

Xpert[®] HPV v2

REF GXHPV2-CE-10

Инструкция по применению

CE 2797 **IVD**

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

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

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

© 2024 Cepheid.

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

Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

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

© 2024 гг. Cepheid.

Изменения описаны в разделе История изменений Раздел 27.

Хpert® HPV v2

Только для диагностического применения *in vitro*.

1 Фирменное название

Хpert® HPV v2

2 Наименование медицинского изделия

Хpert HPV v2

3 Назначение

3.1 Назначение

Тест Хpert® HPV v2 представляет собой автоматизированный качественный диагностический тест, выполняемый на системах GeneХpert®, *in vitro* для обнаружения региона Е6/Е7 в геномной ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска в образцах, полученных у пациентов. В тесте выполняется мультиплексная амплификация целевой ДНК в полимеразной цепной реакции (ПЦР) реального времени 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска в одном анализе. Тест Хpert HPV v2 осуществляет специфическую идентификацию типов HPV 16 и HPV 18/45 в двух отдельных каналах детекции, и сообщает о наличии других 11 типов вируса высокого онкогенного риска (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) в виде объединенного результата. Допускаются к использованию только образцы цервикальных клеток, собранные в раствор PreservCyt® (компания Hologic Corp.). Также для использования в тесте Хpert HPV v2 валидированы цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt и предварительно обработанные для цитологического исследования безводной уксусной кислотой с целью лизиса присутствующих эритроцитов.

- Тест Хpert HPV v2 можно использовать с образцом Папаниколау для оценки наличия или отсутствия генотипов 16 и 18/45, а также других генотипов ВПЧ высокого риска у взрослых женщин, которые подвержены повышенному риску развития рака шейки матки или имеют заболевание высокой степени злокачественности.
- Тест Хpert HPV v2 можно использовать в качестве первичного скринингового теста первой линии для выявления взрослых женщин, подверженных повышенному риску развития рака шейки матки или заболевания высокой степени злокачественности.

Данная информация вместе с оценкой врачом истории болезни пациентки, других факторов риска и рекомендациями из профессиональных руководств, может использоваться при лечении пациентки.

3.2 Целевой пользователь/целевая окружающая среда

Тест Хpert HPV v2 предназначен для проведения медицинскими работниками, прошедшими обучение по его использованию. Этот тест предназначен для использования в лабораторных условиях.

4 Краткие сведения и разъяснения

Персистирующая инфекция, вызванная ВПЧ высокого онкогенного риска, является основной причиной рака шейки матки и предшественником цервикальной интраэпителиальной неоплазии. С присутствием ВПЧ связаны более чем 99 % случаев рака шейки матки во всем мире. Считается, что ВПЧ обуславливает более чем 90 % случаев рака шейки матки.¹ ВПЧ является небольшим безоболочечным вирусом с двухцепочечной ДНК, геном которого

содержит около 8000 нуклеотидов. Существует более 150 различных типов ВПЧ, и около 40 типов ВПЧ могут инфицировать слизистую оболочку аногенитальной области человека.² Однако считается, что только подгруппа из примерно 14 таких типов ВПЧ несет высокий риск развития рака шейки матки и предшествующих поражений. Недавно полученные данные указывают на то, что типоспецифические скрининговые тесты на ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска и протоколы должны быть ориентированы на определение ВПЧ типов 16, 18 и 45.³ По данным, полученным во всем мире, ВПЧ типов 16, 18 и 45 обнаруживались в 75 % всех образцов плоскоклеточного рака; установлено, что эти типы ВПЧ связаны примерно с 80 % всех случаев инвазивного рака шейки матки.^{4,5}

Прим. В данном документе термины «ВПЧ» [HPV] и «HR HPV» используются в значении «ВПЧ высокого онкогенного риска», если не указано иное.

5 Принципы проведения процедуры

Хpert HPV v2 представляет собой автоматизированный тест для качественного определения и дифференциации ДНК ВПЧ. Этот тест выполняют на приборах системы Cepheid GeneXpert®.

В приборах системы GeneXpert объединены и автоматически выполняются следующие процессы: обработка образцов, экстракция и амплификация нуклеиновых кислот и обнаружение целевых последовательностей в клинических образцах с использованием ПЦР в реальном времени. Система состоит из анализатора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реагенты для ПЦР и в которых происходят экстракция нуклеиновых кислот из пробы и процессы ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между образцами сводится к минимуму. Полное описание системы представлено в соответствующем *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

Тест Хpert HPV v2 включает реагенты для выявления ВПЧ высокого риска. Тест Хpert HPV v2 предназначен для использования с цервикальными образцами, собранными в PreservCyt при помощи устройства типа метелки или комбинации эндоцервикальной щетки и шпателя. Также могут использоваться цервикальные образцы, предварительно обработанные определенными методами обработки безводной уксусной кислотой. Для использования в тесте Хpert HPV v2 валидированы цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt. Следуйте инструкции изготовителя по сбору цервикальных образцов.

Кроме того, в картридже содержится контроль адекватности образца (Sample Adequacy Control, SAC) и контроль зондов (Probe Check Control, PCC). Контроль адекватности образца определяет наличие однокопийного гена человеческого происхождения и отслеживает, содержит ли образец надлежащее количество клеток человека для проведения качественной оценки ВПЧ-статуса. PCC проверяет регидратацию реагента, заполнение пробирки ПЦР в картридже, целостность зонда и стабильность красителя.

Тест Хpert HPV v2 содержит праймеры и зонды для обнаружения конкретных генотипов или объединенных результатов, как указано далее: «SAC» для контроля адекватности образца, «HPV 16» в отношении ВПЧ типа 16, «HPV 18_45» для объединенного результата в отношении ВПЧ типов 18/45, «P3» для объединенного результата в отношении ВПЧ любого из типов 31, 33, 35 52 или 58, «P4» для объединенного результата в отношении ВПЧ типа 51 или 59, и «P5» для объединенного результата в отношении ВПЧ любого из типов 39, 56, 66 или 68.

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор Xpert HPV v2 (GXHPV2-CE-10) содержит достаточно реагентов для обработки 10 проб контроля качества и (или) образцов.

В набор входят:

Картриджи Xpert HPV v2		10
Компонент/реагент	Активный ингредиент	Количество
Гранулы (лиофилизированные)	ДНК-полимераза Taq < 50 ед./гранула	2 в каждом картридже
	Праймеры и зонды < 0,001 %	
	Дезоксинуклеозидтрифосфаты (дНТФ) < 0,05 %	
	Праймеры и зонды < 0,001 %	
	Белковый стабилизатор < 0,5 % (бычьего происхождения)	
Реагент для образцов	Хелатирующий агент < 0,05 %	2 мл в одном картридже
	Трис-буфер < 0,5 %	
	Моющее средство < 0,2 %	
	Соль 1 < 0,3 %	
	Сульфат аммония < 0,3 %	
	Соль 2 < 0,1 %	

В набор входят:

Компоненты набора

Одноразовые пипетки для переноса, 1 мл

1 пакет с 10 шт. в каждом наборе

Компакт-диск

1 в каждом наборе

- Файлы описания теста (assay definition files, ADF)
- Инструкция по импорту файла ADF в программное обеспечение GeneXpert
- Инструкция по применению

Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cepheid.com <https://www.cepheidinternational.com> на вкладке <https://www.cepheidinternational.com> ПОДДЕРЖКА (SUPPORT).

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

6.2 Хранение и обращение

- Храните картриджи теста Xpert HPV v2 при температуре 2–28 °С до даты истечения срока годности, указанной на этикетке.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- Не используйте картриджи с признаками утечки.
- Не используйте картридж, если он был заморожен.
- Не используйте картриджи после даты истечения срока годности.

6.3 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt при помощи устройства типа метелки или комбинации эндоцервикальной щетки и шпателя
- GeneXpert Dx System или GeneXpert Infinity System (номер по каталогу варьируется в зависимости от конфигурации): Прибор GeneXpert, компьютер с патентованным программным обеспечением GeneXpert версии 4.3 или выше (система GeneXpert Dx), Xpertise 6.1 или выше (система GeneXpert Infinity), сканер штрих-кодов и соответствующее руководство оператора системы GeneXpert.
- Принтер (если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера).
- Отбеливатель или гипохлорит натрия
- Этиловый спирт или денатурированный этиловый спирт

7 Предупреждения и меры предосторожности

- Только для диагностического применения *in vitro*.
- В клинических образцах могут присутствовать патогенные микроорганизмы, в том числе вирусы гепатита и иммунодефицита человека (ВИЧ). При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).^{6,7}
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, 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 приняты в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.
- С целью избежать контаминации образцов рекомендуется соблюдать принципы надлежащей лабораторной практики и правило замены перчаток перед началом работы с образцом следующего пациента.
- Не заменяйте реагенты теста Xpert HPV v2 другими реагентами.
- Не открывайте крышку картриджа Xpert HPV v2, кроме как для добавления образца.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.
- Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недействительных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрихкодом.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Каждый одноразовый картридж Xpert HPV v2 применяется для проведения только одного теста. Не используйте повторно уже применявшиеся для анализа картриджи.
- Одноразовая пипетка используется для переноса одного образца. Не используйте одноразовые пипетки повторно.

- Не используйте картридж, который был опрокинут после внесения образца.
- Пользуйтесь чистым лабораторным халатом и перчатками. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждого образца.
- В случае загрязнения рабочей зоны или оборудования образцами или контролями тщательно протрите контаминированный участок разбавленным в соотношении 1:10 хлорсодержащим хозяйственным отбеливателем или гипохлоритом натрия, а затем 70 % этиловым или 70 % изопропиловым спиртом. Прежде чем продолжать, протрите рабочие поверхности насухо.
- Принимайте достаточные меры безопасности в случае пролива, который может произойти при использовании хлорной извести. В таких случаях следует применять достаточные средства промывки глаз или кожи.
- Полное описание методов очистки и дезинфекции системы представлено в соответствующем руководстве оператора системы GeneXpert Dx и/или в руководстве оператора системы GeneXpert Infinity.

8 Опасные химические факторы^{9,10}

Компоненты не считаются опасными согласно директивам или регламенту ЕС в отношении классификации и маркировки химических веществ или смесей, или Согласованной на глобальном уровне системе классификации и маркировки химических веществ или смесей.

9 Взятие, транспортировка и хранение образцов

- Сбор образца

Для использования в тесте Xpert HPV v2 валидированы цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt. Следуйте инструкции изготовителя по сбору цервикальных образцов.

- Транспортировка образца

Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt, можно транспортировать при температуре 2 °C — 30 °C. При транспортировке цервикальных образцов следует соблюдать местные, региональные, федеральные и национальные нормативные требования по транспортировке возбудителей.

- Хранение образца

Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt, могут храниться при температуре 2 °C — 30 °C до шести месяцев после даты сбора.

10 Процедура

Важное замечание

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

10.1 Подготовка образца

После смешивания образца шейки матки пипеткой отмерьте не менее 1 мл образца непосредственно в тестовый картридж (см. раздел 12.2).

- Перемешайте образец, осторожно переворачивая флакон с образцом 8–10 раз, или при помощи вихревой мешалки (непрерывно на половинной скорости в течение 5 секунд).

10.2 Подготовка картриджа

Важное замечание

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

1. Пользуйтесь одноразовыми защитными перчатками.
2. Осмотрите подлежащий использованию картридж для выявления повреждений. В случае повреждения не используйте его.
3. Наклейте на картридж этикетку с идентификацией образца.
4. Откройте крышку картриджа теста.

5. Внесите образец в картридж.

Прим. Не снимайте тонкую полимерную пленку, покрывающую внутреннее кольцо картриджа.

- Если используется пипетка для переноса, входящая в данный комплект (рисунок 1), откройте крышку флакона с образцом, распакуйте пипетку для переноса, сожмите головку пипетки для переноса, введите пипетку во флакон и освободите головку так, чтобы пипетка для переноса заполнилась до линии заполнения, соответствующей 1 мл (рисунок 1). Убедитесь в заполнении пипетки и отсутствии пузырьков воздуха. Освободите содержимое пипетки в камеру для образца картриджа (рисунок 2).

Важное замечание Не допускайте попадания избытка слизи в картридж.



Рисунок 1. Пипетка для переноса и метка заполнения



Рисунок 2. Картридж Хpert HPV v2 (вид сверху)

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

10.3 Импорт файла определения теста

Важное замечание Прежде чем начинать анализ, убедитесь, что файлы определения теста (Assay Definition File, ADF) Xpert HPV v2 импортированы в программное обеспечение.

Тест Xpert HPV можно настроить по умолчанию на один из трех файлов ADF по усмотрению лаборатории. Запрос клинического специалиста на генотипирование ВПЧ 16 или ВПЧ 18/45 может быть реализован при помощи теста на определенный генотип или, при наличии показаний, в рамках теста на все типы ВПЧ высокого онкогенного риска и генотипирование.

- Тест только на ВПЧ высокого онкогенного риска: При выборе скринингового теста Xpert HPV v2 HR будет сообщаться общий положительный или отрицательный результат в отношении наличия любого из 14 обнаруженных типов ВПЧ высокого онкогенного риска.
- Тест на генотипирование ВПЧ 16, 18/45: При выборе теста Xpert HPV v2 16 18-45 будет сообщаться положительный или отрицательный результат в отношении:
 - ВПЧ генотипа 16, и
 - ВПЧ генотипа 18 или ВПЧ генотипа 45.

Соответствующие результаты в отношении всех других типов ВПЧ не собираются и не отображаются.
- Комбинированный тест на ВПЧ высокого онкогенного риска и генотипирование ВПЧ: При выборе теста Xpert HPV v2 HR 16 18-45 будет сообщаться положительный или отрицательный результат в отношении наличия ВПЧ типа 16, ВПЧ типов 18/45 и любого из остальных 11 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (как «Other HR HPV») (Прочие ВПЧ ВР)). Пример показан на . После начала теста будут собираться данные по результатам только для выбранного на данном этапе теста. Несобранные данные не поддаются восстановлению.

11 Выполнение теста

- Для GeneXpert Dx System см. Раздел 11.1.
- Для GeneXpert Infinity System см. Раздел 11.2.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Запуск теста

Перед началом теста убедитесь в следующем:

- Важное замечание**
- Система использует правильную версию программного обеспечения GeneXpert Dx, указанную в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки».
 - В программное обеспечение импортирован правильный файл описания теста (Assay Definition File).

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

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

1. Включите GeneXpert Dx System, затем включите компьютер и войдите в систему. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически. Если это не происходит, дважды щелкните по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx, который находится на рабочем столе Windows®.
2. Войдите в систему со своим именем пользователя и паролем.
3. В окне системы GeneXpert щелкните «Создать тест» (Create Test). Отобразится окно «Создать тест» (Create Test). Появится диалоговое окно Scan Patient ID barcode (Сканировать штрихкод идентификатора (ID) пациента).
4. Отсканируйте или введите «ID пациента» (Patient ID). Если вводится «ID пациента» (Patient ID), то проследите за тем, чтобы он был введен правильно.
«ID пациента» (Patient ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне Просмотреть результаты (View Results) и во всех отчетах. Появится диалоговое окно Сканировать штрихкод ID образца (Scan Sample ID Barcode).

5. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. ID образца (Sample ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне Просмотреть результаты (View Results) и во всех отчетах. Появится диалоговое окно Сканировать штрихкод картриджа (Scan Cartridge Barcode).
6. Отсканируйте штрихкод на картридже. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реагента» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

Прим.

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

7. Щелкните «Начать тест» (Start Test). В появляющемся диалоговом окне введите пароль, если это необходимо.
8. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
9. Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленый индикатор перестает мигать. По завершении процесса теста индикатор выключается.
10. Перед открытием дверцы модуля и извлечением картриджа дождитесь разблокирования системой замка дверцы.
11. Удаляйте в отходы использованные картриджи в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

11.1.2 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Подробные инструкции о просмотре и печати результатов приведены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx*.

1. Для просмотра результатов выберите значок 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.

11.2 GeneXpert Infinity System

11.2.1 Запуск теста

Перед началом теста убедитесь в следующем:

Важное замечание

- Система использует правильную версию программного обеспечения Xpertise, указанную в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки».
- В программное обеспечение импортирован правильный файл описания теста (Assay Definition File).

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

Прим.

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

1. Включите прибор. Программное обеспечение Xpertise запустится автоматически. Если это не происходит, дважды щелкните по ярлыку программного обеспечения Xpertise, который находится на рабочем столе Windows®.
2. Войдите в систему на компьютере, затем войдите в программное обеспечение GeneXpert Xpertise, используя свое имя пользователя и пароль.
3. В рабочей области Xpertise Software Home нажмите «Заказы» Orders, а в рабочей области «Заказы» Orders нажмите «Заказ теста» Order Test. Отобразится рабочее пространство «Заказать тест» — Идентификатор пациента (Order Test - Patient ID).
4. Отсканируйте или введите «ID пациента» (Patient ID). Если вводится «ID пациента» (Patient ID), то проследите за тем, чтобы он был введен корректно.

«ID пациента» (Patient ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне Просмотреть результаты (View Results) и во всех отчетах.

5. Введите любую дополнительную информацию, требуемую вашим учреждением, и нажмите кнопку ПРОДОЛЖИТЬ (CONTINUE).
Отобразится рабочее пространство «Заказать тест— Идентификатор образца» (Order Test - Sample ID).
6. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно.
ID образца (Sample ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне Просмотреть результаты (View Results) и во всех отчетах.
7. Нажмите кнопку CONTINUE (ПРОДОЛЖИТЬ).
На дисплее отобразится рабочая область «Заказать тест» — Анализ (Order Test — Assay).
8. Отсканируйте штрихкод на картридже. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реагента» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

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

После сканирования картриджа отобразится рабочее пространство «Заказать тест» — Информация о тесте (Order Test - Test Information).

9. Убедитесь, что информация верна, и нажмите «Отправить» (Submit). В появляющемся диалоговом окне введите пароль, если это необходимо.
10. Установите картридж на конвейерную ленту.
Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

11.2.2 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Подробные инструкции о просмотре и печати результатов приведены в *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. В рабочей Xpertise Software Home нажмите на значок RESULTS (РЕЗУЛЬТАТЫ). Появится меню результатов.
2. В меню результатов нажмите кнопку VIEW RESULTS (ПРОСМОТРЕТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ). Откроется рабочая область «Просмотр результатов» (View Results), показывающая результаты теста.
3. Нажмите кнопку ОТЧЕТ (REPORT), чтобы просмотреть и (или) создать файл отчета в формате PDF.

12 Контроль качества

В каждом анализе используется контроль зондов (Probe Check Control, PCC) и контроль адекватности образца (Sample Adequacy Control, SAC).

- **Контроль зондов (PCC):** Перед началом ПЦР прибором GeneXpert измеряется флуоресцентный сигнал от зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует установленным критериям приемлемости.
- **Контроль адекватности образца (SAC):** Реагенты контроля SAC позволяют определить наличие однокопийного гена человеческого происхождения (одной копии на одну клетку) и отслеживает, содержит ли образец ДНК человека.
- **Внешние контроли:** Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном соответствующими требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных органов.

13 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются системой приборов GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета и отображаются во вкладке «Результат» (Test Result) окна «Просмотреть результаты» (View Results). Тест Xpert HPV v2 выдает результаты для целевых типов ВПЧ в соответствии с данными по результатам и их интерпретации, представленными в Таблица 1.

Прим. После начала анализа будут собираться данные по результатам только для выбранного файла определения теста (ADF).

Таблица 1. Результаты и интерпретации Xpert HPV v2

ADF	Результат	Интерпретация
Xpert HPV v2 HR	ВПЧ ВР ПОЛОЖ (HPV HR POS)	<p>Получен положительный результат обнаружения ДНК типов ВПЧ высокого онкогенного риска.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК типов ВПЧ высокого онкогенного риска находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): Не применяется. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК ВПЧ с данным контролем. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
	ВПЧ ВР ОТРИЦ (HR HPV NEG)	<p>Количество ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска ниже порога обнаружения.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК типов ВПЧ высокого онкогенного риска не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
Xpert HPV v2 16_18-45 и Xpert HPV v2 HR 16 18-45	ВПЧ 16 ПОЛОЖИТ (HPV 16 POS)	<p>Получен положительный результат обнаружения ДНК ВПЧ типа 16.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типа 16 находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): Не применяется. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК ВПЧ с данным контролем. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
	ВПЧ 18_45 ПОЛОЖИТ (HPV 18_45 POS)	<p>Получен положительный результат обнаружения ДНК ВПЧ типов 18_45.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типов 18/45 находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): Не применяется. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК ВПЧ с данным контролем. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.

ADF	Результат	Интерпретация
Xpert HPV v2 16_18-45 и Xpert HPV v2 HR 16 18-45	ВПЧ 16 ОТРИЦ (HPV 16 NEG)	<p>Содержание ДНК ВПЧ типа 16 ниже порога обнаружения.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типа 16 не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
	ВПЧ 18_45 ОТРИЦ (HPV 18_45 NEG)	<p>Содержание ДНК ВПЧ типа 18/45 ниже порога обнаружения.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типа 18/45 не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
Xpert HPV v2 HR 16 18-45	ПРОЧИЕ ВПЧ ВР ПОЛОЖ (OTHER HR HPV POS)	<p>Получен положительный результат обнаружения ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): Не применяется. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска с данным контролем. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
	ПРОЧИЕ ВПЧ ВР ОТРИЦ (OTHER HR HPV NEG)	<p>Содержание ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска ниже порога обнаружения.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.
Применимо ко всем ADF	«НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ» (INVALID)	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК ВПЧ. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Процедура повторного теста.</p> <ul style="list-style-type: none"> Контроль адекватности образца (SAC): НЕ ПРОЙДЕН; Ct SAC не находится в действительном диапазоне и (или) конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.

ADF	Результат	Интерпретация
	ОШИБКА (ERROR)	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК ВПЧ. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Процедура повторного теста.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Контроль адекватности образца (SAC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • PCC: НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)*; все или один из контролей зондов не прошли проверку. <p>* Если контроль зондов пройден, ошибка вызвана выходом за границы приемлемого диапазона предельного максимального давления или сбоем компонента системы.</p>
	НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК ВПЧ. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Процедура повторного теста. Сообщение НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВПЧ: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль адекватности образца (SAC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • PCC: Неприменимо (NA)

14 Повторное выполнение теста

14.1 Причины повторного выполнения теста

При получении одного из следующих результатов повторите анализ в соответствии с указаниями раздела «Процедура повторного теста».

- **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат может быть связан с одной или более следующих причин:
 - Значения SAC Cts не находятся в допустимом диапазоне.
 - Образец не был обработан надлежащим образом, имело место ингибирование ПЦР или образец не соответствовал требованиям.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** показывает, что тест был прерван. Возможные причины ошибки могут состоять в том, что реакционная пробирка была заполнена ненадлежащим образом, выявлено нарушение целостности зонда реагента, превышено максимально допустимое давление или обнаружена ошибка позиционирования клапана.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.

14.2 Процедура повторного теста

- При получении результата **INVALID (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)**, **ERROR (ОШИБКА)** или **NO RESULT (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)** повторите тест соответствующего образца с использованием нового картриджа. (Не использовать повторно использованный картридж)
- Извлеките новый картридж из набора.
- Возьмите остаток образца.
- Перейти к разделу 10, Процедура.
- Если оставшийся объем образца недостаточен, либо повторный анализ вновь выдает результаты **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, **ОШИБКА (ERROR)**, или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**, соберите новый образец и повторите анализ с новым картриджем.

15 Ограничения

- Так как возможность обнаружения ВПЧ зависит от присутствия в образце ДНК, достоверность результатов зависит от правильности сбора образца, обращения с ним и хранения.
- Тест Хpert HPV v2 валидировался только с цервикальными образцами, собранными в раствор PreservCyt при помощи устройства типа метелки или комбинации эндоцервикальной щетки и шпателя.
- Ошибочные результаты анализа могут быть связаны с неправильным сбором образца, технической ошибкой, перемешиванием образцов или с тем, что количество копий ДНК ВПЧ в образце не превышает порог обнаружения данного теста.
- Тест Хpert HPV v2 был валидирован с использованием процедур, рассматриваемых в данной инструкции по применению. Внесение изменений в процедуры может нарушить функциональные характеристики теста.
- Может наблюдаться интерференция в результате присутствия: цельной крови ($\geq 0,25$ % по объему), моноядерных клеток периферической крови ($\geq 1 \times 10^6$ клеток в 1 мл), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ клеток в 1 мл), вагинального крема против зуда Vagisil ($\geq 0,25$ % вес/объем) или увлажняющего геля Vagi Gard ($\geq 0,5$ % вес/объем).
- Присутствие в пробе плотных вагинальных кремов ($> 0,25$ % вес/объем) может приводить к прерыванию анализа вследствие повышения давления.
- Влияния других потенциальных вмешивающихся факторов, таких, как вагинальное отделяемое, использование тампонов, спринцеваний и факторов, связанных со сбором образца, не установлено.
- Тест Хpert HPV v2 дает качественные результаты. Невозможно установить каких-либо корреляций между величиной Ct и количеством клеток в инфицированном образце.
- Функциональные характеристики теста Хpert HPV v2 не оценивались у пациенток младше 18 лет.
- Функциональные характеристики теста Хpert HPV v2 не оценивались у женщин, перенесших гистерэктомию.
- Тест Хpert HPV v2 не валидировался для использования с материалом, полученным путем вагинального мазка врачом или пациенткой.
- Тест Хpert HPV v2 не оценивался у пациенток, проходящих лечение антимикробными препаратами по поводу таких инфекций, как хламидиоз или гонорея.
- Как при использовании других диагностических тестов, результаты, полученные при помощи теста Хpert HPV v2, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.
- Функциональные характеристики теста Хpert HPV v2 не оценивались у лиц, вакцинированных против ВПЧ.
- Применение теста Хpert HPV v2 не оценивалось в случаях подозреваемого сексуального насилия.
- Распространенность ВПЧ-инфекции в популяции может повлиять на функциональные характеристики теста.
- Образцы, содержащие менее 1 мл раствора PreservCyt, считаются несоответствующими требованиям для использования в тесте Хpert HPV v2.
- Функциональные характеристики теста Хpert HPV v2 не оценивались при использовании цервикальных образцов, предварительно обработанных для цитологической оценки на других приборах для подготовки образцов, кроме ThinPrep 2000.
- Отрицательные результаты теста Хpert HPV v2 не исключают вероятности цитологических аномалий, либо наличия или развития в будущем 2-й, или 3-й степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN2 или CIN3) либо рака.
- В тесте Хpert HPV v2 выполняется обнаружение региона Е6/Е7 вирусной ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. В данном тесте не обнаруживается регион Е6/Е7 ДНК ВПЧ низкого онкогенного риска (например, типов 6, 11, 42, 43, 44), так как оценка наличия типов ВПЧ низкого онкогенного риска не имеет клинической пользы при скрининге на рак шейки матки.
- Возможность обнаружения ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска зависит от количества копий ДНК, находящихся в образце; возможно влияние методов сбора образца, факторов, связанных с пациентом, стадии заболевания и присутствие субстанций, препятствующих проведению анализа.
- Данное изделие разрешается использовать только персоналу, прошедшему обучение принципам работы с тестом Хpert HPV v2.
- В данном тесте возможно получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов.
- Мутации или полиморфизм регионов присоединения праймеров или зондов могут повлиять на возможность обнаружения целевых типов ВПЧ и приводить к ложноотрицательным результатам.

16 Клиническая эффективность

Клинические характеристики теста Хpert HPV v2 оценивались в ходе двухэтапного многоцентрового [семь центров в США] проспективного исследования, в котором участвовали женщины всех возрастов, направленные на кольпоскопическое обследование. Направление основывалось на одном или нескольких предыдущих аномальных результатах мазка по Папаниколау, аномальном результате мазка по Папаниколау в сочетании с положительным

результатом теста на ВПЧ высокого риска или другом клиническом подозрении на рак шейки матки. У каждой пациентки при проведении кольпоскопии было получено по два образца, приготовленных при помощи ThinPrep (образец А и образец В), для проведения цитологической оценки и сравнения результатов теста Xpert HPV v2, и двух одобренных FDA методов обнаружения ВПЧ высокого онкогенного риска. Процедуры анализа с использованием методов сравнения проводились в соответствии с их вкладышами-инструкциями по исследованиям *in vitro* для США. Образец А обрабатывался для цитологической оценки с последующим анализом при помощи теста Xpert HPV v2. Образец В резервировался для анализа на ВПЧ указанными методами сравнения и при помощи теста Xpert HPV v2. Оба образца собирались с использованием комбинации эндоцервикальной щетки и шпателя, в соответствии с инструкцией по применению прибора ThinPrep. У каждой пациентки собирались не менее чем по два образца путем пункционной биопсии, а также выполнялся эндоцервикальный кюретаж, если не удавалось получить убедительные результаты кольпоскопии вследствие недостаточной визуализации зоны перехода плоского эпителия в цилиндрический. Гистологическая оценка материала, полученного при биопсии и эндоцервикальном кюретаже, сначала проводилась в исследовательском центре, согласно стандартам лечения и ведения пациентов. Затем образцы изучались ретроспективно в маскированном режиме тремя специалистами-патогистологами для получения итогового согласительного заключения относительно имеющейся патологии шейки матки. На этапе I в исследование были зачислены 144 пациентки (в возрасте от 20 до 70 лет), в 31 случае имелась цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2 степени (CIN2) или более тяжелое состояние. Данные, полученные на этапе I, использовались для расчета клинических пороговых значений для теста в отношении таких конечных точек, как поражения степени \geq CIN2 и \geq CIN3, с построением кривых операционных характеристик диагностического теста (ROC-кривых). На этапе II в исследование были зачислены 564 пациентки (в возрасте от 18 до 75 лет), в 111 случаях имелась цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2 степени (CIN2) или более тяжелое состояние. Данные, полученные на этапе II, использовались для уточнения клинических пороговых значений в отношении таких конечных точек, как поражения степени \geq CIN2 и \geq CIN3, с построением кривых операционных характеристик диагностического теста (ROC-кривых). Ретроспективно выполнялся анализ гомогенности с целью подтвердить возможность объединения результатов, полученных на этапах I и II; анализ показал, что возможно объединение результатов, полученных в разных популяциях пациенток и при различных характеристиках образцов.

Клиническая чувствительность и специфичность теста Xpert HPV v2, метода сравнения 1 и метода сравнения 2 при обнаружении статуса \geq CIN2, по выборке данных этапа II, обобщены в Таблица 2.

Таблица 2. Клинические функциональные характеристики в отношении статуса \geq CIN2^a

	Тест Xpert HPV v2 (образец А) ^b	Тест Xpert HPV v2 (образец В) ^c	Метод сравнения 1 ^d	Метод сравнения 2 ^e
Чувствительность	(99/109) 90,8 % (83,8–95,5 %)	(100/110) 90,9 % (83,9–95,6 %)	(103/111) 92,8 % (86,3–96,8 %)	(96/111) 86,5 % (78,7–92,2 %)
Специфичность	(182/429) 42,4 % (37,7–47,3 %)	(194/446) 43,5 % (38,8–48,2 %)	(178/453) 39,3 % (34,8–44,0 %)	(212/451) 47,0 % (42,3–51,7 %)
Положительная прогностическая значимость	(99/346) 28,6 % (23,8–33,7 %)	(100/352) 28,4 % (23,8–33,4 %)	(103/378) 27,2 % (22,8–32,0 %)	(96/335) 28,7 % (23,9–33,8 %)
Отрицательная прогностическая значимость	(182/192) 94,8 % (90,6–97,5 %)	(194/204) 95,1 % (91,2–97,6 %)	(178/186) 95,7 % (91,7–98,1 %)	(212/227) 93,4 % (89,3–96,3 %)

^a Точечные оценки соответствуют указанным. 95 % доверительные интервалы по точному критерию Фишера.

^b n = 538. Объем 9 образцов был недостаточным для анализа при помощи Xpert; результаты для 17 образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе.

^c n = 556. Результаты для 8 образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе.

^d n = 564.

^e n = 562. Результаты для 2 образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе.

Клиническая чувствительность и специфичность теста Хpert HPV v2, метода сравнения 1 и метода сравнения 2 при обнаружении статуса \geq CIN3, по выборке данных этапа II, обобщены в Таблица 3.

Таблица 3. Клинические функциональные характеристики в отношении статуса \geq CIN3^a

	Тест Хpert HPV v2 (образец А) ^b	Тест Хpert HPV v2 (образец В) ^c	Метод сравнения 1 ^d	Метод сравнения 2 ^e
Чувствительность	(68/72) 94,4 % (86,4–98,5 %)	(69/73) 94,5 % (86,6–98,5 %)	(71/74) 95,9 % (88,6–99,2 %)	(64/74) 86,5 % (76,5–93,3 %)
Специфичность	(187/465) 40,2 % (35,7–44,8 %)	(199/482) 41,3 % (39,6–45,8 %)	(182/489) 37,2 % (32,9–41,7 %)	(216/487) 44,4 % (39,9–48,9 %)
Положительная прогностическая значимость	(68/346) 19,7 % (15,6–24,2 %)	(69/352) 19,6 % (15,6–24,1 %)	(71/378) 18,8 % (15,0–23,1 %)	(64/335) 19,1 % (15,0–23,7 %)
Отрицательная прогностическая значимость	(187/191) 97,9 % (94,7–99,4 %)	(199/203) 98,0 % (95,0–99,5 %)	(182/185) 98,4 % (95,3–99,7 %)	(216/226) 95,6 % (92,0–97,9 %)

- ^a Точечные оценки соответствуют указанным. 95 % доверительные интервалы по точному критерию Фишера.
- ^b n = 537. Объем 9 образцов был недостаточным для анализа при помощи Хpert; результаты для 17 образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе; согласительное заключение по статусу CIN2 или CIN3 не было получено для одного образца.
- ^c n = 555. Результаты для 8 образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе; согласительное заключение по статусу CIN2 или CIN3 не было получено для одного образца.
- ^d n = 563. Согласительное заключение по статусу CIN2 или CIN3 не было получено для одного образца.
- ^e n = 561. Результаты для 2 образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе; согласительное заключение по статусу CIN2 или CIN3 не было получено для одного образца.

При оценке совпадений результатов в совокупности данных этапа II общее совпадение результатов теста Хpert HPV v2 (образец А и образец В; n = 533 парных сравнений) составило 94,6 % (95 % ДИ 92,3–96,3; коэффициент каппа 0,88). Общее совпадение результатов теста Хpert HPV v2 (образец В) и метода сравнения 1 (n = 556 парных сравнений) составило 92,4 % (95 % ДИ 89,9–94,5; коэффициент каппа 0,83). Общее совпадение результатов теста Хpert HPV v2 (образец В) и метода сравнения 2 (n = 554 парных сравнений) составило 87,4 % (95 % ДИ 84,3–90,0; коэффициент каппа 0,73).

Клинические функциональные характеристики теста Хpert HPV v2 для образцов А и В, собранных для исследования по Папаниколу, с распределением по возрастным группам участниц, устанавливались в отношении статуса \geq CIN2 и \geq CIN3. Клинические функциональные характеристики в отношении статуса \geq CIN2 представлены в Таблица 4, а в отношении статуса \geq CIN3 — в Таблица 5.

Таблица 4. Функциональные характеристики теста Хpert HPV v2 в отношении статуса \geq CIN2, по возрастным группам

Возрастная группа	Образец А для исследования по Папаниколу		Образец В для исследования по Папаниколу	
	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
20–29	95,7 % (85,5–99,5)	25,8 % (19,1–33,4)	95,7 % (85,5–99,5)	32,1 % (24,9–39,9)
30–39	91,7 % (77,5–98,2)	46,4 % (38,3–54,6)	94,6 % (81,8–99,3)	44,3 % (36,4–52,4)

Возрастная группа	Образец А для исследования по Папаниколау		Образец В для исследования по Папаниколау	
	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
40–49	88,9 % (65,3–98,6)	44,8 % (32,6–57,4)	88,9 % (65,3–98,6)	45,8 % (34,0–58,0)
50–59	71,4 % (29,0–96,3)	62,8 % (46,7–77,0)	71,4 % (29,0–96,3)	64,4 % (48,8–78,1)
≥ 60	100% (2,5–100)	33,3 % (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8 % (9,1–61,4)

Таблица 5. Функциональные характеристики теста Хpert HPV v2 в отношении статуса ≥ CIN3, по возрастным группам

Возрастная группа	Образец А для исследования по Папаниколау		Образец В для исследования по Папаниколау	
	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
20–29	96,7 % (82,8–99,9)	23,8 % (17,7–30,9)	100% (88,4–100)	30,1 % (23,4–37,5)
30–39	90,9 % (70,8–98,9)	43,1 % (35,5–51,0)	91,3 % (72,0–98,9)	40,7 % (33,3–48,4)
40–49	92,9 % (66,1–99,8)	43,7 % (31,9–56,0)	92,9 % (66,1–99,8)	44,7 % (33,3–56,6)
50–59	100% (39,8–100)	62,2 % (46,5–76,2)	100% (39,8–100)	63,8 % (48,5–77,3)
≥ 60	100% (2,5–100)	33,3 % (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8 % (9,1–61,4)

Второе клиническое исследование проводилось для оценки функциональных характеристик теста Хpert HPV v2 у пациенток, более близких по своим характеристикам к предполагаемым целевым группам пациенток, участвующих в программах скрининга на рак шейки матки. В данном многоцентровом исследовании по сравнению методов использовался оставшийся материал образцов, собранный в раствор PreservCyt, и полученный у женщин в возрасте 20–60 лет, участвующих в программах скрининга на рак шейки матки, проходивших в Соединенном Королевстве. За редким исключением, все образцы для данного исследования собирались при помощи устройства типа метелки в соответствии с инструкцией по применению прибора ThinPrep. В исследовании применялись такие же методы сравнения; при этом метод 1 считался основным, а метод 2 — дополнительным. Размеры выборок исследования рассчитывались для двух возрастных групп (женщины в возрасте 20–29 лет и 30–60 лет) так, чтобы можно было провести оценку совпадений результатов (с 95 % ДИ) и расчет коэффициента каппа (с 95 % ДИ) относительно каждого метода сравнения.

В данном исследовании оставшийся объем образца, для которого были получены результаты цитологической оценки, на три аликвоты для исследования при помощи теста Хpert HPV v2 и методов сравнения 1 и 2. Последовательность взятия аликвот на анализ с использованием теста Хpert HPV v2 и метода сравнения 1 была рандомизирована таким образом, что около 50 % первых аликвот использовались в тесте Хpert HPV v2, и 50 % — в методе сравнения 1. Все третьи аликвоты исследовались методом сравнения 2. Независимо от последовательности взятия аликвот, флакон с образцом перемешивался перед извлечением каждой из аликвот для обеспечения гомогенности образца. Анализ образцов методами сравнения выполнялся согласно соответствующим вкладышам-инструкциям для стран ЕС (описанные в них процедуры были идентичны представленным во вкладышах-инструкциях для США); для анализа результатов использовались пороговые значения из вкладышей-инструкций по исследованиям in vitro для США.

Анализ данных исследования показал высокую степень совпадения результатов, полученных с использованием теста Хpert HPV v2 и метода сравнения 1. Это совпадение результатов не зависело от возрастной категории (20–29 лет и 30–60 лет) и результатов цитологической оценки [нормальная картина (отсутствие интраэпителиального поражения или злокачественности [NILM, Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy]) или отклонение от нормы (хуже, чем NILM)]. Сводные данные по совпадению результатов при использовании теста Хpert HPV v2 и метода сравнения 1 показаны в Таблица 6.

Таблица 6. Совпадение результатов Хpert HPV v2 и метода сравнения 1

Сравнение совпадений	n	Процент совпадений положительных результатов	Процент совпадений отрицательных результатов	Общий процент совпадений	Коэффициент каппа
Всего ^a	3418	90,43 % (87,89–92,56 %)	97,1 % (96,4–97,7 %)	95,8 % (95,1–96,5 %)	0,87 (0,85–0,89)
Возраст 20–29 лет	833	92,97 % (89,4–95,42 %)	94,9 % (92,6–96,7 %)	94,1 % (92,2–95 %)	0,88 (0,84–0,91)
Возраст 30–60 лет	2585	87,8 % (83,7–91,2 %)	97,6 % (96,9–98,2 %)	96,4 % (95,6–97,1 %)	0,84 (0,81–0,87)
Цитологическая картина в норме	2975	85,1 % (81,0–88,6 %)	97,14 % (96,6–98,0 %)	95,8 % (95,1–96,6 %)	0,81 (0,78–0,854)
Цитологическая картина > нормы	443	96,7 % (93,9–98,4 %)	91 % (84,9–95,0 %)	94,8 % (92,3–96,7 %)	0,88 (0,83–0,93)

^a Точечные оценки соответствуют указанным. 95 % доверительные интервалы по точному критерию Фишера.

Анализ данных исследования указывает на существенную степень совпадения результатов, полученных при помощи теста Хpert HPV v2 и метода сравнения 2. Это совпадение результатов не зависело от возрастной категории (20–29 лет и 30–60 лет) и результатов цитологической оценки [нормальная картина (отсутствие интраэпителиального поражения или злокачественности [NILM, Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy]) или отклонение от нормы (хуже, чем NILM)]. Сводные данные по совпадению результатов при использовании теста Хpert HPV v2 и метода сравнения 2 показаны в Таблица 7.

Таблица 7. Совпадение результатов Хpert HPV v2 и метода сравнения 2

Сравнение совпадений	n	Процент совпадений положительных результатов	Процент совпадений отрицательных результатов	Общий процент совпадений	Коэффициент каппа
Всего ^a	3418	84,5 % (81,8–87,34 %)	96,5 % (95,7–97,2 %)	94,1 % (93,0–94,7 %)	0,82 (0,79–0,84)
Возраст 20–29 лет	833	94,2 % (91,1–96,5 %)	93,3 % (90,7–95,3 %)	93,6 % (91,8–95,2 %)	0,87 (0,83–0,90)
Возраст 30–60 лет	2858	76 % (71,2–80,3 %)	97,2 % (96,5–97,9 %)	94,2 % (93,3–95,1 %)	0,75 (0,71–0,79)
Цитологическая картина в норме	2975	77,9 % (73,3–82,2 %)	96,6 % (95,9–97,3 %)	94,3 % (93,4–95,1 %)	0,74 (0,70–0,78)
Цитологическая картина > нормы	443	92,5 % (89,0–95,1 %)	93,6 % (87,8–97,2 %)	92,8 % (90,0–95,0 %)	0,83 (0,77–0,89)

^a Точечные оценки соответствуют указанным. 95 % доверительные интервалы по точному критерию Фишера.

Дополнительно для оценки совпадения результатов анализа в данном исследовании рассматривались доли ВПЧ-положительных образцов по цитологическому статусу. В похожих по размеру выборках образцов, исследованных каждым из трех методов, доли ВПЧ-положительных результатов были сравнимы и в целом соответствовали долям ВПЧ-положительных результатов, наблюдавшимся в других популяциях пациенток с низкой распространенностью заболевания (например, в исследовании ALTS). Сводные данные по доле ВПЧ-положительных результатов для каждого метода согласно цитологическому статусу представлены в Таблица 8.

Таблица 8. ВПЧ-положительные результаты с распределением по методу и цитологическому статусу

Категория (Соединенное Королевство/США)	Тест Хpert HPV v2			Метод сравнения 1			Метод сравнения 2		
	Всего	Полож	% положительных (95 % ДИ)	Всего	Полож	% положительных (95 % ДИ)	Всего	Полож	% положительных (95 % ДИ)
Норма / NILM	2975	374	12,6 (11,4–13,8)	2975	362	12,2 (11,0–13,4)	2975	367	12,3 (11,2–13,6)
Пограничное состояние / атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US)	215	113	52,6 (45,7–59,4)	215	108	50,2 (43,4–57,1)	215	120	55,8 (48,9–62,6)
Дискариоз низкой степени (незначительный)/LSIL ^a	149	116	77,9 (70,3–84,2)	149	120	80,5 (73,3–86,6)	149	126	84,6 (77,7–90,0)
Дискариоз высокой степени	28	28	100,0 (87,7–100)	28	27	96,4 (81,7–99,9)	28	28	100,0 (87,7–100)
Дискариоз высокой степени (тяжелый) / HSIL ^b	35	35	100,0 (90,0–100)	35	34	97,1 (85,1–99,9)	35	35	100,0 (90,0–100)
Другое	16	10	62,5 (35,4–84,8)	16	10	62,5 (35,4–84,8)	16	9	56,3 (29,9–80,2)
Всего	3418	676	19,9 (18,5–21,2)	3418	661	19,3 (18,0–20,7)	3418	685	20,0 (18,7–21,4)

^a Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени

^b Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени

Одна подгруппа [249/3538 (7,8 %)] образцов, тестированных в данном исследовании, перед анализом на ВПЧ с использованием теста Хpert HPV v2 и методов сравнения обрабатывалась безводной уксусной кислотой. В одном центре использовался модифицированный вариант коммерческой методики ([71/1169 (6,1 %)]; CytoLyt, Hologic, Crawley, Великобритания, ЕС), а в двух других центрах методики были разработаны лабораториями на основе метода Espostis [153/1170 (13,1 %) и 25/1198 (2,1 %) соответственно].^{11–13} Отмечалась существенная степень совпадения результатов, полученных при помощи теста Хpert HPV v2 и методов сравнения вне зависимости от того, проводилась ли предварительная обработка безводной уксусной кислотой. См. Таблица 9 и Таблица 10.

Таблица 9. Совпадение результатов Хpert HPV v2 и метода сравнения 1 при предварительной обработке образцов безводной уксусной кислотой^a

Сравнение совпадений	n	Процент совпадений положительных результатов	Процент совпадений отрицательных результатов	Общий процент совпадений	Коэффициент каппа
Обработанные безводной уксусной кислотой	245	94,3 % (86,0–98,4)	96,6 % (92,7–98,7 %)	95,9 % (92,6–98,0 %)	0,90 (0,84–0,96)
Без обработки	3173	89,8 % (87,1–92,2 %)	97,2 % (96,5–97,8 %)	95,8 % (95,1–96,5 %)	0,86 (0,84–0,89)

^a Точечные оценки соответствуют указанным. 95 % доверительные интервалы по точному критерию Фишера.

Таблица 10. Совпадение результатов Хpert HPV v2 и метода сравнения 2 при предварительной обработке образцов безводной уксусной кислотой^a

Сравнение совпадений	n	Процент совпадений положительных результатов	Процент совпадений отрицательных результатов	Общий процент совпадений	Коэффициент каппа
Обработанные безводной уксусной кислотой	245	87,3 % (72,9–94,0 %)	94,3 % (89,7–97,2 %)	92,2 % (88,2–95,3 %)	0,81 (0,73–0,89)
Без обработки	3173	84,4 % (81,2–87,0 %)	96,6 % (95,9–97,3 %)	94,3 % (93,4–95,0 %)	0,82 (0,79–0,84)

^a Точечные оценки соответствуют указанным. 95 % доверительные интервалы по точному критерию Фишера.

17 Аналитические функциональные характеристики

17.1 Порог обнаружения

Аналитическая чувствительность или порог обнаружения (LoD) теста Хpert HPV v2 оценивалась с использованием:

1. ВПЧ-положительных клеточных линий: ВПЧ 16 (SiHa), ВПЧ 18 (HeLa S3), ВПЧ 45 (MS751) и ВПЧ 68 (ME180) в растворе PreservСут, содержащем ВПЧ-отрицательную клеточную линию (C33A), и
2. плазмид, содержащих ДНК 14 целевых подтипов ВПЧ высокого онкогенного риска, в женской геномной ДНК человека.

ВПЧ-положительные клеточные линии

Для оценки порога обнаружения (LoD) для ВПЧ 16, ВПЧ 18, ВПЧ 45 и ВПЧ 68 не менее шести различных концентраций каждой клеточной линии анализировались каждая в 20 повторах с использованием одной партии теста Хpert HPV v2. Значения порогов обнаружения рассчитывались при помощи пробит-анализа. Заявленные пороги обнаружения подтверждались путем анализа не менее чем в 20 повторах образцов, концентрация которых была разведена до рассчитанных пределов обнаружения, с использованием трех партий теста Хpert HPV v2. Заявленный предел обнаружения определялся как концентрация, при которой 95 % результатов не менее чем 20 повторов на партию реагентов являются положительными (таблица 11).

Плазмиды, содержащие ДНК ВПЧ

Порог обнаружения (LoD) для плазмид, содержащих ДНК 14 подтипов ВПЧ высокого онкогенного риска, подтверждался минимум в 60 повторах, проводившихся двумя операторами с использованием трех партий реагентов. Анализы выполнялись в разные дни. Для каждой из плазмид, содержащих ДНК ВПЧ, определялся уровень (кол-во копий на реакцию ПЦР), при котором общая доля истинно положительных результатов была статистически выше, чем 95% объединенных результатов для трех партий реагентов (таблица 12).

Таблица 11. Порог обнаружения: ВПЧ-положительные клеточные линии

Тип ВПЧ	Расчетн. порог обнаружения пробит-анализ (клеток в 1 мл)	95 % ДИ	99,9 % ДИ	Уров. концентрации (клеток в 1 мл)	Партия реагентов	Полож. из 20 повторов.	Средн. Ct (целев)	Станд. откл. Ct (целев)	Общее средн. Ct (целев)	Общее станд. откл. Ct (целев)	% полож	Общий % полож
16	71	55–87	52–127	122	Партия 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Партия 2	19	35,0	1,4			95	

Тип ВПЧ	Расчетн. порог обнаружения, пробит-анализ (клеток в 1 мл)	95 % ДИ	99,9 % ДИ	Уров. концентрации (клеток в 1 мл)	Партия реагентов	Полож. из 20 повторов.	Средн. Ct (целей)	Станд. откл. Ct (целей)	Общее средн. Ct (целей)	Общее станд. откл. Ct (целей)	% полож	Общий % полож
					Партия 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Партия 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Партия 2	19	35,3	0,9			95	
					Партия 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150–211	142–266	173	Партия 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Партия 2	20	37,0	1,2			100	
					Партия 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Партия 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Партия 2	19	35,9	0,7			95	
					Партия 3	20	36,2	0,5			100	

Таблица 12. Порог обнаружения: Плазмиды, содержащие ДНК ВПЧ

Целевая последовательность	Исследованный уровень копий	Количество образцов	ЛО	% полож	Нижн. предел одностор. 95 % ДИ	Суммарн. средн. Ct.	Станд. откл. Ct
ВПЧ 35	15	60	0	100	95,1 %	33,9	0,426
ВПЧ 39	20	60	0	100	95,1 %	36,5	0,352
ВПЧ 45	10	100	0	100	97,0 %	35,6	0,533
ВПЧ 51	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,587
ВПЧ 52	15	60	0	100	95,1 %	34,7	0,543
ВПЧ 56	15	101	0	100	97,1 %	36,6	0,525
ВПЧ 58	20	60	0	100	95,1 %	33,7	0,412
ВПЧ 59	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,618
ВПЧ 66	30	60	0	100	95,1 %	36,6	0,33
ВПЧ 68	15	100	0	100	97,0 %	36,9	0,445
ВПЧ 16	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,559
ВПЧ 18	10	141	1	99,3	96,7 %	35,9	0,585
ВПЧ 31	10	100	0	100	97,0 %	34,2	0,529
ВПЧ 33	10	100	0	100	97,0 %	35,0	0,642

18 Прецизионность и воспроизводимость теста

Прецизионность и воспроизводимость теста Xpert HPV v2 оценивались в 12-дневном многоцентровом исследовании; по два оператора в каждом из трех центров в маскированном режиме два раза в день выполняли анализ панели прецизионности из 16 компонентов. В панель входили искусственные образцы (культивированные клетки, содержащие различные типы ВПЧ, вместе с культивированными клетками, не содержащими ВПЧ) и объединенные клинические образцы в растворе PreservCyt. В каждом центре использовались различные конфигурации системы GeneXpert (в одном центре — только GX IV, в другом — GX XVI, а в третьем — Infinity 80). В каждом 4-дневном периоде проведения анализов в рамках исследования использовались три партии теста Xpert HPV v2. К концу исследования каждый компонент панели прецизионности использовался в анализе 144 раза. Данные суммировались по каналам теста, которые представлены как «16» для канала «ВПЧ 16», «18/45» для канала «ВПЧ 18 и ВПЧ 45», «31» для канала «ВПЧ 31 и другие типы», «51» для канала «ВПЧ 51 и ВПЧ 59» и «39» для канала «ВПЧ 39 и другие типы». См. Таблица 13 и Таблица 14.

**Таблица 13. Точность и воспроизводимость Xpert HPV v2:
Описание панели и совпадение положительных результатов ^{a, b}**

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий % совпадений
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Искусственный образец (ВПЧ 16 высокоотрицательный)	16	83,3 % (20/24)	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	82,6 % (19/23)	100% (23/23)	83,3 % (20/24)	88,0 % (125/142)
	(18/45)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
Искусственный образец (ВПЧ 16, слабоположительный)	16	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	100% (23/23)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,1 % (135/142)
	(18/45)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий % совпадений
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Искусственный образец (ВПЧ 16 умеренноположительный)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	95,8 % (23/24)	100% (24/24)	99,3 % (140/141)
	(18/45)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
Искусственный образец (ВПЧ 18 высокоотрицательный)	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	(18/45)	83,3 % (20/24)	86,4 % (19/22)	79,2 % (19/24)	87,5 % (21/24)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	87,3 % (124/142)
	31	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Искусственный образец (ВПЧ 18, слабоположительный)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	(18/45)	100% (24/24)	100% (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	100% (24/24)	96,5 % (139/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
Искусственный образец (ВПЧ 18 умеренноположительный)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	(18/45)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий % совпадений
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
Искусственный образец (ВПЧ 68 высокоотрицательный)	16	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	(18/45)	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	31	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	51	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	39	90,9 % (20/22)	95,5 % (21/22)	100% (24/24)	91,3 % (21/23)	91,7 (22/24)	91,7 (22/24)	93,5 % (130/139)
Искусственный образец (ВПЧ 68 слабоположительный)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	(18/45)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	100% (23/23)	87,0 % (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	96,5 % (136/141)
Искусственный образец (ВПЧ 68 умеренноположительный)	16	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	(18/45)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8 % (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий % совпадений
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8 % (23/24)	99,3 % (141/142)
Искусственный образец (ВПЧ 16/45/68 слабоположительный)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,7 % (22/23)	100% (24/24)	97,9 % (139/142)
	(18/45)	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	79,2 % (19/24)	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	90,1 % (128/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	95,8 % (23/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	99,3 % (141/142)
	39	91,7 % (22/24)	95,7 % (22/23)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	93,7 % (133/142)
Искусственный образец (отрицательный)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	(18/45)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
Объединенный клинический образец (ВПЧ 16, ВПЧ 31)	16	50,0 % (12/24)	20,8 % (5/24)	33,3 % (8/24)	18,2 % (4/22)	8,3 % (2/24)	20,8 % (5/24)	25,4 % (36/142)
	(18/45)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	37,5 % (9/24)	50,0 % (11/22)	20,8 % (5/24)	33,3 % (8/24)	33,8 % (48/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий % совпадений
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Объединенный клинический образец (ВПЧ 18, ВПЧ 39)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	(18/45)	16,7 % (4/24)	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	25,0 % (6/24)	12,5 % (3/24)	20,8 % (5/24)	22,9 % (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	4,2 % (1/24)	4,2 % (1/24)	0 % (0/24)	8,3 % (2/24)	0 % (0/24)	0 % (0/24)	2,8 % (4/144)
Объединенный клинический образец (ВПЧ 42, ВПЧ 51, ВПЧ 59)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8 % (23/24)	100% (24/24)	99,3 % (142/143)
	(18/45)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	51	25,0 % (6/24)	33,3 % (8/24)	29,2 % (7/24)	34,8 % (8/23)	12,5 % (3/24)	16,7 % (4/24)	25,2 % (36/143)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
Объединенный клинический образец (ВПЧ 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	(18/45)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	33,3 % (8/24)	41,7 % (10/24)	8,7 % (2/23)	30,4 % (7/23)	29,6 % (42/142)
	51	95,8 % (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Объединенный клинический образец (отрицательный)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	(18/45)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий % совпадений
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

- a Совпадение отрицательных и высокоотрицательных результатов представлено как % совпадения отрицательных результатов; совпадение слабо- и умеренноположительных результатов представлено как % совпадения положительных результатов.
- b Исследование включало в себя 34 неопределенных варианта: ВПЧ 16 высокоотриц. (2); ВПЧ 16 слабоположит. (2); ВПЧ 18 умеренноположит. (3); ВПЧ 18 высокоотриц. (3); ВПЧ 18 умеренноположит. (3); ВПЧ 68 высокоотриц. (5); ВПЧ 68 слабоположит. (3); ВПЧ 68 умеренноположит. (2); ВПЧ 16, 45, 68 (2); отриц. положительный искусственный образец (4); ВПЧ 16, 31 (2); ВПЧ 42, 51, 59 (1); ВПЧ 52 (2); отриц. объединенный клинический образец (2).

Таблица 14. Воспроизводимость Xpert HPV v2: Изменчивость Ct для компонентов панели^a

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста (определенное анализируемое вещество)	n ^b	Среднее Ct	Между центрами		Между операторами		Между партиями		В разные дни		В пределах теста		Всего	
				CO	CV (%)	CO	CV (%)	CO	CV (%)	CO	CV (%)	CO	CV (%)	CO	CV (%)
Искусственный образец (ВПЧ 16 высокоотрицательный)	16 (16)	12	38,4	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
Искусственный образец (ВПЧ 16, слабоположительный)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Искусственный образец (ВПЧ 16 умеренноположительный)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Искусственный образец (ВПЧ 18 высокоотрицательный)	18/45 (18)	22	39,2	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
Искусственный образец (ВПЧ 18, слабоположительный)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Искусственный образец (ВПЧ 18 умеренноположительный)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Искусственный образец (ВПЧ 68 высокоотрицательный)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Искусственный образец (ВПЧ 68 слабоположительный)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Искусственный образец (ВПЧ 68 умеренноположительный)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3
Искусственный образец (ВПЧ 16/45/68 слабоположительный)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Искусственный образец (отрицательный)	Отрицательный (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Объединенный клинический образец (ВПЧ 16, ВПЧ 31)	16 (16)	41	37,5	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Объединенный клинический образец (ВПЧ 18, ВПЧ 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Объединенный клинический образец (ВПЧ 42, ВПЧ 51, ВПЧ 59)	Не определен (42)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста (определенное анализируемое вещество)	n ^b	Среднее Ct	Между центрами		Между операторами		Между партиями		В разные дни		В пределах теста		Всего	
				CO	CV (%)	CO	CV (%)	CO	CV (%)	CO	CV (%)	CO	CV (%)	CO	CV (%)
	59 (59)	0	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
Объединенный клинический образец (ВПЧ 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Объединенный клинический образец (отрицательный)	Отрицательный (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a Н/П указывает на недостаточный объем непрерывных данных для проведения дисперсионного анализа

^b Результаты с ненулевым значением Ct из 144 результатов.

19 Аналитическая специфичность

Тест Хpert HPV v2 использовался для анализа панели из 47 микроорганизмов, включая бактерии, грибки и вирусы, обычно обнаруживаемые в урогенитальном тракте у женщин, а также 12 вирусов, близкородственных к вирусу папилломы человека. Все микроорганизмы добавлялись в образец ВПЧ-отрицательных клеток (С33А) в растворе PreservСут и в образец ВПЧ-отрицательных клеток, смешанных с клетками, положительными на ВПЧ типа 16 (SiHa), в концентрации, в три раза превышающей порог обнаружения. Микроорганизмы и концентрации, применявшиеся в анализе, перечислены в Таблица 15. Аналитическая специфичность составила 100 % и отсутствовало влияние какого-либо из организмов на возможность обнаружения ВПЧ типа 16.

Таблица 15. Панель аналитической специфичности

Микроорганизм	Тестируемая концентрация	Микроорганизм	Тестируемая концентрация
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 ⁶ клеток в 1 мл	Аденовирус	1 x 10 ⁶ ТСID50/мл
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ клеток в 1 мл	Цитомегаловирус (ЦМВ)	1 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ ЭТ ^а /мл	Вирус Эпштейна — Барра	1 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ КОЕ/мл	Вирус гепатита В (ВГВ)	3,6 x 10 ⁶ МЕ/мл
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ клеток в 1 мл	Вирус гепатита С (ВГС)	7,62 x 10 ² МЕ/мл
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	Вирус иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1)	1 x 10 ⁶ копий в 1 мл
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	Вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1)	1 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	Вирус простого герпеса 2 (ВПГ-2)	1 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ КОЕ/мл	Вирус папилломы человека (ВПЧ) 6	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	ВПЧ 11	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ клеток в 1 мл	ВПЧ 26	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ клеток в 1 мл	ВПЧ 30	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ клеток в 1 мл	ВПЧ 34	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ КОЕ/мл	ВПЧ 53	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	ВПЧ 67	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	ВПЧ 69	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	ВПЧ 70	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	ВПЧ 73	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	ВПЧ 82	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	ВПЧ 85	1,25 x 10 ⁷ копий в 1 мл
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ КОЕ/мл		

^а Элементарные тельца

20 Вещества, вероятно препятствующие проведению анализа

Изучалось влияние на функциональные характеристики теста Xpert HPV v2 эндогенных и экзогенных веществ в цервикальных образцах, потенциально способных вносить помехи в результат анализа. Каждая из субстанций по отдельности разводилась в образце, состоящем из ВПЧ-отрицательных клеток, смешанных с клетками, положительными на ВПЧ типа 16 (SiHa), в концентрации, в три раза превышающей порог обнаружения. Субстанции и применявшиеся в анализе концентрации перечислены в Таблица 16. Отмечена интерференция с цельной кровью (0,25 % по объему), присутствовавшей в исследуемом образце, но не с какими-либо другими эндогенными субстанциями в использовавшихся концентрациях. Не наблюдалось интерференции с какими-либо из экзогенных субстанций в использовавшихся концентрациях, за исключением крема вагинального против зуда Vagisil (0,25 % вес/объем) и увлажняющего геля Vagi Gard (0,5 % вес/объем). Присутствие в исследуемом образце плотных вагинальных кремов (в концентрации выше 0,25 % вес/объем) может приводить к прерыванию анализа вследствие повышения давления.

Таблица 16. Вещества, вероятно препятствующие проведению анализа

Вещество	Концентрация
Цельная кровь	0,25 % по объему
Слизь	0,15 % по объему
Лейкоциты (одноядерные клетки периферической крови)	1 x 10 ⁵ клеток в 1 мл
Крем Вагизил против зуда	0,25 % вес/объем
Клотримазол вагинальный крем	0,25 % вес/объем
Антигеморроидальный крем Препарейшн Эйч	0,25 % вес/объем
Миконазол 3	0,25 % вес/объем
Система Monistat 1	0,25 % вес/объем
Зовиракс крем от «простуды» на губах	0,25 % вес/объем
Увлажняющее средство Вагизил	10 % вес/объем
Увлажняющий гель Vagi-Gard	0,5 % вес/объем
Индивидуальный лубрикант KY Jelly	10 % вес/объем
Препарат для спринцевания Yeast Gard	10 % по объему
Контрацептивная вагинальная губка Delfen	10 % вес/объем
Препарат для спринцевания VH Essentials, содержащий повидон-йод	10 % по объему
Свечи дезодорирующие вагинальные Norforms	10 % вес/объем

21 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Исследование проводилось с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет предотвратить контаминацию отрицательных образцов продуктами предыдущей реакции с использованием высокоположительных образцов в том же модуле GeneXpert. Суть данного исследования состояла в том, что сразу после анализа образца, очень высокоположительного на ВПЧ типа 16 (превышает 95 % результатов для образцов, полученных у инфицированных пациентов в популяции, для которой предназначен данный тест), в том же модуле GeneXpert обрабатывался отрицательный образец. Схема тестирования повторялась 20 раз на двух модулях GeneXpert, всего выполнено 42 анализа (20 положительных и 22 отрицательных образца). Для всех 20 положительных образцов получены правильные результаты (положительные в отношении ВПЧ типа 16) и для всех 22 отрицательных образцов получены правильные результаты (отрицательные в отношении ВПЧ).

22 Сводные данные по безопасности и эффективности

Сводная информация о безопасности и характеристиках теста Xpert HPV v2 доступна на сайте EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>).

23 Литература

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-19.
2. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention). Получено 4 января 2012 г.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention). Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (См. последнюю редакцию.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (См. последнюю редакцию.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC)).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012)(29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

24 Расположение штаб-квартиры Serheid и экономические операторы

Головной офис

Serheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Европейский офис

Serheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

Официальный производитель



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Уполномоченный представитель



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

Импортер



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

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

Сообщите о серьезных инцидентах, связанных с тестом, в компанию Cepheid и компетентный орган государства-участника, в котором произошло серьезное происшествие.

Техническая поддержка – США

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

Техническая поддержка – Франция

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

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

26 Таблица условных обозначений

Символ	Значение
	Номер по каталогу
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Не использовать повторно
	Код серии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно!
	Производитель
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <i>n</i> тестов
	Контроль
	Срок годности
	Маркировка CE — Европейское соответствие
	Ограничения температуры
	Биологические риски
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер



27 История редакций документа

Первоначальный выпуск 302-6157 Ред. А

Раздел	Описание изменения
27	Выпуск одобренного BSI 302-6157 Ред. 2 в производство Ред. А.