GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® BCR-ABL Ultra p190

REF **GXBCRABLP190-CE-10**

Инструкция по применению

IVD

Cepheid

Медицинское изделие для диагностики
in vitro

302-6673-RU, Ред. C
Февраль 2023

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.

© 2022–2023 Cepheid.

See Section 26, 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.

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.

© Cepheid, 2022–2023.

Изменения описаны в разделе Раздел 26, «История изменений».

Xpert® BCR-ABL Ultra p190

Для использования при проведении диагностических тестов *in vitro*.

1 Фирменное название

Xpert® BCR-ABL Ultra p190

2 Наименование медицинского изделия

Xpert BCR-ABL Ultra p190

3 Назначение

3.1 Целевое использование

Тест Xpert® BCR-ABL Ultra p190 представляет собой диагностический тест *in vitro* для использования на GeneXpert® Dx System Cepheid с целью количественного определения мРНК-транскриптов BCR-ABL1 p190 и ABL1 в образцах периферической крови пациентов с диагностированным положительным на филадельфийскую хромосому (Ph+) [t(9;22)(q34;q11)] хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) с экспрессией химерного транскрипта BCR-ABL1 типа e1a2. Этот тест использует автоматизированную количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-кПЦР) и предназначен для измерения процентного соотношения мРНК BCR-ABL1 p190 и мРНК ABL1 у пациентов с t(9;22)-положительным ХМЛ или ОМЛ.

Тест не позволяет отслеживать другие химерные транскрипты, возникающие в результате транслокации t(9;22), и не предназначен для диагностики ХМЛ или ОЛЛ.

3.2 Целевой пользователь/целевая окружающая среда

Тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 предназначен для использования в лаборатории обученными специалистами.

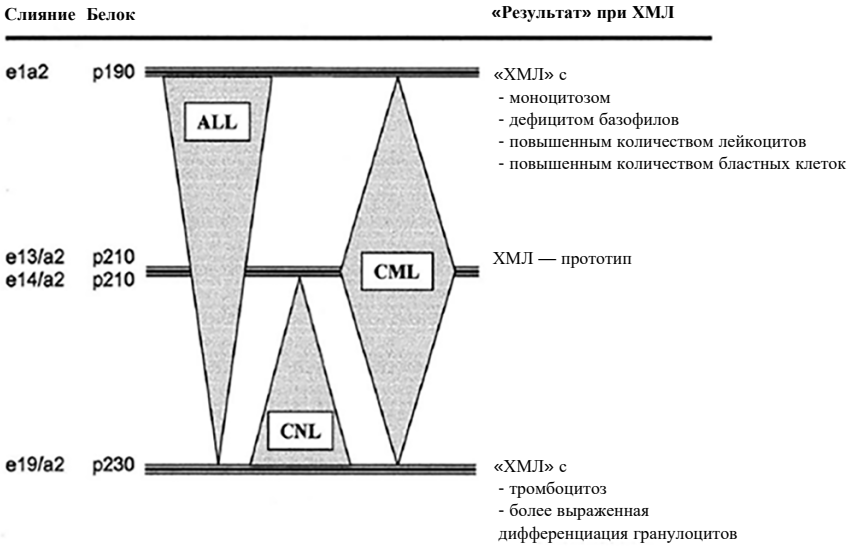
4 Краткие сведения и разъяснения

Филадельфийская хромосома (Ph) представляет собой укороченную хромосому, которая образуется в результате транслокации 3’-конца гена ABL на 9-й хромосоме в 5’-конец гена BCR на 22-й хромосоме. Точка разрыва гена ABL довольно постоянна и находится на 5'-конце экзона a2, тогда как точки разрыва гена BCR вариабельны, но в основном сгруппированы в 3 различных областях (области точек разрыва [breakpoint cluster region] или bcr). В зависимости от точки разрыва на хромосоме 22 к 3'-последовательностям гена ABL присоединяются сегменты разного размера. Существуют большие (M-bcr), малые (m-bcr) и микроразрывы, каждый из которых приводит к образованию химерных транскриптов мРНК разного размера.[1]

Хромосома Ph обнаруживается более чем у 95 % больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) и не более чем у 20–30 % взрослых с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 5 % детей с ОЛЛ и у 1–2 % больных с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).[1]

При ХМЛ BCR-ABL p210 присутствует более чем у 95 % пациентов, а также примерно у 30 % Ph-положительных (Ph+) пациентов с ОЛЛ. У остальных Ph+ пациентов с ОЛЛ и в редких случаях ХМЛ (1–3 %) присутствует BCR-ABL p190. При ХМЛ BCR-ABL p210 и p190 могут обнаруживаться одновременно. Химерные белки p210 и p190 обладают более высокой тирозинфосфокиназной активностью по сравнению с нормальным белком p145 c-abl.[1,2]

У Ph+ пациентов с ОЛЛ форма p190 выявляется примерно в 80 % случаев Ph+ ОЛЛ детского возраста и в 20–40 % случаев Ph+ ОЛЛ взрослых.[1] Кроме того, встречаемость Ph-хромосомы увеличивается с возрастом и присутствует у 10 % пациентов с ОЛЛ в возрасте 15–30 лет, 25 % в возрасте 40–49 лет и 20–40 % в возрасте старше 50 лет.[3-5]



Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) представляет собой гематологическое злокачественное новообразование, при котором происходит накопление незрелых низкодифференцированных лейкоцитов, лимфобластов, в костном мозге, крови и других тканях. ОЛЛ считается редким злокачественным новообразованием (орфанное заболевание номер ORPHA: 513; GARD 522) с распространенностью 1,7/100 000. В США ОЛЛ является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у детей от рождения до 15 лет, на его долю приходится 75 % всех случаев детской лейкемии.[6, 7]

Наличие Ph-хромосомы у пациентов с ОЛЛ после консолидации является значимым прогностическим фактором рецидива, поэтому рекомендуется наблюдение. Однако в настоящее время нет установленных руководств, определяющих частоту мониторинга пациентов с ОЛЛ с использованием измерения уровня транскрипта BCR-ABL p190 для выявления минимальной остаточной болезни (МОБ). В рекомендациях NCCN указаны определенные временные точки для мониторинга BCR-ABL p210 у пациентов с ХМЛ, поэтому измерение BCR-ABL p190 для мониторинга ОЛЛ выполняется с похожей частотой.[5]

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) характеризуется наличием Ph-хромосомы, при этом > 95 % случаев связаны с BCR-ABL p210 и только 1–3 % случаев связаны с BCR-ABL p190.[2,3]

В отличие от международного стандарта BCR-ABL Всемирной организации здравоохранения (WHO *IS*) для транскрипта p210, в настоящее время не существует международно признанного эталона, который можно было бы использовать для стандартизации химерного транскрипта p190. Таким образом, современные методы молекулярного анализа p190 обычно позволяют обнаружить химерный транскрипт и сообщать результат в процентах по отношению к экспрессии гена внутреннего контроля (например, ABL).

5 Принципы проведения процедуры

Xpert BCR-ABL Ultra p190 — это автоматизированный тест для количественного определения уровня транскрипта BCR-ABL p190 в виде соотношения BCR-ABL p190/ABL. Тест выполняется на GeneXpert Dx System Cepheid, которая автоматизирует и объединяет очистку образца, амплификацию нуклеиновых кислот и детекцию целевой последовательности в простых и сложных образцах с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и гнездовой 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 реагенты для ОТ-ПЦР и гнездовой ПЦР и в которых происходят процессы ОТ-ПЦР и гнездовой ПЦР. Полное описание системы см. в соответствующем *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Картридж Xpert BCR-ABL Ultra p190 включает реагенты для детекции химерных генов BCR-ABL p190, возникающих в результате малого разрыва, транслокации e1a2, а также транскрипта ABL как эндогенного контроля в образцах периферической крови. Количество транскрипта BCR-ABL p190 определяется как соотношение BCR-ABL p190 к ABL. Каждый тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 включает два контроля: эндогенный контроль (ABL) и контроль зондов (PCC). Эндогенный контроль ABL применяется для нормализации анализируемого количества целевой последовательности BCR-ABL p190 и позволяет контролировать достаточность количества образца в анализе. PCC предназначен для проверки регидратации реагентов, наполнения пробирки для ПЦР, а также проверки наличия в картридже и функциональности всех компонентов реакции, в том числе зондов и красителей.

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 (GXBCRABLP190-CE-10) содержит реагенты в количестве, достаточном для анализа 10 образцов или образцов контроля качества. В набор входят:

Реагенты Xpert BCR-ABL Ultra — **по 10 каждого в каждом наборе**

Протеиназа K (PK)	**10 x 130 мкл в каждом флаконе**
Компонент	**Ингредиент реагента**
Протеиназа K	< 5%

Лизирующий реагент (LY) (хлорид гуанидина)	**10 x 5,3 мл в каждом флаконе**
Компонент	**Ингредиент реагента**
Гуанидинхлорид	25–50%
Мочевина	25–50%
Натрия додецилсульфат	< 2 %

Промывающий реагент	**10 x 2,9 мл в каждой ампуле**
Компонент	**Ингредиент реагента**
Этанол	< 50 %
Гуанидинтиоцианат	< 50 %

Картриджи **Xpert BCR-ABL Ultra p190 со встроенными реакционными пробирками**		**10 в каждом наборе**
Компонент	**Ингредиент реагента**	**Количество**
Гранула 1 (лиофилизированная)	Фермент: Термостабильная ДНК-полимераза Taq <50 ед./гранула	1 в каждом картридже
	Дезоксинуклеозидтрифосфаты (дНТФ) < 0,05 %	
Гранула 2 (лиофилизированная)	Праймеры и зонды < 0,005 %	1 в каждом картридже
Гранула 3 (лиофилизированная)	Праймеры и зонды < 0,005 %	1 в каждом картридже

Гранула 4 (лиофилизированная)	Фермент: Термостабильная ДНК-полимераза Taq <50 ед./гранула	1 в каждом картридже
	Дезоксинуклеозидтрифосфаты (дНТФ) < 0,05 %	
Ополаскивающий реагент	Калия хлорид < 4%	2 мл в одном картридже
	Азид натрия < 0,1 %	
	Полиэтиленгликоль < 15 %	
	Полисорбат 20 < 0,2 %	
Элюирующий реагент	Трис-основание < 0,3 %	2,5 мл в одном картридже
	Трис гидрохлорид < 0,1 %	
	Азид натрия < 0,05 %	

Компакт-диск **1 в каждом наборе**

- Файл описания теста (ADF)
- Инструкция по импорту файла ADF в программное обеспечение GeneXpert Dx
- Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)

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.

Прим. Сертификаты анализа и технические характеристики партий можно получить в службе технической поддержки компании Cepheid.

6.2 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- GeneXpert Dx System (номер по каталогу варьируется в зависимости от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрихкодов и руководство оператора.
- Для GeneXpert Dx System: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 6.2 или выше
- Принтер: Если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Вихревая мешалка
- Микроцентрифуга (не менее 1000 g)
- Пипетки и наконечники с аэрозольным фильтром для пипеток
- Конические пробирки вместимостью 50 мл
- Химически чистый абсолютный спирт

7 Хранение и обращение

- Храните содержимое набора Xpert BCR-ABL Ultra p190 при температуре 2–8 °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.
- Промывающий реагент является прозрачной бесцветной жидкостью. Не используйте помутневший или изменивший цвет промывающий реагент.
- За 20 (двадцать) минут до начала процедуры извлеките из хранилища образец крови, картридж и реагенты для подготовки образца и доведите их до комнатной температуры (20–30 °C).

8 Предупреждения и меры предосторожности

8.1 Общие положения

- Для использования при проведении 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)[9] и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).[10]
- 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 (LoD) данного теста. Во избежание получения ошибочных результатов необходимо тщательно следовать указаниям инструкции по применению и *GeneXpert Dx System Operator Manual*.
- Несоблюдение рекомендованных диапазонов температуры и срока хранения при выполнении теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 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 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.[11]

8.2 Образец

- Соблюдайте надлежащие условия хранения при транспортировке образцов, чтобы обеспечить их целостность (см. Раздел 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.

8.3 Тест/реагент

- Не заменяйте реагенты Xpert BCR-ABL Ultra p190 другими реагентами.
- Крышку картриджа Xpert BCR-ABL Ultra p190 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 этикетке со штрихкодом картриджа.
- Не используйте картридж с поврежденной этикеткой со штрихкодом. Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Картриджи Xpert BCR-ABL Ultra p190 при использовании в процессе тестирования должны иметь комнатную температуру (20–30 °C).
- Каждый одноразовый картридж Xpert BCR-ABL Ultra p190 используется для выполнения только одного теста. Не используйте 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 p190, если реагент был внесен в неправильное отверстие. Не вскрывайте картриджи Xpert BCR-ABL Ultra p190 после завершения теста.
- Используйте набор пипеток и реагентов исключительно для подготовки пробы.
- Пользуйтесь чистым лабораторным халатом и перчатками. Меняйте перчатки, приступая к работе с последующим образцом.
- При разливе образца или контроля наденьте перчатки и впитайте разлитое вещество бумажными полотенцами. Тщательно очистите и продезинфицируйте все рабочие поверхности лаборатории свежеприготовленным раствором 0,5 % гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизированной воде (разбавьте хозяйственный отбеливатель в соотношении 1:10). Конечная концентрация активного хлора должна составлять 0,5 %. После высыхания рабочей поверхности протрите поверхность 70 % этанолом. При загрязнении оборудования следуйте рекомендациям по деконтаминации, предоставленным производителем этого оборудования. Или можно следовать стандартным процедурам, предусмотренным для случаев контаминации или разлива в вашем учреждении.
- Использованные картриджи могут содержать потенциально инфекционные материалы, а также высокоамплифицированные мишени ПЦР. Не вскрывайте картридж, а также не пытайтесь вносить изменения в конструкцию каких-либо его частей при утилизации.

9 Опасные химические факторы[12,13]

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

Прим. Приведенная ниже информация относится реагентам протеиназа K, лизирующему, промывающему и ополаскивающему реагенту.

- Символ опасности СГС ООН:
- Сигнальное слово: ОПАСНО
- **Заявления об опасности СГС ООН**
  - Вредно при проглатывании H302
  - Жидкость и пары легко воспламеняются H225
  - Вызывает раздражение кожи H315
  - Вызывает серьезное раздражение глаз H319
  - Может вызывать сонливость или головокружение H336
  - Предположительно вызывает генетические дефекты H341
- **Предупреждающие формулировки СГС ООН**
  - **Профилактика**
    - Перед использованием ознакомиться со специальными инструкциями, представленными в паспорте безопасности.
    - Работать с изделием разрешается только после ознакомления со всеми мерами предосторожности.
    - Использовать средства индивидуальной защиты: перчатки, очки, лицевой щиток и защитную одежду.
    - Использовать только в зонах с хорошей вентиляцией.
    - Беречь от нагревания, искр, открытого огня и/или горячих поверхностей.
    - Избегать вдыхания тумана, паров или аэрозоля.
    - После использования тщательно вымыть руки.
  - **Реагирование**
    - В случае ПОЖАРА: Использовать соответствующие средства пожаротушения.
    - ПРИ ВДЫХАНИИ: Переместить пострадавшего на свежий воздух в удобном для дыхания положении.
    - При плохом самочувствии пострадавшего обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
    - В СЛУЧАЕ РАЗЛИВА: Немедленно снять загрязненную одежду. При попадании на кожу или волосы промыть водой/принять душ.

- ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ КОЖИ: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
- ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь. Тщательно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Если раздражение глаз не проходит: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
- Специальное лечение; см. дополнительную информацию о первой помощи в паспорте безопасности.
- При воздействии или подозрении на возможность воздействия: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.

- **Хранение/удаление в отходы**
  - Хранить в условиях охлаждения.
  - Хранить в плотно закрытых контейнерах.
  - 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

- Для теста требуются образцы цельной крови, собранные в вакуумные пробирки с ЭДТА. Перед использованием образцы могут храниться до 72 часов при температуре 2–8 °C. Не следует отделять плазму от клеток.
- Правильное взятие, хранение и транспортировка образцов имеют решающее значение для функционирования теста.

11 Процедура

11.1 До начала процедуры

За 20 (двадцать) минут до начала процедуры извлеките из холодильника образец крови, реагенты для подготовки образца и картриджи и доведите их до комнатной температуры. Кратковременно отцентрифугируйте протеиназу K (PK) в микроцентрифуге.

Важное замечание **Перед подготовкой образца извлеките картридж из картонной упаковки. (См. Раздел 11.2, Подготовка образца.)**

Важное замечание **Анализ на приборе GeneXpert Dx следует начинать не позднее чем через 1 час после того, как образец был помещен в картридж.**

11.2 Подготовка образца

11.2.1 Подготовка образца с неизвестным количеством лейкоцитов или образцов с количеством лейкоцитов менее 30 миллионов/мл

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. В эту же пробирку добавьте 2,5 мл лизирующего реагента (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 использовать для повторных тестов. Храните оставшийся лизат в течение не более 4 часов при 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 (приобретается пользователем самостоятельно).
17. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд. Отложите на время.
18. Удалите остатки реагентов PK и LY в отходы.

11.2.2 Подготовка образца с количеством лейкоцитов более 30 миллионов клеток/мл

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 50 мкл 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 реагента (LY).
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. В ту же коническую пробирку внесите 2 мл абсолютного этанола категории «чистый для анализа» (поставляется пользователем).
12. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд. Отложите на время.
13. Удалите остатки реагентов PK и LY в отходы.

11.3 Подготовка картриджа

Порядок внесения образца в картридж Xpert BCR-ABL Ultra p190:

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

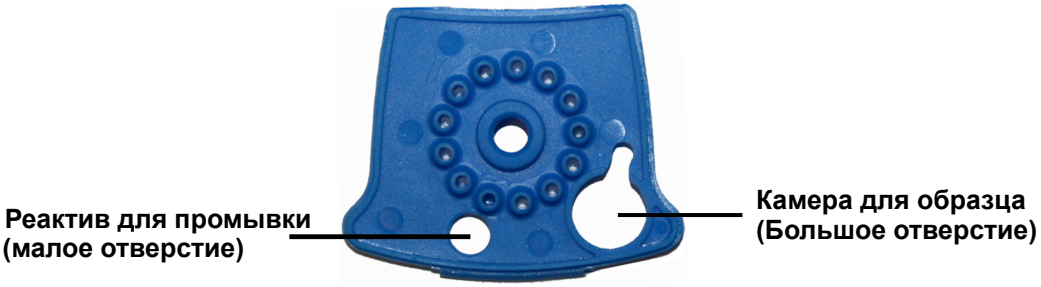


Рисунок 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190Картридж (вид сверху)

5. Закройте крышку картриджа. Убедитесь, что крышка надежно защелкнулась на месте. Запустите тест (см. Раздел 11.4, Запуск теста).

11.4 Запуск теста

В данном разделе перечислены основные действия при выполнении теста. Для получения подробных инструкций см. *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Важное замечание **Перед началом анализа убедитесь, что в приборе работает программное обеспечение GeneXpert Dx версии 6.2 или выше, и что правильный файл описания теста (ADF) импортирован в программное обеспечение.**

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 сам прибор GeneXpert Dx, 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®.
2. Войдите в программное обеспечение системы прибора GeneXpert под своим именем пользователя и паролем.
3. В окне **системы GeneXpert** щелкните **«Создать тест» (Create Test)** (GeneXpert Dx). Откроется окно **Создать анализ (Create Test)**. Появится окно **Сканировать штрихкод ID пациента (Scan Patient ID barcode)**.
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 (ADF) недоступен, появится экран, показывающий, что файл описания теста (ADF) 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.
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. Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Затем извлеките картридж.
11. Удаляйте в отходы использованные картриджи в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

12 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 Dx System Operator Manual*.

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 тест содержит эндогенный контроль (ABL) и контроль зондов (Probe Check Control, PCC).

Эндогенный контроль ABL позволяет проверить достаточность количества образца, используемого в тесте. Кроме того, этот контроль позволяет выявить ингибирование реакции при использовании метода ПЦР в реальном времени. Контроль ABL считается пройденным, если его результат соответствует заданным 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 и работоспособности всех компонентов реакции в картридже. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует заданным критериям приемлемости.

14 Интерпретация результатов

Количественные результаты Xpert BCR-ABL Ultra p190 представляются в виде процентного соотношения BCR-ABL1 p190/ABL1. Примеры возможных результатов и их интерпретация представлены в Таблица 1.

Таблица 1. Возможные результаты теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 и их интерпретация

Контроль зондов*	Ct ABL*	Ct e1a2*	Результат теста Xpert BCR-ABL Ultra p190	Примечания
ПРОЙДЕН (PASS)	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛОЖ	**BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [#,##]% (BCR-ABL p190 DETECTED [#.##]%)**	Сообщается расчетное % соотношение. См. Рисунок 2.
			BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Ниже LoD; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD;<0.0065%]	Расчетное % соотношение ниже порога обнаружения и не сообщается. См. Рисунок 3.
			BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Выше верхнего LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above Upper LoQ])	Расчетное % соотношение выше порога количественного определения и не сообщается. См. Рисунок 4.
		ОТРИЦ	**BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточное содержание транскрипта ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]**	Значение Ct e1a2 равно нулю или выше порогового значения приемлемости. См. Рисунок 5.
		НЕДЕЙСТВ-ИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	**НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскрипта BCR-ABL p190] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 transcript])**	Значение Ct e1a2 ниже порогового значения приемлемости.
	НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	ПОЛОЖ, ОТРИЦ или INVALID (НЕДЕЙСТВ-ИТЕЛЬНЫЙ)	**НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Нет транскрипта ABL] (INVALID [No ABL transcript]**	Значение Ct ABL равно нулю. Не обнаружено ABL. См. Рисунок 6.
			НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Недостаточное содержание транскрипта ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript]	Значение Ct ABL выше порогового значения приемлемости. См. Рисунок 7.
			НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскрипта ABL] (INVALID [Too high ABL transcript]	Значение Ct ABL ниже порогового значения приемлемости.
		НЕДЕЙСТВ-ИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	**НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскриптов BCR-ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])**	Оба значения Ct e1a2 и Ct ABL ниже порогового значения приемлемости. См. Рисунок 8.
НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	ПРОЙДЕН (PASS) или НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	ПОЛОЖ, ОТРИЦ ИЛИ НЕДЕЙСТВ-ИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	**ОШИБКА (ERROR)**	Контроль зондов не соответствует критериям приемлемости. См. Рисунок 9.
* См. вкладку «Результат по аналиту» (Analyte Result) в программном обеспечении системы GeneXpert Dx				

Прим. Система GeneXpert автоматически рассчитывают результаты на основе значений *порога цикла* (Ct), полученных в результате теста, и параметров, специфичных для партии, заданных во время производства. Программное обеспечение применяет следующий алгоритм, в котором значение ΔCt (дельта Ct) получают из значения Ct ABL за вычетом Ct BCR-ABL p190, а эффективность (*E*) и переводной коэффициент (*SF*) являются специфическими для партии значениями:

Процентное соотношение = эффективность$^{(\Delta Ct)}$ x коэффициент масштабирования x 100

Прим. Эффективность и коэффициент масштабирования позволяют откалибровать количественное определение транскриптов BCR-ABL p190 (e1a2) и ABL1 по числу копий синтетических первичных стандартов транскрибированной *in vitro* РНК BCR-ABL p190 и ABL1 (IVT-РНК). Эффективность и коэффициент масштабирования включены в штрихкод картриджа теста. Технические характеристики партии можно получить в службе технической поддержки компании Cepheid.

14.1 BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [#,##]% (BCR-ABL p190 DETECTED [#.##]%)

Если получен результат **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [#,##]% (BCR-ABL p190 DETECTED [#.##]%)**, BCR-ABL p190 имеет обнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL p190 больше или равен «8» и меньше или равен уровню отсечки «32», и Ct ABL больше или равен «8» и меньше или равен «18».

Пример: Ct ABL = 11,4; Ct BCR-ABL p190 = 15,6 ; ΔCt = -4,2
Специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct}$ = 2,05; *SF* = 1,76
% соотношение = $2{,}05^{(-4{,}2)}$ x 100 x 1,76 = 8,63 %

Результат: **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [8,63 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])**. См. Рисунок 2.

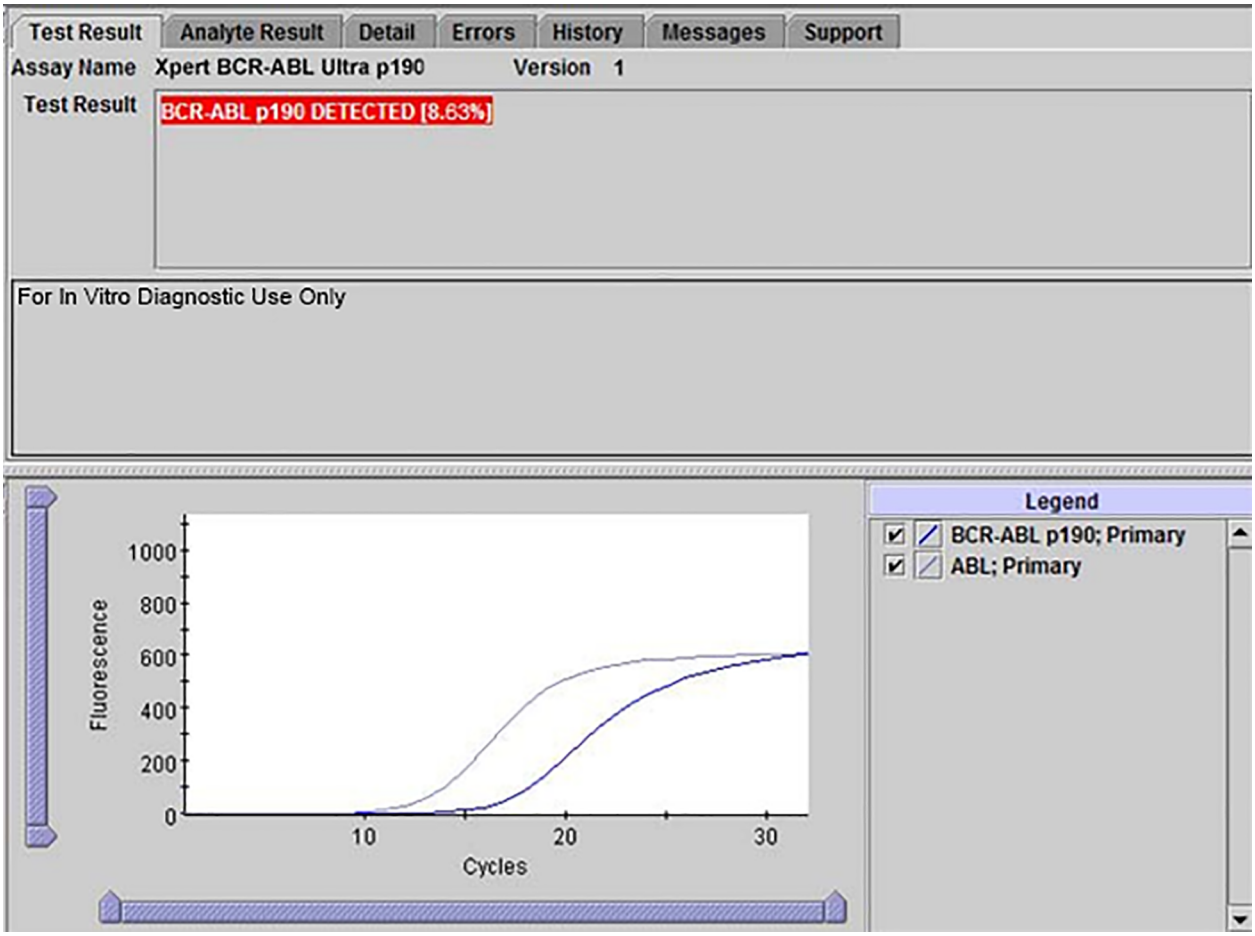


Рисунок 2. GeneXpert DxОкно «Просмотреть результаты» (View Results): BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [8,63 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])

14.2 BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Ниже LoD; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%]

BCR-ABL p190 обнаружен на уровне < 0,0065 %.

Если получен результат «**BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Ниже LoD; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%]**», BCR-ABL p190 имеет обнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL p190 больше или равен 8 и меньше или равен уровню отсечки 32, и Ct ABL больше или равен 8 и меньше или равен 18.

Пример: Ct ABL = 10,1; Ct BCR-ABL p190 = 24,8; ΔCt = -14,8
Специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct}$ = 2,05; *SF* = 1,76
% соотношение = $2{,}05^{(-14{,}8)}$ x 100 x 1,76 = 0,0044 % ниже заданного LoD теста, 0,0065 %

Результат: **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Ниже LoD; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%]**. См. Рисунок 3.

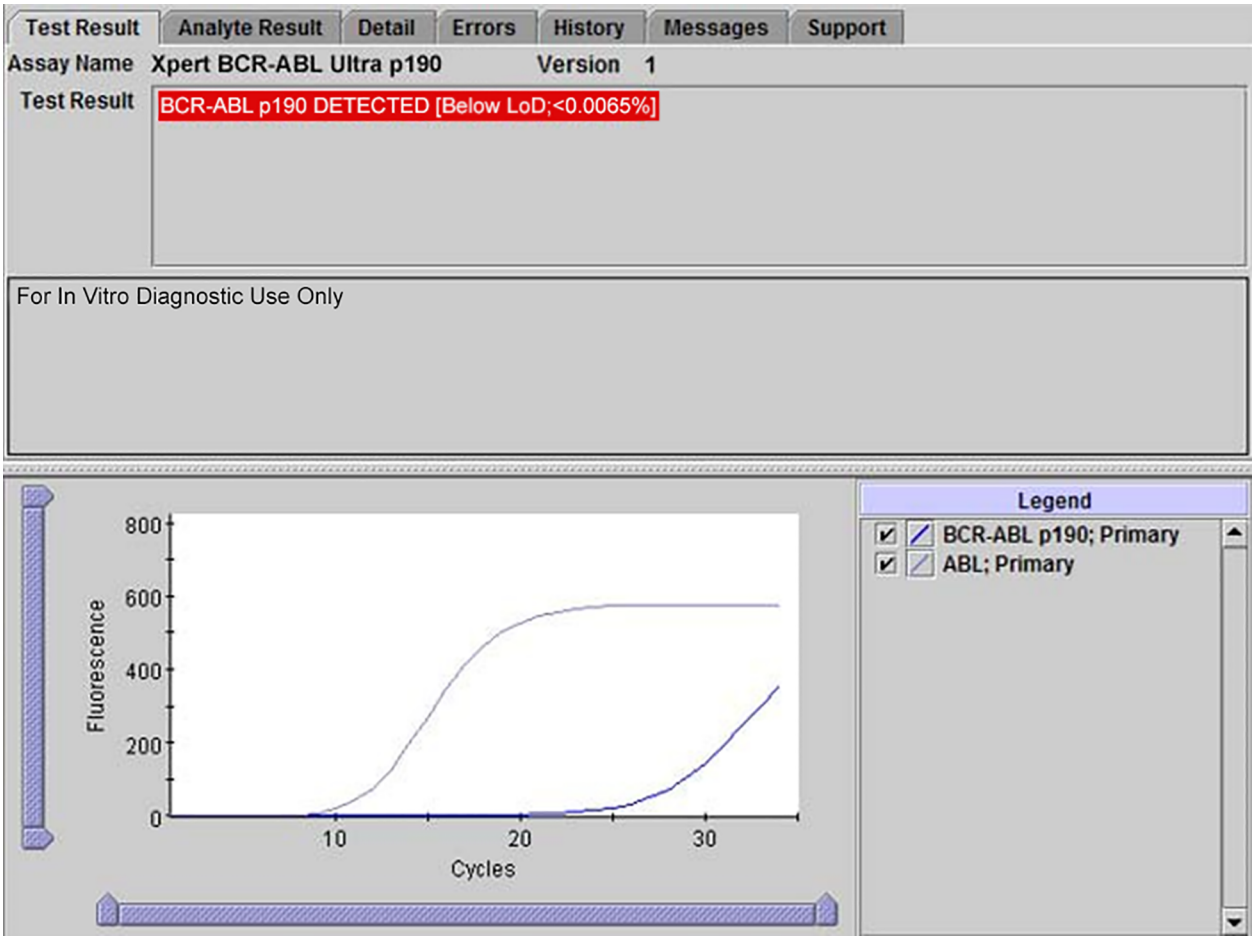


Рисунок 3. GeneXpert DxОкно «Просмотреть результаты» (View Results): BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Ниже LoD; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%]

14.3 BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Выше верхнего LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above Upper LoQ])

BCR-ABL p190 обнаружен на уровне > 25 %.

Если получен результат **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Выше верхнего LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above Upper LoQ])**, BCR-ABL имеет обнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL p190 больше или равен 8 и меньше или равен уровню отсечки 32, и Ct ABL больше или равен 8 и меньше или равен 18.

Пример: Ct ABL = 17,2; Ct BCR-ABL p190 = 18,7; ΔCt = -1,6
Специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct}$ = 2,05; *SF* = 1,76
% соотношение = $2{,}05^{(-1{,}6)}$ x 100 x 1,76 = 56,6 % превышает заданный верхний LoQ теста, 25 %

Результат: **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Выше верхнего LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above Upper LoQ])**. См. Рисунок 4.

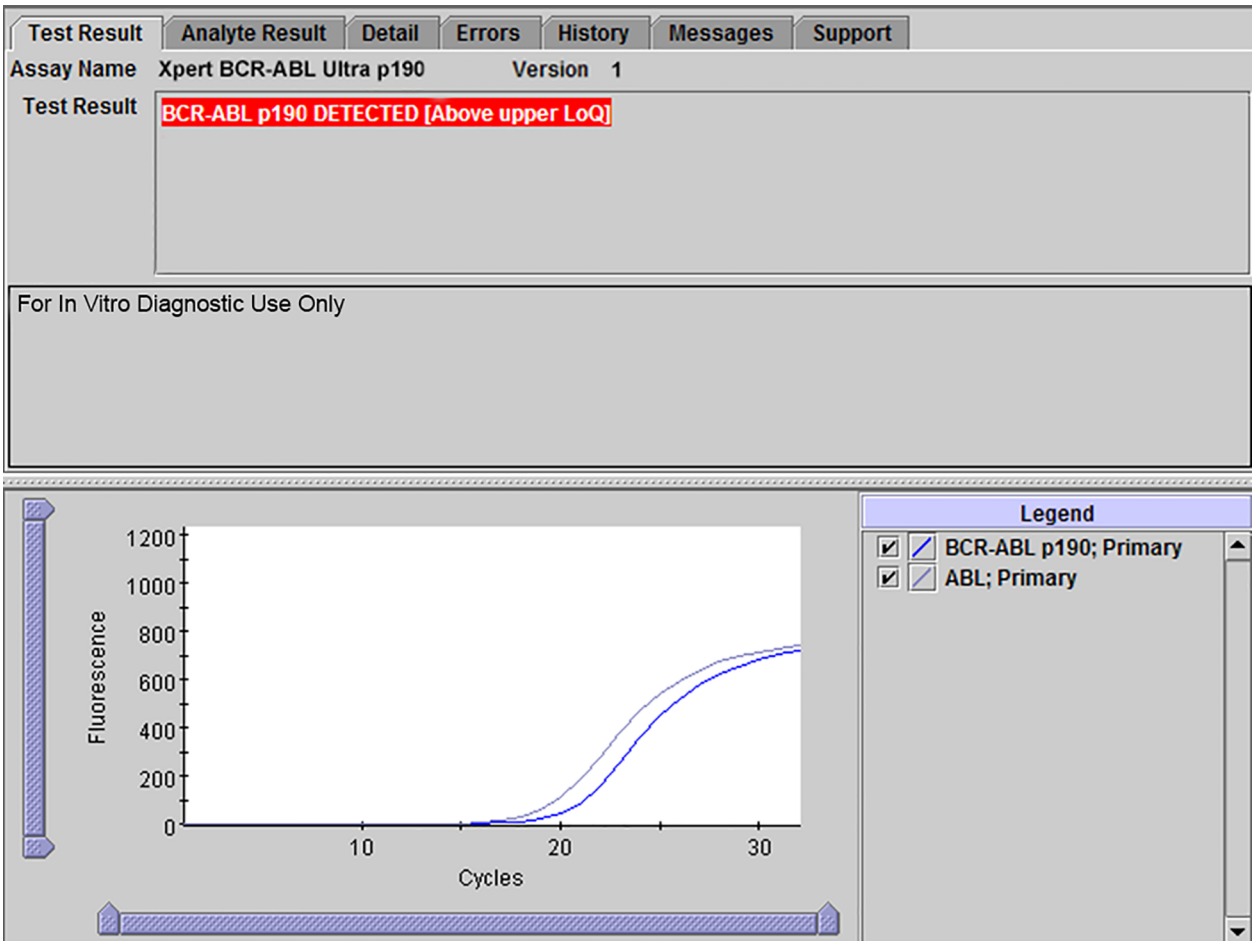


Рисунок 4. GeneXpert DxОкно «Просмотреть результаты» (View Results): BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Выше верхнего LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above Upper LoQ])

14.4 BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточное содержание транскрипта ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

BCR-ABL p190 не обнаружен, причем Ct BCR-ABL p190 равен 0 или больше уровня отсечки 32, и Ct ABL больше 8 и меньше или равен 18.

Если BCR-ABL p190 имеет необнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL p190 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. Таблица 2.

Пример: Ct BCR-ABL p190 = 0; Ct ABL = 11,6, что меньше, чем 18.

Результат: **BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточное содержание транскрипта ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**. См. Рисунок 5.

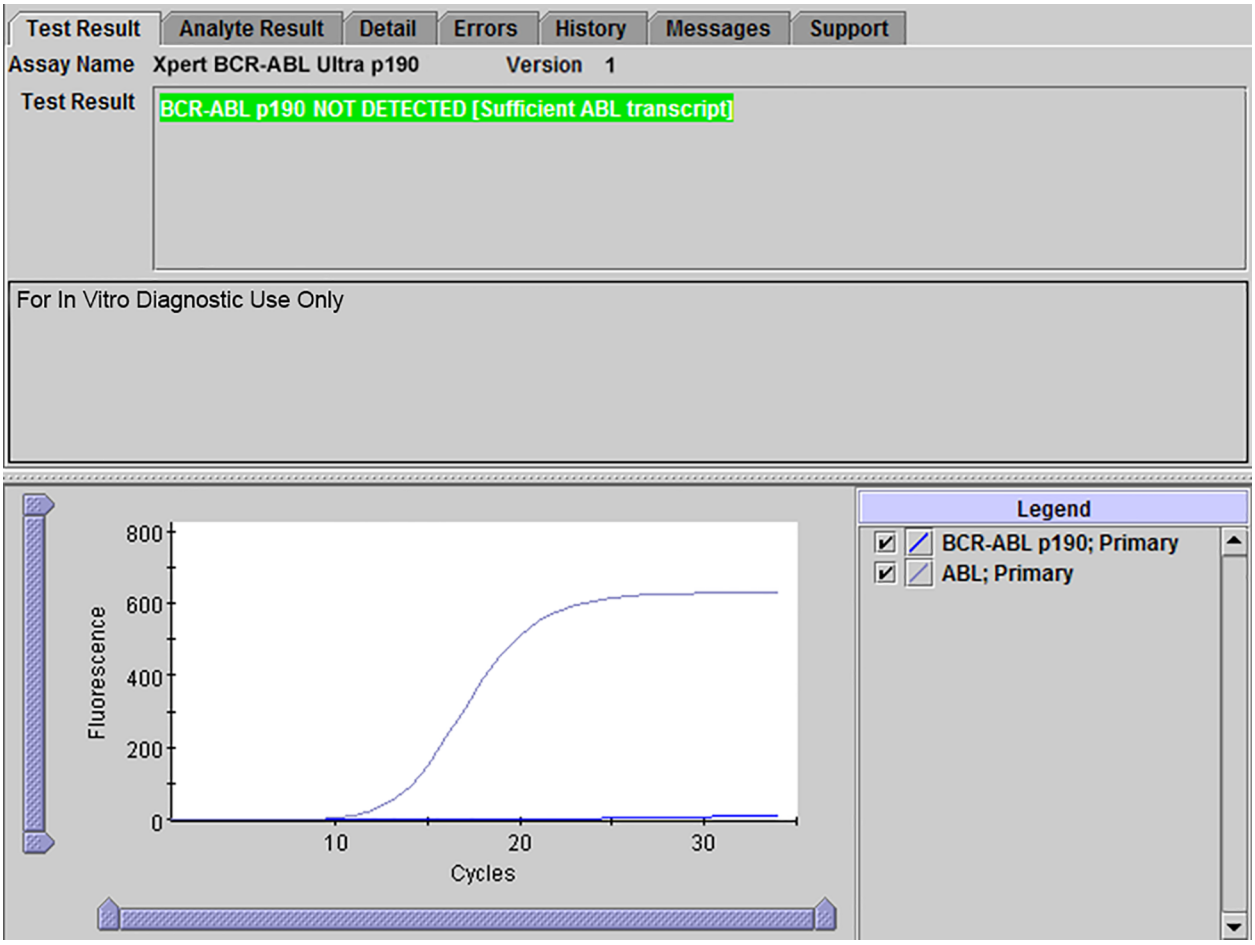


Рисунок 5. GeneXpert DxОкно «Просмотреть результаты» (View Results): BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточное содержание транскрипта ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

14.5 НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Нет транскрипта ABL] (INVALID [No ABL transcript])

BCR-ABL p190 не обнаружен, и Ct ABL равно 0.

Если BCR-ABL p190 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. Раздел 16, Руководство по поиску и устранению неисправностей.

Пример: Ct BCR-ABL p190 = 0; Ct ABL = 0.

Результат: **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Нет транскрипта ABL] (INVALID [No ABL transcript]**. См. Рисунок 6.

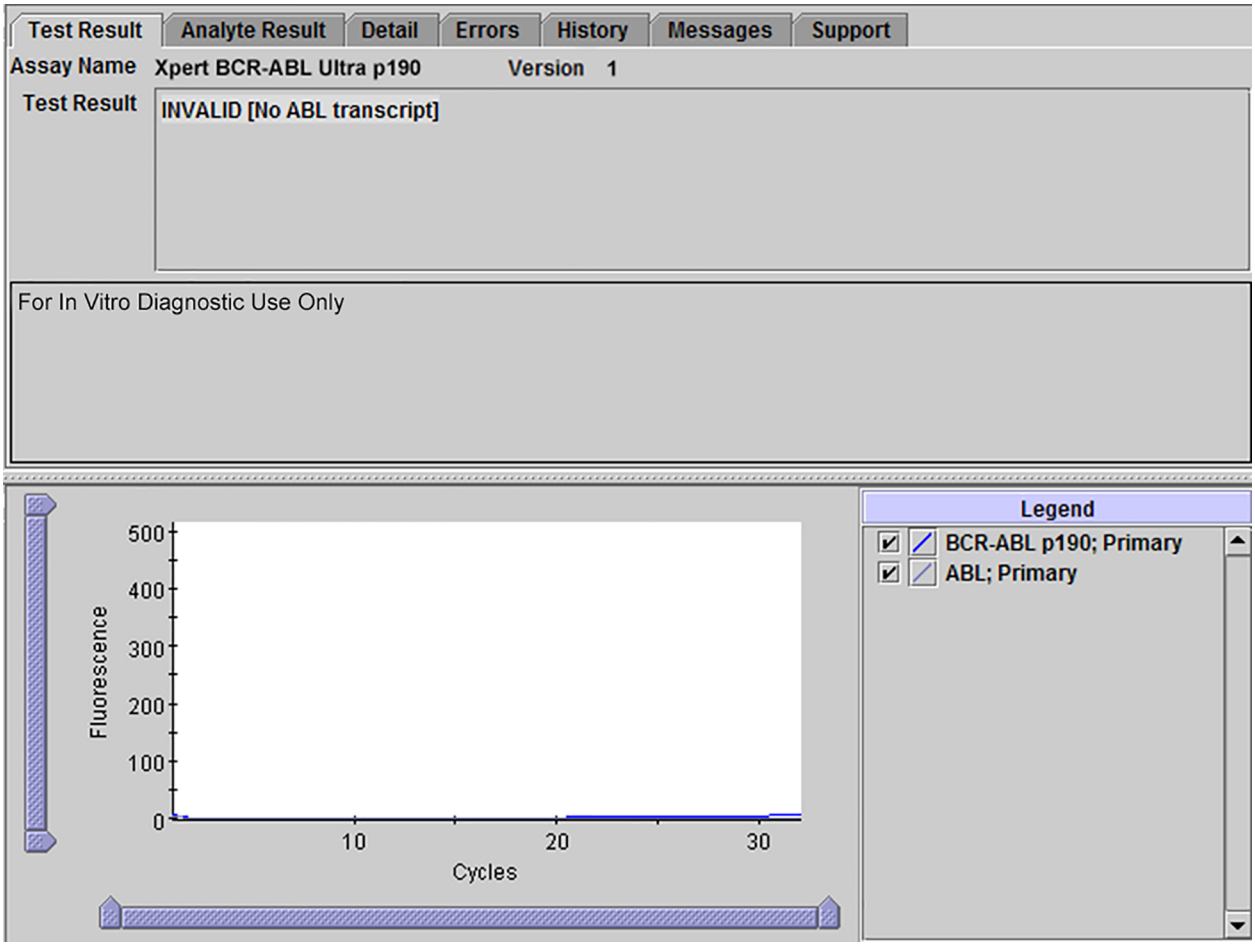


Рисунок 6. GeneXpert DxОкно «Просмотреть результаты» (View Results): НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Нет транскрипта ABL] (INVALID [No ABL transcript])

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

BCR-ABL p190 не обнаружен при Ct ABL больше 18.

Если BCR-ABL p190 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. Раздел 16, Руководство по поиску и устранению неисправностей.

Пример: Ct BCR-ABL p190 = 31,2; Ct ABL = 28, что больше чем 18.

Результат: **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Недостаточное содержание транскрипта ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript]**. См. Рисунок 7.

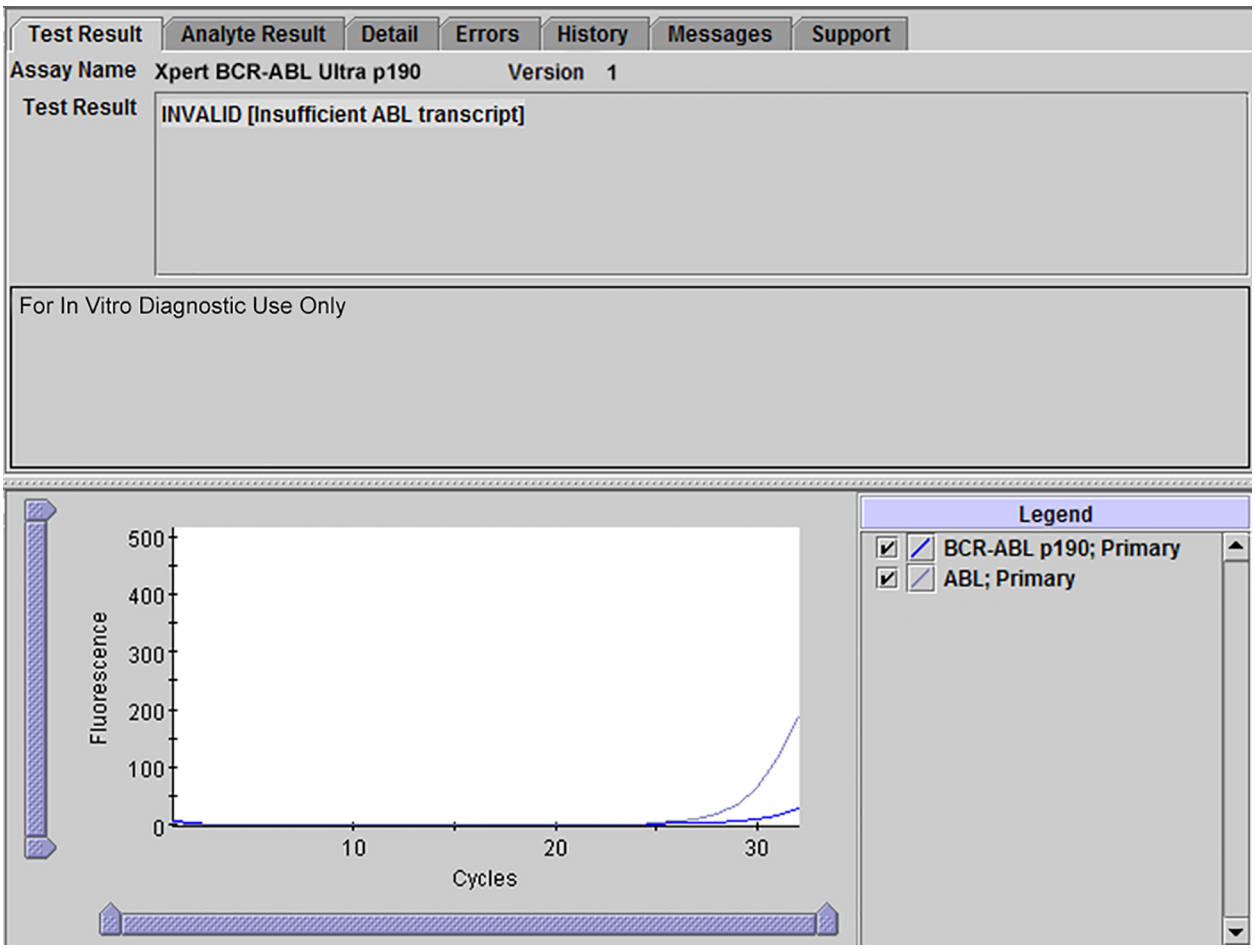


Рисунок 7. GeneXpert DxОкно «Просмотреть результаты» (View Results): НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Недостаточное содержание транскрипта ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

14.7 НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскриптов BCR-ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

BCR-ABL p190 обнаружен; показатели Ct BCR-ABL p190 и Ct ABL меньше 8.

Если BCR-ABL p190 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. Раздел 16, Руководство по поиску и устранению неисправностей.

Пример: Ct BCR-ABL p190 = 7,9; Ct ABL = 7,6, что меньше 8.

Результат: **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскриптов BCR-ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])**. См. Рисунок 8.

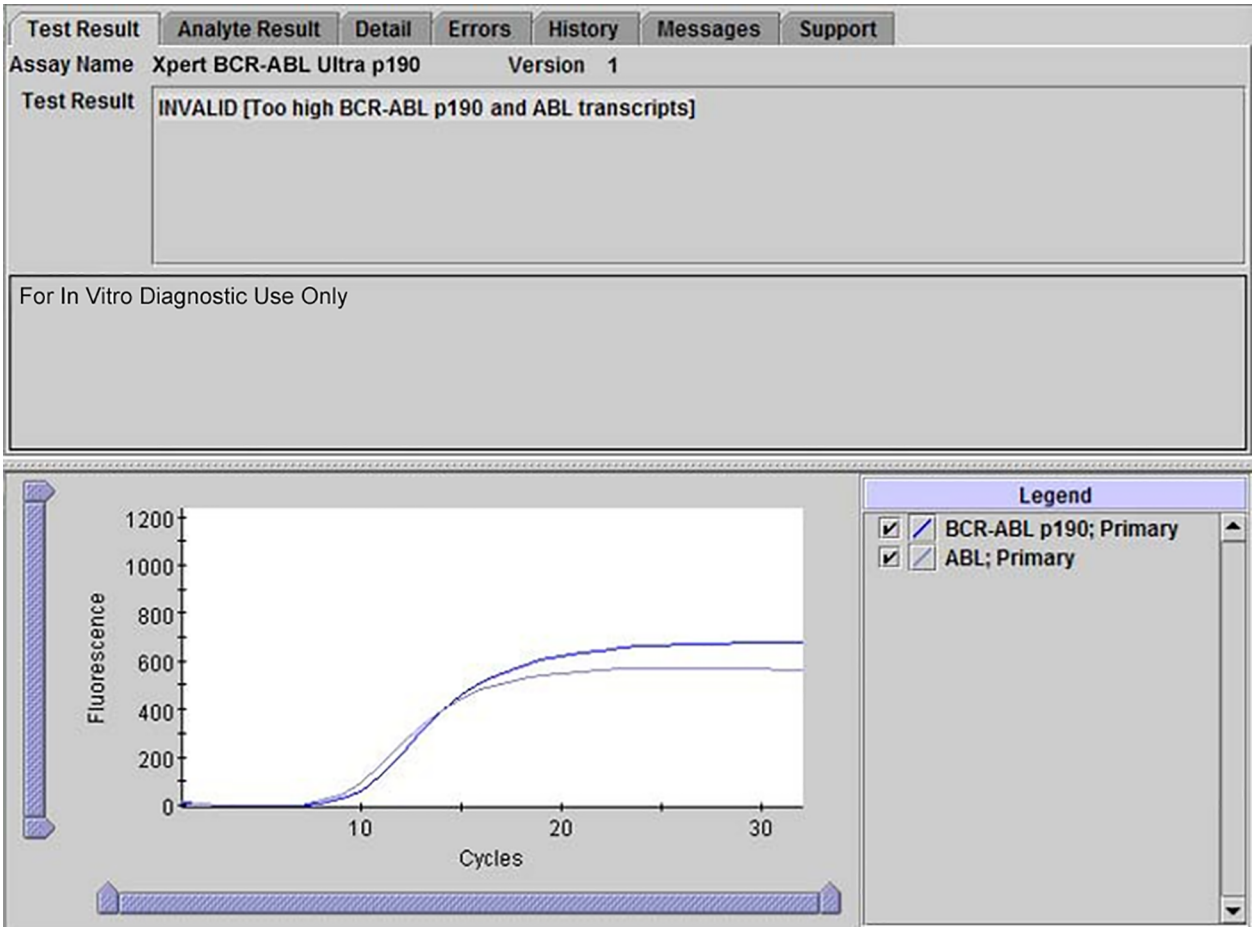


Рисунок 8. GeneXpert DxОкно «Просмотреть результаты» (View Results): НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскриптов BCR-ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

14.8 ОШИБКА (ERROR)

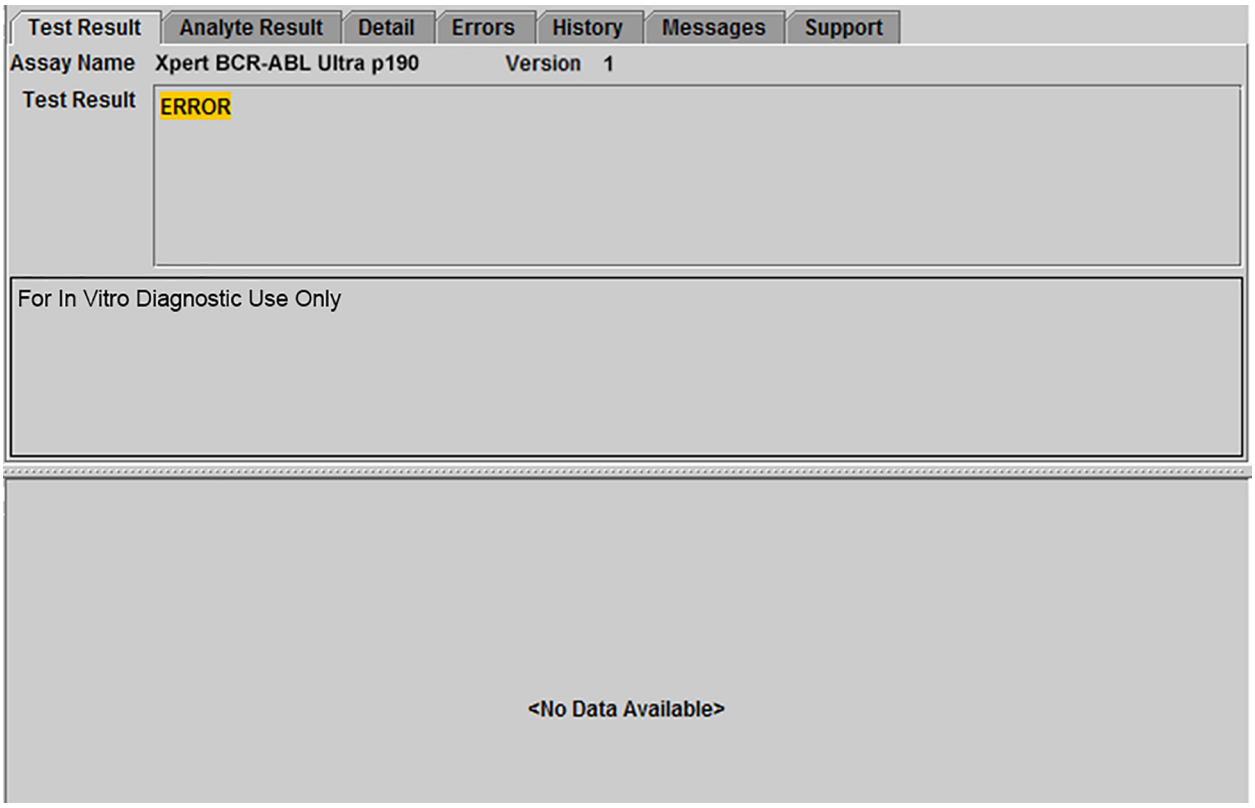


Рисунок 9. GeneXpert DxОкно «Просмотреть результаты» (View Results): ОШИБКА (ERROR)

15 Ограничения

- Данное изделие предназначено только для выполнения диагностических тестов *in vitro*.
- Тест не предназначен для использования с внешними калибраторами.
- Тест не предназначен для обоснования прекращения лечения ингибиторами тирозинкиназы и для мониторинга после прекращения лечения этими препаратами.
- Функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 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.
- Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, ненадлежащим обращением с образцом и его хранением, либо с перемешиванием образцов. Во избежание получения ошибочных результатов необходимо строго соблюдать инструкцию по применению.
- Тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 предназначен только для обнаружения химерного транскрипта p190 BCR-ABL e1a2. Возможность обнаружения других химерных транскриптов не изучалась, помимо данных, представленных в настоящей инструкции по применению. Тест не позволяет обнаруживать большие или микроразрывы, микроделеции или мутации.
- Тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 не позволяет обнаруживать e13a2/b2a2 and e14a2/b3a2 (p210), e19a2 (p230) или другие малые транслокации, которые могут присутствовать в образце периферической крови больного лейкемией.
- При анализе некоторых образцов с очень высоким содержанием лейкоцитов (более 30 миллионов клеток в 1 мл) тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 может дать результаты **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** (тип 2) из-за высоких уровней BCR-ABL p190 или ABL в образце. Дополнительная информация дана в Таблица 2.
- 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 (0,0065 %) в случае применения высоких концентраций целевой последовательности (>3,52 порядков 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 ложноотрицательных результатов.
- У некоторых пациентов с очень низкими уровнями транскрипта BCR-ABL1 (т. е. ниже LoD 0,0065 %) может быть зарегистрирован результат **BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточное содержание транскрипта ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [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 валидирован для использования на GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI).

16 Руководство по поиску и устранению неисправностей

Таблица 2. Руководство по поиску и устранению неисправностей

Результат теста » (Test Result	Возможные причины	Рекомендации
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	Тип 1: Ошибка эндогенного контроля ABL: ● Плохое качество образца ● Ингибирование ОТ-ПЦР ● Если значение Ct ABL > 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 Раздел 17.1, «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 p190 и (или) ABL (Ct < 8)	Повторите тест с исходным образцом (если он имеется) или сохраненным лизатом и новым картриджем, выполняя процедуру, описанную в Раздел 17.2, «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 Раздел 17.2, «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 Раздел 17.1, «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 1)».
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 Раздел 17.1, «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 1)».

[a] Данный перечень не включает все возможные коды сообщений ОШИБКА (ERROR).

17 Повторное выполнение теста

17.1 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 Таблица 2.

1. Измерьте объем образца крови:

   - При наличии *достаточного* объема образца крови повторите тест с исходным образцом из пробирки для сбора образцов, выполняя процедуру, описанную в Раздел 11.2.1.

     -ИЛИ-

   - При *недостаточном* объеме образца крови можно выполнить повторный тест с лизатом, сохраненным на этапе 12, Раздел 11.2.1.

     a. Если лизат, сохраненный на этапе 12, Раздел 11.2.1, 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 этапу 2.
2. Перенесите 1 мл сохраненного лизата в новую коническую пробирку вместимостью 50 мл.
3. Внесите 1,5 мл лизирующего реагента (LY) в новую коническую пробирку, содержащую лизат.
4. Выполните этапы 14–17 в Раздел 11.2.1, для подготовки окончательного лизата.
5. Откройте картридж, подняв его крышку, и перенесите все содержимое ампулы с промывающим реагентом (1) в камеру промывающего реагента (с малым отверстием). См. Рисунок 1.
6. Перенесите пипеткой весь подготовленный образец в камеру для образца (с большим отверстием). См. Рисунок 1.
7. Закройте крышку картриджа. Начните тест (см. Раздел 11.4).

17.2 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 Таблица 2.

1. На дно новой конической пробирки вместимостью 50 мл внесите 100 мкл PK (протеиназы K).
2. Измерьте объем образца крови:

   - 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 3.

     -ИЛИ-

   - При *недостаточном* объеме образца крови можно выполнить повторный тест с лизатом, сохраненным на этапе 12, Раздел 11.2.1.

     a. Если лизат, сохраненный на этапе 12, Раздел 11.2.1, 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 исходного образца крови, если он имеется, или 80 мкл сохраненного лизата после выполнения этапа 12 процедуры Раздел 11.2.1.
4. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 3 секунд.
5. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 1 минуты.
6. Выполните этапы 6–13 в Раздел 11.2.2 для подготовки окончательного лизата.

7. Откройте картридж, подняв его крышку, и перенесите все содержимое ампулы с промывающим реагентом (1) в камеру промывающего реагента (с малым отверстием). См. Рисунок 1.
8. Перенесите пипеткой весь подготовленный образец в камеру для образца (с большим отверстием). См. Рисунок 1.
9. Закройте крышку картриджа. Начните тест (см. Раздел 11.4).

18 Ожидаемые значения

Диапазон теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 охватывает ключевые точки принятия клинических решений для мониторинга ХМЛ и ОЛЛ. Ожидаемые значения выражены в виде процентного соотношения мРНК BCR-ABL p190 (e1a2) к мРНК ABL и находятся в диапазоне от 0,0065 % до 25 %. Результаты ниже этого диапазона сообщаются как необнаруженные или находящиеся ниже порога обнаружения (LoD). Результаты выше этого диапазона сообщаются как превышающие предел количественного определения (LoQ). См. подробную информацию в Раздел 14.

19 Клиническая эффективность

Клинические функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 прошли валидацию в трех учреждениях США в ходе многоцентрового клинического исследования. Исследование проводили с использованием образцов периферической крови, стабилизированной ЭДТА, полученных у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) во время мониторинга лечения. Кроме того, в исследование были включены остатки ранее взятых образцов, хранимые в виде замороженных клинических лизатов, приготовленных из стабилизированной ЭДТА периферической крови той же популяции пациентов. Функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 сравнивали с молекулярным тестом, который позволяет обнаруживать и количественно определять транскрипты мРНК у p190 [t(9;22)(q34;q11)]-положительных пациентов с ХМЛ и ОЛЛ, с экспрессией химерного транскрипта BCR-ABL1 типа e1a2, и в котором используется ABL в качестве эндогенного контрольного транскрипта мРНК.

Всего в исследование было включено 47 образцов. В 9 из этих 47 образцов содержание РНК составляло < 100 нг/мл и они были исключены из анализа. Всего было исключено 9 образцов, и в окончательный набор данных были включены 38 образцов. Важно отметить, что все 9 исключенных образцов дали действительные результаты в тесте Xpert BCR-ABL Ultra p190.

Данные по возрасту и полу участников были получены для 38 образцов, включенных в это исследование. Образцы были взяты у 25 мужчин (65,8 %) и 13 женщин (34,2 %). Возраст пациентов составлял 20–88 лет, со средним возрастом 54,5 года. Двадцать три (61 %) образца были получены у пациентов с диагнозом ОЛЛ и 15 (39 %) образцов были получены у пациентов с диагнозом ХМЛ.

Из 38 соответствующих требованиям образцов, семь (7) были исключены из анализа методом регрессии Деминга, поскольку для них был получен отрицательный результат по крайней мере в одном из тестов. Тридцать один образец, находящийся в пределах диапазонов количественного определения обоих тестов был включен в регрессионный анализ Деминга.

Результаты регрессионного анализа Деминга для процентного соотношения указывают на хорошую корреляцию между результатами теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 и метода сравнения и метода сравнения с точки зрения измерения процентного соотношения. Точка пересечения составляла 0,01, а коэффициент наклона был равен 1,08; оба значения соответствовали критериям приемлемости. Значение r Пирсона составляло 0,814. Для нормализации распределения данных процентного соотношения применено логарифмическое уменьшение (LR). Был выполнен регрессионный анализ Деминга с использованием показателей, полученных при логарифмическом уменьшении (LR), и его результаты представлены на Рисунок 10 ниже.

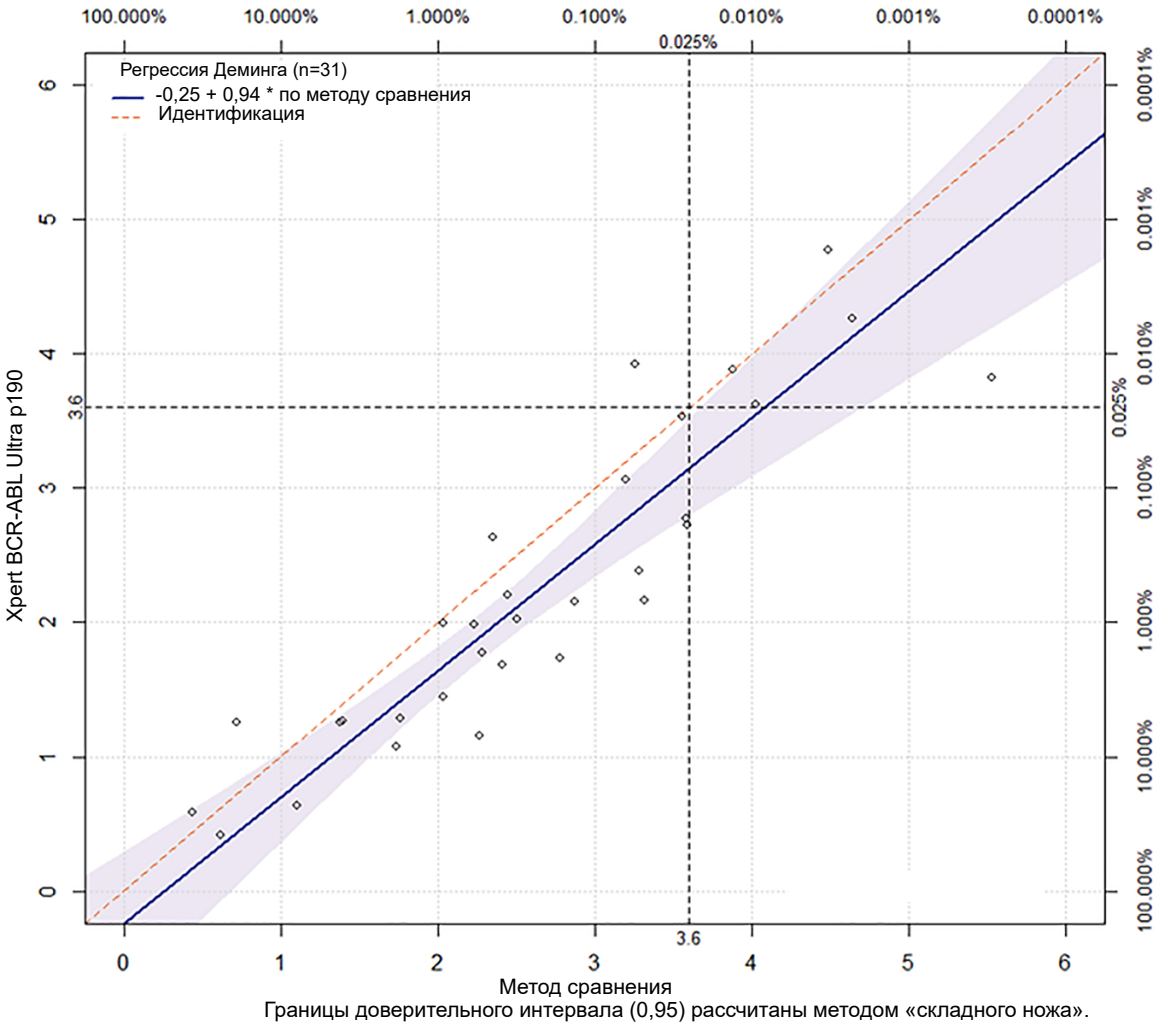


Рисунок 10. Регрессионный анализ Деминга для показателей LR

На Рисунок 10 демонстрируется высокая степень корреляции между тестом Xpert BCR-ABL Ultra p190 и методом сравнения для показателей LR. Полученный в результате анализа Деминга коэффициент наклона был равен 0,94, а точка пересечения составляла -0,25. Результаты анализа Деминга показателей LR также соответствовали критериям приемлемости для точки пересечения и коэффициента наклона. Общий коэффициент корреляции (Пирсон) r = 0,904 был высоким.

Предсказанная положительная систематическая ошибка, равная 0,01, в сообщаемых процентных значениях (LR: -0,39), а также распределение указывают на то, что в большинстве образцов тест Xpert позволяет измерить более высокую концентрацию транскрипта p190 по сравнению с методом сравнения. Тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 показал высокую корреляцию 0,904 с методом сравнения и имел низкую систематическую ошибку при использовании показателей LR. Доля неопределенных результатов в этом исследовании составила 0 %, и также был соблюден критерий приемлемости доли неопределенных результатов ≤ 5 %. Тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 имел приемлемое соответствие с методом сравнения, о чем свидетельствуют значения наклона и точки пересечения в регрессионном анализе Деминга.

20 Аналитические функциональные характеристики

20.1 Диапазон линейности/динамический диапазон

Линейность оценивали для малой точки разрыва, e1a2, с использованием общей РНК из клеточной линии ОЛЛ SUP-B15. Общую РНК из транскрипта BCR-ABL p190 разводили в фоновом лизате, приготовленном из ОЛЛ-отрицательных клинических образцов, до целевых диапазонов от ~ 25 % до 0,001 % (LR [логарифмическое уменьшение] от 0,60 до LR5). 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. Результат для точки разрыва e1a2 считался линейным, если коэффициенты полиномиальной регрессии были незначимыми ($p > 0,05$). Кривая линейной регрессии показана ниже на Рисунок 11.

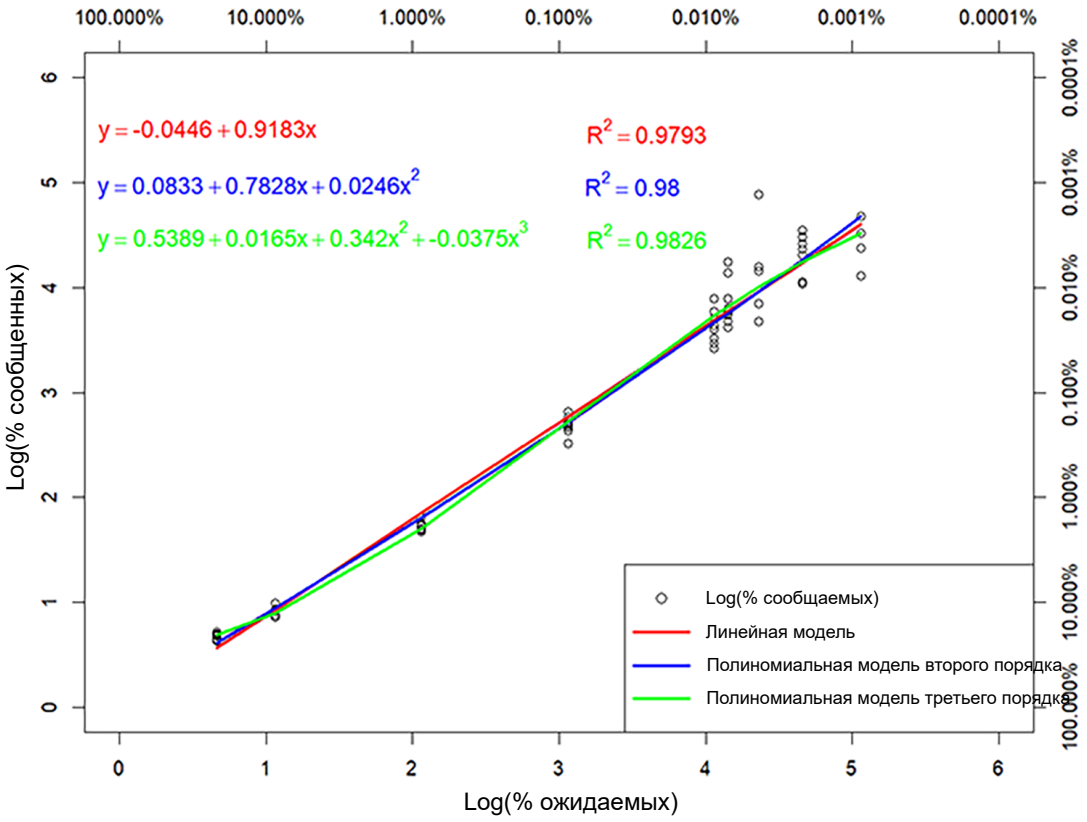


Рисунок 11. Графики линейной регрессии для транскрипта с точкой разрыва e1a2

Вычисленные методом регрессии значения точек пересечения, коэффициентов наклона и R2 для линейной модели показаны в Таблица 3.

Таблица 3. Коэффициенты регрессии в линейной модели

Точка разрыва	Точка пересечения	Коэффициент наклона	R^2
e1a2	-0,0561	0,9248	0,9811

В целом приведенные данные свидетельствуют о линейности в диапазоне от ~25 %/LR 0,60 до 0,001 %/LR5 с максимальным CO, равным 0,26. Сообщаемый диапазон расположен в границах пределов линейности от 25 %/LR0,6 до LOQ 0,0065 %/LR4,19.

20.2 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения, предел количественного определения, предел пустого образца)

Порог обнаружения (LoD) определяли для каждой точки разрыва e1a2 путем исследования последовательных разведений ОЛЛ-положительного клинического образца [> 10 %]. Были собраны данные для разных разведений и была выполнена оценка LoD методом пробит-регрессионного анализа. Такой анализ дал оценку LoD 0,0070 % для точки разрыва e1a2.

Проверку LoD выполняли путем адаптации непараметрического метода, описанного в руководстве CLSI EP17-A2 (Таблица 4). Три уникальных ОЛЛ-положительных образца, представляющих точку разрыва e1a2, разводили до целевого уровня 0,0065 %. Двести пятнадцать повторностей были выполнены 4 операторами с применением 3 партий наборов теста в течение 3 дней.

Таблица 4. Подтвержденный порог обнаружения в %

Точка разрыва	Положительные/ повторности	% положительных	Среднее соотношение %
e1a2	206/215	96,0 %	0,0065 %

Xpert BCR-ABL Ultra p190 LoD теста для e1a2 составляет 0,0065 %.

Предел количественного определения (LoQ) оценивали по данным, полученным при определении LoD и линейности. Средняя величина и стандартное отклонение % соотношения BCR-ABL p190/ABL были рассчитаны для повторностей тестов на уровнях, равных LoD или выше с долей положительных результатов не меньше 95 %. Предел количественного определения (LoQ) сообщается как минимальное % соотношение BCR-ABL p190/ABL, которое может быть надежно определено количественно, что соответствует цели прецизионности детекции транскрипта e1a2 с долей положительных результатов, превышающей или равной 95 %, со стандартным отклонением логарифма снижения (LR) ≤ 0,36 LR. Значение LoQ теста ограничено LoD теста. Поэтому значение LoQ было определено равным LoD, 0,0065 %. Результаты оценивали в отношении критериев приемлемости для стандартного отклонения (CO) ≤ 0,36 LR и установлено, что они находятся в пределах критериев приемлемости.

Была проведена оценка предела холостого образца (LoB) для определения самого высокого % соотношения BCR-ABL p190/ABL, которое может быть обнаружено в ≥ 95 % p190-отрицательных образцов цельной крови, стабилизированной ЭДТА. LoB теста определяли на основании 387 достоверных точек данных в нецензурированном непараметрическом анализе, согласно CLSI EP17-A2, с получением значения LoB 0,00032 % BCR-ABL p190/ABL.

20.3 Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 оценивали путем исследования образцов цельной крови, стабилизированной ЭДТА, взятых у двадцати (20) здоровых доноров (без ХМЛ и ОЛЛ). Каждый образец тестировали в четырех повторностях.

Сигнал BCR-ABL p190 был обнаружен в одной из 80 повторностей, что указывает на аналитическую специфичность теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 в отношении транскрипта BCR-ABL p190, равную 98,8 %.

20.4 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Было проведено исследование 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 обрабатывали отрицательные пробы. В этом исследовании **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE)** нормальный образец, стабилизированный ЭДТА (ОЛЛ-отрицательная кровь), обрабатывали в том же модуле GeneXpert сразу после высоко-**ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО (POSITIVE)** образца (имитированная ОЛЛ-положительная кровь, полученная путем внесения клеток SUP-B15 в ОЛЛ-отрицательную кровь с выходом ≥10 %). Схему тестирования повторяли 10 раз для каждого образца, начиная и заканчивая отрицательным, на двух модулях GeneXpert, в результате чего был получен 21 отрицательный результат и 20 положительных результатов на модуль. Для всех двадцати положительных на BCR-ABL p190 образцов был получен правильный результат **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [#,##]% (BCR-ABL p190 DETECTED [#.##]%)**, а для вех отрицательных на BCR- ABL p190 образцов был получен правильный результат **BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточное содержание транскрипта ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**.

20.5 Вещества, вероятно препятствующие проведению анализа

В этом исследовании было изучено влияние пяти веществ, которые могут присутствовать в стабилизированных ЭДТА образцах цельной крови и способны влиять на функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra p190. Эти вещества и их исследованные уровни (см. Таблица 5) были выбраны на основании указаний документа CLSI EP07-A2. Вещества тестировали в составе ОЛЛ-положительных образцов цельной крови, стабилизированной ЭДТА, в которых вносили клетки ОЛЛ SUP-B15. Эти образцы представляли три уровня концентрации с пятью образцами на уровень: > 1 %, 0,1–0,02 % и отрицательный результат. В качестве контролей в тестах использовали клетки SUP-B15 в образцах цельной крови, стабилизированной ЭДТА, с соответствующим уровнем транскрипта BCR-ABL p190 без препятствующего вещества. Каждый ОЛЛ-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 соотношение не более чем в три раза отличалось от контроля.

Не обнаружено клинически значимого ингибирующего действия на тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 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 % соотношения в исследуемых и контрольных условиях находились в пределах приемлемого трехкратного диапазона.

Таблица 5. Потенциально препятствующие выполнению теста субстанции, исследованные с использованием Xpert BCR-ABL Ultra p190

Субстанции, препятствующие проведению анализа	Концентрация, применявшаяся в анализе
Билирубин неконъюгированный	20 мг/дл
Холестерин, общий	500 мг/дл
Триглицериды, общие (липиды)	3000 мг/дл
Гепарин	3500 Ед/л
ЭДТА (свежевзятая кровь)	900 мг/дл

21 Воспроизводимость и прецизионность

Воспроизводимость и прецизионность теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 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).

В Таблица 6 представлена панель из пяти образцов, подготовленных и включенных в исследование.

Таблица 6. Панель воспроизводимости для Xpert BCR-ABL Ultra p190

№ образца	Описание панели	Обнаруженный уровень BCR-ABL p190/ABL (процентное соотношение)
1	LR1: e1a2	~10 %
2	LR2: e1a2	~1 %
3	LR3: e1a2	~0,1 %
4	LR3.7: e1a2	~0,02 %
5	Отрицательный	Не обнаружен

Каждый из пяти образцов панели исследовался в двух повторностях два раза в день в течение шести разных дней двумя различными операторами в трех центрах. Были использованы три партии наборов Xpert BCR-ABL Ultra p190 и каждый оператор работал с одной партией (3 центра x 2 оператора x 3 партии x 2 дня (2 дня тестирования на партию картриджа) x 2 цикла x 2 повторности = 144 повторностей на один компонент панели).

Таблица 7. Стандартное отклонение и коэффициент вариации (КВ) с процентным соотношением (ПС)

Компонент панели	N	Среднее	Центр		Операт		Партия		День		Серия		В пределах теста		Всего	
			СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)
LR1: e1a2 (~10 % соотношение)	144	14,04	0,20	1,44	0,00	0,00	3,14	22,35	0,55	3,94	0,00	0,00	1,63	11,60	3,58	25,53
LR2: e1a2 (~1 % соотношение)	144	1,65	0,14	8,58	0,00	0,00	0,61	36,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	19,35	0,70	42,45
LR3: e1a2 (~0,1 % соотношение)	144	0,16	0,01	6,15	0,00	0,00	0,08	50,18	0,01	5,26	0,00	0,00	0,04	24,42	0,09	56,39
LR3.7: e1a2 (~0,02 % соотношение)	143[a]	0,03	0,00	6,60	0,00	0,00	0,02	62,48	0,00	11,43	0,00	0,00	0,01	43,56	0,02	77,30

[a] Для одного образца были получены неопределенные результаты при первом и повторном тестировании.

Общий коэффициент вариации (КВ%) процентного соотношения, отражающего количественные значения, колебался от 25,53 до 77,30 для положительных образцов. Компонент вариации для отчетных значений PR не превышал 50 % от общей вариации теста для следующих факторов: Между центрами, между операторами, между днями и между циклами. Анализ вариации по количественному значению среднего значения ПС дал аналогичные результаты.

Таблица 8. Стандартное отклонение и коэффициент вариации (КВ) логарифмического уменьшения (LR)

Компонент панели	N	Среднее	Центр		Операт		Партия		День		Серия		В пределах теста		Всего	
			СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)
LR1: e1a2 (~10 % соотношение)	144	0,86	0,01	1,47 %	0,00	0,00	0,10	11,17	0,02	2,53	0,00	0,00	0,05	5,87	0,11	26,17
LR 2: e1a2 (~1 % соотношение)	144	1,81	0,03	1,93	0,00	0,00	0,15	8,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	3,64	0,17	40,75
LR 3: e1a2 (~0,1 % соотношение)	144	2,84	0,03	1,06	0,00	0,00	0,22	7,60	0,01	0,51	0,00	0,00	0,09	3,34	0,24	59,16
LR 3,7: e1a2 (~0,02 % соотношение)	143[a]	3,66	0,04	1,19	0,00	0,00	0,27	7,26	0,04	1,12	0,03	0,86	0,19	5,06	0,33	88,68

[a] Для одного образца были получены неопределенные результаты при первом и повторном тестировании.

Общий коэффициент вариации (КВ) процентов LR, отражающего количественные значения, колебался от 26,17 до 88,68 для положительных образцов.

22 Литература

1. Faderl S. et al. Clinical Significance of Cytogenic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 1998; 91 (11): 3995-4019.
2. Dushyant, V. et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with p190 BCR-ABL: analysis and characteristics, outcomes and prognostic significance. Blood. 2009; 114: 2232-2235.
3. Moorman, A. V. et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2010; 115:206-214.
4. Burmeister T. et al. Patient's age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group. Blood. 2008; 112:918-919.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia v2.2019.
6. Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). National Cancer Institute | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html
7. Bondi, A., Chiesa, R. Citterio, C., Conter, V., Rizzari, C., Sala, A. Acute lymphoblastic leukemia. Orphanet encyclopedia. August 2007. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=513.
8. White H. E. et al. Establishment of the First World Health Organization international genetic reference panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. Blood. 2010; 116:e111-e117.
9. Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention). Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (см. последнюю редакцию). http://www.cdc.gov/biosafety/publications/
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Документ M29 (см. последнюю редакцию).
11. Health-care Waste. World Health Organization. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste
12. 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.
13. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 марта, 2012 г.) (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
- 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_US/support/contact-us.

25 Таблица условных обозначений

Символ	Значение
	Номер по каталогу
	Маркировка CE – Европейское соответствие
	Медицинское изделие для диагностики*in vitro*
	Код партии
	Не использовать повторно
	Срок годности
	Предостережение
	См. инструкцию по применению
	Производитель
	Страна производства
	Содержит достаточное количество для *n* тестов
	Контроль
	Температурные ограничения
	Биологические риски
	Легковоспламеняющиеся жидкости
	Токсичность для репродуктивных органов
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер

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

CH REP

Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland

Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland

IVD CE

26 История редакций документа

Описание изменений: 302-6673, с ред. B до ред. C

Цель: Обновление инструкции по применению

Раздел	Описание изменения
8.3	Добавлено предостережение, чтобы пользователи не вскрывали картриджи или вносили изменений в их конструкцию при утилизации.
11.2.1	Обновлено примечание, касающееся оставшегося лизата.
17	Обновлены инструкции по проведению повторных тестов, исправлен раздел ссылок.
19	Обновлены обозначения на диаграмме на рисунке 10.
21	Обновлено содержимое раздела «Воспроизводимость и точность».
25	В таблицу условных обозначений добавлены символы «CH REP» (Представитель в Швейцарии) и «Импортер», а также их определения. Добавлен символ «CH REP» (Представитель в Швейцарии) с адресом в Швейцарии.
26	Обновлена таблица истории изменений.