

Xpert® EV

REF GXEV-100N-10

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 © 2007-2023 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 © 2007-2023 Cepheid. Все права защищены.

Хpert® EV

Для диагностического применения *in vitro*.



1 Фирменное название

Хpert® EV

2 Общепринятое название

Тест Хpert EV

3 Назначение

Тест Хpert EV Cepheid®, основан на полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и выполняется на системе GeneХpert® 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 Хpert EV, следует использовать только вместе с данными клинического наблюдения и другой информацией, доступной врачу. Положительные результаты теста Хpert 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 Хpert 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 GeneХpert 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 GeneХpert®, 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 GeneХpert® Dx.

Тест Хpert 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 «СIC».) 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 Хpert EV. В системе GeneXpert Dx происходит подготовка образца путем лизиса вируса и SPC (заключенной в капсид псевдовирусной РНК), связывания РНК с захватывающим матриksom 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 Хpert EV (GXEV-100N-10) содержит реактивы в количестве, достаточном для анализа 10 образцов. В набор входят:

Картриджи Хpert EV

- Гранулы 1, 2, 3, 4 и 5 (лиофилизированные)
- Реактив связывания (этиловый спирт) (1)
- Реактив для промывки (2)
- Реактив для вымывания (3)
- Реактив для лизирования (гуанидина тиоцианат) (4)

10 картриджей в наборе

- 1 каждого из типов в одном картридже
- 10 × 1 мл
- 10 × 3,2 мл
- 10 × 2,0 мл
- 10 × 300 мкл

Компакт-диск

- Файл с описанием теста (assay definition file, ADF)
- Инструкция по импортированию файла ADF в программное обеспечение GeneXpert
- Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)

1 в каждом наборе

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 Хpert EV при температуре 2–28 °С.
- 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.






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 Хpert EV другими реактивами.
- Крышку картриджа Хpert EV разрешается открывать только для добавления образца и реактивов.
- Не загружайте картридж Хpert 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 Хpert EV.
-  • Не использовать повторно уже применявшиеся картриджи Хpert 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 ГГС ООН:   
- Сигнальное слово: ОПАСНО!
- **Заявления об опасности ГГС 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

- **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 °С. 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.

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.

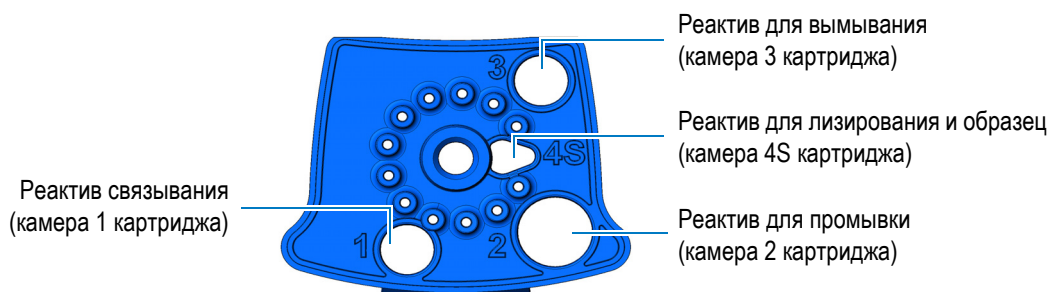


Рисунок 1. Картридж теста Хpert EV (вид сверху)

12.2 Запуск теста

Примечание

Прежде чем начинать тест, убедитесь, что файл с описанием теста Хpert EV импортирован в программное обеспечение (см. инструкции на компакт-диске, входящем в комплект поставки теста). Если у вас нет компакт-диска теста Хpert 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 Хpert 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.

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 валидованным 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 А9 штамм *Bozek* или вируса Коксаки А6 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 TCID₅₀/мл, что дает диапазон значений C_t энтеровируса 32–35 в тесте Хpert 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 анализа» (Analyte Name) как CIC.

Осторожно!



Результаты, полученные при помощи теста Хpert EV, следует использовать только вместе с данными клинического наблюдения и другой информацией, доступной врачу. Положительные результаты теста Хpert 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.

Таблица 1. Результаты теста Хpert EV и их интерпретация

Результат	Интерпретация
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE) Рисунок 2	<p>Обнаружены целевые нуклеиновые кислоты энтеровируса (система GeneХpert Dx — окно «Просмотреть результаты» (View Results). Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EV — ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ • CIC (SPC/IC) — неприменимо (когда титр энтеровируса высокий, ОТ-ПЦР для SPC может подавляться.) • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS) • Положительные результаты теста Хpert 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	<p>Целевые нуклеиновые кислоты энтеровируса не обнаружены, однако контроль SPC соответствует критериям приемлемости (система GeneХpert Dx — окно «Просмотреть результаты» (View Results). Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EV — ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ • CIC (SPC/IC) — ПРОЙДЕН (PASS) • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS) • Отрицательный результат теста Хpert EV не исключает того, что энтеровирус может быть этиологическим фактором менингита. Он показывает, что энтеровирус не обнаружен.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) Рисунок 4	<p>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 GeneХpert Dx — окно «Просмотреть результаты» (View Results). Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EV — НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) • CIC (SPC/IC) — НЕ ПРОЙДЕН (FAIL) • Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS)
ОШИБКА (ERROR)	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EV — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • CIC (SPC/IC) — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов — НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	<p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EV — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • CIC (SPC/IC) — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов — неприменимо

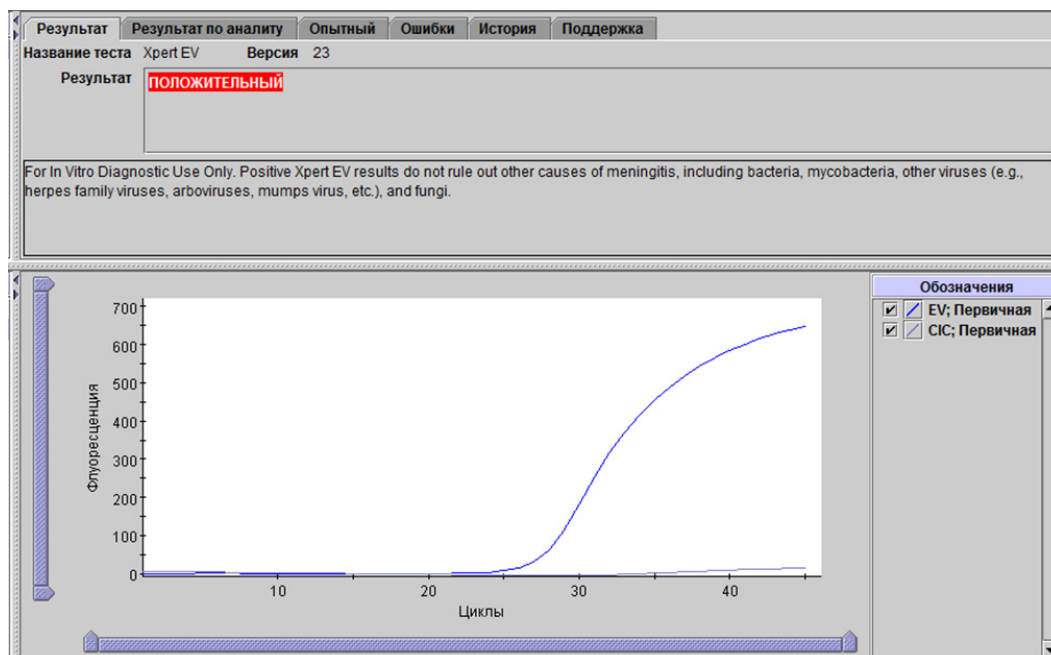


Рисунок 2. Положительный результат теста Xpert EV (система GeneXpert® Dx — окно «Просмотреть результаты» (View Results). Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.)

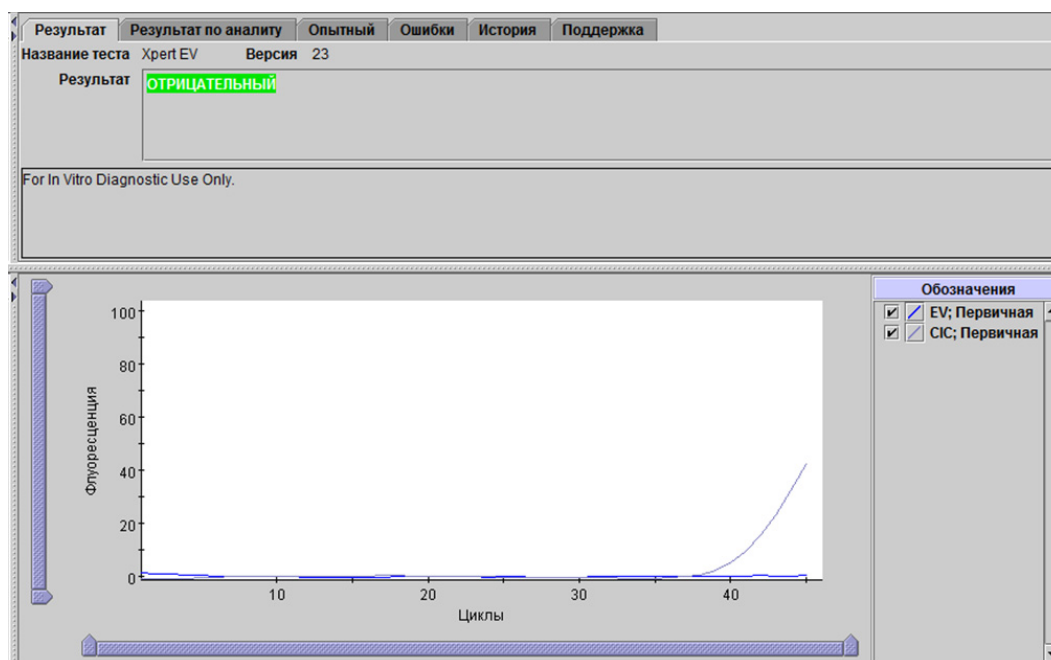


Рисунок 3. Отрицательный результат (система GeneXpert® Dx — окно «Просмотреть результаты» (View Results). Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.)

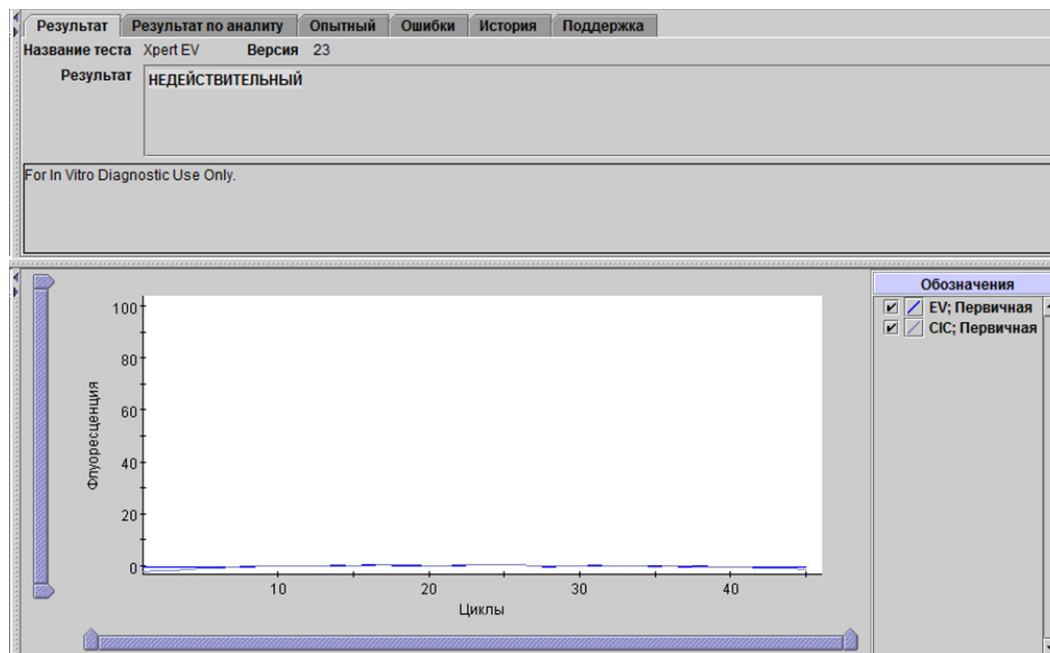


Рисунок 4. Недействительный результат теста Xpert EV (система GeneXpert® Dx — окно «Просмотреть результаты» (View Results). Примите к сведению, что SPC/IC отображается как CIC.)

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.



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/мм³).

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 менингитом.

Во всех случаях в образцы добавляли энтеровирус серотипа CVA9 в количестве 80 TCID₅₀/мл (~3x LOD).

Таблица 2. Образцы с субстанциями, потенциально способными препятствовать проведению анализа, которые исследовали при помощи теста Хpert EV

Субстанция	Диапазон концентраций для спинномозговой жидкости в норме	Возможный диапазон концентраций для спинномозговой жидкости при менингите	Образцы, исследовавшиеся при помощи теста Хpert 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.

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 содержание 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 %

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 Хpert EV представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты тестирования собранных проспективно и сохраненных в банке клинических образцов в сравнении с клиническим диагнозом

Хpert EV		Клинический диагноз ^а	
		+	-
		+	23
-	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 %

- а. 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 Хpert 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.

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 непрямо́й 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 %

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 Хpert EV в выборках пациентов, имеющих симптомы менингита

Диапазон возраста (годы)	Пол	Результаты теста Хpert 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 Хpert 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 TCID₅₀/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 А3	5,01
A	Вирус Коксаки А5	12,59
A	Вирус Коксаки А6	12,59
A	Вирус Коксаки А7	3,33
A	Вирус Коксаки А10	2,81
A	Вирус Коксаки А12	19,95
A	Вирус Коксаки А14	0,10
A	Вирус Коксаки А16	0,002
A	Энтеровирус 71	0,16
B	Вирус Коксаки А9	20,00
B	Вирус Коксаки В1	4,00
B	Вирус Коксаки В2	0,20
B	Вирус Коксаки В3	0,028

Таблица 10. Оценочная аналитическая чувствительность (продолжение)

Виды	Серотип	Оценочная TCID ₅₀ /мл
В	Вирус Коксаки В4	0,40
В	Вирус Коксаки В5	0,04
В	Вирус Коксаки В6	0,01
В	Эховирус 1	0,10
В	Эховирус 2	0,032
В	Эховирус 3	200,00
В	Эховирус 4	0,00032
В	Эховирус 5	0,032
В	Эховирус 6	200,00
В	Эховирус 7	2,00
В	Эховирус 8	0,10
В	Эховирус 9	2,00
В	Эховирус 11	40,00
В	Эховирус 12	1,58
В	Эховирус 13	0,01
В	Эховирус 14	0,0005
В	Эховирус 15	0,0032
В	Эховирус 16	0,0005
В	Эховирус 17	0,05
В	Эховирус 18	0,0002
В	Эховирус 19	2,51
В	Эховирус 20	0,032
В	Эховирус 21	1,00
В	Эховирус 24	0,02
В	Эховирус 25	0,50
В	Эховирус 26	0,032
В	Эховирус 27	0,00032
В	Эховирус 29	5,01
В	Эховирус 30	0,01
В	Эховирус 31	0,0032
В	Эховирус 32	0,10
В	Эховирус 33	0,05
В	Энтеровирус 69	0,0002
С	Вирус Коксаки А11	0,11
С	Вирус Коксаки А13	13,27
С	Вирус Коксаки А15	0,0032
С	Вирус Коксаки А17	1,58
С	Вирус Коксаки А18	0,02
С	Вирус Коксаки А19	0,03
С	Вирус Коксаки А20	0,002

Таблица 10. Оценочная аналитическая чувствительность (продолжение)

Виды	Серотип	Оценочная TCID ₅₀ /мл
С	Вирус Коксаки А21	0,03
С	Вирус Коксаки А22	0,02
С	Вирус Коксаки А24	0,10
D	Энтеровирус 68	199,53
D	Энтеровирус 70	2,00
Полиовирус	Полиовирус 1 ^а	2,00
Полиовирус	Полиовирус 2 ^а	0,40
Полиовирус	Полиовирус 3 ^а	20,00



- а. 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 Хpert 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 норки типа 2, вирус кори, вирус эпидемического паротита, вирусы парагриппа 1–3 типа, вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, стрептококк группы В, *Haemophilus influenzae* группы В, *H. influenzae* не группы В, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*, *Citrobacter freundii* и *Citrobacter koseri*. Также в анализе Хpert EV не образовывались какие-либо обнаруживаемые ампликоны, когда целые организмы указанных выше возбудителей обрабатывали в картридже Хpert EV. В таблице ниже представлены исследовавшиеся в тесте микроорганизмы и использованные концентрации для каждого из них.

Для определения специфичности теста Хpert EV использовали целые микроорганизмы, и применявшиеся концентрации представлены в таблице 11.

Таблица 11. Аналитическая специфичность теста Хpert EV

Микроорганизм	Кол-во микроорганизмов/тест
Вирус герпеса человека 6 типа	$3,1 \times 10^6$ частиц
Вирус герпеса человека 7 типа	$1,4 \times 10^7$ частиц
Цитомегаловирус	700 TCID ₅₀
Вирус Эпштейна — Барр	140 TCID ₅₀
Вирус простого герпеса 1 типа	$1,4 \times 10^5$ TCID ₅₀
Вирус простого герпеса 2 типа	$1,4 \times 10^5$ TCID ₅₀
Вирус алеутской болезни норки типа 2	$1,4 \times 10^{12}$ TCID ₅₀
Вирус кори	700 TCID ₅₀
Вирус эпидемического паротита	$1,4 \times 10^4$ TCID ₅₀
Вирус парагриппа 1 типа	$1,4 \times 10^3$ TCID ₅₀
Вирус парагриппа 2 типа	7×10^3 TCID ₅₀
Вирус парагриппа 3 типа	$1,4 \times 10^4$ TCID ₅₀
Вирус гриппа А	$3,5 \times 10^4$ TCID ₅₀
Вирус гриппа В	$3,5 \times 10^4$ TCID ₅₀
Вирус ветряной оспы	14 TCID ₅₀
Стрептококк группы В	7×10^6 клеток
<i>H. influenzae</i> группы В	7×10^6 клеток
<i>H. influenzae</i> не группы В	7×10^5 клеток
<i>E. coli</i>	7×10^6 клеток
<i>N. meningitides</i>	7×10^6 клеток
<i>C. freundii</i>	7×10^6 клеток
<i>C. koseri</i>	7×10^6 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 А6 (CVA6), вирус Коксаки А9 (CVA9), вирус Коксаки А17 (CVA17), энтеровирус 70 (EV70) и полиовирус 1 (PV1). Не все из 63 серотипов тестировали в статистически 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 (А), CVA9 (В), CVA17 (С), EV70 (D) и PV1 (полиовирус), были выбраны указанные выше пять серотипов.

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 %									

а. 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 концентраций 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.

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	

- а. Общее количество циклов = 21, 2 — «Нет результата» (No Result), 1 — «Недействительный» (Invalid)
 б. Общее количество циклов = 5, 1 отрицательный результат вместо положительного
 в. Общее количество циклов = 5, 1 — «Недействительный» (Invalid)
 г. Общее количество циклов = 6, 1 — «Нет результата» (No Result)

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.

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 поддержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

26 Условные обозначения

Символ	Значение
	Каталожный номер
	Медицинское устройство для диагностики <i>in vitro</i>
	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
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер



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



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



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

