

Xpert® MTB/RIF

REF GXMTB/RIF-10

Инструкция по применению

Набор реагентов для определения
Mycobacterium tuberculosis (Туберкулёз) Xpert MTB/RIF

This document is a translation of the English document 301-0191, Rev. K.

Данная инструкция по применению представляет собой перевод с
английского языка инструкции по применению 301-0191, ред. К.

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.

© 2011-2024 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 Microsoft Corporation.

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.

© 2011-2024 Cepheid. Все права защищены.



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden (Швеция)

Тел.: +46 8 6843 7000
Факс: +46 8 6843 7010

Служба технической поддержки:
TechSupport@cepheid.com

Xpert[®] MTB/RIF

Медицинское изделие для диагностики *in vitro*

Фирменное название

Тест Xpert[®] MTB/RIF

Наименование медицинского изделия

Набор реагентов для определения *Mycobacterium tuberculosis* (Туберкулёз) Xpert MTB/RIF (далее по тексту тест Xpert MTB/RIF)

1 Назначение

Тест Xpert[®] MTB/RIF представляет собой тест, предназначенный для использования с системой GeneXpert[®] производства компании Cepheid, с применением полуколичественной гнездовой ПЦР в реальном времени для диагностики *in-vitro*, который применяется для обнаружения:

- комплекса ДНК *Mycobacterium tuberculosis* в образцах мокроты или концентрированных продуктах осаждения, получаемых из образцов индуцированной или спонтанной мокроты, независимо от того, были ли выявлены кислотоустойчивые бактерии (КУБ) в мазках мокроты;
- мутаций гена *rpoB*, связанных устойчивостью к рифампицину, в образцах, получаемых от пациентов из группы риска развития устойчивости к рифампицину.

Тест Xpert MTB/RIF предназначен для проведения тестов образцов, которые берутся у пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, у которых на основании клинических данных имеется подозрение на туберкулез (ТБ). Тест Xpert MTB/RIF предназначенный для обнаружения *M. tuberculosis* (МБТ) или определения чувствительности к рифампицину, не прошел валидацию на предмет обследования пациентов, подвергавшихся противотуберкулезной терапии.

2 Краткие сведения и разъяснения

Каждый год во всем мире около 2 миллионов человек подвергаются инфицированию МБТ.¹ Ежегодно почти у 9 миллионов человек развивается активная форма заболевания, и 2 миллиона человек погибают от этой болезни. Активный туберкулез, который протекает в большинстве случаев в виде легочной формы, является высококонтагиозным заболеванием, передающимся воздушно-капельным путем. Учитывая инфекционную природу туберкулеза, важным элементом лечения и контроля над распространением заболевания является быстрая и точная диагностика.

Лечение заключается в длительном приеме нескольких лекарств, и обычно такое лечение бывает высокоэффективными. Однако штаммы МБТ могут приобретать устойчивость к одному или нескольким препаратам, что препятствует лечению. При противотуберкулезной терапии широко используются следующие четыре препарата первого ряда:

- Изониазид (INH)
- Рифампин (RIF или рифампицин)
- Этамбутол (EMB)
- Пиразинамид (PZA)

Устойчивость к RIF изредка возникает в условиях изоляции и обычно является признаком устойчивости к ряду других противотуберкулезных препаратов.² Устойчивость к RIF чаще всего отмечается у линий, устойчивым к нескольким лекарственным препаратам (МЛУ-ТБ), и как сообщается, в таких изолятах частота ее распространения превышает 95%.^{3, 4, 5} МЛУ-ТБ определяется как заболевание туберкулезом, вызываемое линией бактерий, устойчивых как минимум к INH и RIF. Устойчивость к рифампицину или к другим препаратам первого ряда обычно указывает на необходимость определения чувствительности ко всем препаратам, включая препараты второго ряда терапии.

Обнаружение при помощи молекулярных методов МБТ и мутаций гена *rpoB*, связанных с устойчивостью к рифампицину, ускоряет диагностику туберкулеза, вызываемого чувствительными к-антимикробным препаратам микобактериями, и МЛУ-ТБ. Благодаря тесту Xpert MTB/RIF это можно сделать менее чем за 2,5 часа, используя образцы свежей мокроты или подготовленные образцы осадка мокроты. Быстрое обнаружение МБТ и устойчивости к рифампицину позволяет врачу принимать важнейшие решения относительно лечения вскоре после начала обследования пациента.

3 Принципы проведения процедуры


В системе GeneXpert Dx объединены и автоматически выполняются следующие процессы: обработка образцов, амплификация нуклеиновых кислот и выявление целевых последовательностей в простых и сложных образцах с использованием ПЦР в реальном времени и ПЦР с обратной транскрипцией. Система состоит из анализатора, персонального компьютера, сканера штрих-кодов и предустановленного программного обеспечения для управления процессом проведения тестов собранных образцов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реактивы для ПЦР, и в которых проводится ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы для проведения реакции, исключается перекрестная контаминация между образцами. Полное описание системы представлено в руководстве системного оператора *GeneXpert Dx* или руководстве системного оператора *GeneXpert Infinity*.

Тест Xpert MTB/RIF содержит реактивы для обнаружения МБТ и устойчивости к рифампицину, а также контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC), предназначенный для контроля адекватности обработки целевых бактерий и выявления ингибиторов в среде, где проводится ПЦР. Контроль зондов (Probe Check Control, PCC) предназначен для проверки правильности регидратации реактивов, заполнения пробирки для проведения ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя.

Праймеры теста Xpert MTB/RIF осуществляют амплификацию фрагмента гена *rpoB*, содержащего 81 пару оснований центрального участка. Зонды позволяют отличить консервативную последовательность микобактерии «дикого типа» от мутаций центрального участка, связанных с устойчивостью к рифампицину.

4 Реактивы и приборы

4.1 Комплект поставки

 Набор реагентов Xpert MTB/RIF (GXMTB/RIF-10) содержит достаточное количество реактивов для обработки 10 образцов, получаемых от пациентов, или контролей качества.

Картриджи Xpert MTB/RIF со встроенными пробирками реакционными реакциями

- Гранулы 1 и гранулы 2 (лиофилизированные)
- Гранулы 3 (лиофилизированные)
- Реактив 1

- Реактив 2

10 в каждом наборе

по 2 каждого из типов в одном картридже

1 в одном картридже

4,0 мл в одном картридже

4,0 мл в одном картридже

Флаконы с реактивом для пробоподготовки образца

- Реактив для образцов (SR):
 - Гидроксид натрия
 - Изопропанол

10 в каждом наборе

8 мл в одном флаконе

Одноразовые пипетки для переноса

12 в каждом наборе

Компакт-диск

1 в каждом наборе

- Файл с описанием теста (ADF)
- Инструкция по импорту ADF в программное обеспечение
- Инструкции по применению

Инструкция по применению

1 в каждом наборе

Примечание	Цвет реактива для проб (SR) может варьироваться от бесцветного до желтого или янтарного. Цвет может становиться более интенсивным со временем, но он не влияет на рабочие характеристики реактива.
Примечание	Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cephheid.com или www.cephheidinternational.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.
Примечание	На пипетки для переноса нанесено одно деление, показывающее минимальный объем обработанного образца, который необходимо перенести в картридж. Их следует применять только для этих целей. Все остальные пипетки должны приобретаться лабораторией отдельно.

4.2 Хранение и обращение



- Храните содержимое набора Xpert MTB/RIF при температуре 2-28 °C.
- Не используйте реактивы или картриджи с истекшим сроком годности.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- После вскрытия пакета стабильность картриджей сохраняется в течение 6 недель при температуре от 2 °C до 45 °C.
- **Срок годности:** 24 месяца

5 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Система GeneXpert Dx или система GeneXpert Infinity (каталожный номер зависит от конфигурации): Анализатор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора
 - Для системы GeneXpert Dx: Программное обеспечение версии 4.0 или выше
 - Для систем GeneXpert Infinity-48: Программное обеспечение версии 4.3 или выше
 - Для систем GeneXpert Infinity-80 и Infinity-48s: Программное обеспечение Xpertise версии 6.0 или выше
- Принтер: Если необходим принтер, обратитесь к торговому представителю компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Герметичные стерильные контейнеры с завинчивающейся крышкой для сбора образцов
- Одноразовые перчатки и средства защиты глаз
- Этикетки и/или нестираемый маркер
- Стерильные пипетки для обработки образцов

6 Предупреждения, меры предосторожности и опасные химические факторы

6.1 Предупреждения и меры предосторожности



- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются Центрами контроля и профилактики заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)⁶ и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).⁷
- При работе с образцами и реактивами необходимо надевать одноразовые защитные перчатки, лабораторные халаты и средства индивидуальной защиты глаз. После работы с образцами и реактивами для проведения теста необходимо тщательно вымыть руки.
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF для выявления МБТ не были установлены для образцов, полученных не из дыхательных путей (кровь, спинномозговая жидкость, кал или моча). Функциональные

характеристики теста Xpert MTB/RIF не изучались для теста образцов, при обработке которых использовались методы, не описанные в данной инструкции по применению.


- При одновременной работе с несколькими образцами следует открыть только один картридж, ввести смесь «реактив для образцов — подготовленный образец», закрыть картридж, и только потом переходить к обработке следующего образца. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждого последующего образца.
- Крышку картриджа Xpert MTB/RIF разрешается открывать только для введения подготовленного образца.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из набора.
- Не используйте картридж, который падал или который встряхивали или с разлившимся содержимым после внесения подготовленного образца. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению сомнительных результатов.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- ② • Все картриджи Xpert MTB/RIF предназначены для проведения одного теста. Не используйте повторно уже применявшиеся для теста картриджи.
- Ознакомьтесь с региональными/государственными требованиями по утилизации биологически опасных и медицинских отходов. В случае, когда в нормативных требованиях нет четких указаний по надлежащему удалению в отходы образцов или использованных картриджей, с ними следует обращаться как с возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний. Использованные картриджи следует удалять в отходы, обращаясь с ними как с химически опасными медицинскими отходами, согласно рекомендациям ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) по обращению с медицинскими отходами и их уничтожению.

6.2 Опасные химические факторы^{8,9}



Реактив для образцов:

Реактив для образцов содержит натрия гидроксид (рН > 12,5) и изопропанол.

- Символы опасности СГС ООН: 
- Сигнальное слово: ОПАСНО
- **Заявления об опасности СГС ООН**
 - Воспламеняющаяся жидкость и пар.
 - Вызывает тяжелые ожоги кожи и повреждение глаз.
 - Вызывает тяжелое повреждение глаз.
 - Предположительно вызывает генетические дефекты.
 - Предположительно неблагоприятно влияет на способность к деторождению или на развивающийся плод.
 - Может вызвать повреждение органов при длительном или повторяющемся воздействии.
- **Меры предосторожности СГС ООН**
 - Профилактика
 - Перед использованием получить специальные инструкции.
 - Перед использованием ознакомиться с инструкциями по технике безопасности.
 - Беречь от нагревания, искр, открытого огня и/или горячих поверхностей. Не курить.
 - Хранить в плотно закрытом контейнере.
 - Избегать вдыхания тумана, паров, вещества в распыленном состоянии.
 - После использования тщательно вымыть.
 - Пользоваться защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
 - Использовать соответствующие индивидуальные средства защиты.
 - Реагирование
 - В случае пожара: Использовать соответствующие средства пожаротушения.
 - ПРИ ВДЫХАНИИ: Переместить пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.

- Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
- ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): Немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой/принять душ.
- Выстирать загрязненную одежду перед повторным использованием.
- Требуется специальное лечение; см. дополнительную информацию о первой помощи.
- 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.
- ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту.
- ПРИ воздействии или подозрении на возможность воздействия: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
- При плохом самочувствии обратиться за помощью/консультацией к врачу.
- Хранение/удаление в отходы
 - Удаление в отходы содержимого и/или тары должно осуществляться в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

7 Сбор, транспортировка и хранение образцов



Для данного теста можно использовать ресуспендированный осадок или свежую мокроту. Данные по необходимому объему образца представлены в Таблица 1.

таблица 1. Требуемый объем образца

Тип образца	Минимальный объем для одного теста	Минимальный полный объем для основного теста и повторного теста
Осадок мокроты	0,5 мл	1 мл
Свежая мокрота	1 мл	2 мл

Примечание Для получения надлежащего образца мокроты следуйте инструкциям данного раздела. Пациент должен сидеть или стоять.

7.1 Хранение и транспортировка

При хранении и транспортировке образцов до этапа их обработки следует при возможности поддерживать температуру от 2 до 8 °C. Однако при необходимости образцы могут храниться при температуре до 35 °C в течение ≤ 3 дней и при температуре от 2 до 8 °C в течение от 4 до 10 дней.

7.2 Процедура сбора образца

1. Пациент должен дважды прополоскать рот водой.
2. Откройте крышку контейнера для сбора мокроты.
3. Пациент должен глубоко вдохнуть, интенсивно откашляться и сплюнуть материал в контейнер. Материал не должен выливаться из контейнера или загрязнять его внешнюю поверхность.
4. Плотно закройте крышкой контейнер для сбора образца и отправьте контейнер в место, где будет проводиться обработка образца.

8 Процедуры теста

8.1 Подготовка осадков мороты

Примечание Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.

Требования к объему: С помощью теста Xpert MTB/RIF можно исследовать осадок мокроты, приготовленный по методу Кента и Кубица¹⁰ и ресуспендированный в 67 мМ фосфатного буферного водного раствора. После разведения зарезервируйте не менее 0,5 мл ресуспендированного осадка для проведения теста Xpert MTB/RIF.

1. Нанесите на каждый картридж Xpert MTB/RIF идентификационные номера образцов. См. рисунок 1.

Примечание

Наклейте на картридж этикетку с идентификационным номером или напишите номер маркером на боковой стороне картриджа. Не наклеивайте этикетку на крышку картриджа и не закрывайте этикеткой двухмерный штрих-код, имеющийся на картридже.

2. Перенесите с помощью стерильной пипетки не менее 0,5 мл полностью ресуспендированного осадка в коническую пробирку с завинчивающейся крышкой для проведения теста Хpert MTB/RIF. Также можно подвергнуть тесту весь образец мокроты, находящийся в исходной пробирке.

Примечание



Ресуспендированный осадок, который не будет сразу использоваться для теста, следует хранить при температуре от 2 до 8 °С. Срок хранения не должен превышать 12 часов.

3. Перенесите 1,5 мл реактива для образцов Хpert MTB/RIF в пробирку с 0,5 мл ресуспендированного осадка с помощью пипетки для переноса.
4. Энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.

Примечание

Одно встряхивание — это одно движение пробиркой вперед-назад.

5. Инкубируйте в течение 10 минут при комнатной температуре и затем энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.
6. Инкубируйте образец при комнатной температуре еще 5 минут.

8.2 Приготовление образцов мокроты после отхаркивания

Примечание

Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.

1. Нанесите на каждый картридж Хpert MTB/RIF идентификационные номера образцов. См. рисунок 1.

Примечание

Наклейте на картридж этикетку с идентификационным номером или напишите номер маркером на боковой стороне картриджа. Не наклеивайте этикетку на крышку картриджа и не закрывайте этикеткой двухмерный штрих-код, имеющийся на картридже.



Рисунок 1. Маркировка картриджа маркером со стойкими чернилами

2. Образец находится в герметичном контейнере для сбора мокроты:
 - А. Осторожно откройте крышку контейнера для сбора мокроты.



Рисунок 2. Открывание контейнера с образцом мокроты

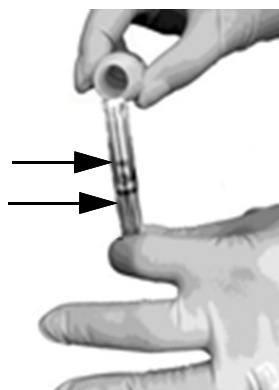
- В. Добавьте к мокроте реактив для образцов в объеме, приблизительно в 2 раза превышающем объем мокроты (разведение SR:мокрота должно составлять 2:1).

Примечание Выбросьте остаток реактива для образцов и флакон в контейнер для химических отходов.



Пример 1:
8 мл SR:4 мл мокроты

Отметка 3 мл
1 мл мокроты



Пример 2:
2 мл SR:1 мл мокроты

Рисунок 3. Примеры разведения 2:1

- С. Плотно закройте контейнер крышкой.
D. Энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.

Примечание Одно встряхивание — это одно движение пробиркой вперед-назад.

3. Инкубируйте образец в течение 5 минут при комнатной температуре и затем энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.
4. Инкубируйте образец при комнатной температуре еще 5 минут.

8.3 Подготовка картриджа

В случае применения системы GeneXpert Dx следует начинать тест не позднее чем через 4 часа после внесения образца в картридж. При использовании системы GeneXpert Infinity необходимо начать тест и установить картридж на конвейерную ленту в течение 30 минут после внесения образца, обработанного реактивом для образцов. Оставшийся срок хранения отслеживается программным обеспечением Xpertise, и тесты будут выполнены до истечения допустимого четырехчасового срока нахождения картриджей в системе.

Примечание

1. Откройте крышку картриджа, а потом откройте контейнер с образцом.
2. Возьмите входящую в набор пипетку для переноса и наберите разжиженный образец до отметки на пипетке. Если объем образца недостаточен, не используйте для теста этот образец. См. рисунок 4.



Рисунок 4. Аспирация до линии отметки на пипетке

3. Перенесите образец в камеру для образца картриджа Xpert MTB/RIF. Медленно дозируйте образец из пипетки, чтобы свести к минимуму риск образования аэрозоля. См. рисунок 5.



Рисунок 5. Внесение деконтаминированной разжиженного образца в камеру для образца картриджа

4. Плотно закройте крышку картриджа.

Важно Необходимо следить за тем, чтобы интервал между подготовкой картриджа и загрузкой картриджа в систему GeneXpert Dx не превышал 4 часов. При использовании системы GeneXpert Infinity необходимо начать тест и установить картридж на конвейерную ленту в течение 30 минут после внесения образца, обработанного реактивом для образцов. Оставшийся срок хранения отслеживается программным обеспечением Xpertise, и тесты будут выполнены до истечения допустимого четырехчасового срока нахождения картриджей в системе.

8.4 Запуск теста

Важно Проследите за тем, чтобы файл с описанием теста Xpert MTB/RIF (ADF) был импортирован в программное обеспечение. В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

Примечание Выполняемые операции могут отличаться от здесь перечисленных, если системный администратор внес изменения в первоначальную последовательность операций системы.

1. Включите прибор GeneXpert:

- При использовании прибора GeneXpert Dx вначале следует включить сам прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически, или же может потребоваться двойной щелчок по ярлыку GeneXpert Dx на рабочем столе Windows®.

или

- При использовании прибора GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка по ярлыку программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows.
2. Войдите в программное обеспечение приборной системы GeneXpert Dx, используя свое имя пользователя и пароль.
 3. В окне системы GeneXpert щелкните **«Создать тест» (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или **«Заказы» (Orders)**, а затем **«Заказать тест» (Order Test)** (для Infinity). Откроется окно «Создать тест» (Create Test).
 4. Отсканируйте или введите вручную «ID пациента» (Patient ID). Если вводится «ID пациента» (Patient ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID пациента» (Patient ID) связывается с результатами теста и указывается в окне «Просмотреть результаты» (View Results) и во всех отчетах.
 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 и указывается в окне «Просмотреть результаты» (View Results) и во всех отчетах.
 6. Просканируйте штрих-код на картридже Xpert MTB/RIF. На основе информации, считанной со штрих-кода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).
 7. Щелкните **«Начать тест» (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **«Отправить» (Submit)** (для Infinity). В диалоговом окне в случае необходимости введите пароль.
 8. При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

или

Для прибора GeneXpert Dx:

- A. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
- B. Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа гаснет.
- C. Перед открытием модуля и извлечением картриджа дождитесь разблокирования системой замка дверцы.
- D. Использованные картриджи следует удалять в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

8.5 Удаление использованных картриджей в отходы

1. Удаляйте использованные картриджи в контейнер для биологически опасных отходов с жесткими стенками, согласно стандартным правилам, принятым в учреждении. См. рисунок 6.

Рисунок 6. Удаляйте использованные картриджи в отходы должным образом



2. Не сжигайте использованные картриджи. См. рисунок 7.



Рисунок 7. Не сжигайте использованные картриджи.

3. Не сдавайте использованные картриджи для утилизации в местах захоронения отходов или на свалках. См. рисунок 8.



Рисунок 8. Не сдавайте использованные картриджи для утилизации в местах захоронения отходов.

8.6 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечисляются основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от того, какая модель используется.

Примечание

При передаче результатов заказчиком с использованием LIS удостоверьтесь, что результаты из системы соответствуют таковым в LIS для поля «ID пациента» (Patient ID); если в результатах имеется несоответствие, используйте только результаты системы.

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

9 Контроль качества

В каждый тест входит контроль обработки образца (SPC) и контроль качества зондов (PCC).

SPC: Позволяет удостовериться в правильности обработки образца в процессе теста. SPC содержит не обладающие инфицирующей способностью споры в виде сухой пластинки, которая имеется в каждом картридже для проверки адекватности обработки МБТ. SPC позволяет верифицировать лизис МБТ (если они присутствуют в образце) и убедиться в правильности обработки образца. Кроме того, этот контроль позволяет выявить ингибирование реакции при использовании метода ПЦР в реальном времени.

Результат для контроля SPC должен быть положительным при отрицательном результате теста образца и может быть как положительным, так и отрицательным при положительном результате теста образца. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует прошедшим валидацию критериям приемлемости. Если контроль SPC не обнаруживается при получении отрицательного результата теста, то результат такого теста будет помечен как **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**.

PCC: Перед запуском ПЦР система GeneXpert измеряет 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.

10 Интерпретация результатов

Результаты выдаются анализатором GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета. Результаты отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results). См. конкретные примеры в работах рисунок 9, рисунок 10 и рисунок 11; перечень всех возможных результатов содержится в работе Таблица 2.

таблица 2. Результаты теста Xpert MTB/RIF и их интерпретация

Результат	Интерпретация
МБТ ОБНАРУЖЕНА СРЕДНИЙ; Rif Resistance НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED MEDIUM; Rif Resistance NOT DETECTED) См. рисунок 9.	В образце присутствует целевая последовательность МБТ: <ul style="list-style-type: none"> • Мутация в гене groB не выявлена. • SPC: NA (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Проверка зондов: ПРОЙДЕНО (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
МБТ ОБНАРУЖЕНА НИЗКИЙ; Rif Resistance ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED LOW; Rif Resistance DETECTED) См. рисунок 10.	В образце присутствует целевая последовательность МБТ: <ul style="list-style-type: none"> • Обнаружена мутация гена groB, которая соответствует допустимому уровню экспрессии дельта Ct. • SPC: NA (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Проверка зондов: ПРОЙДЕНО (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.

таблица 2. Результаты теста Хpert МТВ/RIF и их интерпретация

Результат	Интерпретация
МБТ ОБНАРУЖЕНА; УСТОЙЧИВОСТЬ к рифампицину ПРОМЕЖУТОЧНАЯ (MTB DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE)	<p>В образце присутствует целевая последовательность МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не удалось установить наличие или отсутствие устойчивости к RIF вследствие недостаточной интенсивности полученного сигнала. • SPC: NA (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Проверка зондов: ПРОЙДЕНО (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
МБТ не выявлены (MTB Not Detected) См. рисунок 11.	<p>В образце отсутствует целевая последовательность МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: ПРОЙДЕНО (PASS). Результат для SPC соответствует критериям приемлемости. • Проверка зондов: ПРОЙДЕНО (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	<p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Результат для SPC не соответствует критериям приемлемости, процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или ПЦР была ингибирована. Повторите тест. См. раздел 10.2, «Процедура повторного теста».</p> <ul style="list-style-type: none"> • МТВ НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТА НА МБТ (INVALID): Невозможно установить, присутствует или отсутствует в образце ДНК МБТ. • SPC: НЕ ПРОЙДЕНО (FAIL). Результат теста на целевую последовательность МБТ отрицательный, при этом результат для SPC не находится в пределах допустимого диапазона. • Проверка зондов: ПРОЙДЕНО (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
ОШИБКА (ERROR)	<p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Повторите тест. См. раздел 10.2, «Процедура повторного теста».</p> <ul style="list-style-type: none"> • МТВ (МБТ): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Проверка зондов: НЕ ПРОЙДЕНО (FAIL). Все или одна из проверок в рамках контроля качества зондов не пройдены(-а). <p>Примечание: Если проверка качества зондов пройдена, ошибка вызвана сбоем компонента системы.</p>
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	<p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Повторите тест. См. раздел 10.2, «Процедура повторного теста». Сообщение РЕЗУЛЬТАТ ОТСУТСТВУЕТ (NO RESULT) свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс теста.</p> <ul style="list-style-type: none"> • МТВ (МБТ): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Проверка зондов: NA (неприменимо)

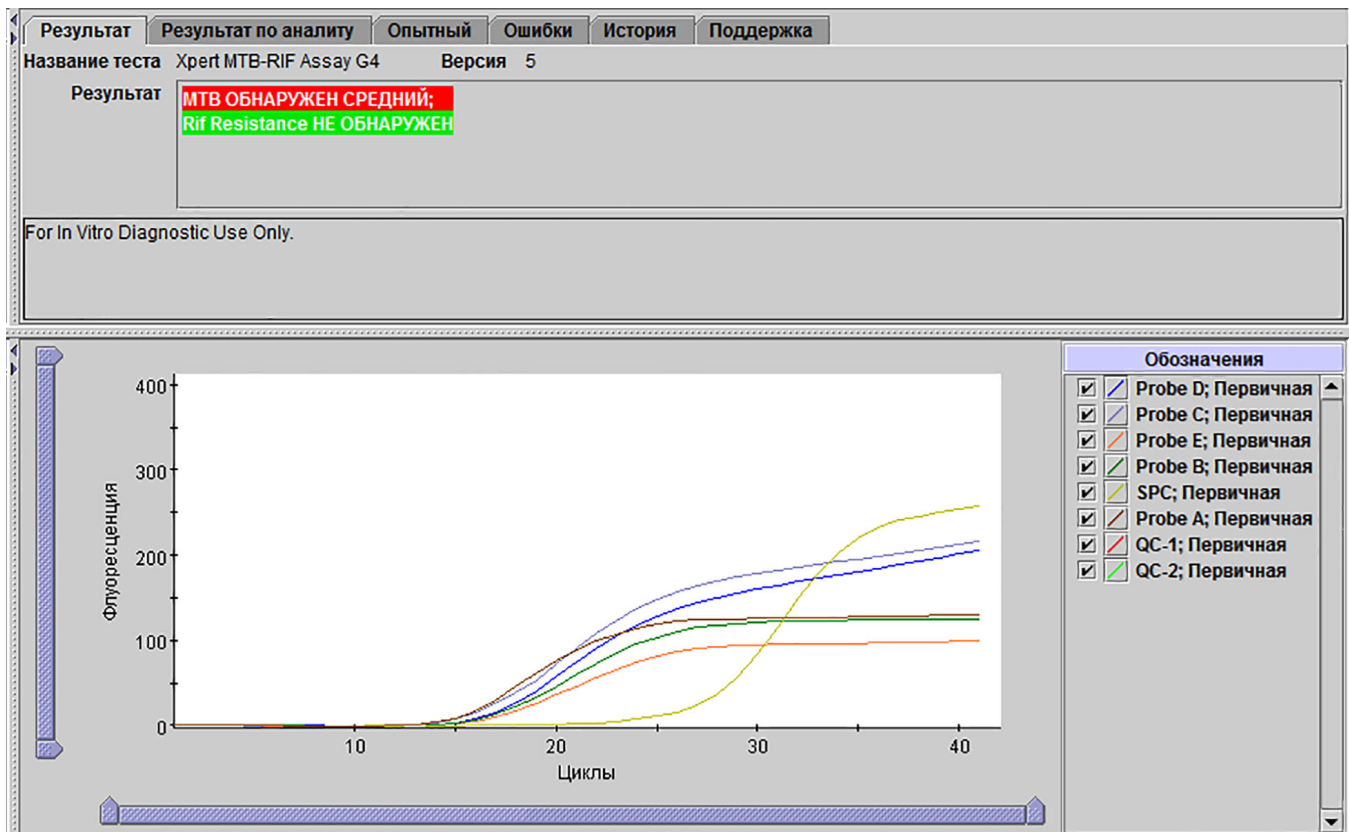


Рисунок 9. МБТ ОБНАРУЖЕНА СРЕДНИЙ; Rif Resistance НЕ ОБНАРУЖЕНА
(представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

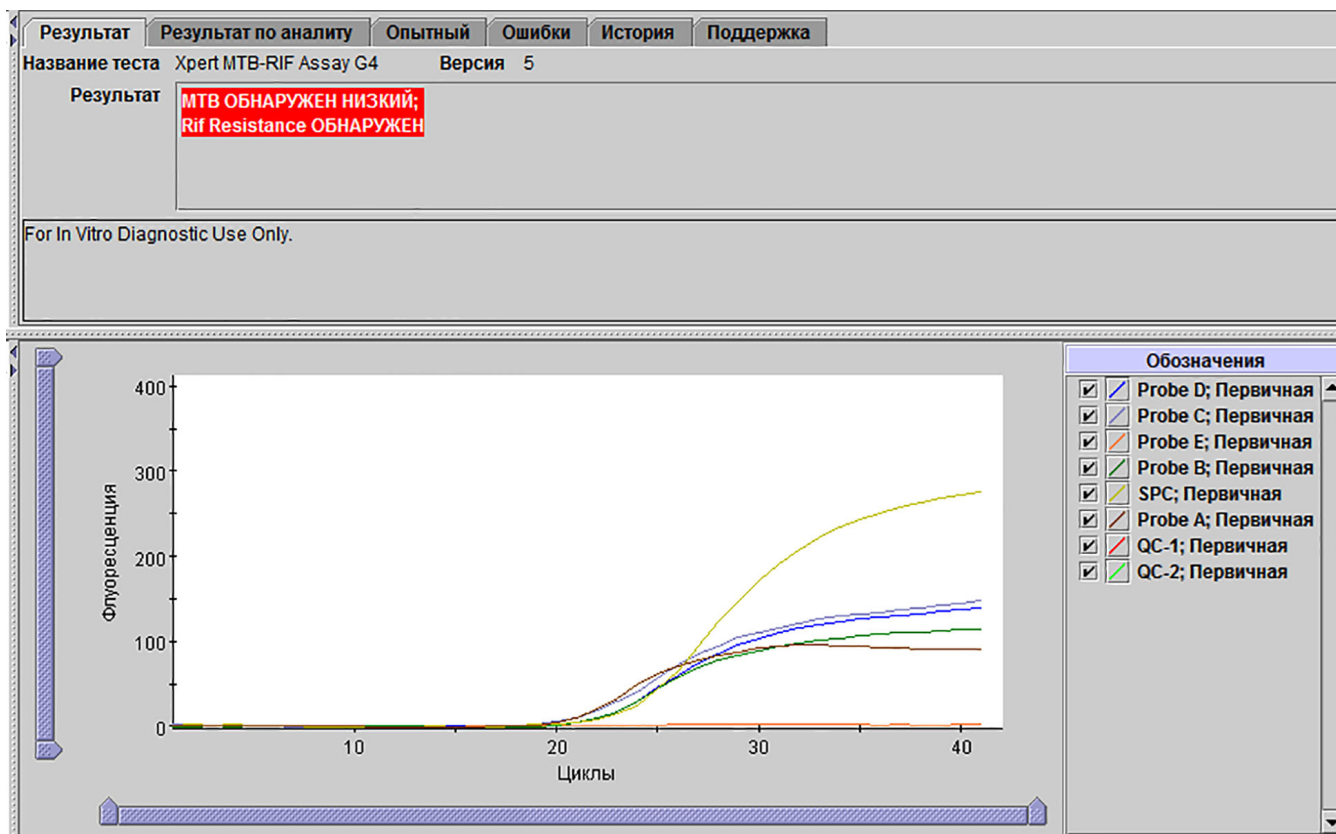


Рисунок 10. МБТ ОБНАРУЖЕНА НИЗКИЙ; Rif Resistance ОБНАРУЖЕНА
 (представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

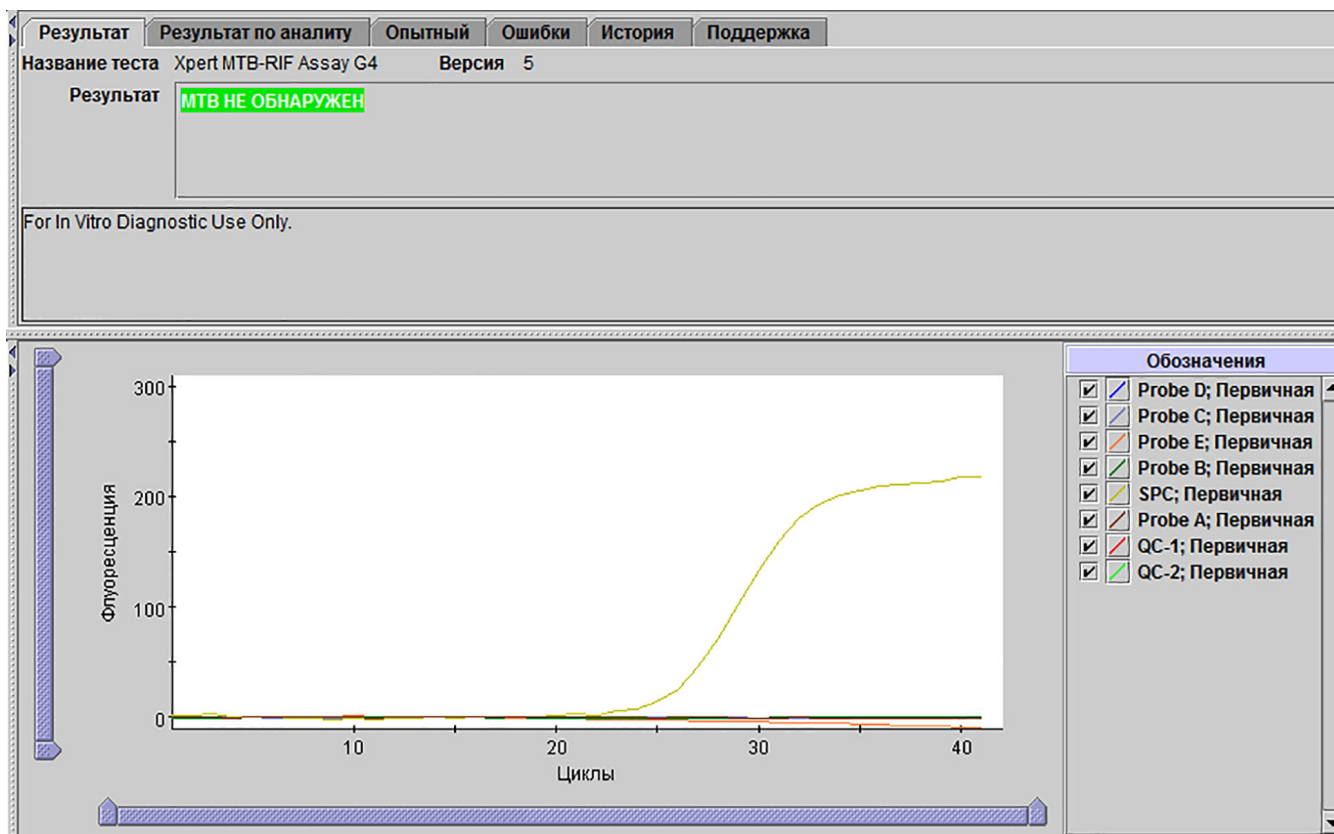


Рисунок 11. МБТ НЕ ОБНАРУЖЕН
(представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

10.1 Причины повторного выполнения теста

Выполните тест повторно с использованием нового картриджа, при получении одного из следующих результатов теста:

- **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат указывает на то, что не пройдены проверки SPC. Процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или ПЦР была ингибирована.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** означает, что не пройден контроль РСС и тест был прерван по следующим возможным причинам: ненадлежащим образом была заполнена пробирка для проведения реакции, выявлено нарушение целостности зонда, превышено максимально допустимое давление или произошел сбой модуля GeneXpert.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс теста.

10.2 Процедура повторного теста

При наличии неиспользованной свежей мокроты или восстановленного осадка всегда используйте новый реактив для образцов с целью деконтаминации и разжижения мокроты перед проведением теста. См. раздел 8.1, «Подготовка осадков мороты» или раздел 8.2, «Приготовление образцов мокроты после отхаркивания».

Если имеется достаточный объем неиспользованного образца, подготовленного при помощи реактива для образцов, и прошло не более 4 часов после первого добавления реактива для образцов, можно использовать такой оставшийся образец для подготовки нового картриджа и проведения теста. Для повторного теста всегда следует использовать новый картридж. См. раздел 8.3, «Подготовка картриджа».

Примечание

При использовании прибора Infinity повторный тест должен инициироваться на модулях, которые являются резервными модулями STAT.

11 Ограничения

Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF прошли валидацию с использованием процедур, описанных в данной инструкции по применению. Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста. Результаты, полученные с использованием теста Xpert MTB/RIF, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.

Так как возможность обнаружения МБТ зависит от количества присутствующих в образце микроорганизмов, достоверность результатов зависит от правильности сбора образца, обращения с ним и его хранения. Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, несоблюдением рекомендованной процедуры сбора образцов, инструкций по обращению и хранению, технической ошибкой, перемешиванием образцов или недостаточной концентрацией исходного материала. Чтобы избежать получения ошибочных результатов необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данной инструкции по применению.

Положительный результат теста не свидетельствует однозначно о присутствии жизнеспособных микроорганизмов. Он позволяет предположить наличие МБТ и устойчивости к рифампицину.

Предшествующая или сопутствующая антибиотикотерапия может повлиять на результаты теста. При помощи этого теста нельзя оценивать успех или неэффективность лечения, так как возможно присутствие ДНК микобактерий в образцах и после завершения антимикробной терапии.

Мутации или полиморфизм в участках связывания праймера или зонда могут повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных штаммов МЛУ-МБТ или штаммов с устойчивостью к рифампицину, и привести к получению ложно-отрицательных результатов.

Полуколичественные результаты **МБТ ОБНАРУЖЕНА, НИЗКИЙ (MTB DETECTED LOW)** или **МБТ ОБНАРУЖЕНА, ОЧЕНЬ НИЗКИЙ (MTB DETECTED VERY LOW)** при одновременном **Устойчивость к рифампицину ОБНАРУЖЕНА (RIF Resistance DETECTED)** могут нуждаться в подтверждении устойчивости к рифампицину методом ТЛЧ или другим методом, в частности при слабом клиническом подозрении на МЛУ-ТБ.

12 Функциональные характеристики

В данном разделе перечисляются функциональные характеристики и ограничения теста Xpert MTB/RIF.

12.1 Оценка функциональных характеристик — клинические аспекты

Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF в отношении обнаружения МБТ и устойчивости к рифампицину изучались в пяти учреждениях, находящихся в Азии, Европе, Африке и Южной Америке.¹¹

Исследование проводилось в соответствии с протоколом Фонда для инновационных и новых диагностических средств (ФИНД) (Foundation for Innovative New Diagnostics, FIND) — *(Оценка теста Xpert MTB: оценка использования теста FIND/Cepheid Xpert MTB для выявления туберкулеза легких при тесте мокроты взрослых с клиническими проявлениями заболевания)*.

В исследование включались лица с симптомами туберкулеза легких и находящиеся в группе риска множественной лекарственной устойчивости. У испытуемых, соответствовавших критериям участия, собирались по три образца мокроты для обследования при помощи теста Xpert MTB/RIF и референсных методов.

Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF оценивались в сравнении с результатами, полученными при помощи следующих методов:

- микроскопии мазка, окрашенного по Циль-Нильсену (ZN)¹²;
- посева на жидкие (ВАСТЕС™ 960 MGIT™ производства Becton Dickinson) и плотные (Левенштейна-Йенсена) питательные среды¹³;
- определения чувствительности к лекарственным препаратам (DST) в пропорции L-J или в пробирке с индикатором роста микобактерий (MGIT) с оценкой чувствительности по меньшей мере к четырем препаратам первого ряда¹⁴;
- стандартных тестов амплификации нуклеиновых кислот (прямой тест амплификации микобактерий туберкулеза от компании Gen-Probe и тест на микобактерии туберкулеза MTB, выполняемый на аппарате AMPLICOR® компании Roche) в части случаев.

Образцы собирались для обычного обследования пациентов с подозрением на туберкулезную инфекцию из группы риска ТБ с множественной лекарственной устойчивостью.

12.2 Общие результаты

Всего 1448 образцов мокроты изучались на присутствие МБТ и устойчивость к рифампицину с использованием теста Xpert MTB/RIF; также выполнялась микроскопия мазка и посев этих образцов. В трех исследовательских центрах образцы также изучались с использованием теста AMPLICOR MTB Test (Кейптаунский университет, ЮАР и Индия) или прямого теста амплификации микобактерий туберкулеза (Азербайджан). Среди 1448 участников: у 563 МБТ обнаружены в мазке и в посеве (S+C+), у 170 МБТ не обнаружены в мазке, но выявлены при посеве (S-C+), и у 618 туберкулез был исключен. Остальные 97 пациентов получали лечение от туберкулеза на основании клинических симптомов, и на фоне этого лечения произошло улучшение их состояния, однако микроскопия мазков или посевы не проводились; эти пациенты не включены в тест данных, представленных в таблице.

12.3 Результаты тестов с целью обнаружения МБТ

В целом, если оценивать совокупность результатов тестов трех образцов мокроты от каждого пациента, чувствительность теста Xpert MTB/RIF при анализе образцов, в которых МБТ обнаружены культуральным методом, составила 97,3% (713/733). У пациентов S+C+ чувствительность теста Xpert MTB/RIF составляла 99,5% (560/563); а у пациентов S-C+ чувствительность составляла 90,0% (153/170). Специфичность теста Xpert MTB/RIF у пациентов без туберкулеза составила 97,9% (605/618). См. Таблица 3.

таблица 3. Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF при анализе образцов мокроты^{a,b}

Исследовательский центр	Чувствительность S+C+	Чувствительность S-C+	Специфичность
Перу	100% (199/199) [98,1%-100%]	83,3% (10/12) [55,2%-95,3%]	100% (102/102) [96,4%-100%]
Азербайджан	100% (76/76) [95,2%-100%]	92,3% (60/65) [83,2%-96,7%]	95,8% (69/72) [88,5%-98,6%]
ЮАР-1	99,0% (95/96) [94,3%-99,8%]	90,4% (47/52) [79,4%-95,8%]	98,4% (186/189) [95,4%-99,5%]
ЮАР-2	100% (30/30) [88,6%-100%]	86,7% (13/15) [62,1%-96,3%]	97,3% (213/219) [94,2%-98,7%]
Индия	98,8% (160/162) [95,6%-99,7%]	88,5% (23/26) [71,0%-96,0%]	97,2% (35/36) [85,8%-99,5%]
Всего	99,5% (560/563) [98,4%-99,8%]	90,0% (153/170) [84,6%-93,7%]	97,9% (605/618) [96,4%-98,8%]

a. Учитываются результаты 3 тестов с использованием Xpert, микроскопии 3 мазков и 4 обследований культуральным методом.

b. S = мазок; C = посев

Если оценивать только результаты теста одного прямого образца мокроты, чувствительность теста Xpert MTB/RIF составила 97,8% (545/557) у пациентов S+C+ и 73,1% (122/167) у пациентов S-C+. Специфичность у пациентов без туберкулеза составила 99,0% (605/611).

12.4 Устойчивость к рифампицину

В целом, если оценивать совокупность результатов тестов трех образцов мокроты от каждого пациента, чувствительность теста Xpert MTB/RIF при обнаружении устойчивости к рифампицину среди пациентов, инфицированных МБТ с фенотипической устойчивостью к рифампицину, составила 96,1% (195/203). Специфичность теста Xpert MTB/RIF среди пациентов, инфицированных МБТ с фенотипической чувствительностью к рифампицину, составила 98,6% (502/509). См. Таблица 4.

таблица 4. Функциональные характеристики теста Хpert MTB/RIF при анализе образцов мокроты^а

Исследовательский центр	Чувствительность в случаях устойчивости к рифампицину	Специфичность в случаях чувствительности к рифампицину
Перу	100% (16/16) [80,6%-100%]	98,4% (190/193) [95,5%-99,5%]
Азербайджан	95,5% (42/44) [84,9%-98,7%]	98,9% (90/91) [94,0%-99,8%]
ЮАР-1	93,8% (15/16) [71,7%-98,9%]	100% (126/126) [97,0%-100%]
ЮАР-2	100% (3/3) [43,8%-100%]	100% (38/38) [90,8%-100%]
Индия	96,0% (119/124) [90,9%-98,3%]	95,1% (58/61) [86,5%-98,3%]
Всего	96,1% (195/203) [92,4%-98,0%]	98,6% (502/509) [97,2%-99,3%]

а. Учитываются результаты 3 тестов с использованием Хpert, микроскопии 3 мазков и 4 обследований культуральным методом.

Если оценивать только результаты теста одного прямого образца мокроты, чувствительность теста Хpert MTB/RIF при обнаружении устойчивости к рифампицину составила 97,2% (141/145) среди пациентов, инфицированных МБТ с устойчивостью к рифампицину. Специфичность теста в случаях чувствительности к рифампицину составила 98,3% (412/419). См. Таблица 5.

таблица 5. Функциональные характеристики теста Хpert MTB/RIF при анализе образцов мокроты^а

Исследовательский центр	Чувствительность в случаях устойчивости к рифампицину	Специфичность в случаях чувствительности к рифампицину
Перу	100% (16/16) [80,6%-100%]	98,4% (180/183) [95,3%-99,4%]
Азербайджан	97,4% (38/39) [86,8%-99,5%]	98,7% (74/75) [92,8%-99,8%]
ЮАР-1	90,9% (10/11) [62,3%-98,4%]	98,1% (102/104) [93,3%-99,5%]
ЮАР-2	100% (1/1) [20,7%-100%]	100% (23/23) [85,7%-100%]
Индия	97,4% (76/78) [91,1%-99,3%]	97,1% (33/34) [85,1%-99,5%]

таблица 5. Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF при анализе образцов мокроты^а

Исследовательский центр	Чувствительность в случаях устойчивости к рифампицину	Специфичность в случаях чувствительности к рифампицину
Всего	97,2% (141/145) [93,1%-98,9%]	98,3% (412/419) [96,6%-99,2%]

а. Учитываются результаты 1 прямого теста с использованием Xpert, микроскопии 3 мазков и 4 обследований культуральным методом.

Результаты, полученные с помощью теста Xpert MTB/RIF при анализе образцов из исследовательских центров, где также применялся тест амплификации нуклеиновых кислот (NAAT), показаны в Таблица 6. Результаты, полученные при помощи теста амплификации нуклеиновых кислот, представлены для сравнения.

таблица 6. Сравнение функциональных характеристик теста Xpert MTB/RIF и альтернативного теста амплификации нуклеиновых кислот при анализе образцов мокроты

Статистические данные	Тест ^а	Азербайджан	ЮАР-1	Индия	Всего
Чувствительность S+C+	Xpert(3)	100% (76/76) [95,2%-100%]	99,0% (95/96) [94,3%-99,8%]	98,8% (160/162) [95,6%-99,7%]	99,1% (331/334) [97,4%-99,8%]
	Xpert(1)	97,3% (73/75) [90,8%-99,3%]	96,8% (92/95) [91,1%-98,9%]	98,8% (159/161) [95,6%-99,7%]	97,9% (324/331) [95,7%-99,2%]
	NAAT	100% (76/76) [95,2%-100%]	93,7% (89/95) [86,9%-97,1%]	94,2% (147/156) [89,4%-96,9%]	95,4% (312/327) [92,3%-97,4%]
Чувствительность S-C+	Xpert(3)	92,3% (60/65) [83,2%-96,7%]	90,4% (47/52) [79,4%-95,8%]	88,5% (23/26) [71,0%-96,0%]	90,9% (130/143) [85,0%-95,1%]
	Xpert(1)	68,8% (44/64) [56,6%-78,8%]	86,3% (44/51) [74,3%-93,2%]	69,2% (18/26) [50,0%-83,5%]	75,2% (106/141) [67,2%-82,1%]
	NAAT	66,2% (43/65) [54,0%-76,5%]	45,7% (16/35) [30,5%-61,8%]	72,0% (18/25) [52,4%-85,7%]	61,6% (77/125) [52,5%-70,2%]
Специфичность	Xpert(3)	95,8% (69/72) [88,5%-98,6%]	98,4% (186/189) [95,4%-99,5%]	97,2% (35/36) [85,8%-99,5%]	97,6% (290/297) [95,2%-99,1%]
	Xpert(1)	97,2% (69/71) [90,3%-99,2%]	99,5% (185/186) [97,0%-99,9%]	100% (35/35) [90,1%-100%]	99,0% (289/292) [97,0%-99,8%]
	NAAT	95,8% (69/72) [88,5%-98,6%]	100% (187/187) [98,0%-100%]	100% (36/36) [90,4%-100%]	99,0% (292/295) [97,1%-99,8%]

а. Xpert(3) = результаты 3 тестов с использованием теста Xpert, микроскопии 3 мазков и 4 обследований культуральным методом; Xpert(1) = результаты 1 прямого теста с использованием теста Xpert, микроскопии, 3 мазков и 4 обследований культуральным методом; NAAT = тесты ProbeТес (Азербайджан), и AMPLICOR (ЮАР и Индия); «пограничный» результат теста NAAT считался отрицательным.

Серии анализов, выполненных с использованием теста Xpert MTB/RIF, в 96,5% случаев (4327/4484) были успешными с первой попытки. В остальных 157 сериях после первой попытки были получены не поддающиеся интерпретации результаты. После повторного теста для ста восьми из 157 образцов были получены действительные результаты. В целом доля успешных попыток составила 98,9% (4435/4484).

12.5 Субстанции, препятствующие проведению теста

Проводилось исследование для оценки потенциального ингибирующего влияния разных субстанций, которые могут присутствовать в мокроте, исследуемой при помощи теста Xpert MTB/RIF. Сюда относятся следующие субстанции, не ограничиваясь перечисленным: кровь, гной, клетки млекопитающих и гемоглобин. Для выявления возможного влияния этих субстанций на функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF тестировались образцы, содержащие эти субстанции либо в 5% конечной концентрации (кровь, гной, клетки млекопитающих) или в 0,2% конечной концентрации (гемоглобин). Каждая субстанция добавлялась к образцу, содержащему целевые клетки БЦЖ в количестве, в 5 раз превышающем порог обнаружения (LoD); образцы тестировались дважды.

Ни у одной из перечисленных выше субстанций не было выявлено ингибирующего влияния.

12.6 Аналитическая чувствительность

Для определения 95% доверительного интервала для аналитического порога обнаружения этого теста были проведены дополнительные исследования. Порог обнаружения определялся как наименьшее количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в образце, который может воспроизводимо различаться при помощи теста от образцов, в которых МБТ не обнаруживалась с 95% доверительным интервалом. Аналитический порог обнаружения устанавливался путем теста образцов с разными концентрациями 20 репликатов образцов *M. tuberculosis*; бактерии добавляли к клиническим образцам мокроты, в которых МБТ не обнаруживалась. По результатам этого исследования, порог обнаружения *M. tuberculosis* составляет 131 КОЕ/мл с 95% доверительным интервалом от 106,2 до 176,4 КОЕ/мл. Оценочное значение порога обнаружения и границы доверительного интервала были определены с помощью метода логистической регрессии к данным (количество положительных результатов среди всего количества проведенных тестов пула образцов) для каждой концентрации МБТ.

Доверительные интервалы были определены с помощью максимально вероятных оценок параметров логистической модели с помощью вариационно-ковариационной матрицы с большой выборкой.

12.7 Аналитическая специфичность (эксклюзивность)

Тест Xpert MTB/RIF применялся для теста материалов, содержащих культуры 18 штаммов нетуберкулезных микобактерий НТМ (ранее МОТТ). По два и более репликатов образцов каждого изолята добавлялись к клиническим образцам мокроты (в которых не обнаруживались МБТ) в концентрации 10⁶ КОЕ/мл и затем проводился тест этих образцов. См. Таблица 7.

таблица 7. Штаммы НТМ, использовавшиеся для оценки специфичности

Использовавшиеся штаммы НТМ (10 ⁶ КОЕ/мл)			
1	<i>M. avium</i> , SmT Mc2, 2500	10	<i>M. genevenses</i> , #51233
2	<i>M. avium</i> , SmD Mc2, 2501	11	<i>M. xenopi</i> , #2278
3	<i>M. intracellulare</i> , #35790	12	<i>M. szulgai</i> , Cap E9-1997
4	<i>M. intracellulare</i> , #35771	13	<i>M. celatum</i> , #51131
5	<i>M. kansasii</i> , #12478	14	<i>M. marinum</i> , Cap E10
6	<i>M. scrofulaceum</i> , Cap E5-1985	15	<i>M. simiae</i> , #25275
7	<i>M. malmoense</i> , #29571	16	<i>M. asiaticum</i> , E1-1985
8	<i>M. fortuitum</i> , #35754	17	<i>M. thermoresistable</i> , e22-1985
9	<i>M. chelonae</i> , #35749	18	<i>M. flavescens</i> , PoH 193D

В этом исследовании результаты теста всех образцов, содержащих изоляты НТМ, были отрицательными: МБТ в них не были обнаружены.

Кроме того, чтобы установить, препятствуют ли высокие концентрации НТМ выявлению МБТ, присутствующих в образце в небольшом количестве, штаммы, перечисленные в Таблица 7, смешивались со штаммом микобактерии туберкулеза H37Rv в мокроте; конечная концентрация НТМ составляла 10⁶ КОЕ/мл, а штамма H37Rv — 200 КОЕ/мл.

Штаммы НТМ, которые были проверены на способность препятствовать обнаружению МБТ:

- *M. avium*, SmT Mc2, 2500
- *M. avium*, SmD Mc2, 2501
- *M. intracellulare*, #35790
- *M. intracellulare*, #35771
- *M. kansasii*, #12478
- *M. malmoense*, #29571

Пять из шести штаммов не препятствовали обнаружению *M. tuberculosis* в концентрации 200 КОЕ/лм; т.е. полученный сигнал был таким же, как при использовании только штамма H37Rv. Шестой штамм, *M. malmoense*, в слабой степени препятствовал обнаружению в концентрации 10⁶ КОЕ/мл, однако в концентрации 10⁵ КОЕ/мл или ниже такого эффекта не наблюдалось. Следовательно, присутствие НТМ не препятствует обнаружению *M. tuberculosis* даже в концентрации 10⁵ КОЕ/мл.

Проводился тест материалов, содержащих немикобактериальные микроорганизмы (n = 59), к которым относились самые различные возбудители инфекций, микроорганизмы, часто встречающиеся как посторонние примеси или как компоненты микрофлоры, в концентрации 10⁶ копий ДНК в конечном объеме реакционной смеси. Все образцы правильно идентифицировались при помощи теста Xpert MTB/RIF как не содержащие МБТ. В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли. Специфичность теста составила 100%.

12.8 Виды/штаммы, использовавшиеся для оценки специфичности

В Таблица 8 показаны виды и штаммы микроорганизмов, использовавшиеся для оценки специфичности.

таблица 8. Виды/штаммы, использовавшиеся для оценки специфичности

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Actinomyces meyeri</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Shigella boydii</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Listeria grayi</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Streptococcus equi</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Streptococcus constellatus</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Escherichia coli</i> (штамм типа 2)	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Escherichia coli</i> O157H7 (штамм типа 1)	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

12.9 Аналитическая инклюзивность

Образцы ДНК, полученные в общей сложности от 79 штаммов МБТ, были протестированы на анализаторе GX по протоколу Xpert MTB/RIF, модифицированному для теста ДНК. Составляющие конечного этапа реакции и условия проведения циклов ПЦР соответствовали протоколу, разработанному для теста образцов, полученных от пациентов. Семьдесят штаммов были получены из коллекции ВОЗ/ТБИ (Специальной программы по научным исследованиям и

подготовке специалистов в области тропических болезней), и еще 9 штаммов — из коллекции лаборатории Университета медицины и стоматологии штата Нью-Джерси (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, UMDNJ). Эти штаммы были представлены изолятами из 31 страны, и включали 37 устойчивых к рифампицину изолятов, с 13 уникальными мутациями центрального участка гена *rpoB*. В этом наборе штаммов присутствовали все уникальные мутации гена *rpoB*, занесенные в базу данных программы ТБИ. В качестве отрицательного контроля использовалась вода.

Конечная реакционная смесь содержала 90 копий генома изолятов в общем объеме 100 мкл.

В Таблица 9 показано, что с помощью теста Xpert MTB/RIF были правильно обнаружены все штаммы МБТ и правильно выявлены устойчивые к рифампицину изоляты.

таблица 9. Обнаружение штаммов МБТ и устойчивых к рифампицину изолятов

			Результаты, полученные на системе GeneXpert		
			Выявлены МБТ		Не выявлены МБТ
			Выявлены устойчивые к рифампицину МБТ	Не выявлены устойчивые к рифампицину МБТ	
Референсные образцы	МБТ +	Устойчивость к рифампицину	37	0	0
		Чувствительные к рифампицину МБТ	0	42	0
	МТВ –		0	0	52

12.10 Аналитическая инактивация микобактерий в образцах мокроты

Дезинфицирующая способность реактива для образцов Xpert MTB/RIF определялась с использованием стандартизированного метода выращивания туберкулоцидальной культуры.¹⁵ В образцы мокроты были посеяны жизнеспособные микроорганизмы *M. bovis*, смешанные с реактивом для проб в соотношении 2:1 и проинкубированные в течение 15 минут. После инкубации смесь реактива для образцов/мокроты подвергалась нейтрализации путем разбавления и фильтрации, затем проводилось выращивание культуры. Жизнеспособность микроорганизмов *M. bovis* из обработанной мокроты была снижена не менее чем на 6 логарифмических единиц по сравнению с необработанным контролем.

Каждая лаборатория должна самостоятельно определять дезинфекционную эффективность реактива для образцов с применением собственных стандартизованных методов и следовать всем нормативным требованиям по биологической безопасности.

13 Справочная литература

1. WHO report 2008. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008
2. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394
3. Morris SL, Bai G, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. *Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Dis 1995; 171:954-60.
4. Ashok Rattan, Awdhesh Kalia, and Nishat Ahmad. *Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular Perspectives*, Emerging Infectious Diseases, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>
5. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: *Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians*, Second Edition.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
10. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—*A Guide for Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
11. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, et al. *Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance*. N Engl J Med 2010;363:1005-15.
12. Laboratory Services in Tuberculosis Control: Part II, Microscopy WHO/TB/98.258; p 1-61.
13. Laboratory Services in Tuberculosis control: Part III Culture. WHO/TB/98.258. p 1- 74.
14. NCCLS, Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardia, and other Aerobic Actinomycetes: Approved Standard. NCCLS document M24-A (ISBN 1- 56238-500-3). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 – 1898, USA. 2003.
15. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point-of-Care Settings. Journal of Clinical Microbiology. 2010. 48:10. 3551-3557.

14 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

15 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.

16 Информация о производителе

Cepheid AB, Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden
(Рентгенваген 5, SE-171 54 Сольна, Швеция)
Тел\ факс: +46 (0)8 6843 7000
e-mail: techsupport@cepheid.com; support@cepheideurope.com

17 Гарантии производителя

Производство имеет сертифицированную на соответствие требованиям международных стандартов ISO 13485:2016 систему менеджмента качества.

По вопросам, касающимся качества и обращения набора реагентов, обратитесь к уполномоченному представителю на территории РФ: ООО «РусЛТ».

РФ, 117335 г. Москва, ул. Вавилова, д. 69/75, этаж 8, ком. 29
Тел.: +7(499)-350-50-98. e-mail: info@ruslt.ru.

18 Условия утилизации

Использованные изделия относятся к отходам класса Б и утилизируются в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 9 декабря 2010 г. N 163).

19 Условные обозначения

Символ	Значение
	Каталожный номер
	Медицинское изделие для диагностики in vitro
	Марка CE – Европейское соответствие
	Не использовать повторно
	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно
	Производитель
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <n> анализов
	Контроль
	Срок годности
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Горючие жидкости
	Разъедающее воздействие на кожу
	Токсичность для репродуктивных органов
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Швеция



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



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

