

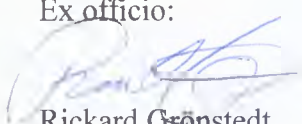
NOTARIUS PUBLICUS

I, the undersigned, Rickard Grönstedt, Notary Public in the city of Stockholm, Sweden, hereby certify

that Anita Herrström-Sjöberg, duly authorized to sign for Cepheid AB, has issued and signed the enclosed document.

Stockholm, 2019-02-14

Ex officio:


Rickard Grönstedt



Rickard Grönstedt
Notary Public

Birger Jarlgatan 34
SE-114 29 STOCKHOLM
Tel: +46 (0)8 654 36 00
Fax: +46 (0)8 654 36 01
www.rgo.se



Cepheid AB
Postal address: PO Box 1427, SE-171 27
Solna, Sweden
Visiting address: Röntgenvägen 2, Solna, Sweden
Manufacturing address: Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden
Telephone: +46 (0)8 6843 7000 - Telefax: +46 (0)8 6843 7010
Org.no.: 556595-6181 - Internet: www.cepheid.com

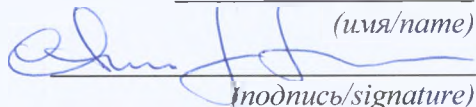
«УТВЕРЖДАЮ» / “APPROVE”

Cepheid AB,
Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden
Vice President, Managing Director

(должность/position)

Anita Herrström Sjöberg

(имя/name)



(подпись/signature)

« 12 » February 2019 г.

«день» месяц (цифрами) / «day» month (numerals)

М.П. / Stamp



Operational documentation for submission in the Russian Federation
/Эксплуатационная документация для представления на территории
Российской Федерации

Instruction for use/ Инструкция по применению

**Набор реагентов для определения 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска
(Human papilloma virus) Xpert HPV**

Manufactured by:

Cepheid AB
Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden



GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® HPV

REF GXHPV-CE-10

Инструкция по применению

Набор реагентов для определения 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска
(Human papilloma virus) Xpert HPV



Медицинское изделие для
диагностики *in vitro*



301-2585R, Rev. A Март 2014 г.

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании «Сефид».

Windows® – это зарегистрированный товарный знак корпорации Microsoft.

ThinPrep® и PreservCyt® – торговые марки компании «Голоджик, Инк» (Hologic, Inc).

В объем закупки указанного продукта входит ограниченная, не подлежащая передаче лицензия в соответствии с патентами США № 6787338, № 6503720 и № 6303305, а также пунктами формулы изобретения 9, 10, 11, 56, 76, 80 и 107 патента США №6174670 и соответствующими пунктами формул в патентах и патентных заявках за пределами США, находящихся в собственности исследовательского фонда университета штата Юта и имеющихся по лицензии у «Айдахо Технолоджи, Инк.» (Idaho Technology, Inc.), на использование только указанного количества продукта и только в составе инструмента, который выпускается, распространяется, продается, сдается в аренду или иным образом передается с использованием товарного знака «Сефид». Никакие права, будь то прямо, косвенно или в результате их утраты, в соответствии с любыми другими патентами или патентными пунктами формул, находящимися в собственности исследовательского фонда университета штата Юта и «Айдахо Технолоджи, Инк.», не передаются. Не ограничивая смысл вышесказанного, никакие из указанных в настоящем документе прав, названий или лицензий в части использования флуоресцентных двуспиральных связывающих нуклеиновых красителей, включая, помимо прочего, SYBR® Green I, LCGreen® I или LCGreen® Plus, не предоставляются, если они являются собственностью «Айдахо Технолоджи, Инк.» или исследовательского фонда университета штата Юта.

ПОСЛЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗДЕЛИЯ ПОКУПАТЕЛЮ ПРЕДОСТАВЛЯЕТСЯ НЕПЕРЕДАВАЕМОЕ ПРАВО ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИХ ДРУГИХ ПРАВ ПОКУПАТЕЛЮ НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЕТСЯ, БУДЬ ТО ЯВНО, КОСВЕННО ЛИБО В СИЛУ КОНКЛЮДЕНТНЫХ ДЕЙСТВИЙ ПАТЕНТООБЛАДАТЕЛЯ. КРОМЕ ТОГО, УКАЗАННОЕ ИЗДЕЛИЕ ПРОДАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА ЕГО ПЕРЕПРОДАЖИ.

Авторское право © «Сефид», 2014 г. Все права защищены.



Cepheid AB
Rontgenvagen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Xpert® HPV

Только для диагностического применения *in vitro*

1 Фирменное название

Xpert® HPV

2 Наименование медицинского изделия

Набор реагентов для определения 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (Human papilloma virus) Xpert HPV
(далее по тексту тест Xpert HPV)

3 Назначение

Набор реагентов Xpert HPV представляет собой качественный *in vitro* диагностический тест для обнаружения региона E6/E7 в геномной ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 типов 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 Xpert HPV 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® Solution (корпорация Hologic). Также для использования в тесте Xpert HPV валидированы цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt и предварительно обработанные для цитологического исследования безводной уксусной кислотой с целью лизиса присутствующих эритроцитов.

Показания к проведению теста Xpert HPV:

- Xpert HPV может использоваться для анализа образца, взятого для исследования по Папаниколау, на наличие или отсутствие ВПЧ высокого онкогенного риска. Данная информация вместе с оценкой врачом истории болезни пациентки, других факторов риска и рекомендациями из профессиональных руководств, может использоваться при лечении пациентки.
- Xpert HPV может использоваться для анализа образца, взятого для исследования по Папаниколау, на наличие или отсутствие ВПЧ генотипов 16 и 18/45. Данная информация вместе с оценкой врачом истории болезни пациентки, других факторов риска и рекомендациями из профессиональных руководств, может использоваться при лечении пациентки.

4 Краткие сведения и разъяснения

Персистирующая папилломавирусная 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.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}

Примечание

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

5 Принципы выполнения анализа

Xpert HPV представляет собой автоматизированный тест для качественного определения и дифференциации ДНК ВПЧ.

Xpert® HPV

301-2585R, Rev. A Март 2014 г

Анализ выполняется на системе Cepheid GeneXpert.

В системе GeneXpert объединены и автоматически выполняются следующие процессы: обработка проб, лизис клеток, очистка, амплификация нуклеиновых кислот и обнаружение целевых последовательностей в клинических пробах с использованием ПЦР в реальном времени. Система состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, содержащие реактивы для ПЦР. В эти картриджи вносится проба, и в них происходит ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы для проведения реакции, 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 Xpert HPV содержит реактивы для обнаружения ВПЧ высокого онкогенного риска. Тест Xpert HPV предназначен для использования с цервикальными образцами, собранными в раствор 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 Xpert HPV валидированы цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt. Следуйте инструкции изготовителя по сбору цервикальных образцов.

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

Каналы шести цветов содержат праймеры и зонды для определения специфических генотипов или объединенных результатов: «SAC; Первичная» для контроля адекватности пробы, «HPV 16; Первичная» в отношении ВПЧ типа 16, «HPV 18 45; Первичная» для объединенного результата в отношении ВПЧ типов 18/45, «P3; Первичная» для объединенного результата в отношении ВПЧ любого из типов 31, 33, 35 52 или 58, «P4; Первичная» для объединенного результата в отношении ВПЧ типа 51 или 59, и «P5; Первичная» для объединенного результата в отношении ВПЧ любого из типов 39, 56, 66 или 68. Пример условных обозначений теста приведен на рисунок 5.

6 Реактивы и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор реагентов Xpert HPV содержит достаточно реактивов для обработки 10 проб контроля качества и (или) образцов.

В набор входят:

Картриджи Xpert HPV со встроенными реакционными пробирками 10 штук.

- Гранулы 1 и 2 (лиофилизированные) 1 каждого из типов в одном картридже
- Буферный реактив 2,0 мл в одном картридже

Одноразовые пипетки для переноса (1 мл) 10 штук.

Компакт-диск, содержащий: 1 штука.

- Инструкция по применению
- Файлы с описанием теста (ADF)
- Инструкция по импортированию файла ADF в программное обеспечение GeneXpert

Инструкция по применению 1 штука.

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

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

6.2 Хранение и обращение

-  • Храните картриджи и реактивы Xpert HPV при температуре от 2 °C до 28 °C.
- Не открывайте крышку картриджа, пока не будете готовы к выполнению анализа. Используйте картридж в течение 30 минут после открывания крышки.
-  • Не используйте реактивы или картриджи с истекшим сроком годности.
- Не используйте картриджи с вытекшими реактивами.
- Срок годности — 18 месяцев

6.3 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt (ПУ № ФСЗ 2012/11752 от 09.08.2016) при помощи устройства типа метелки или комбинации эндоцервикальной щетки и шпателя
- Прибор GeneXpert Dx (каталожный номер зависит от конфигурации): шестичетный прибор GeneXpert, компьютер с патентованным программным обеспечением GeneXpert версии 4.3 или выше, и сканер штрих-кодов

или

Система GeneXpert Infinity с программным обеспечением Xpertise версии 6.1 или выше

- Соответствующее руководство оператора системы GeneXpert
- Принтер (если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.)

7 Предупреждения и меры предосторожности

7.1 Общие

- Для диагностического применения *in vitro*.
-  • В клинических пробах могут присутствовать патогенные микроорганизмы, в том числе вирусы гепатита и иммунодефицита человека (ВИЧ). При работе со всеми биологическими пробами, 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 пробами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний» США (Centers for Disease Control and Prevention) и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) [ранее — Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам (National Committee for Clinical Laboratory Standards)].^{6,7}
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- По вопросам надлежащего удаления в отходы использованных картриджей обратитесь к сотруднику по защите окружающей среды и удалению отходов вашего учреждения. Ознакомьтесь с местными и региональными нормативами, поскольку они могут отличаться от федеральных нормативов утилизации. Учреждениям следует соблюдать действующие в их стране требования по удалению биологических отходов.
- С целью избежать контаминации образцов рекомендуется соблюдать принципы надлежащей лабораторной практики и правило замены перчаток перед началом работы с образцом следующего пациента.

7.2 Сбор, транспортировка и хранение образца

• Сбор образца

Для использования в тесте Хpert HPV 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 образцов, подлежащих исследованию на ВПЧ, следует соблюдать местные, региональные и федеральные нормативные требования по транспортировке возбудителей.⁸

• Хранение образца

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

7.3 Тест/реактив

- Не заменяйте реактивы теста Хpert HPV другими реактивами.
- Не открывайте крышку картриджа Хpert HPV до тех пор, пока не будете готовы внести пробу в процессе выполнения анализа.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.
- Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недействительных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрихкодом.
- Не использовать картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- ② • Каждый одноразовый картридж Хpert HPV применяется для проведения одного теста. Не использовать повторно уже применявшиеся для анализа картриджи.
- Пользуйтесь чистыми лабораторными халатами и перчатками. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждой следующей пробы.
- В случае загрязнения рабочей зоны или оборудования пробами или контролями тщательно протрите контаминированный участок разбавленным в соотношении 1:10 хлорсодержащим хозяйственным отбеливателем, а затем 70% этиловым или 70% изопропиловым спиртом. Прежде чем продолжать, протрите рабочие поверхности насухо.

8 Процедура

Перед началом процедуры анализа убедитесь, что в приборе GeneХpert имеются шестицветные модули с программным обеспечением GX Dx версии 4.3 или выше или программным обеспечением Хpertise версии 6.1 или выше.

Важно Начните выполнение анализа в течение 30 минут после открывания крышки картриджа.

8.1 Подготовка картриджа

Для внесения пробы в картридж Хpert HPV:

1. Подготовьте следующие материалы:
 - Картридж теста Хpert HPV.
 - Пипетка для переноса (предоставляется). Линия на пипетке указывает на объем заполнения, равный 1 мл.
 - Надлежащим образом собранная и маркированная исследуемая проба.
-  2. Осмотрите подлежащий использованию картридж на предмет отсутствия повреждений. В случае повреждения не используйте его.
3. Откройте крышку картриджа.
4. Перемешайте пробу, аккуратно переворачивая флакон с пробой от восьми до десяти раз, или при помощи вихревой мешалки (непрерывно на половинной скорости в течение пяти секунд).
5. Снимите обертку с пипетки для переноса.
6. Откройте крышку флакона с пробой, сожмите головку пипетки для переноса, введите пипетку во флакон и освободите головку так, чтобы пипетка для переноса заполнилась до линии заполнения, соответствующей 1 мл. См. рисунок 1.

Убедитесь в заполнении пипетки и отсутствии пузырьков воздуха.

Важно Не допускайте попадания избытка слизи в картридж.



Рисунок 1. Пипетка для переноса и метка заполнения

7. Освободите содержимое пипетки в камеру для пробы картриджа. См. рисунок 2.



Рисунок 2. Камеры картриджа, вид сверху

8. Закройте крышку картриджа.

8.2 Запуск теста

Важно

Прежде чем начинать анализ, убедитесь, что файлы с описанием теста (Assay Definition File, ADF) Xpert HPV импортированы в программное обеспечение. В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции приводятся в руководстве оператора системы GeneXpert Dx или руководстве оператора системы GeneXpert Infinity.

Примечание

Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменит установленный по умолчанию порядок работы системы.

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

1. Включите систему GeneXpert:

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

или

- При использовании GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows.

2. Войдите в программное обеспечение GeneXpert System под своим именем пользователя и паролем.

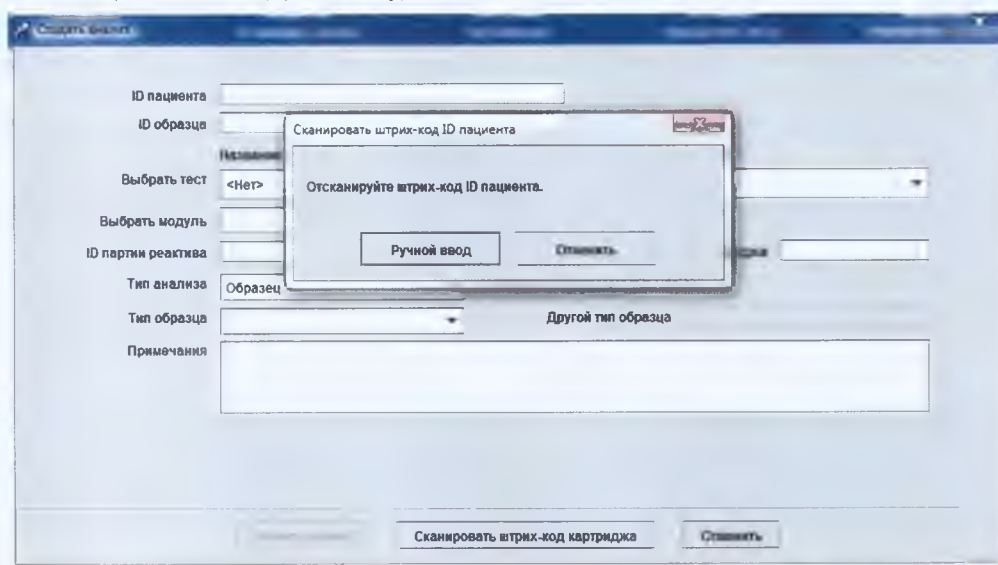
3. В окне GeneXpert System выберите пункт **Создать анализ** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Orders (Команды)**, а затем **Order Test (Заказать тест)** (для Infinity). Появится окно «Создать анализ». См. рисунок 3.

Рисунок 3. Окно «Создать анализ» GeneXpert Dx

- Отсканируйте или введите вручную идентификационный номер пациента (необязательно). Удостоверьтесь в правильности введенного вручную идентификационного номера пациента. Идентификационный номер пациента связывается с результатом теста и указывается в окне «Просмотреть результаты».
- Отсканируйте или введите вручную идентификационный номер образца. Удостоверьтесь в правильности введенного вручную идентификационного номера образца. Идентификационный номер образца связывается с результатами анализа и указывается в окне «Просмотреть результаты» и во всех отчетах. Появится диалоговое окно «Сканировать штрих-код картриджа».
- Просканируйте штрих-код на картридже Xpert HPV. Появится окно «Создать анализ». На основе информации, считанной со штрих-кода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выборить тест», «ID партии реактива», «С/Н картриджа» и «Срок годности».

Примечание

Если штрих-код картриджа Xpert HPV не сканируется, повторите анализ с новым картриджем, следуя процедуре, описанной в раздел 13, «Повторный анализ».

Создать анализ

ID пациента: P177834

ID образца: S23433

Выбор тест	Версия
Хперт HPV HR_16_18-45	1

Выбор модуля: Хперт HPV HR_16_18-45

ID партии реактива: Хперт HPV HR

Тип анализа: Образец

Тип образца: Другое

Другой тип образца:

Примечания:

Сканировать штрих-код картриджа Отменить

Рисунок 4. Окно GeneXpert Dx «Создать анализ» с выпадающим меню «Выбрать тест»

7. В выпадающем меню **Выбрать тест** (см. рисунок 4) выберите соответствующий файл с описанием теста (Assay Definition File, ADF) для требуемого анализа на ВПЧ.

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 HR** будет сообщаться общий положительный или отрицательный результат в отношении наличия любого из 14 обнаруженных типов ВПЧ высокого онкогенного риска. Пример показан на рисунок 5.
- Тест на генотипирование ВПЧ 16, 18/45: при выборе теста **Xpert HPV 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. Пример показан на рисунок 6.

- Комбинированный тест на ВПЧ высокого онкогенного риска и генотипирование ВПЧ: при выборе теста **Xpert HPV HR_16_18-45** будут сообщаться следующие результаты: 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»). Пример показан на рисунок 7.

Таким образом,

1. Xpert HPV HR позволяет получить информацию о наличии/отсутствии какого-либо (или каких-либо) из 14-ти типов высокого онкогенного риска, без уточнения его (их) номера (номеров).
2. Xpert HPV 16_18-45 определяет 16 тип и 18/45 (без уточнения был ли выявлен 18 или 45). Наличие остальных 11 типов высокого онкогенного риска не определяется.
3. Xpert HPV HR_16_18-45 позволяет получить информацию о наличии/отсутствии в образце ВПЧ 16 типа, 18/45 (без уточнения был ли выявлен 18 или 45), а также любого (любых) из остальных 11 типов высокого онкогенного риска (без уточнения его номера).

Примечание После начала анализа будут собираться данные по результатам только для выбранного на данном этапе теста. Несобранные данные не поддаются восстановлению.

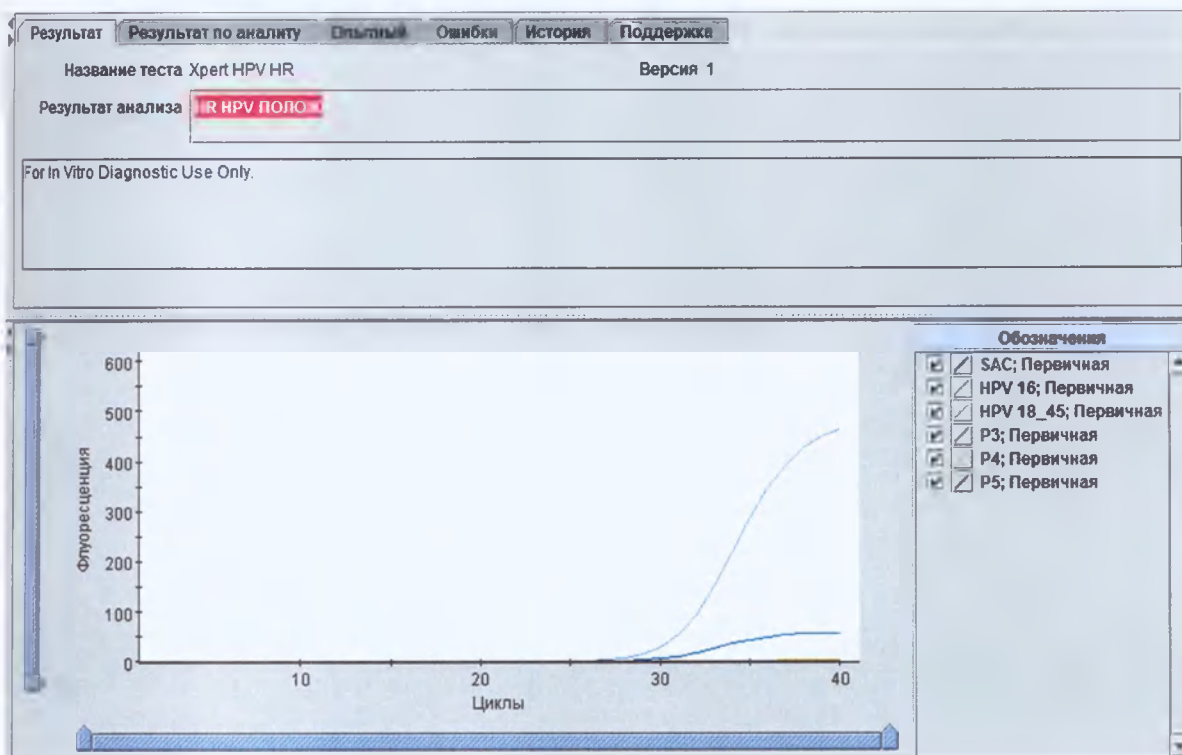


Рисунок 5. Положительный результат анализа на ВПЧ высокого онкогенного риска

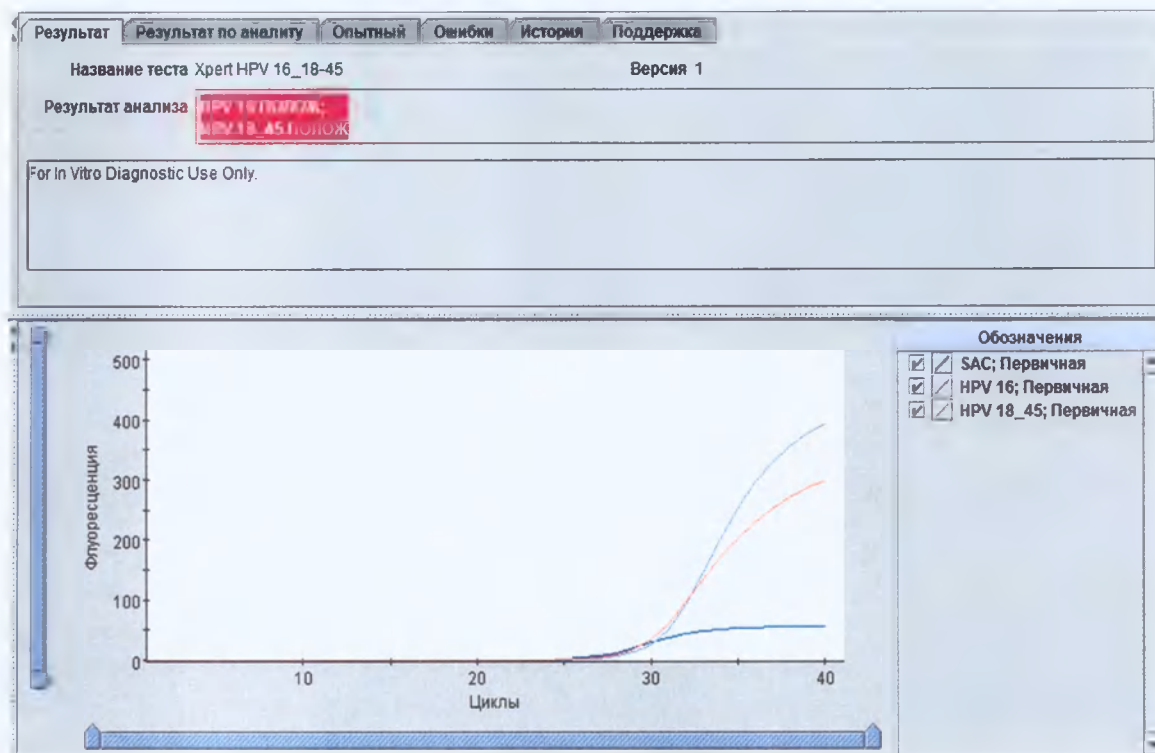


Рисунок 6. Положительный результат анализа на ВПЧ типа 16 и ВПЧ 18/45

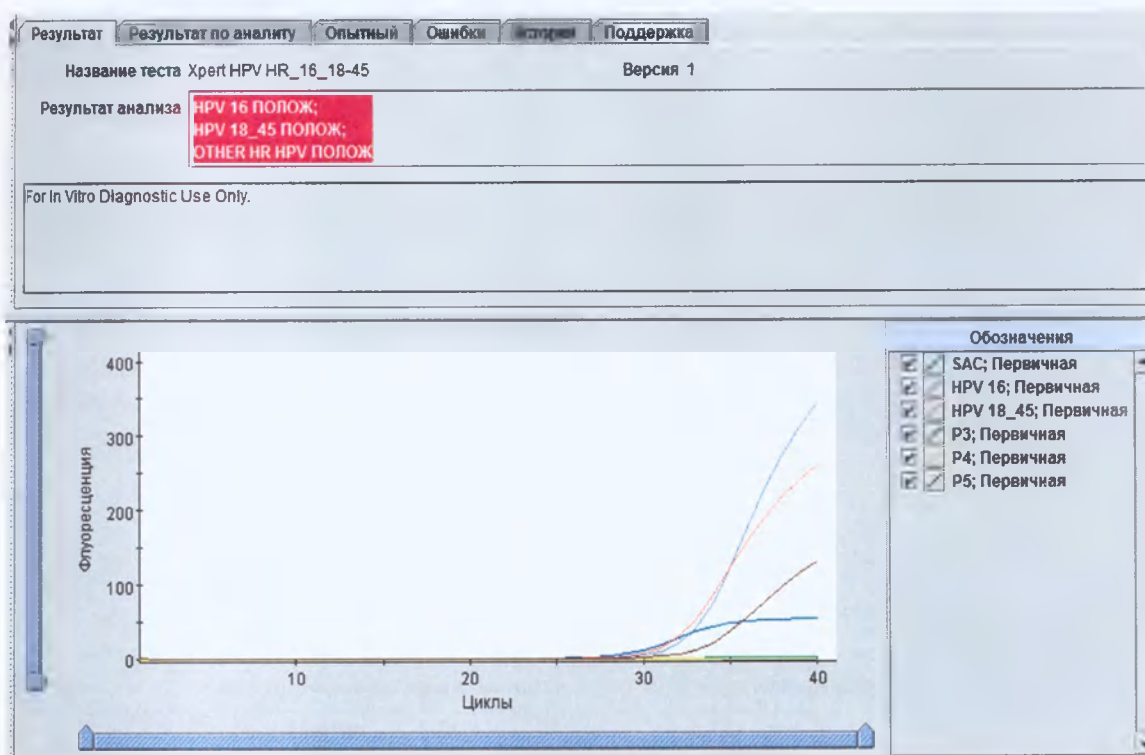


Рисунок 7. Положительный результат анализа на ВПЧ типа 16, ВПЧ 18/45 и другие типы ВПЧ высокого онкогенного риска

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

Для прибора GeneXpert Dx:

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

Примечание Продолжительность анализа до получения результата составляет примерно 60 минут.

9 Просмотр и печать результатов

Подробные инструкции по просмотру и печати результатов приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

10 Контроль качества



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

- **Контроль качества 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 пробы (SAC):** реактивы контроля SAC позволяют определить наличие однокопийного гена человеческого происхождения (одной копии на одну клетку) и отслеживает, содержит ли проба ДНК человека.
- **Внешние контроли:** внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных органов.

11 Интерпретация результатов

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

Примечание После начала анализа будут собираться данные по результатам только для выбранного теста.

таблица 1. Результаты теста Xpert HPV и их интерпретация

Результат	Интерпретация
HPV HR ПОЛОЖ См. рисунок 9.	Получен положительный результат обнаружения ДНК типов ВПЧ высокого онкогенного риска. • Значение Ct целевой ДНК типов ВПЧ высокого онкогенного риска находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. • SAC: Не применяется. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК ВПЧ с данным контролем. • PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
HPV 16 ПОЛОЖ См. рисунок 11, рисунок 13 и рисунок 16.	Получен положительный результат обнаружения ДНК ВПЧ типа 16. • Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типа 16 находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. • SAC: Не применяется. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК ВПЧ с данным контролем. • PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
HPV 18_45 ПОЛОЖ См. рисунок 14 и рисунок 16.	Получен положительный результат обнаружения ДНК ВПЧ типов 18/45. • Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типов 18/45 находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. • SAC: Не применяется. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК ВПЧ с данным контролем. • PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
OTHER HR HPV ПОЛОЖ См. рисунок 15 и рисунок 16.	Получен положительный результат обнаружения ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска. • Значение Ct целевой ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. • SAC: Не применяется. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска с данным контролем. • PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.

таблица 1. Результаты теста Xpert HPV и их интерпретация (продолжение)

Результат	Интерпретация
HR HPV ОТРИЦ См. рисунок 8.	Количество ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска ниже предела обнаружения. - Значение Ct целевой ДНК типов ВПЧ высокого онкогенного риска не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. - SAC: ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. - PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
HPV 16 ОТРИЦ См. рисунок 10, рисунок 12, рисунок 14 и рисунок 15.	Содержание ДНК ВПЧ типа 16 ниже предела обнаружения. - Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типа 16 не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. - SAC: ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. - PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
HPV 18_45 ОТРИЦ См. рисунок 10, рисунок 11, рисунок 12, рисунок 13 и рисунок 15.	Содержание ДНК ВПЧ типа 18/45 ниже предела обнаружения. - Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типа 18/45 не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. - SAC: ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. - PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
OTHER HR HPV ОТРИЦ См. рисунок 12, рисунок 13 и рисунок 14.	Содержание ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска ниже предела обнаружения. - Значение Ct целевой ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. - SAC: ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. - PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ См. рисунок 17.	Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК ВПЧ. Повторите анализ в соответствии с указаниями раздел 13, «Повторный анализ». - SAC: НЕ ПРОЙДЕН; Ct SAC не находится в действительном диапазоне и (или) конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. - PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
ОШИБКА	Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК ВПЧ. Повторите анализ в соответствии с указаниями раздел 13, «Повторный анализ». - SAC: НЕ РЕЗУЛЬТАТА - PCC: НЕ ПРОЙДЕН*; все или одна из проверок в рамках контроля качества зондов не пройдены (-а). - Если проверка качества зондов пройдена, ошибка вызвана выходом за границы приемлемого диапазона предельного максимального давления или сбоем компонента системы.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА	Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК ВПЧ. Повторите анализ в соответствии с указаниями раздел 13, «Повторный анализ». Сообщение НЕТ РЕЗУЛЬТАТА свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии. - ВПЧ: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА - SAC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА - PCC: NA (неприменимо)

Примечание

На снимках экрана в данном разделе показаны примеры использования данных трех тестов. На рисунок 8 и рисунок 9 показано использование теста Xpert HPV HR, на рисунок 10 и рисунок 11 — теста генотипирования Xpert HPV 16_18-45, и на рисунок 12 до рисунок 14 — теста Xpert HPV HR_16_18-45, выбранных в выпадающем меню. (См. раздел 8.2, «Запуск теста»; выпадающее меню показано на рисунок 4).

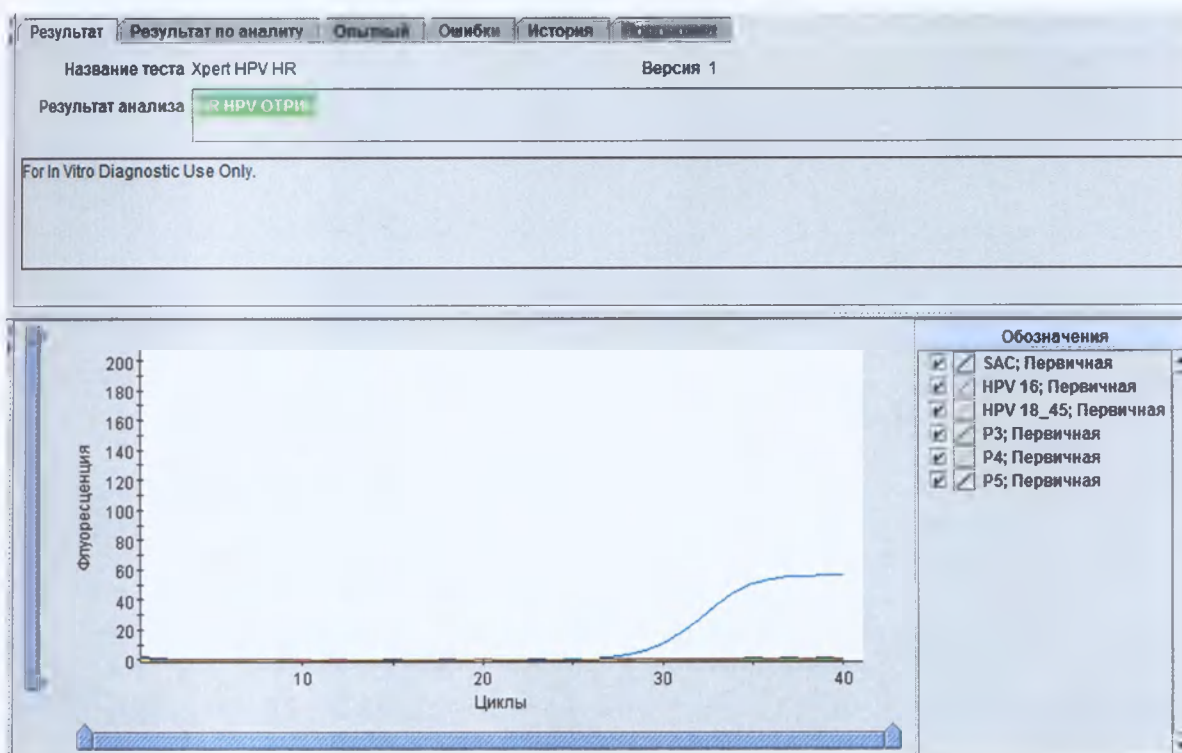


Рисунок 8. Отрицательный результат анализа на ВПЧ высокого онкогенного риска (результаты теста Xpert HPV HR)

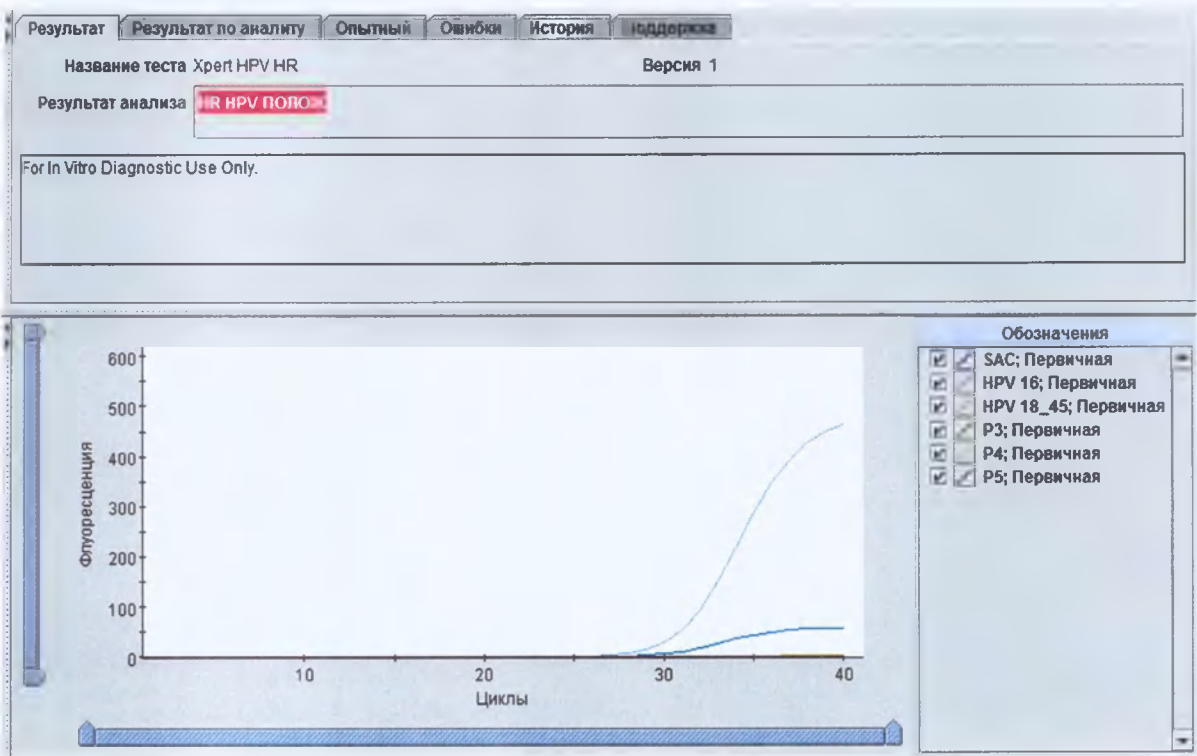


Рисунок 9. Положительный результат анализа на ВПЧ высокого онкогенного риска (результаты теста Xpert HPV HR)

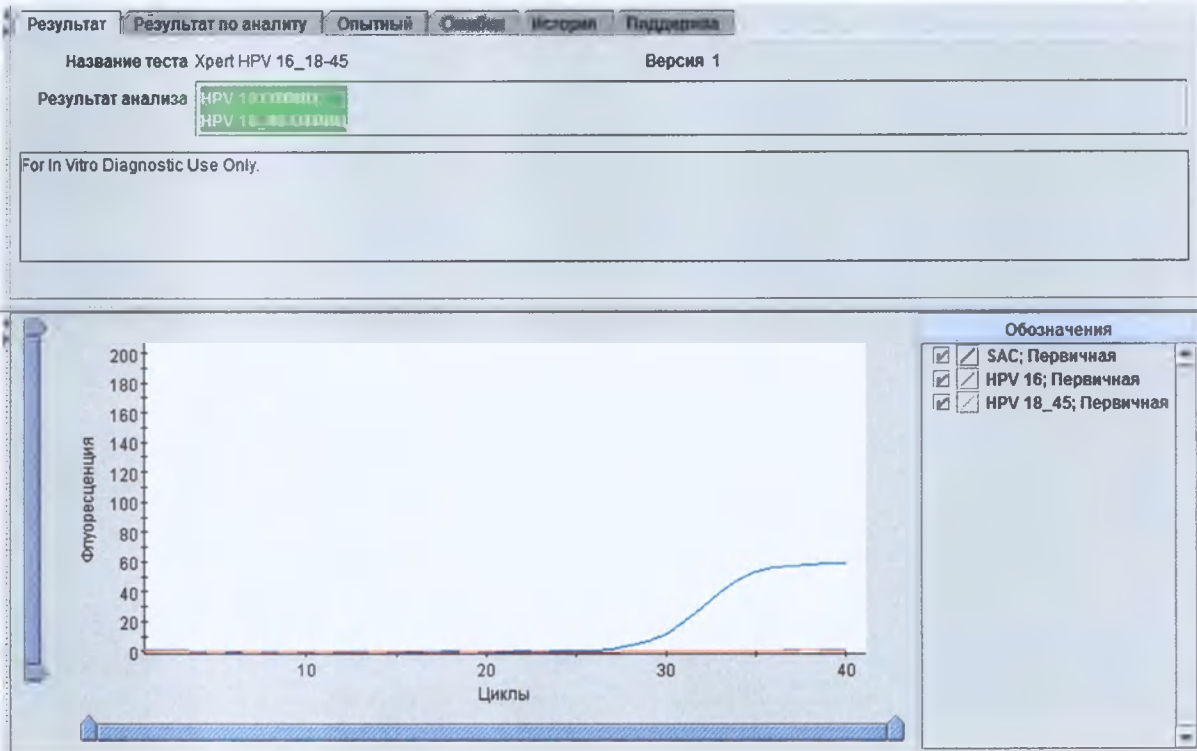


Рисунок 10. Отрицательный результат анализа на ВПЧ типа 16 и ВПЧ 18/45 (результаты теста Xpert HPV 16_18-45)

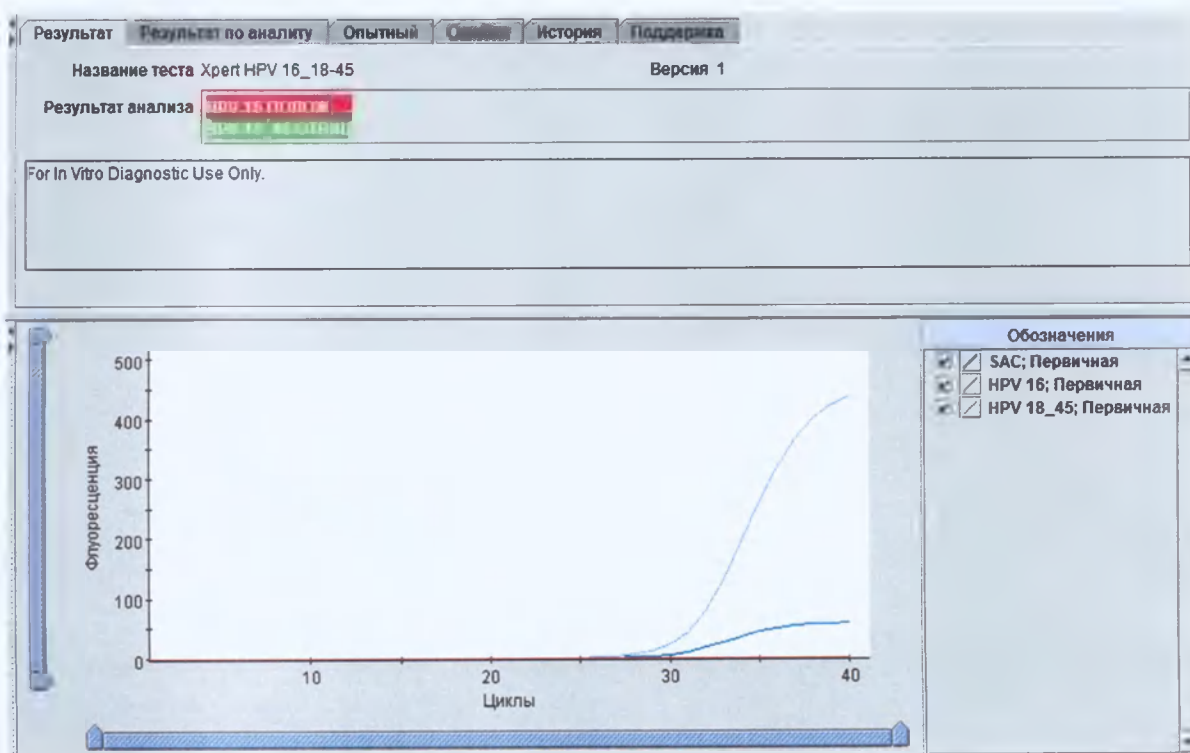


Рисунок 11. Положительный результат анализа на ВПЧ типа 16 и отрицательный — на ВПЧ 18/45 (результаты теста Xpert HPV 16_18-45)

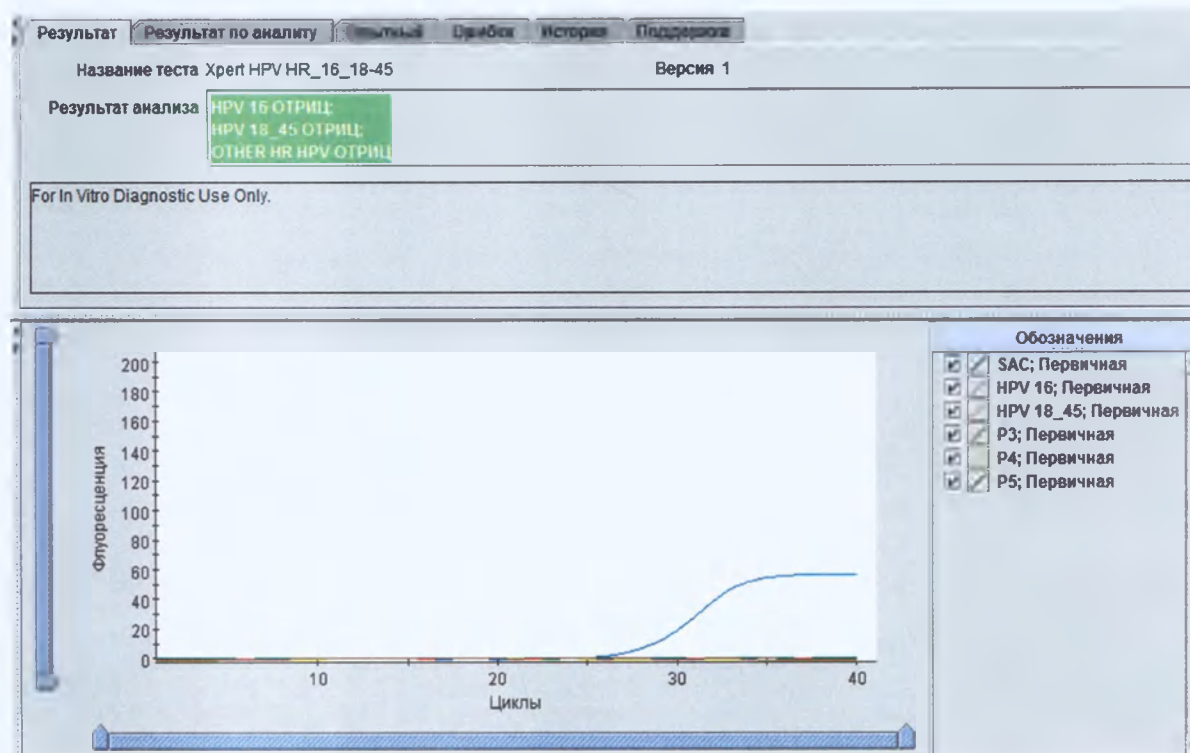


Рисунок 12. Отрицательный результат анализа на ВПЧ типа 16, ВПЧ 18/45 и другие типы ВПЧ высокого онкогенного риска (результаты теста Xpert HPV HR_16_18-45)

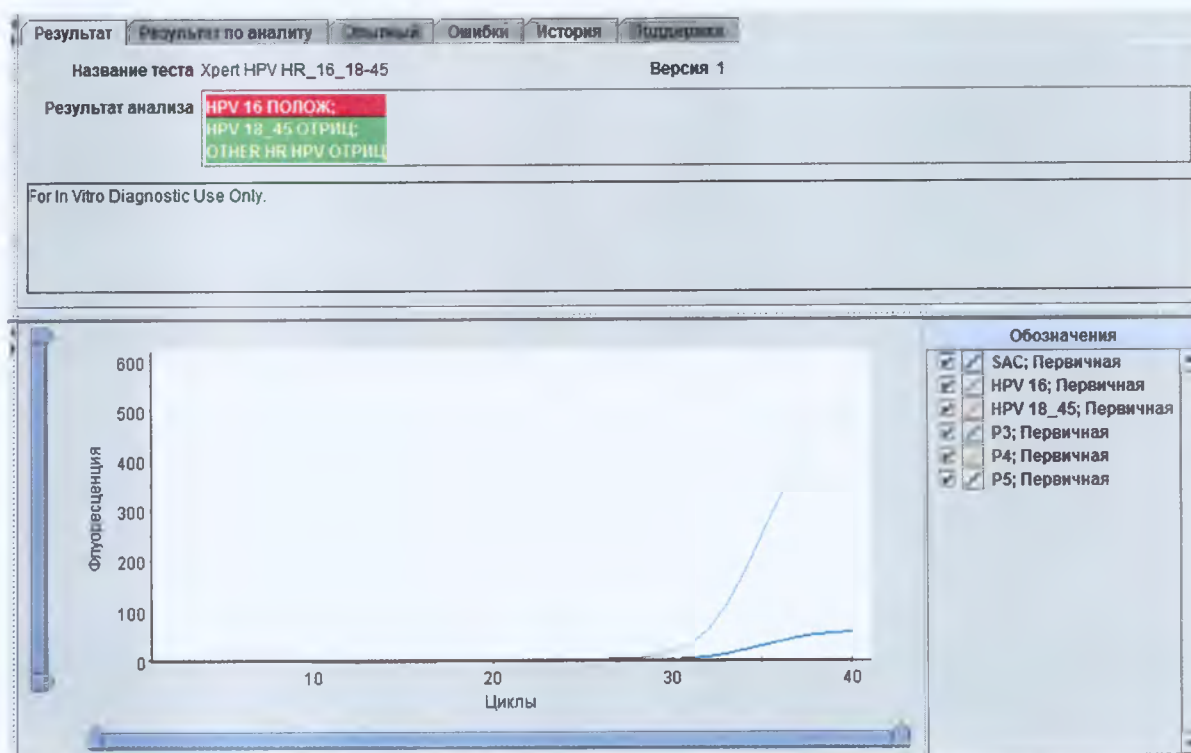


Рисунок 13. Положительный результат анализа на ВПЧ типа 16 и отрицательный — на ВПЧ 18/45 и другие типы ВПЧ высокого онкогенного риска (результаты теста Xpert HPV HR_16_18-45)

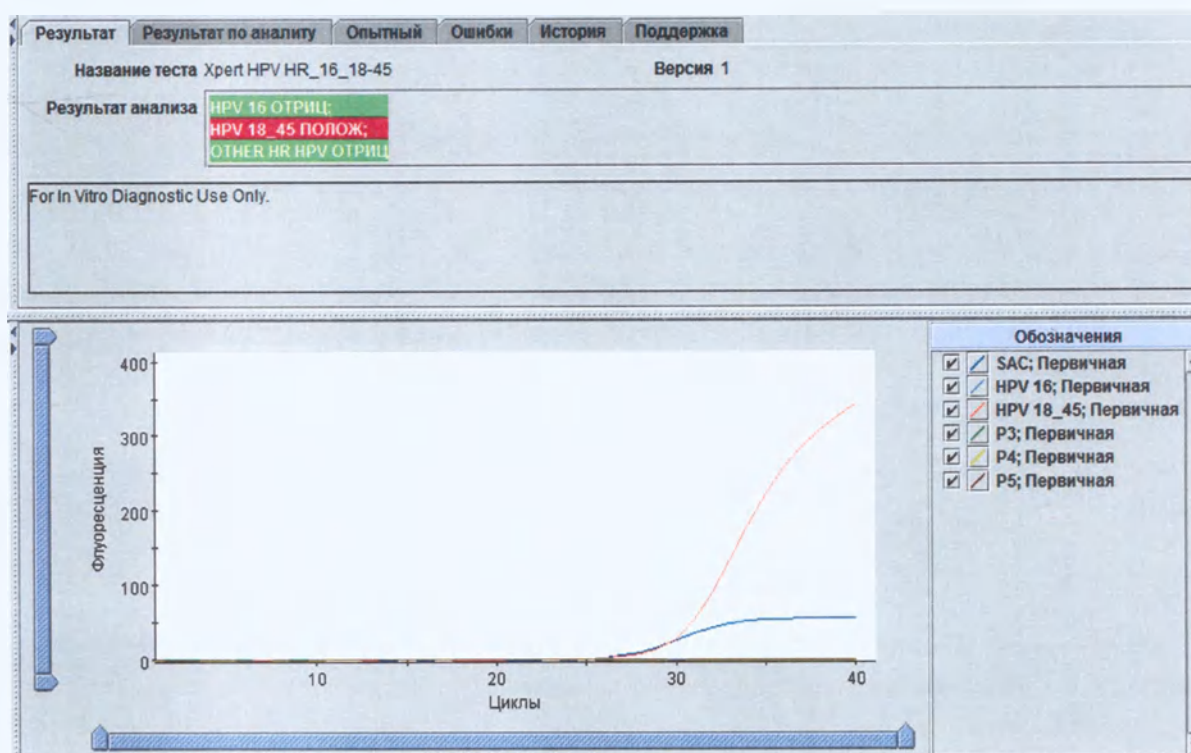


Рисунок 14. Отрицательный результат анализа на ВПЧ типа 16, положительный — на ВПЧ 18/45, отрицательный — на другие типы ВПЧ высокого онкогенного риска (результаты теста Xpert HPV HR_16_18-45)

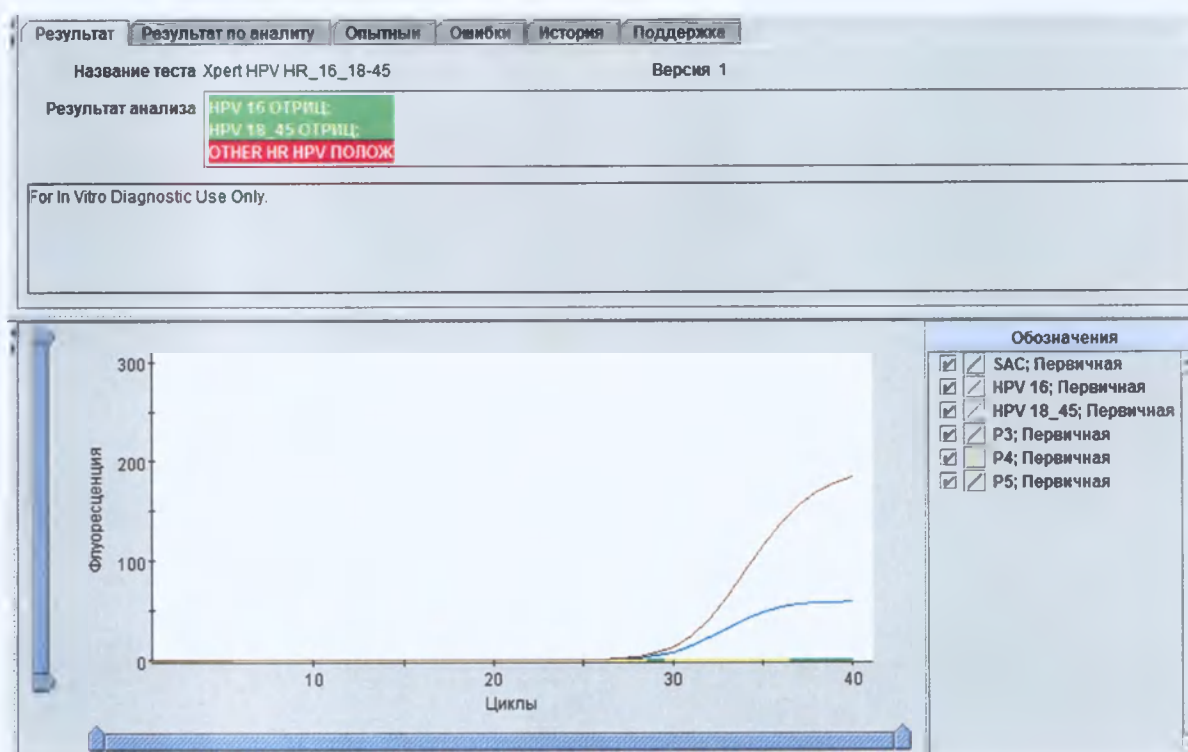


Рисунок 15. Отрицательный результат анализа на ВПЧ типа 16 и ВПЧ 18/45, положительный — на другие типы ВПЧ высокого онкогенного риска (результаты теста Xpert HPV HR_16_18-45)

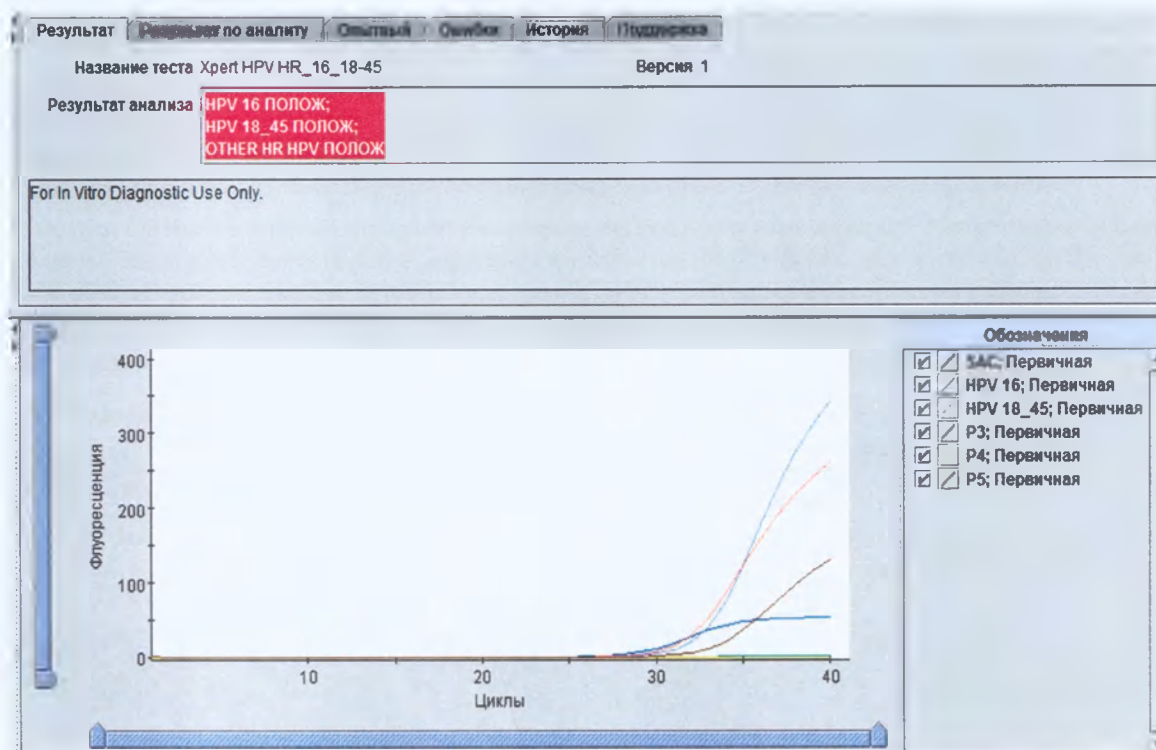


Рисунок 16. Положительный результат анализа на ВПЧ типа 16, ВПЧ 18/45 и другие типы ВПЧ высокого онкогенного риска (результаты теста Xpert HPV HR_16_18-45)

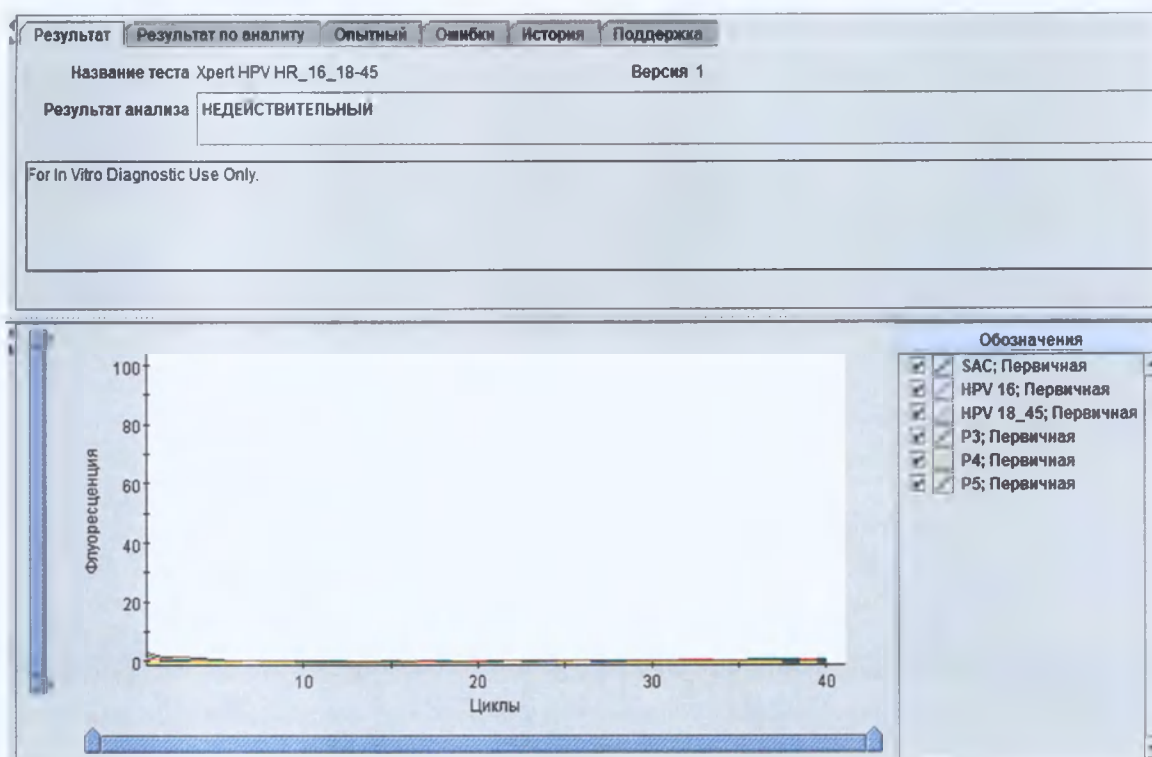


Рисунок 17. Недействительный результат анализа на ВПЧ типа 16, ВПЧ 18/45 и другие типы ВПЧ высокого онкогенного риска (результаты теста Xpert HPV HR_16_18-45)

12 Причины повторного выполнения теста

При получении одного из следующих результатов повторите анализ в соответствии с указаниями раздел 13, «Повторный анализ».

- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫМ** означает, что не пройден контроль SAC, процесс обработки пробы прошел ненадлежащим образом, имело место ингибирование ПЦР или проба не соответствовала требованиям.
- Результат **ОШИБКА** означает, что анализ был прерван по следующим возможным причинам: ненадлежащим образом была заполнена реакционная пробирка, выявлено нарушение целостности зонда, превышено максимально допустимое давление, не пройдена проверка качества зонда или обнаружена ошибка позиционирования клапана.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.

13 Повторный анализ

- Повторите анализ с новым картриджем (не используйте картридж повторно). См. раздел 8, «Процедура».
- Возьмите остаток пробы.
- Если оставшийся объем пробы недостаточен, либо повторный анализ вновь выдает результаты **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ**, **ОШИБКА**, или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА**, соберите новую пробу и повторите анализ с новым картриджем.

14 Ограничения

- Так как возможность обнаружения ВПЧ зависит от присутствия в пробе ДНК, достоверность результатов зависит от правильности сбора пробы, обращения с ней и хранения.
- Тест Хpert HPV 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 проб или если количество копий ДНК в образце ниже предела обнаружения данного теста.
- Тест Хpert HPV валидировался только 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 ($> 0,25\%$ по объему), моноядерных клеток периферической крови ($> 1 \times 10^6$ клеток в 1 мл), *Candida albicans* ($> 1 \times 10^8$ клеток в 1 мл), вагинального крема против зуда Vagisil ($> 0,25\%$ вес/объем) или увлажняющего геля Vagi Gard ($> 0,5\%$ 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.
- Результаты теста Хpert HPV являются качественными. Невозможно установить каких-либо корреляций между величиной Ct и количеством клеток в инфицированной пробе.
- Функциональные характеристики теста Хpert HPV не оценивались у пациенток младше 18 лет.
- Функциональные характеристики теста Хpert HPV не оценивались у женщин, перенесших гистерэктомию.
- Тест Хpert HPV не валидировался для использования с материалом, полученным путем вагинального соскоба врачом или пациенткой.
- Тест Хpert HPV 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, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.
- Функциональные характеристики теста Хpert HPV не оценивались у лиц, вакцинированных против ВПЧ.
- Тест Хpert HPV не оценивался в случаях подозреваемого сексуального насилия.
- Распространенность ВПЧ-инфекции в популяции может повлиять на функциональные характеристики теста.
- Пробы, содержащие менее 1 мл раствора PreservCyt, считаются несоответствующими требованиям для использования в тесте Хpert HPV.
- Функциональные характеристики теста Хpert HPV 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 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 выполняется обнаружение региона E6/E7 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 E6/E7 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.
- 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.

15 Клинические функциональные характеристики

Клинические функциональные характеристики теста Хpert HPV оценивались в двухэтапном многоцентровом [семь центров в США] проспективном исследовании с участием женщин всех возрастов, направленных для прохождения кольпоскопии. Показанием к кольпоскопии служили отклоняющиеся от нормы результаты одного или более предшествующих обследований по Папаниколу, отклоняющийся от нормы результат обследования по Папаниколу в комбинации с положительным результатом анализа на ВПЧ высокого онкогенного риска или наличие других подозрений на рак шейки матки. У каждой пациентки при проведении кольпоскопии было получено по два образца, приготовленных при помощи прибора ThinPrep (образец А и образец В), для проведения цитологической оценки и сравнения результатов теста Хpert HPV и двух одобренных FDA методов обнаружения ВПЧ высокого онкогенного риска. Процедуры анализа с использованием методов сравнения проводились в соответствии с их инструкциями по исследованиям *in vitro* для США. Образец А обрабатывался для цитологической оценки с последующим анализом при помощи теста Хpert HPV. Образец В резервировался для анализа на ВПЧ указанными методами сравнения и при помощи теста Хpert HPV. Оба образца собирались с использованием комбинации эндоцервикальной щетки и шпателя, в соответствии с инструкцией 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 имела 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 $>$ 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 имела 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 $>$ CIN2 и $>$ 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 Хpert HPV, метода сравнения 1 и метода сравнения 2 при обнаружении статуса $\geq$ CIN2 по выборке данных этапа II обобщены в таблице 2.

таблица 2. Клинические функциональные характеристики в отношении статуса $>$ CIN2^a

	Хpert HPV (образец А) ^b	Хpert HPV (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 Хpert; 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 Xpert HPV, метода сравнения 1 и метода сравнения 2 при обнаружении статуса > CIN3, по выборке данных этапа II, обобщены в таблице 3.

таблица 3. Клинические функциональные характеристики в отношении статуса > CIN3а

	Xpert HPV (образец А) ^b	Xpert HPV (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%)

- а Точечные оценки соответствуют указанным. 95% доверительные интервалы по точному критерию Фишера.
- б n = 537. Объем 9 образцов был недостаточным для анализа при помощи Xpert; результаты для 17 образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе; согласительное заключение по статусу CIN2 или CIN3 не было получено для одного образца.
- в 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.
- г n = 563. Согласительное заключение по статусу CIN2 или CIN3 не было получено для одного образца.
- е 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 Xpert HPV (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 Xpert HPV (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 Xpert HPV (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 Xpert HPV для образцов А и В, собранных для исследования по Папаниколау, с распределением по возрастным группам участниц, устанавливались в отношении статуса > CIN2 и > CIN3.

Клинические функциональные характеристики в отношении статуса > CIN2 представлены в таблице 4, а в отношении статуса > CIN3 — в таблице 5.

таблица 4. Функциональные характеристики теста Xpert HPV в отношении статуса $\geq$ CIN2, 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	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)
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 Xpert HPV в отношении статуса $\geq$ CIN3 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 Xpert HPV у пациенток (участвующих в программах скрининга на рак шейки матки), более близких по своим характеристикам к группам пациенток, для которых предназначен данный тест. 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 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, делился на три аликвоты для исследования при помощи теста Xpert HPV и метода сравнения 1. Последовательность взятия аликвот на анализ с использованием теста Xpert HPV и методов сравнения 1 и 2 была рандомизирована таким образом, что около 50% первых аликвот использовались в тесте Xpert HPV, 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 инструкциям для стран ЕС (описанные в них процедуры были идентичны представленным во инструкциях для США); для анализа результатов использовались пороговые значения из инструкций по исследованиям in vitro для США.

Анализ данных исследования показал высокую степень совпадения результатов, полученных с использованием теста Хpert HPV 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 и метода сравнения 1 показаны в таблице 6.

таблица 6. Совпадение результатов Хpert HPV и метода сравнения 1

Сравнение совпадений	n	Процент совпадений положительных результатов	Процент совпадений отрицательных результатов	Общий процент совпадений	Коэффициент каппа
Всего ^a	3438	90,4% (87,9 - 92,6%)	97,1% (96,4 - 97,7%)	95,8% (95,1 - 96,5%)	0,87 (0,85 - 0,89)
Возраст 20-29 лет	829	92,9% (89,7 - 95,4%)	94,9% (92,5 - 96,7%)	94,1% (92,3 - 95,6%)	0,88 (0,84 - 0,91)
Возраст 30-60 лет	2609	87,8% (83,8 - 91,2%)	97,6% (96,9 - 98,2%)	96,4% (95,6 - 97,0%)	0,84 (0,81 - 0,87)
Цитологическая картина в норме	2798	85,3% (81,0 - 88,9%)	97,4% (96,6 - 98,0%)	95,9% (95,1 - 96,6%)	0,81 (0,78 - 0,84)
Цитологическая картина отклоняется от нормы	441	96,7% (93,9 - 98,4%)	90,8% (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 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 и метода сравнения 2 показаны в таблице 7.

таблица 7. Совпадение результатов Хpert HPV и метода сравнения 2

Сравнение совпадений	n	Процент совпадений положительных результатов	Процент совпадений отрицательных результатов	Общий процент совпадений	Коэффициент каппа
Всего ^a	3313	84,5% (81,5 - 87,1%)	96,3% (95,5 - 97,0%)	93,9% (93,0 - 94,7%)	0,81 (0,79 - 0,84)
Возраст 20-29 лет	835	94,2% (91,1 - 96,5%)	93,1% (90,5 - 95,1%)	93,5% (91,6 - 95,1%)	0,87 (0,83 - 0,90)
Возраст 30-60 лет	2478	75,5% (70,7 - 79,9%)	97,1% (96,3 - 97,8%)	94,0% (93,0 - 94,9%)	0,75 (0,71 - 0,79)
Цитологическая картина в норме	2798	76,9% (72,3 - 82,2%)	96,5% (95,5 - 97,2%)	94,0% (93,0 - 95,0%)	0,73 (0,69 - 0,77)
Цитологическая картина отклоняется от нормы	441	92,5% (89,0 - 95,1%)	93,5% (87,6 - 97,2%)	92,7% (89,9 - 95,0%)	0,83 (0,77 - 0,88)

^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 таблице 8.

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

Категория (Соединенное Королевство/США)	Тест Хpert HPV			Метод сравнения 1			Метод сравнения 2		
	Всего	Полож.	% полож.	Всего	Полож.	% полож.	Всего	Полож.	% полож.
Норма / NILM	3003	383	12,8	2968	363	12,2	2882	366	12,7
Пограничное состояние / атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US)	219	113	51,6	218	110	50,5	221	123	55,7
Дискариоз низкой степени (незначительный) / LSIL ^a	151	118	78,1	151	121	80,1	152	129	84,9
Дискариоз высокой степени (умеренный) / HSIL ^b	30	30	100,0	29	28	96,6	31	31	100,0
Дискариоз высокой степени (тяжелый) / HSIL	36	36	100,0	36	35	97,2	36	36	100,0
Другое	17	11	64,7	17	11	64,7	17	10	58,8
Всего	3456	691	20,0	3419	668	19,5	3339	695	20,8

a. Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени

b. Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени

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

таблица 9. Совпадение результатов, полученных при помощи теста Хpert HPV 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	243	94,2% (85,8 - 98,4%)	96,6% (92,6 - 98,7%)	95,9% (92,6 - 98,0%)	0,90 (0,84 - 0,96)
Без обработки	3180	89,7% (87,0 - 92,0%)	97,2% (96,5 - 97,8%)	95,8% (95,0 - 96,5%)	0,86 (0,84 - 0,89)

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

таблица 10. Совпадение результатов, полученных при помощи теста Хpert HPV 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	246	87,7% (97,9 - 94,2%)	94,2% (89,6 - 97,2%)	92,3% (88,2 - 95,3%)	0,82 (0,74 - 0,90)
Без обработки	3067	84,1% (81,0 - 86,9%)	96,5% (95,7 - 97,2%)	94,0% (93,1 - 94,8%)	0,81 (0,78 - 0,84)

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

16 Предел обнаружения

Аналитическая чувствительность или предел обнаружения (LoD) теста Xpert HPV оценивалась с использованием:

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

16.1 ВПЧ-положительные клеточные линии

Для оценки предела 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 реактивов Xpert HPV. Значения пределов обнаружения рассчитывались при помощи пробит-анализа. Заявленные пределы обнаружения подтверждались путем анализа не менее чем в 20 повторах образцов, концентрация которых была разведена до рассчитанных пределов обнаружения, с использованием трех партий реактивов the Xpert HPV. Заявленный предел обнаружения определялся как концентрация, при которой 95% результатов не менее чем 20 повторов на партию реактивов являются положительными (таблица 11).

16.2 Плазмиды, содержащие ДНК ВПЧ

Предел обнаружения (LoD) для плазмид, содержащих ДНК 14 подтипов ВПЧ высокого онкогенного риска, подтверждался минимум в 60 повторах, проводившихся двумя операторами с использованием трех партий реактивов. 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 реактивов (таблица 12).

таблица 11. Предел обнаружения: ВПЧ-положительные клеточные линии

Тип ВПЧ	Порог Ct	Расчетн. предел обнаружения, пробит анализ (клеток в 1 мл)	95% ДИ	99,9% ДИ	Подтвержд. уровень (клеток в 1 мл)	Партия реактивов	Полож. из 20 повторов	Средн. Ct (целев.)	Станд. откл. Ct (целев.)	Общее средн. Ct (целев.)	Общее станд. откл. Ct (целев.)	% полож.	Общий % полож.
16	40	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	
						Партия 3	19	35,4	1,2			95	
18	40	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	40	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	38	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. Предел обнаружения: ДНК-плазмиды ВПЧ

Целев. аналит	Исследованный уровень копий	Количество проб	Ложноотриц.	% полож.	Нижн. предел одностор. 95% ДИ	Суммарн. средн. Ст	Станд. откл. Ст	Пороговое значение	(Средн. порогов. знач.) / станд. откл.
ВПЧ 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426	38	9,6
ВПЧ 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352	38	4,3
ВПЧ 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533	40	8,3
ВПЧ 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587	38	4,9
ВПЧ 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543	38	6,1
ВПЧ 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525	38	2,7
ВПЧ 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412	38	10,4
ВПЧ 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618	38	4,7
ВПЧ 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33	38	4,2
ВПЧ 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445	38	2,5
ВПЧ 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559	40	8,8
ВПЧ 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585	40	7,0
ВПЧ 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529	38	7,2
ВПЧ 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642	38	4,7

17 Прецизионность и воспроизводимость теста

Прецизионность и воспроизводимость теста Xpert HPV оценивалась 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 пробы (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 из 4 дней проведения анализов в рамках исследования использовались три партии тестов Cepheid HPV. 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. таблице 13 и таблице 14.

таблица 13. Прецизионность и воспроизводимость теста Хpert HPV: описание панели и совпадение положительных результатов

Образец (целевой анализ и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий% совпадений
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
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, слабopоложительный)	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)
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)

таблица 13. Прецизионность и воспроизводимость теста Хpert HPV: описание панели и совпадение положительных результатов (продолжение)

Образец (целевой аналит и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий% совпадений
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
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)
	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)

таблица 13. Прецизионность и воспроизводимость теста Хpert HPV: описание панели и совпадение положительных результатов (продолжение) ^{a,b}

Образец (целевой аналит и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий% совпадений
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
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)
	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 слабopоложительный)	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)

таблица 13. Прецизионность и воспроизводимость теста Хpert HPV: описание панели и совпадение положительных результатов (продолжение) ^{a,b}

Образец (целевой аналит и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий% совпадений
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
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% (2 / 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)
	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. В исследовании были получены всего 34 сомнительных результата: 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); СР-отриц. (4); ВПЧ 16, 31 (2); ВПЧ 42, 51, 59 (1); ВПЧ 52 (2); РС-отриц. (2).

таблица 14. Воспроизводимость теста Xpert HPV: вариабельность Ct для компонентов панели^a

Образец (целевой анализ и относительная концентрация)	Канал теста (определенный анализ)	n ^b	Среднее Ct	Между центрами		Между операторами		Между партиями		В разные дни		В пределах теста		Всего	
				CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)
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 (ГМБС)	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
	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 (ГМБС)	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 повторов.

18 Аналитическая специфичность

Тест Хpert HPV 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 PreservCyt и в образец ВПЧ-отрицательных клеток, смешанных с клетками, положительными на ВПЧ типа 16 (SiHa), в концентрации, в три раза превышающей предел обнаружения. Микроорганизмы и концентрации, применявшиеся в анализе, перечислены в таблице 15. Аналитическая специфичность составила 100% и отсутствовало влияние какого-либо из организмов на возможность обнаружения ВПЧ типа 16.

таблица 15. Панель аналитической специфичности

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе	Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Bifidobacterium adolescents</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 ⁸ КОЕ/мл
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 ⁶ клеток в 1 мл	Аденовирус	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀
<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 ^a /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

таблица 15. Панель аналитической специфичности (продолжение)

Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе	Микроорганизм	Концентрация, применявшаяся в анализе
<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

19 Субстанции, препятствующие проведению анализа

Изучалось влияние на функциональные характеристики теста Хpert HPV эндогенных и экзогенных субстанций, потенциально способных препятствовать проведению 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 предел обнаружения. Субстанции и применявшиеся в анализе концентрации перечислены в таблице 16. Отмечена интерференция с цельной кровью (0,25% по объему), присутствовавшей в исследуемой пробе, 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 исследуемой пробе плотных вагинальных кремов (в концентрации выше 0,25% вес/объем) может приводить к прерыванию анализа вследствие повышения давления.

таблица 16. Субстанции, вероятно препятствующие проведению анализа

Субстанция	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 Vagisil 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 Vagisil	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

20 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Исследование проводилось с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет предотвратить контаминацию отрицательных проб продуктами предыдущей реакции с использованием высокоположительных проб в том же модуле GeneXpert. Суть данного исследования состояла в том, что сразу после анализа пробы, очень высокоположительной 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 обрабатывалась отрицательная проба. Схема тестирования повторялась 20 раз на двух модулях GeneXpert, всего выполнено 42 анализа (20 положительных и 22 отрицательных проб). Для всех 20 положительных проб получены правильные результаты (положительные в отношении ВПЧ типа 16) и для всех 22 отрицательных проб получены правильные результаты (отрицательные в отношении ВПЧ).

21 Справочная 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: Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved January 4, 2012.
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. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Refer to latest edition.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Refer to latest edition.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
10. Yam LT, Jancikla AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. Acta Cytol. 1983; 27(2):114-118.
11. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In Compendium on Cytopreparative Techniques. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

22 Расположение штаб-квартир корпорации Cepheid

Головной офис	Европейский офис
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089-1189 США	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Франция
Телефон: +1 408.541.4191	Телефон: +33 563 825 300
Факс: +1 408.541.4192	Факс: +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

23 Техническая поддержка

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

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

Регион	Телефон	Электронный адрес
США	+ 1 888.838.3222	TechSupport@cepheid.com
Франция	+33 563 825 319	Support@cepheideurope.com
Германия	+49 69 710 480 480	Support@cepheideurope.com
Соединенное Королевство	+44 3303 332 533	Support@cepheideurope.com
Южная Африка	+27 87 808 1600	Support@cepheideurope.com
Другие страны Европы, Ближнего и Среднего Востока и Африки	+33 563 825 319	Support@cepheideurope.com
Австралия, Новая Зеландия	+61 1800 107 884	Support@cepheideurope.com
Другие страны, не указанные выше	+ 1 408.400.8495	TechSupport@cepheid.com

Контактные данные других офисов компании Cepheid можно найти на нашем веб-сайте www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке SUPPORT (Поддержка). Выберите пункт Contact Us (Связаться с нами).

24 Информация о производителе

Cepheid AB, Rontgenvagen 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

25 Гарантии производителя

Производство имеет сертифицированную на соответствие требованиям международных стандартов ISO 13485:2003 систему менеджмента качества.

По вопросам, касающимся качества и обращения набора реагентов, обратитесь к уполномоченному представителю на территории РФ ООО «Бекмен Культер». Российская Федерация 109004 г. Москва, ул.Станиславского, д.21, стр.3. +7 (495) 228-67-00. Beckman.ru@Beckman.com.

26 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).

27 Условные обозначения

Символ	Значение
	Каталожный номер
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Не использовать повторно
	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно
	Изготовитель
	Содержимого достаточно для проведения <n> анализов
	Контроль
	Срок годности
	Марка CE - Европейское соответствие
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Предостережение



Cepheid AB
Rontgenvagen 5
SE-171 54 Solna
Швеция



/Перевод с английского языка на русский язык/

/Печать: Государственный нотариус в г. Стокгольм Рикард Грёнштедт (Rickard Gronstedt)/

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НОТАРИУС

Я, нижеподписавшийся, Рикард Грёнштедт (Rickard Grönstedt), государственный нотариус в г. Стокгольм, Швеция, настоящим заверяю,

что Анита Херрштрём-Шёберг (Anita Herrström-Sjöberg), обладающая достаточными полномочиями для подписания от имени «Сефид АБ» (Serheid AB), оформила и подписала прилагаемый документ.

Стокгольм, 14.02.2019

По должности:

/Подпись/

Рикард Грёнштедт (Rickard Gronstedt)

/Печать: Государственный нотариус в г. Стокгольм Рикард Грёнштедт (Rickard Gronstedt)/

Рикард Грёнштедт (Rickard Gronstedt)

Государственный нотариус

Биргер-Ярлсгатан 34 (Birger Jarlsgatan 34)

SE-114 29 СТОКГОЛЬМ

Тел.: +46 (0)8 654 36 20

Факс: +46 (0)8 654 36 10

www.notariuspublicus.se



Сефид АБ (Cepheid AB)

Почтовый адрес: а/я 1427, SE-171 27 Сольна, Швеция
(PO Box 1427, 171 27 Solna, Sweden)

Адрес для посетителей: Рентгенваген 2, Сольна, Швеция
(Röntgenvägen 2, Solna, Sweden)

Адрес производства: Рентгенваген 5, SE-171 54 Сольна, Швеция
(Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden)

Телефон: +46 (0)8 6843 7000 - Факс: +46 (0)8 6843 7010

№ компании: 556595-6181 - Интернет: www.cepheid.com

«УТВЕРЖДАЮ» / «APPROVE»

Сефид АБ (Cepheid AB)

Рентгенваген 5, SE-171 54 Сольна, Швеция
(Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden)

Вице-президент, Управляющий директор

(должность/position)

Анита Херрштрём Шёберг (Anita Herrström Sjöberg)

(имя/name)

/Подпись/

(подпись/signature)

12 февраля 2019 года

«день» месяц (цифрами) / «day» month (numerals)

М.П. /Stamp



Вице-президент Сефид АБ (Cepheid AB)

Анита Херрштрём Шёберг (Anita Herrström Sjöberg)

Operational documentation for submission in the Russian Federation
/Эксплуатационная документация для представления на территории
Российской Федерации

Instruction for use/ Инструкция по применению

**Набор реагентов для определения 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска
(Human papilloma virus) Xpert HPV**

Производитель:

Сефид АБ (Cepheid AB)

Рентгенваген 5, SE-171 54 Сольна, Швеция
(Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden)

/Печать: Государственный нотариус в г. Стокгольм Рикард Грёнштедт (Rickard Gronstedt)/

Перевод данного текста выполнен переводчиком Ясыбаи Андреем Афанасьевичем

СЯ

Российская Федерация

Город Москва

Четырнадцатого марта две тысячи девятнадцатого года

Я, Мартынова Наталия Андреевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Акимов Глеба Борисовича, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ясыбаи Андрея Афанасьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/09-н/77-2019- *31-1061*

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб.



Н.А. Мартынова

Проинформировано, пронумеровано и скреплено печатью

ВРИО нотариуса *Н.А. Мартынова*

