окно «Подтверждение продолжения» (Confirm continue)

Вы можете продолжить прикосновением к направленной вправо стрелке в перекрывающем окне «Подтверждение продолжения» (Confirm continue) или щелчком по ней. После выбора этого варианта отмеченный модуль не будет протестирован повторно и начнется выгрузка данных проверки, как описано в Действие 20.

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

Также можно вернуться к экрану «Нажмите на «повторить» или «продолжить»» (Press retry or continue) щелчком на красный значок **X** в левом нижнем углу экрана «Подтверждение продолжения» (Confirm continue). Это позволит выполнить повторное тестирование отмеченного модуля. Процедура повторного тестирования описана в Действие D ниже.

D. Если появляется значок повторения (показанный выше на Рисунок 2-21 в нижней части экрана), коснитесь значка повторения или щелкните по нему, и вы вернетесь к экрану Сканирование картриджа (Scan Cartridge) (Рисунок 2-14), чтобы выполнить повторное тестирование одного или нескольких отмеченных модулей.

   Обратите внимание на то, что повторное тестирование может быть одного из двух типов:

   1) Повторное тестирование с использованием того же самого картриджа: Например, может появиться сообщение, предлагающее провентилировать картридж, вновь просканировать его и установить обратно в модуль.

   2) Повторное тестирование с использованием нового картриджа: Если картридж имеет дефект или же был использован ранее, вам предложат заменить его, просканировав штрих-код нового картриджа, провентилировав его и установив его в модуль.

Примечание При проведении повторного тестирования пользователь может быть вынужден пропустить модуль, если закончатся картриджи Xpert Check. Для получения дополнительных картриджей Xpert Check обратитесь в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid. Вновь повторите проверку Xpert Check пропущенных модулей.

Примечание После завершения процесса сбора данных Xpert Check модули, требующие обслуживания, будут отмечены оранжевым значком модуля (см. Рисунок 2-20). Обратитесь в местную уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid для получения помощи в обслуживании или замене модулей.

20. После успешного завершения теста и сбора данных Xpert Check коснитесь направленной вперед стрелки или щелкните по ней, чтобы перейти к экрану, показанному на Рисунок 2-22, если у вас имеется действующее подключение к сети Интернет. Однако если вы не были подключены к сети Интернет или подключение было потеряно в любое время выполнения теста Xpert Check, вместо указанного выше экрана может появиться экран с сообщением об ошибке загрузки кода Xpert Check или экран с сообщением об ошибке «Выгрузка не завершена» (Upload Incomplete) (Рисунок 2-23), инструктирующий о необходимости записи данных Xpert Check на компакт-диск и отправки в уполномоченную сервисную организацию или местный офис службы технической поддержки компании Cepheid. В этом случае перейдите к инструкции, начинающейся в Действие 4 (см. Раздел 2.3.1) настоящей процедуры, чтобы продолжить ее в качестве пользователя, не имеющего подключения к сети Интернет.

Примечание Если подключение к сети Интернет функционирует, работа системы продолжится в штатном порядке (с Действие 21) и начнется загрузка кода Xpert Check, как показано на Рисунок 2-24.

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

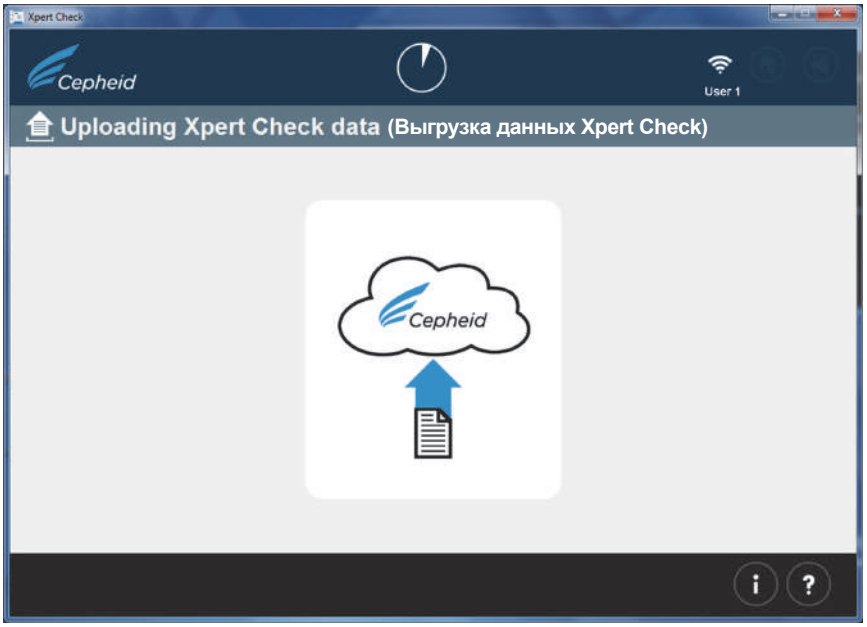


Рисунок 2-22. Экран «Выгрузка данных Xpert Check» (Uploading Xpert Check Data)

Коснитесь этого значка или щелкните по нему, чтобы перейти к экрану «Запись данных Xpert Check на компакт-диск» (Write Xpert Check Data to CD). См. Рисунок 2-31.

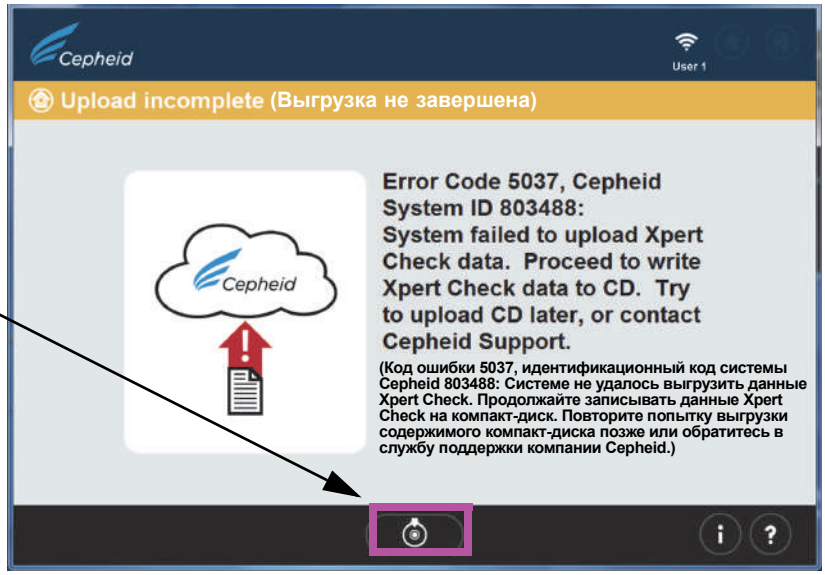


Рисунок 2-23. Экран с сообщением об ошибке «Выгрузка не завершена» (Upload Incomplete)

21. По завершении передачи данных Xpert Check будет выполнена проверка данных в целях обеспечения качества. При удовлетворительном результате проверки будет автоматически загружен код Xpert Check. См. Рисунок 2-24.

    Если результаты теста неприемлемы, необходимо обслуживание или замена проблемного(-ых) модуля (модулей). Такие модули будут отмечены оранжевым значком. Обратитесь за помощью в местную уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid.

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

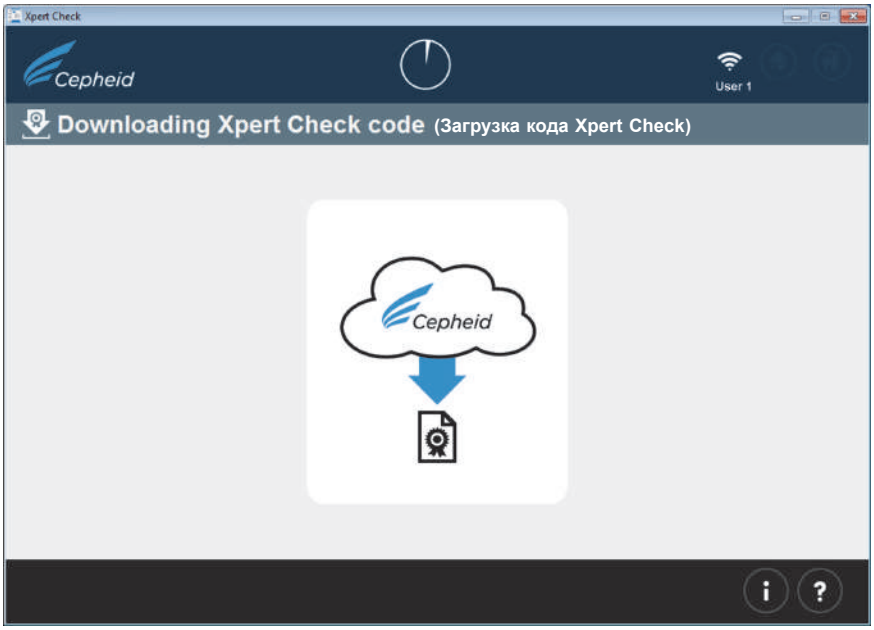
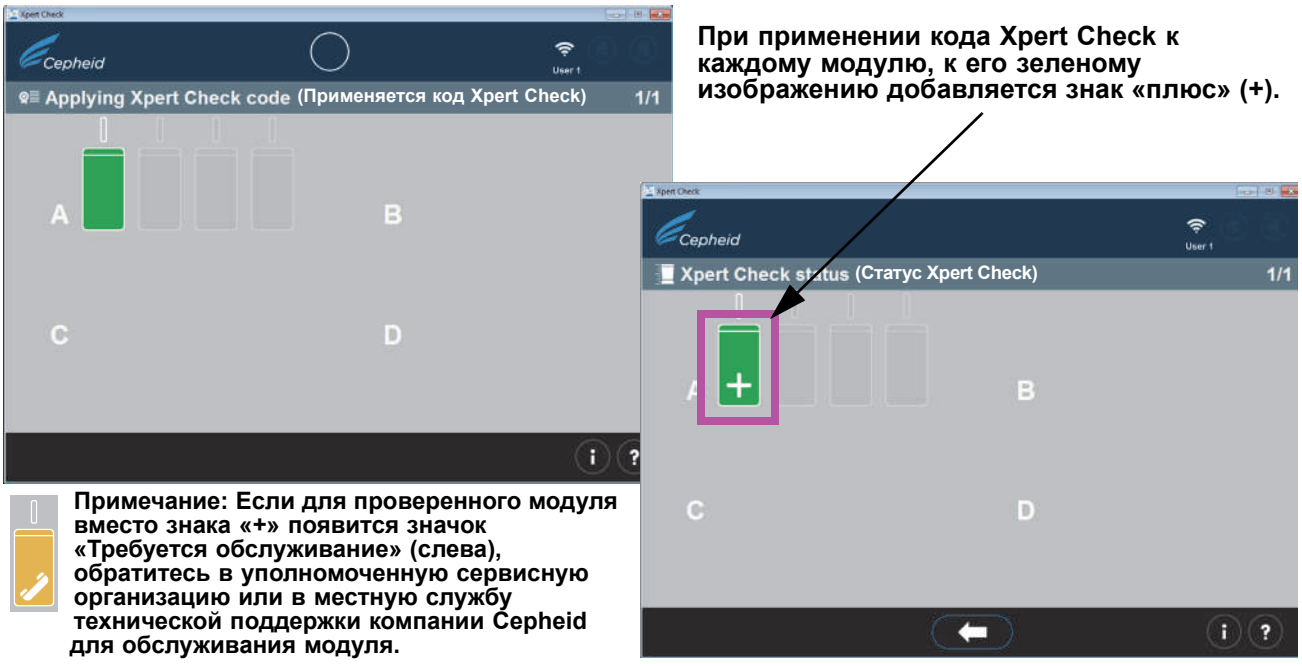


Рисунок 2-24. Экран «Загрузка кода Xpert Check» (Downloading Xpert Check Code)

22. После загрузки результатов теста Xpert Check код Xpert Check будет применен к каждому успешно протестированному модулю, и эти модули будут помечены знаком **+**. См. Рисунок 2-25. На рисунке показано, что идет проверка одного модуля.



Примечание: Если для проверенного модуля вместо знака «+» появится значок «Требуется обслуживание» (слева), обратитесь в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid для обслуживания модуля.

Рисунок 2-25. Экран «Применяется код Xpert Check» (Applying Xpert Check Code)

Примечание

На экране, показанном на Рисунок 2-25, некоторые модули могут быть отмечены значком «Требуется обслуживание» или окрашены серым цветом, если они были пропущены.

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

23. После применения всех кодов Xpert Check к успешно протестированным модулям (эти модули обозначены зеленым цветом со значком «плюс») появляется экран «Процесс Xpert Check завершен» (Xpert Check complete). См. Рисунок 2-26. На этом экране показано местонахождение отчета данных Xpert Check, который при необходимости можно просмотреть.

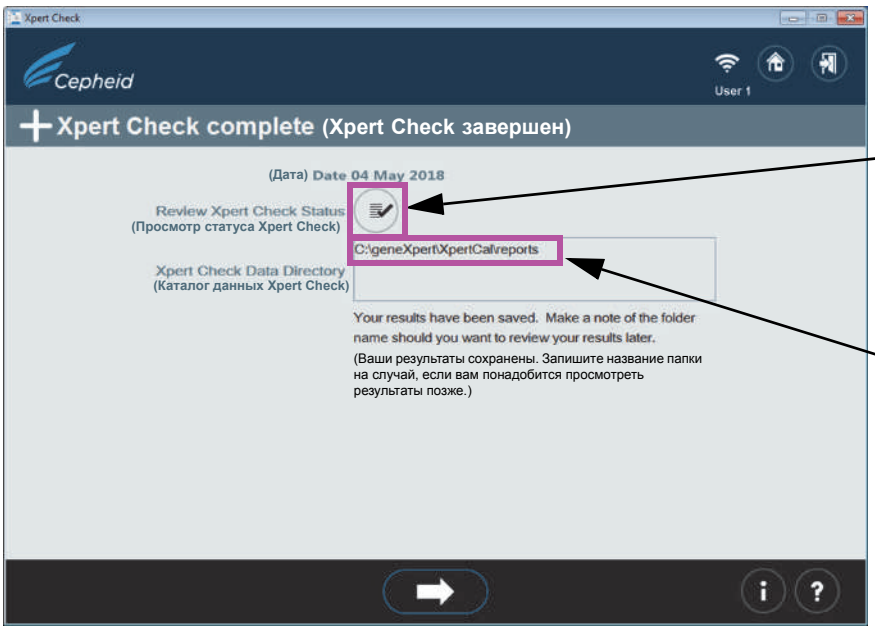


Рисунок 2-26. Экран «Процесс Xpert Check завершен» (Xpert Check Complete)

24. Извлеките и удалите в отходы все картриджи Xpert Check. Не храните неполные наборы (все неиспользованные картриджи необходимо удалить в отходы). По завершении щелкните по значку **Выйти** в нижней части экрана, чтобы выйти из программы. См. Рисунок 2-27.

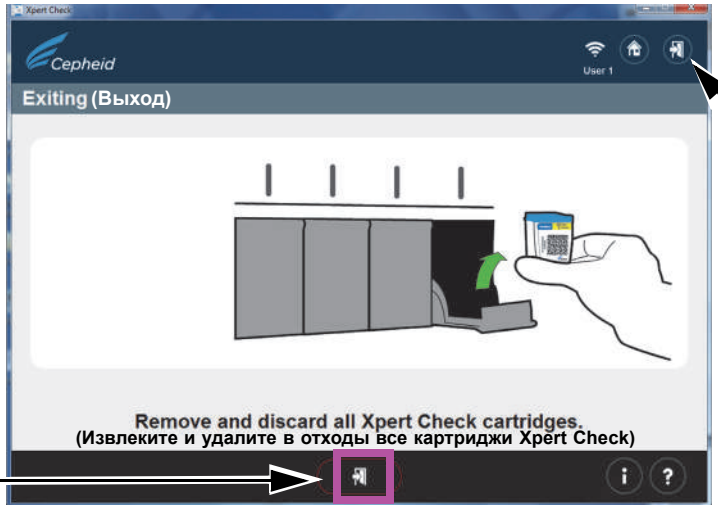


Рисунок 2-27. Выход из программы

25. Экран, показанный на Рисунок 2-28, появляется только после прикосновения к стрелке выхода в правом верхнем углу экрана или щелчка по ней.

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

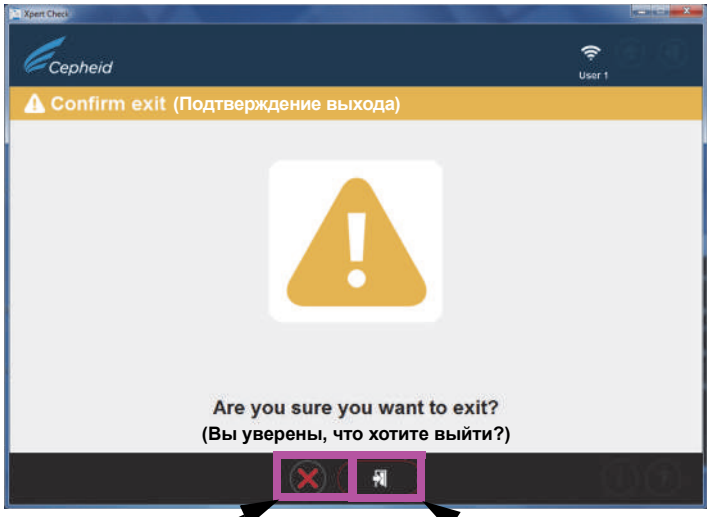


Рисунок 2-28. Экран «Подтверждение выхода» (Confirm Exit)

На этом тест Xpert Check для пользователя, подключенного к сети Интернет, завершается.

Примечание По вопросам относительно модулей, требующих обслуживания, обращайтесь в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid.

Примечание Для просмотра результатов теста Xpert Check см. Действие 23 и Рисунок 2-26, где показан путь к файлу и местонахождение результатов Xpert Check и сводного отчета Xpert Check.

2.3.1 Завершение теста Xpert Check для пользователей, не подключенных к сети Интернет.

Пользователи, не подключенные к сети Интернет, перед началом этого раздела должны выполнить действия с Действие 1 до Действие 19 в Раздел 2.3, чтобы собрать данные.

1. Этот раздел начинается с экрана «Идет сбор данных» (Data collection in progress), аналогичного показанному в Действие 18 раздела 2.3 (экран на Рисунок 2-18) для пользователей, подключенных к сети Интернет.

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

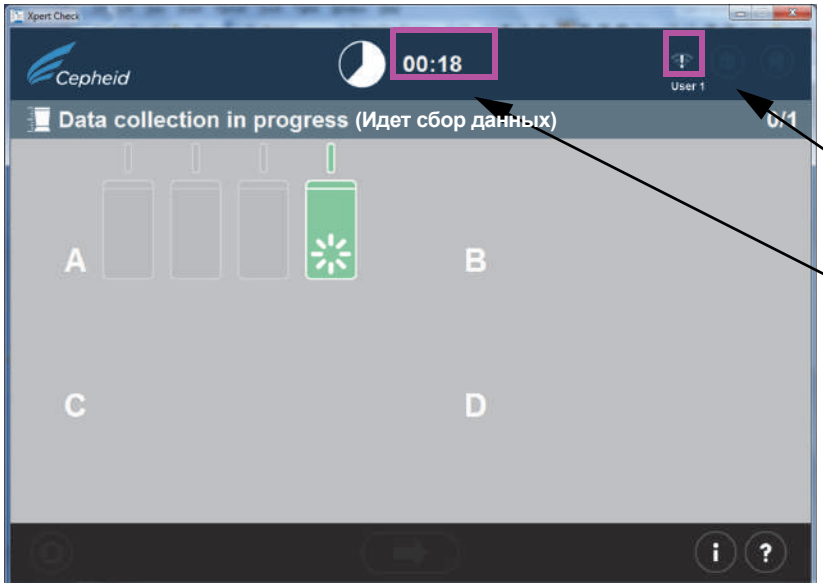


Рисунок 2-29. Экран «Идет сбор данных» (Data collection in progress)

2. По завершении теста дверца модуля открывается и расположенный над модулем индикатор гаснет. Появится экран, подобный показанному на Рисунок 2-30. Чтобы перейти к следующему экрану, коснитесь направленной вправо стрелки в нижней части экрана или щелкните по ней.

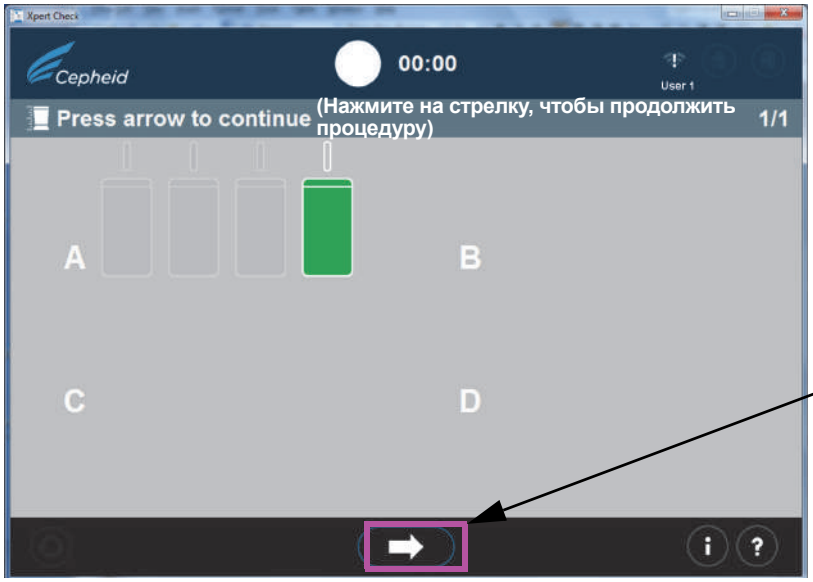


Рисунок 2-30. Экран завершения теста — успешное завершение

3. После появления экрана «Запись данных Xpert Check на компакт-диск» (Write Xpert Check data to CD) (Рисунок 2-31) вам будет предложено нажать на кнопку **извлечения**, чтобы извлечь компакт-диск программного обеспечения Xpert Check и вставить пустой компакт-диск для записи данных.

Примечание

На следующем этапе осторожно вставьте пустой компакт-диск в дисковод DVD. Перед тем как закрыть дверцу дисковода, убедитесь, что диск полностью установлен на поддон.

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

Важно!

Если вы выполняли этот тест в качестве пользователя, подключенного к сети Интернет, а затем потеряли связь с сетью Интернет и появился экран с сообщением об ошибке (Рисунок 2-23), продолжите процедуру, начиная со следующего действия Действие 4 до действия Действие 12.

Примечание

На следующем этапе сделайте паузу 10 секунд после введения компакт-диска и отменяйте любые самостоятельно раскрывающиеся окна мастера, а затем коснитесь или щелкните направленную вперед стрелку, чтобы продолжить. Если вы закрыли окно мастера или выждали достаточное время, чтобы убедиться, что окно мастера самостоятельно не раскрывается, коснитесь направленной вперед стрелки или щелкните по ней, чтобы продолжить. Это приведет к запуску открываемых программой Xpert Check экранов Windows для записи на компакт-диск.

4. Вставьте незаполненный диск в DVD-дисковод компьютера и полностью закройте лоток дисковода, чтобы обеспечить распознавание диска.

   Сделайте паузу, чтобы позволить запуск любой возможной программы мастера компакт-диска. Если программы мастера запускаются, закрывайте их касанием или щелчком кнопки со стрелкой, направленной вперед, чтобы продолжить.

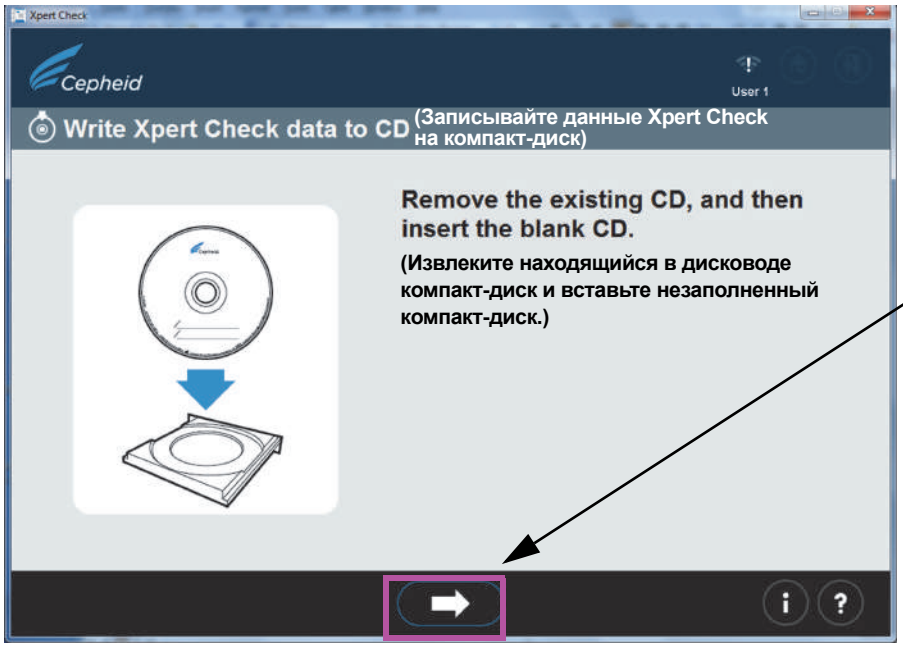


Рисунок 2-31. Экран «Запись данных Xpert Check на компакт-диск» (Write Xpert Check data to CD) — действие 1

5. После ввода незаполненного компакт-диска экран на короткое время изменится, сигнализируя о распознавании компакт-диска. См. Рисунок 2-32. Этот экран будет отображаться до завершения процесса записи диска.

Примечание

Пользователю не нужно определять, где находится записываемый файл, поскольку этот процесс автоматизирован.

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

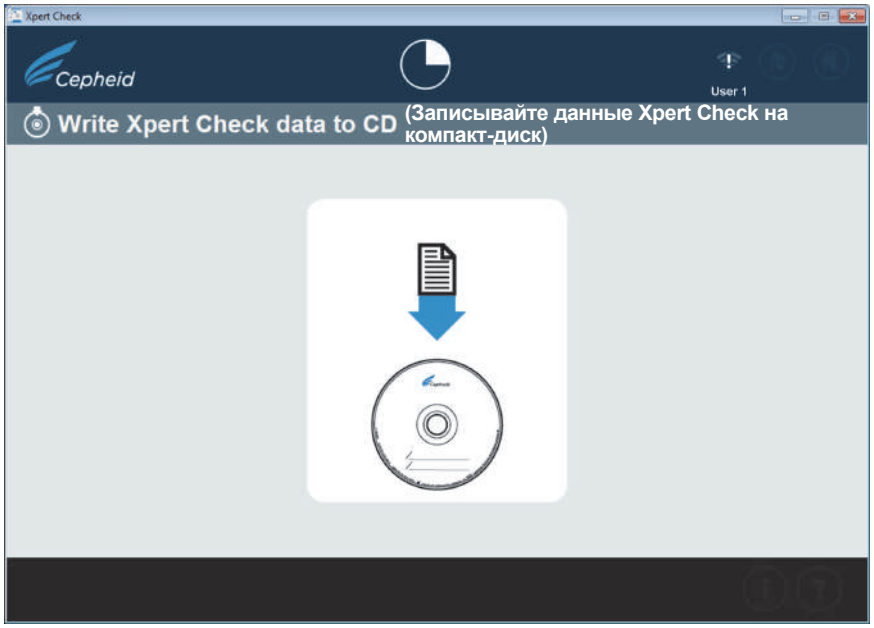


Рисунок 2-32. Экран «Запись данных Xpert Check на компакт-диск» (Write Xpert Check data to CD) — действие 2

6. Поверх экрана, показанного выше на Рисунок 2-34, появится «Мастер записи на диск» (CD Writing Wizard) или экран «Запись на диск» (Burn to Disc) (Рисунок 2-32).

   Следующие экраны, показанные на Рисунок 2-33 — Рисунок 2-37, поэтапно описывают процесс записи на диск.

   - Пользователи Windows® 7: Следуйте экранам, приведенным на верхней части рисунка.
   - Пользователи Windows® 10: Следуйте экранам, приведенным на рисунках внизу.

   A. На первом экране, после успешного распознавания незаполненного диска, содержится просьба указать название записываемого диска. НЕ выполняйте просто касание или щелчок по кнопке **Далее (Next)**, чтобы продолжить процесс записи с указанным названием по умолчанию, выведенным на экран. Вместо этого напечатайте в соответствующем поле название вашего учреждения, например «Больница АБВ», а затем коснитесь или щелкните кнопку **Далее (Next)**. См. Рисунок 2-33.

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

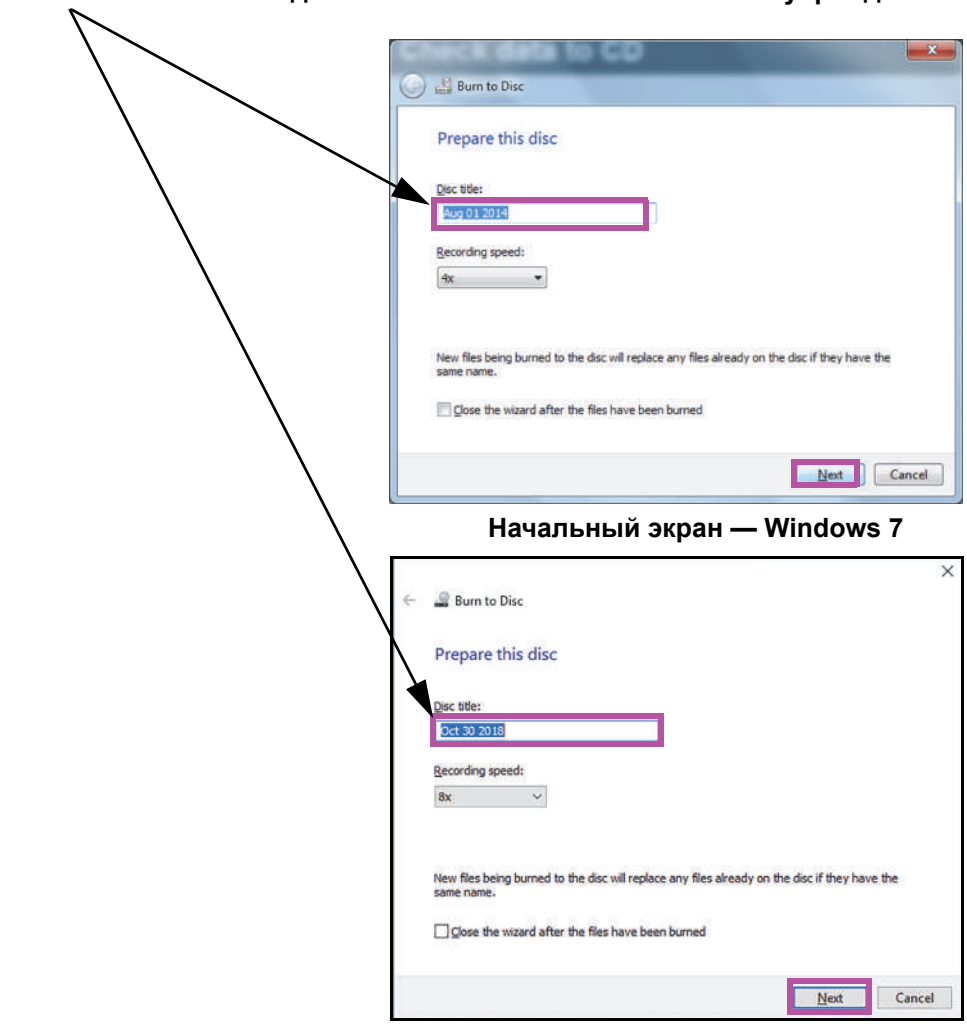


Рисунок 2-33. Программа записи диска — начальный экран

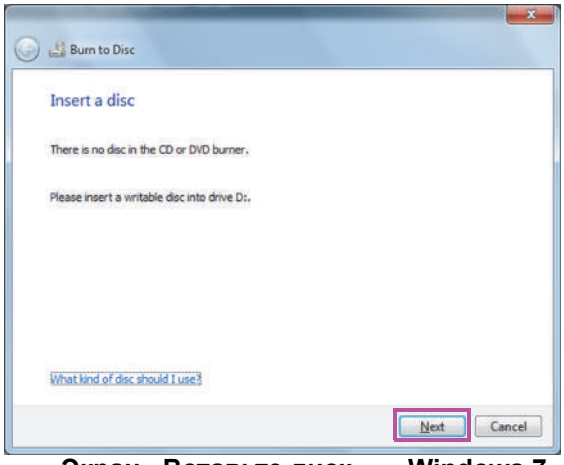
B. Если диск не был распознан, вместо экрана, показанного наРисунок 2-34, может появиться экран, приведенный на Рисунок 2-35, предлагающий вставить доступный для записи диск, чтобы продолжить процесс. Под «доступными для записи дисками» в данном случае понимаются диски, на которые вы можете записать файлы для хранения. Доступные для записи диски можно записать только один раз, что означает, что после копирования файлов на диск они останутся там постоянно.

   Диск, на котором уже имеются данные, не считается доступным для записи диском, и в случае его применения появится экран с сообщением об ошибке, как показано на Рисунок 2-39.

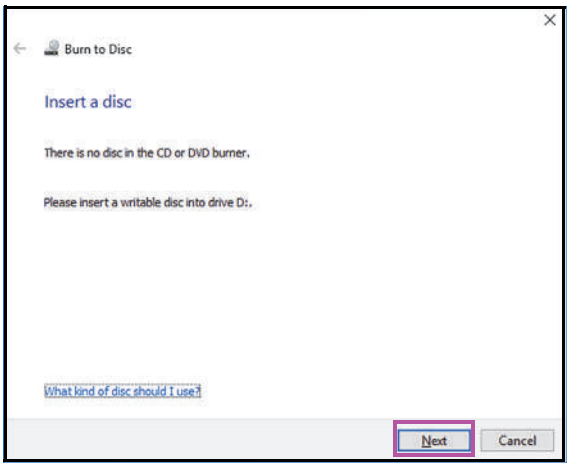
Примечание

Если вам не удается успешно выполнить какое-либо действие в процессе записи на диск, вы можете обратиться за помощью в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid. Теперь вы можете безопасно выйти из программы Xpert Check, поскольку файлы Xpert Check сохранены на жестком диске, и вы не потеряете данные.

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



Экран «Вставьте диск» — Windows 7



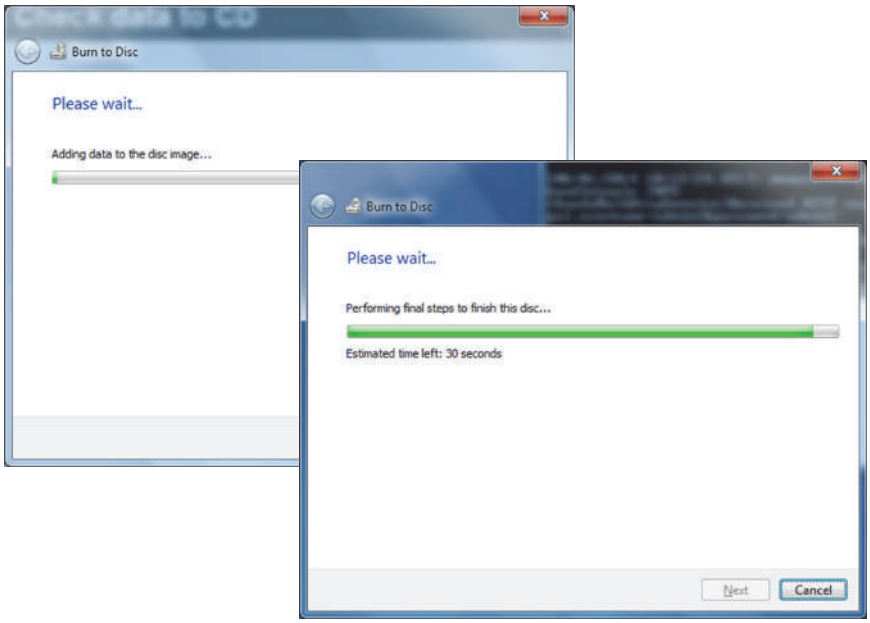
Экран «Вставьте диск» — Windows 10

Рисунок 2-34. Программа записи диска — экран «Вставьте доступный для записи диск, чтобы продолжить процесс» (Insert Writable Disk to Continue) — пример

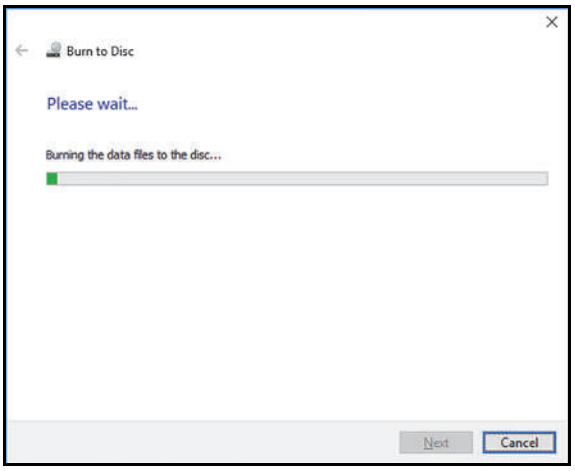
C. После успешного распознавания компакт-диска и присвоения ему имени коснитесь кнопки **Далее (Next)** или щелкните по ней, чтобы продолжить процесс. Процесс записи будет запущен автоматически.

D. В ходе процесса записи на экране появится индикатор выполнения. См. Рисунок 2-35.

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



Экран выполнения записи файла — Windows 7

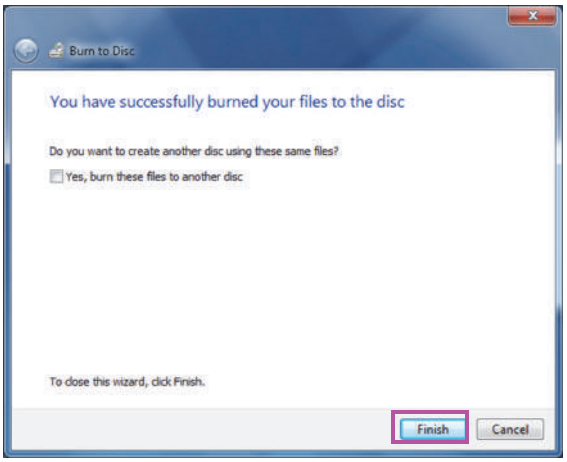


Экран выполнения записи файла — Windows 10

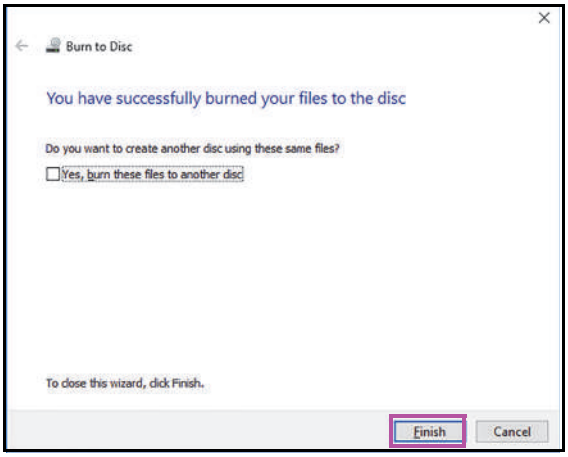
Рисунок 2-35. Экран выполнения записи диска

E. По завершении записи диска появится экран, показанный на Рисунок 2-36. Коснитесь кнопки **Завершить (Finish)** или щелкните по ней, чтобы выйти из программы записи компакт-диска.

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



Завершающий экран — Windows 7



Завершающий экран — Windows 10

Рисунок 2-36. Завершающий экран записи диска

F. После успешной записи компакт-диска в системе Windows 7 вы можете увидеть экран, приведенный на Рисунок 2-37. Прежде чем продолжить, коснитесь кнопки **OK** или щелкните по ней столько раз, сколько это необходимо для того, чтобы этот экран исчез.

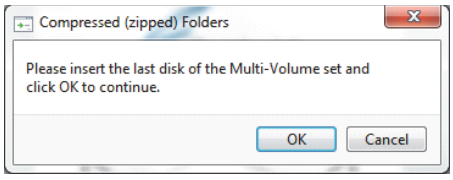
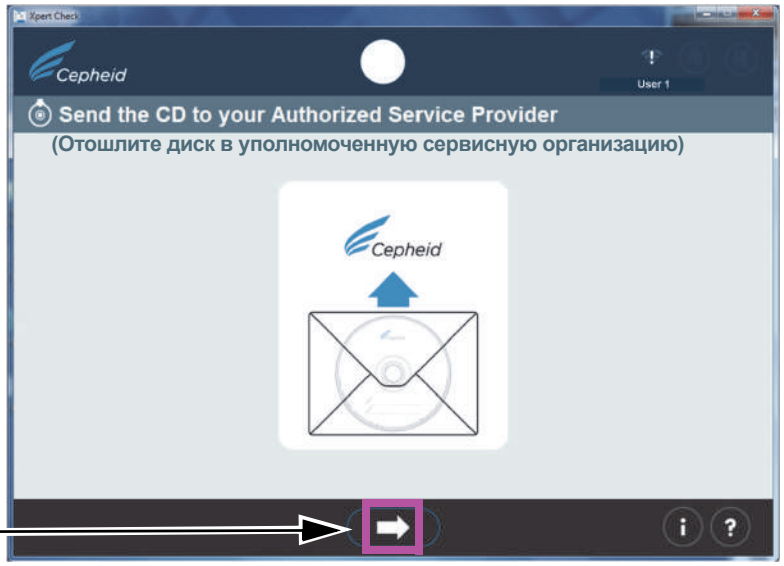


Рисунок 2-37. Завершающий экран после записи на диск в системе Windows 7

7. После касания или щелчка кнопки **Завершить (Finish)** на экране записи компакт-диска появится экран Отошлите компакт-диск в уполномоченную сервисную организацию (Send the CD to your Authorized Service Provider) (см. Рисунок 2-38). Извлеките записанный компакт-диск с данными Xpert Check из дисковода и подготовьте ярлык, как описано в Действие 10.

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

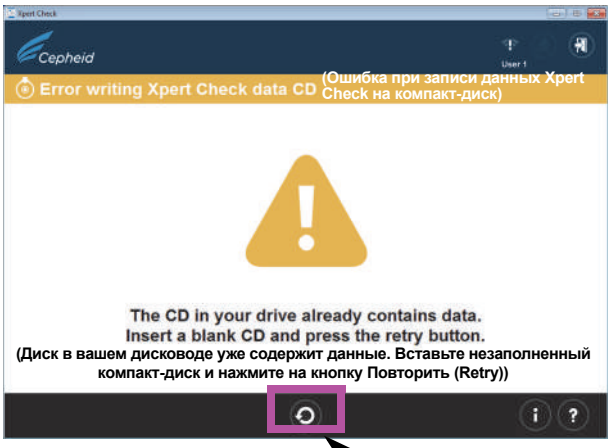


Коснитесь или щелкните, чтобы перейти к следующему экрану перед завершением работы.

Рисунок 2-38. Экран «Отошлите диск в уполномоченную сервисную организацию» (Send the CD to your Authorized Service Provider) — действие 3

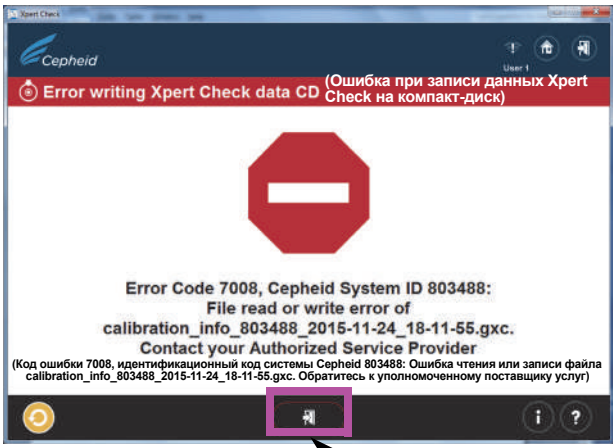
8. Если в процессе записи диска произошла ошибка, может появиться экран с кодом ошибки. (См. Рисунок 2-39).
   - Если на компакт-диске, который вы вставили в дисковод, уже содержатся данные, как показано на экране с сообщением об ошибке, приведенном слева внизу, извлеките компакт-диск из дисковода и вставьте незаполненный диск, а затем нажмите на кнопку **Повторить (Retry)**.
   - В случае ошибки при чтении или записи может появиться экран, показанный справа, и вам будет необходимо выйти из программы. При необходимости обратитесь за помощью в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid.

Диск не доступен для записи (уже содержит данные)



Значок повторения

Общая ошибка при записи



Выход из программы

Рисунок 2-39. Экраны с сообщениями об ошибке при записи данных Xpert Check на диск — два примера

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

9. После завершения теста появится экран «Выход» (Exiting) с сообщением **«Извлеките и удалите в отходы все картриджи Xpert Check» (Remove and discard all Xpert Check cartridges)** (см. Рисунок 2-40).

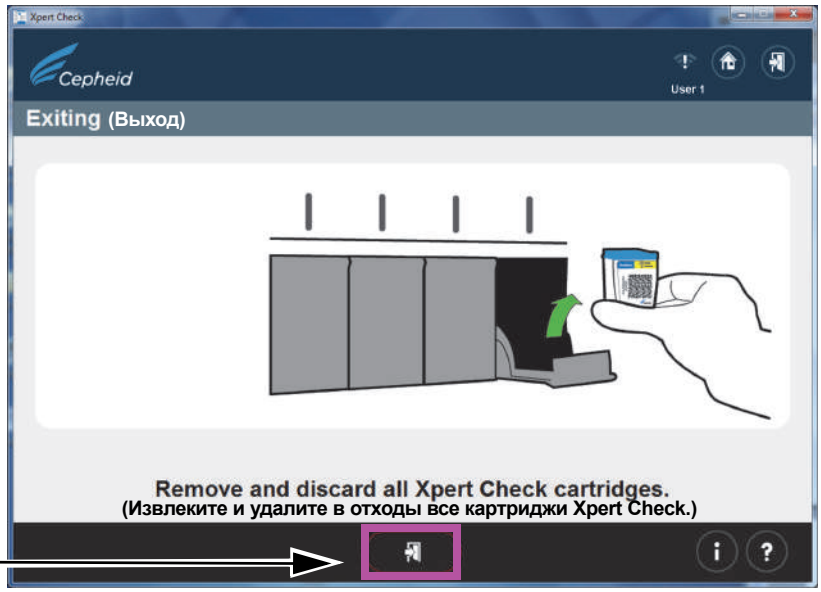
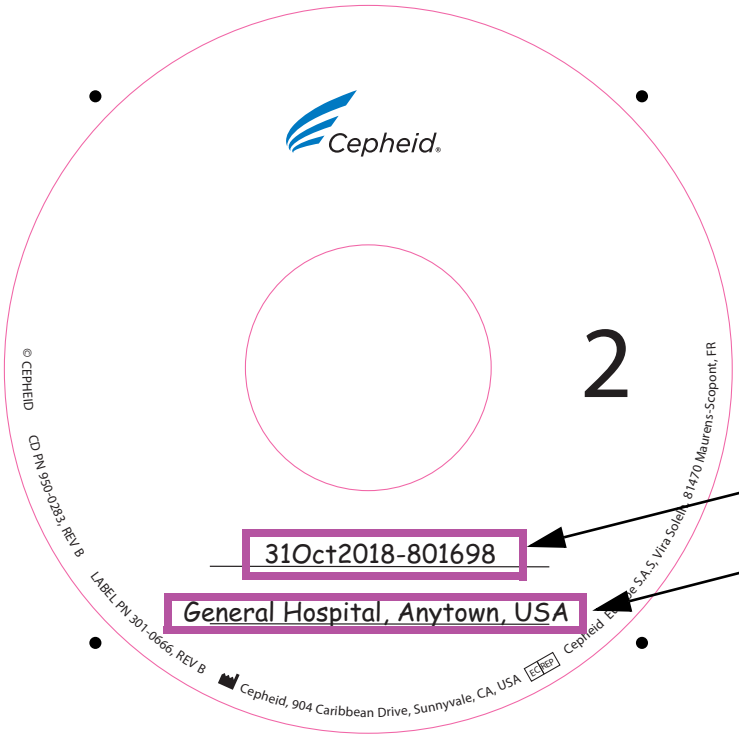


Рисунок 2-40. Экран «Выход» (Exiting)

10. Фломастером запишите на ярлыке только что записанного диска с данными Xpert Check дату, идентификатор прибора, наименование и местонахождение учреждения, где был выполнен тест. См. образец ярлыка на Рисунок 2-41.



Примечание: Ответственность за правильность занесения даты, идентификатора прибора, наименования и местонахождения учреждения на ярлык диска с данными ложится на пользователя.

При неправильной маркировке диска с данными возможна потеря данных и задержка получения кода Xpert Check для вашего модуля.

Дата — идентификатор прибора

Наименование и местонахождение учреждения

Рисунок 2-41. Образец ярлыка диска с данными

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

11. Вместо того чтобы отсылать компакт-диск по почте, вы можете скопировать файл данных calibration_info.gxc (расположенный на компакт-диске с данными Xpert Check, который вы только что записали) и отправить его по электронной почте непосредственно в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid. Если нельзя воспользоваться электронной почтой, вложите компакт-диск 2 Xpert Check в прилагаемый конверт для пересылки компакт-дисков и отправьте его по почте в уполномоченную сервисную организацию (УСО) или в местную службу технической поддержки компании Cepheid для проверки в целях обеспечения качества данных и выдачи кода Xpert Check.
12. Обслуживающая вас уполномоченная сервисная организация или сотрудник местной службы технической поддержки компании Cepheid выполнит проверку в целях обеспечения качества и, в случае ее успеха, вышлет вам код Xpert Check либо электронной, либо обычной почтой, в зависимости от того, какой из методов вы предварительно согласовали.

Примечание Удалите в отходы все оставшиеся в наборе материалы. НЕ храните невскрытые пакеты из набора для последующего применения. НЕ удаляйте в отходы компакт-диск программного обеспечения. Для пользователей, отправивших свой файл по электронной почте и не отославших компакт-диск: НЕ удаляйте в отходы компакт-диск с данными.

13. Перезапустите вашу систему GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress или Infinity и компьютер.

Примечание Вы можете продолжать пользоваться вашей системой в ожидании кода Xpert Check.

2.3.2 Получение кода Xpert Check пользователями, не подключенными к сети Интернет

Примечание Убедитесь в том, что конфигурация системы не изменилась со времени проведения Xpert Check (т. е. программное обеспечение не обновлялось и не изменялось, к компьютеру не подключались новые и от него не отключались ранее подключенные системы GeneXpert). В случае обслуживания и (или) замены какого-либо модуля в период между сбором данных и применением кода Xpert Check, новые или измененные модули будут в процессе проверки Xpert Check проигнорированы.

Примечание Выполняя следующее действие, осторожно вставьте компакт-диск в дисковод DVD. Перед тем как закрыть дверцу дисковода, убедитесь, что диск полностью установлен на поддон.

1. Выйдите из программного обеспечения GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress или Infinity.
2. Для завершения процесса Xpert Check вставьте компакт-диск программного обеспечения в DVD-дисковод компьютера, подключенного к прибору GeneXpert Dx или GeneXpert Xpress, либо в терминал системы Infinity.
3. Коснитесь значка или щелкните значок Мой компьютер (My Computer), а затем коснитесь и удерживайте буквенный символ, обозначающий ваш дисковод DVD, или дважды щелкните по нему. Появится окно с перечислением файлов, содержащихся на диске. Коснитесь и удерживайте или дважды щелкните по значку/ярлыку программы **XpertCheck.exe**, чтобы запустить программное обеспечение.

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

4. Войдите в систему GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress или Infinity, используя присвоенные вам **ИМЯ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ (USER NAME)** и **ПАРОЛЬ (PASSWORD)** (см. пункт «ВАЖНО» в Раздел 2.1). См. Рисунок 2-4, где показан экран входа в систему.

   После ввода данных для входа в систему коснитесь направленной вперед стрелки в нижней части экрана или щелкните по ней, чтобы перейти к следующему экрану — начальному экрану Xpert Check.

Примечание

Это те же имя пользователя и пароль, которыми вы пользуетесь в программном обеспечении GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress или Xpertise. Если специалист по техническому обслуживанию уполномоченной сервисной организации ранее выполнял проверку Xpert Check, но теперь отсутствует на месте, для ввода кода на данном этапе вы должны были получить имя пользователя и пароль. При отсутствии имени пользователя или пароля обратитесь за помощью в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid.

5. Коснитесь кнопки **«Ввод кода Xpert Check» (Enter Xpert Check Code)** или щелкните по ней. См. Рисунок 2-42. Появится экран «Ввод кода Xpert Check» (Enter Xpert Check code). См. Рисунок 2-43.

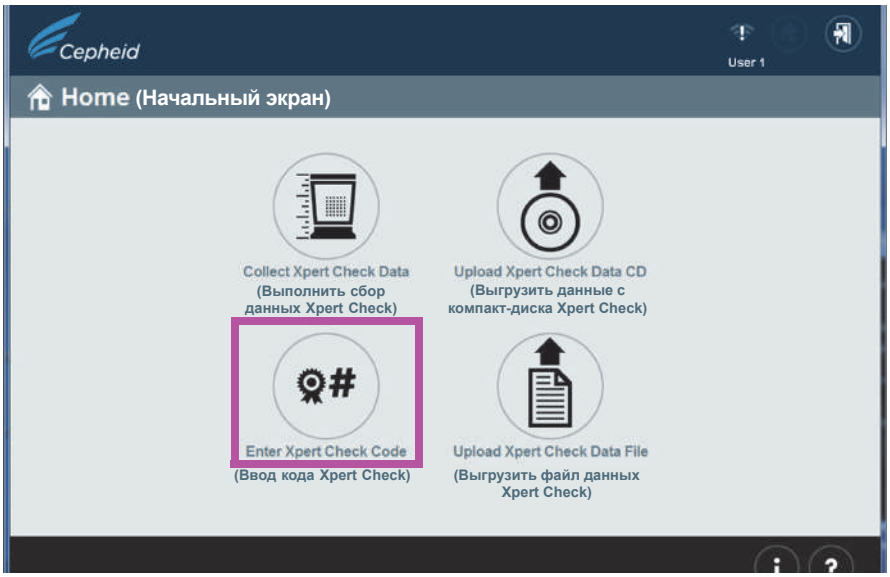


Рисунок 2-42. Экран «Начальный» (Home), на котором показана кнопка «Ввод кода Xpert Check» (Enter Xpert Check code)

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

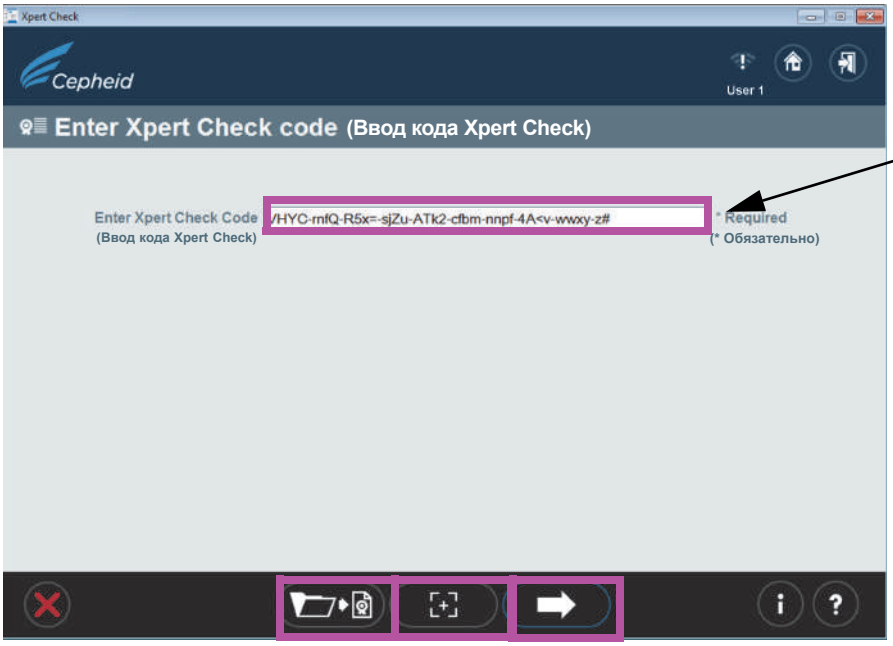


Рисунок 2-43. Экран «Ввод кода Xpert Checkx» (Enter Xpert Check code)

6. Введите код Xpert Check, как описано ниже.

   На этом этапе существует несколько способов ввода кода Xpert Check в зависимости от вашей системы. Ваши четыре варианта перечислены ниже.

   A. Вариант 1 (только для пользователей систем GeneXpert Dx или Infinity): С помощью сканера введите штрих-код следующим образом: Сначала щелкните значок , расположенный в центре нижней части экрана. На экране появится файл с кодом Xpert Check (Рисунок 2-44). С помощью сканера просканируйте штрих-код с экрана, избегая бликов на мониторе, которые могут помешать сканированию. Пример файла с кодом Xpert Check приведен на Рисунок 2-44.

   B. Вариант 2 (все системы): Распечатайте копию файла с кодом Xpert Check и отсканируйте штрих-код с распечатанной страницы. Пример файла с кодом Xpert Check приведен на Рисунок 2-44.

   C. Вариант 3 (только для пользователей систем GeneXpert Dx и Infinity): Скопируйте код с экрана, на котором отображен файл, и вставьте его в соответствующее поле экрана ввода кода. Строка кода видна на Рисунок 2-44.

   D. Вариант 4 (все системы): Напечатайте код вручную, пользуясь информацией на экране или распечатанном листе.

   После успешного ввода кода коснитесь направленной вперед стрелки в нижней части экрана или щелкните по ней, чтобы продолжить процесс. Появится экран «Применяется код Xpert Check» (Applying Xpert Check code). См. Рисунок 2-45.

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

Cepheid

Xpert Check Code File
(Файл с кодом Xpert Check)

Here is the Xpert Check code for the recent data collection of your modules for the system identified below.
(Здесь показан код Xpert Check, соответствующий недавно полученным данным ваших модулей в системе, указанной ниже.)
Xpert Check data collection performed on 30 September 2020 15:02:31 PST
(Сбор данных Xpert Check выполнен 30 сентября 2020 г. в 15:02:31 по стандартному времени Тихоокеанского побережья США)

(Наименование прибора GX:)	GX Instrument Name:	My GeneXpert
(Идентификатор системы Cepheid:)	Cepheid System ID:	123456
(Версия программного обеспечения:)	Software Version:	Xh1.5
(Данные собраны:)	Data Collected By:	admin1
(Наименование учреждения:)	Institution Name:	Institution1
(Наименование лаборатории:)	Laboratory Name:	Lab1
(Улица и номер дома:)	Street Address:	100 Main Street, Suite 202
(Город:)	City:	New York
(Регион:)	State/Province:	NY
(Почтовый индекс:)	Postal Code:	10001
(Страна:)	Country:	USA
(Адрес электронной почты:)	Email:	user@institution.com
(Номер телефона учреждения:)	Facility Phone Number:	408 400-0000
(Добавочный:)	Extension:	
(Мобильный:)	Mobile:	
(Код уполномоченной сервисной организации:)	ASP Code:	US01

Scan or enter the Xpert Check code to complete the Xpert Check process.
(Для завершения процесса Xpert Check сканируйте или введите код Xpert Check.)



1. Cepheid recommends that system performance should be evaluated annually using Xpert Check.
(1. Компания Cepheid рекомендует ежегодно оценивать рабочие параметры системы с применением Xpert Check.)

2. Cepheid declares that the I-CORE modules in the GeneXpert® Instrument were checked using an Xpert Check product. NIST traceable qualification standards are used to control the parameters for the fluorescence standards of concentration, brightness, and spectrum. Cepheid products are manufactured, quantified and controlled under a Quality System compliant with ISO 13485 and QSR requirements.
(2. Компания Cepheid заявляет, что модули I-CORE в приборе GeneXpert® были проверены с применением продукт а Xpert Check. Прослеживаемые до NIST стандарты количественного определения использованы для контроля пар аметров стандартов флуоресценции по концентрации, яркости и спектру. Продукты компании Cepheid изготовлены, прошли проверку количественного определения и контроль соответствия требованиям системы обеспечения качес тва по стандарту ISO 13485 и QSR.)

GeneXpert® Xpert Check Version: Xh1.5
(GeneXpert® Xpert Check версия: Xh1.5)

Page 1 of 1
(Страница 1 из 1)

Рисунок 2-44. Файл с кодом Xpert Check — пример

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

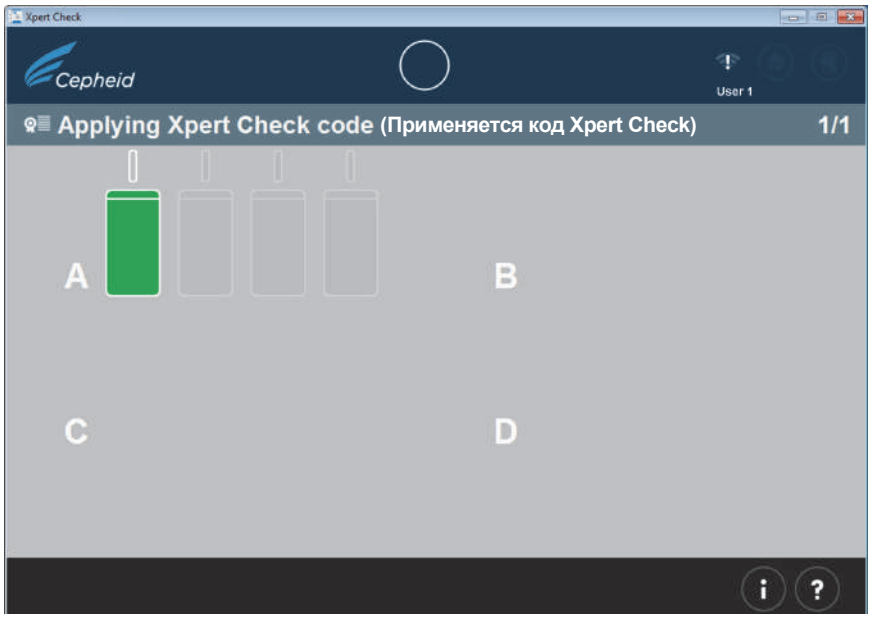


Рисунок 2-45. Пример экрана «Применяется код Xpert Checkx» (Applying Xpert Check code)

E. После применения кода Xpert Check появится экран «Процесс Xpert Check завершен» (Xpert Check Complete), на котором будет отображен путь к файлу отчета Xpert Check в области **Каталог данных Xpert Check (Xpert Check Data Directory)**. Запишите путь доступа к файлу и местонахождение файла отчета Xpert Check, как показано. См. Рисунок 2-46.

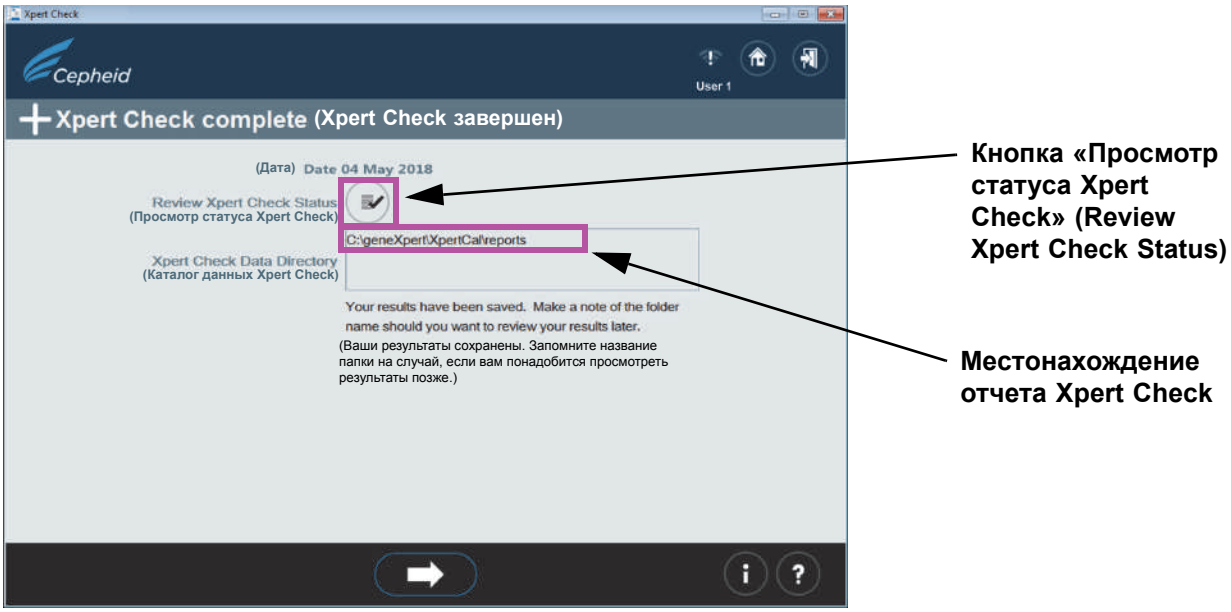


Рисунок 2-46. Экран «Процесс Xpert Check завершен» (Xpert Check Complete)

F. Коснитесь или щелкните кнопку **«Просмотр статуса Xpert Check» (Review Xpert Check Status)** (см. Рисунок 2-46).

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

G. Появится экран «Статус Xpert Check» (Xpert Check Status). См. Рисунок 2-47. На экране «Статус Xpert Check» (Xpert Check Status) успешно проверенные модули будут отмечены знаком **+** на зеленом символическом изображении модуля.

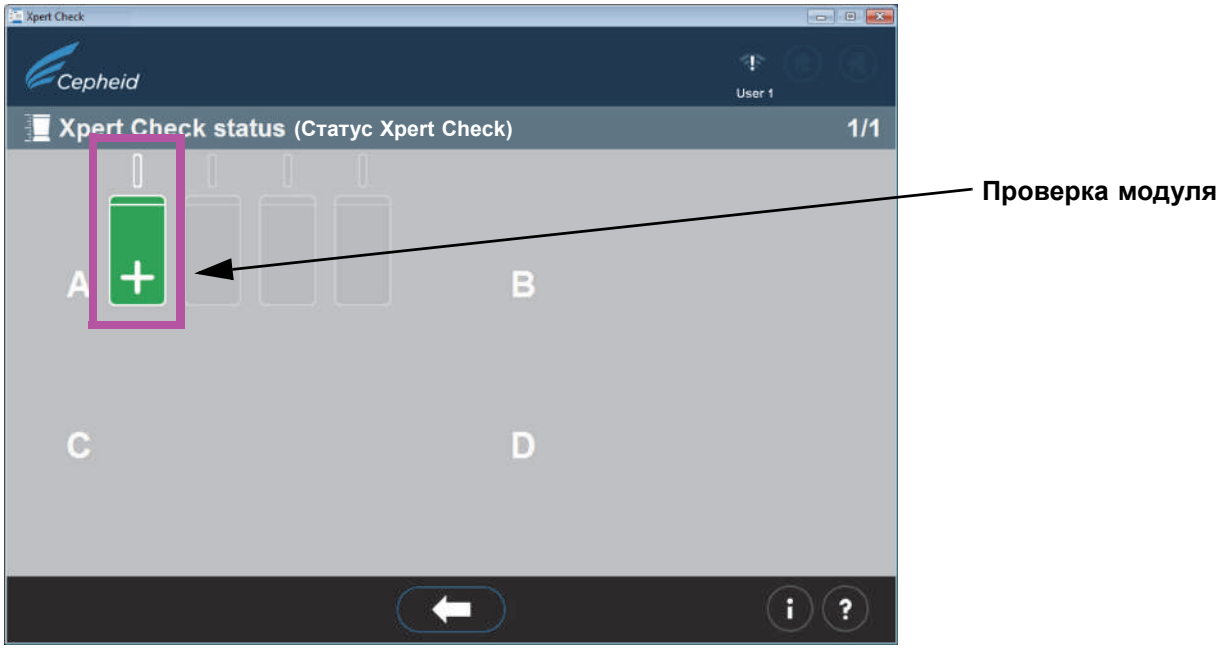


Рисунок 2-47. Экран «Статус Xpert Check» (Xpert Check Status)

Примечание

Если отчет Xpert Check удален с компьютера, обратитесь за помощью в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid.

7. Найдите созданный файл отчета Xpert Check в папке **C:\GeneXpert\XpertCal\Reports**.
8. Найдите созданный файл сводного отчета Xpert Check в папке **C:\GeneXpert\XpertCal\Reports**.
   A. Пример сводного отчета Xpert Check приводится на Рисунок 2-48.

      В сводном отчете Xpert Check перечислены модули, для которых получены неудовлетворительные результаты теста, и эти модули нуждаются в повторении тестов или обслуживании.

      Модули, нуждающиеся в повторении тестов или обслуживании, перечислены с указанием серийных номеров в таблице 1 формы на Рисунок 2-48. При обращении в уполномоченную сервисную организацию или в местную службу технической поддержки компании Cepheid за обслуживанием сообщите эти перечисленные серийные номера.

      Информация о шлюзах дана в таблице 2 этой формы.

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



Xpert Check Summary Report
(Сводный отчет Xpert Check)

Please Note: (Примечание:)

Xpert Check data collection performed on 30 September 2020 09:37:04 PDT
(Сбор данных Xpert Check выполнен 30 сентября 2020г. в 09:37:04 по стандартному времени Тихоокеанского побережья США)
All modules that DID NOT pass Xpert Check are listed in Table 1: Modules Requiring Service.
Gateway Informations are provided in Table 2.
(Все модули, НЕ ПРОШЕДШИЕ проверку Xpert Check, перечислены в таблице 1: Модули, требующие обслуживания.
Информация о шлюзах приведена в таблице 2.)
Complete test results for each module are listed in Table 3: Detailed Test Results by Module.
(Полные результаты тестов в каждом модуле указаны в таблице 3: Подробные результаты тестов в каждом модуле.)

(Наименование прибора GX:)	GX Instrument Name:	My 6Color
(Серийный номер прибора:)	Instrument Serial Number:	12345
(Данные собраны:)	Data Collected By:	User1
(Наименование учреждения:)	Institution Name:	Institution1
(Наименование лаборатории:)	Laboratory Name:	Laboratory Sunnyvale
(Улица и номер дома:)	Street Address:	123 Main Street
(Город:)	City:	Sunnyvale
(Регион:)	State/Province:	CA
(Почтовый индекс:)	Postal Code:	90001
(Страна:)	Country:	USA
(Адрес электронной почты:)	Email:	User1@Institution1.com
(Номер телефона учреждения:)	Facility Phone Number:	408-400-XXXX
(Добавочный:)	Extension:	
(Мобильный:)	Mobile:	
(Код уполномоченной сервисной организации:)	ASP Code:	US03

Table 1: Modules Requiring Service (Таблица 1: Модули, требующие обслуживания)

Module Serial Number / Location (Серийный номер/место расположения модуля)	Module Status (Состояние модуля)
639563/A2	Skipped and Retest required (Пропущено, необходимо повторить тест)
639565/A1	Requiring Service (Требует обслуживания)

Table 2: Gateway Information (Таблица 2: Информация о шлюзах)

Gateway Serial Number (Серийный номер шлюза)	MAC Address (MAC адрес)
804471	00:21:38:00:2E:1B
804470	00:21:38:00:2E:1A

GeneXpert® Xpert Check Version: Xh1.5
(GeneXpert® Xpert Check версия: Xh1.5)

Page 1 of 2
(Страница 1 из 2)

Рисунок 2-48. Пример сводного отчета Xpert Check — страница 1

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



Сводный отчет Xpert Check (Xpert Check Summary Report)

Table 3: Detailed Test Results by Module Serial Number
(Таблица 3: Подробные результаты тестов по серийным номерам модулей)

The column header will show Module Serial Number, followed by (Location / Cartridge Lot).
(В заголовок столбца включен серийный номер модуля, после которого следует его расположение или партия картриджа.)
If a module undergoes multiple tests, the Module Serial Number will be shown as Module Serial Number: Cartridge - Test Run.
(Если модуль прошел несколько тестов, серийный номер этого модуля будет приведен в следующей форме: серийный номер модуля: картридж - цикл теста.)

	Test (Тест)	639565 (A1/00402)	
(Загрузка картриджа)	Cartridge Load	pass	(Пройден)
(Тесты модулей)	Module Tests	pass	
(Температура окружающей среды)	Ambient Temperature	pass	
(EEPROM системной платы)	Motherboard EEPROM	pass	
(ICORE EEPROM)	ICORE EEPROM	pass	
(Блок питания +12 В)	+12V Power Supply	pass	
(Блок питания -12 В)	-12V Power Supply	pass	
(Блок питания +24 В)	+24V Power Supply	pass	
(Привод клапана)	Valve Drive	pass	
(Пропуски знаков маркировки клапана)	Valve Label Dropouts	pass	
(Правильность исходного положения клапана)	Valve Home Integrity	pass	
(Время работы клапана)	Valve Timing	pass	
(Дрифт клапана)	Valve Drift	pass	
(Привод насоса)	Pump Drive	pass	
(Ультразвуковой)	Ultrasonic	pass	
(Нагреватель ICORE)	ICORE Heater	pass	
(Вентилятор ICORE)	ICORE Fan	pass	
(Датчик усилия)	Force Sensor	pass	
(Оптическая проверка)	Optical Check	fail	(Не пройден)
(Значение EBF)	EBF Value	pass	
(Контроль зондов)	Probe Check	fail	

1.Cepheid recommends that system performance should be evaluated annually using Xpert Check.
(1. Компания Cepheid рекомендует ежегодно оценивать рабочие параметры системы с применением Xpert Check.)

2.Cepheid declares that the I-CORE modules in the GeneXpert® Instrument were checked using an Xpert Check product. NIST traceable qualification standards are used to control the parameters for the fluorescence standards of concentration, brightness, and spectrum. Cepheid products are manufactured, quantified and controlled under a Quality System compliant with ISO 13485 and QSR requirements.
(2. Компания Cepheid заявляет, что модули I-CORE в приборе GeneXpert® были проверены с применением продукта Xpert Check. Прослеживаемые до NIST стандарты количественного определения использованы для контроля параметров стандартов флуоресценции по концентрации, яркости и спектру. Продукты компании Cepheid изготовлены, прошли проверку количественного определения и контроль соответствия требованиям системы обеспечения качества по стандарту ISO 13485 и QSR.)

GeneXpert® Xpert Check Version: Xh1.5
(GeneXpert® Xpert Check версия: Xh1.5)

Page 2 of 2
(Страница 2 из 2)

Рисунок 2-49. Пример сводного отчета Xpert Check — страница 2

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

2.4 Возврат системы к нормальной эксплуатации.

Примечание Возврат системы к нормальной эксплуатации осуществляют, следуя одной из трех процедур, приведенных в настоящем разделе для систем GeneXpert Dx, GeneXpert Xpress, Infinity-48, Infinity 48s или Infinity-80.

2.4.1 GeneXpert Dx

Убедитесь, что все картриджи и диски Xpert Check извлечены из системы GeneXpert Dx.

1. Перезапустите систему GeneXpert и компьютер. Следуйте указаниям руководства оператора системы GeneXpert Dx.
2. После этого система будет готова к выполнению всех функций.

2.4.2 GeneXpert Xpress

Убедитесь, что все картриджи и компакт-диски Xpert Check извлечены из системы GeneXpert Xpress.

1. Перезапустите систему GeneXpert Xpress. Выполняйте инструкции руководства пользователя GeneXpert Xpress.
2. Система будет готова к выполнению всех функций.

2.4.3 Infinity-48

Убедитесь, что все картриджи и диски Xpert Check извлечены из Infinity-48.

1. Перезапустите программное обеспечение Xpertise и переключите систему обратно из ручного в автоматический режим. Следуйте указаниям руководства оператора GeneXpert Infinity System в части, относящейся к Infinity-48.
2. После этого система будет готова к выполнению всех функций.

2.4.4 Infinity-48s или Infinity-80

Убедитесь, что все картриджи и диски Xpert Check извлечены из Infinity-48s или Infinity-80.

1. Перезапустите программное обеспечение Xpertise. Следуйте указаниям руководства оператора GeneXpert Infinity System.

Система будет находиться в автоматическом режиме и готова к нормальной эксплуатации.

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

2.5 Экран «Расшифровка символов» (Information Key)

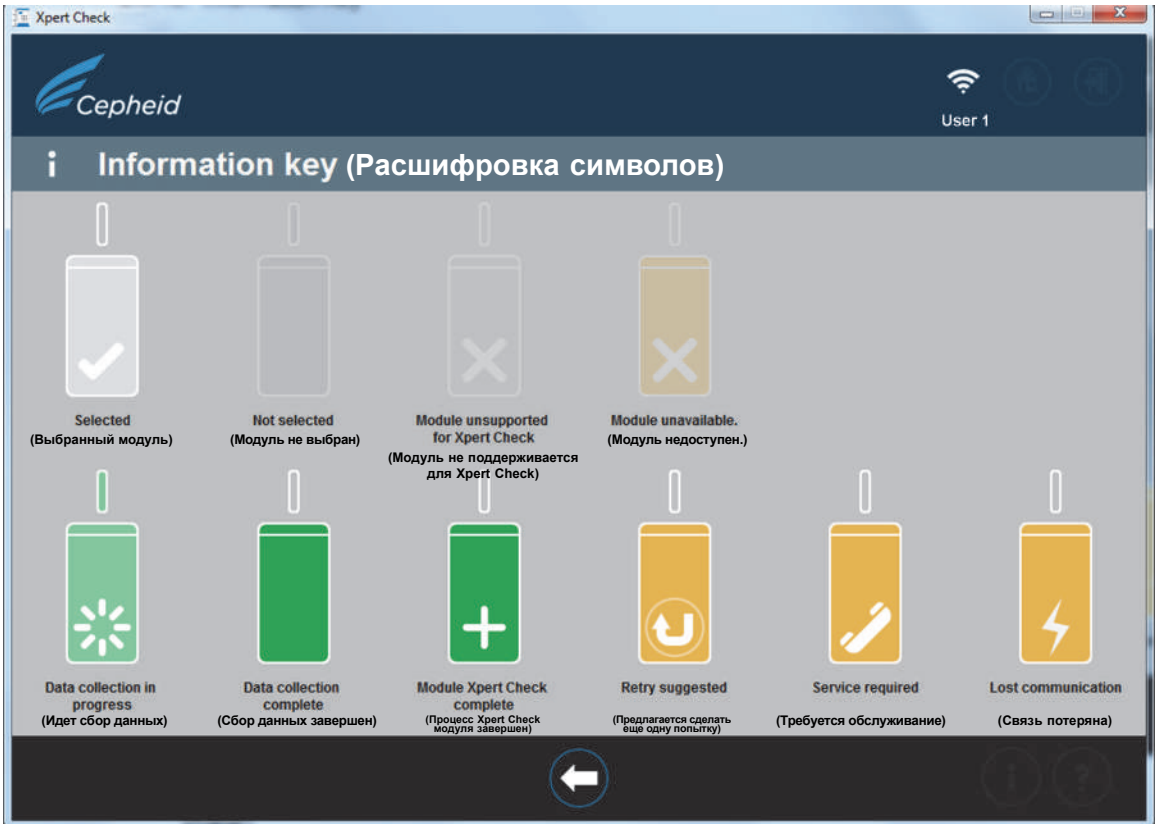


Рисунок 2-50. Экран «Расшифровка символов» (Information Key)

2.5.1 Причины для повторения теста Xpert Check с использованием нового картриджа

Если появляющиеся на экране сообщения предлагают повторить тест, повторите его согласно инструкции, приведенной в Действие B на страница 2-19.

2.5.2 Причины для повторения теста Xpert Check с использованием того же самого картриджа

Если программное обеспечение сообщает, что пленочный барьер картриджа не был нарушен, извлеките картридж, вновь просканируйте его штрих-код, откройте крышку, закройте ее и вставьте этот картридж в прибор. Повторно запустите процедуру Xpert Check для модуля, которого касается данная проблема.

2.5.3 Применение кода Xpert Check Code

Проверка Xpert Check не является завершенной до тех пор, пока к тестируемому модулю не применен код Xpert Check, предоставленный компанией Cepheid. После получения кода проверки в целях обеспечения качества Xpert Check от компании Cepheid, примените этот код к своей системе, используя программное обеспечение Xpert Check. Это позволит завершить процесс Xpert Check.

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