Acknowledgement

STATE OF UTAH)
§
COUNTY OF SALT LAKE)

On this 12th day of September 2019, before me, Joyce Fordman, a notary public, personally appeared Ajay Bhatia, proved on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to this instrument, and acknowledged he executed the same.

Witness my hand and official seal

Joyce W. Fordman

Joyce Fordman, Notary Public

JOYCE W. FORDMAN
Notary Public
State of Utah
Comm. No. 685831
My Comm. Expires Nov 4, 2019

ЭЛЕКТРОННАЯ КОПИЯ ОФОРМЛЕНА ЦЕНТРОМ ИСПЫТАНИЙ И РЕГИСТРАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Instruction for use of Medical Device
FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

Legal Manufacturer:
BioFire Diagnostics, LLC
515 Colorow Drive
Salt Lake City, UT 84108, USA
Tel: +1 800 735 65 44
+1 801 736 63 54
Fax: +1 801 588 05 07
e-mail: support@biofiredx.com

Authorized Representative in Russia
LLC "bioMerieux RUSS"
Russia, 115230, Moscow
Nagatinskiy proezd 1, 10, str. 1
Tel./fax: +7 (495) 221 10 79
e-mail: info.russia@biomerieux.com
Website: www.biomerieux-russia.com

Approved by:

Full name:	Ajay Bhatia.
Position:	Dir. Regulatory Affairs.
Company Name:	BioFire Diagnostics, LLC
Signature:	ajay bhatia
Date:	Sept 12, 2019.
Stamp:	Regulatory & Clinical Affairs BioFire Diagnostics, LLC 515 Colorow Drive Salt Lake City, Utah 84108 USA

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Инструкция по применению медицинского изделия ««Набор реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel» для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот возбудителей менингита и/или энцефалита в образцах спинномозговой жидкости (СМЖ) методом мультиплексной ПЦР на системах FilmArray»

Официальный производитель:
«БиоФаер Диагностикс, ЛЛС» (BioFire Diagnostics, LLC)
515 Colorow Drive
Salt Lake City, UT 84108, USA (США)
Тел.: +1-800 735 65 44
+1-801 736 63 54
Факс: +1-801 588 05 07
Адрес электронной почты: support@biofiredx.com

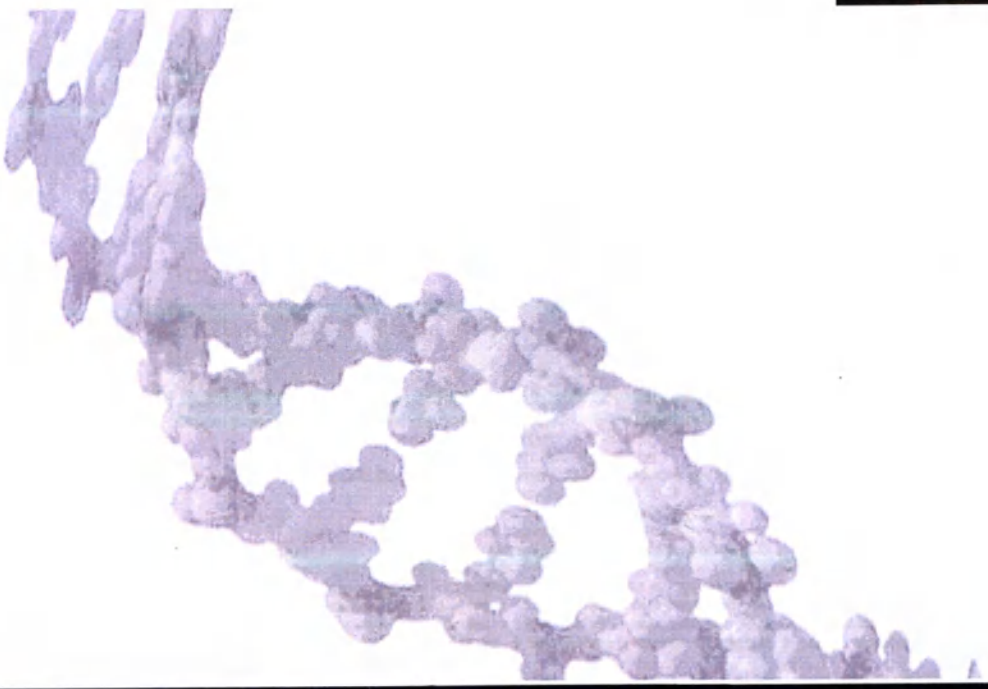
Уполномоченный представитель в Российской Федерации
ООО «биоМерье Рус»
Россия, 115230, Москва,
1-ый Нагатинский проезд, д. 10, стр. 1
Тел./факс: +7 (495) 221 10 79
Адрес электронной почты: info.russia@biomerieux.com
Веб-сайт: www.biomerieux-russia.com

Утверждено:
Полное имя Ajay Bhatia.
Должность: Dir. Regulatory Affairs.
Компания: «БиоФаер Диагностикс, ЛЛС» (BioFire Diagnostics, LLC)
Подпись: ajay bhatia.
Дата: sept 12, 2019.
Печать:

Regulatory & Clinical Affairs
BioFire Diagnostics, LLC
515 Colorow Drive
Salt Lake City, Utah 84108
USA

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

REF RFIT-ASY-0118
RFIT-ASY-0119



««Набор реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel» для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот возбудителей менингита и/или энцефалита в образцах спинномозговой жидкости (СМЖ) методом мультиплексной ПЦР на системах FilmArray»

Инструкция по применению

IVD

CE 0086

BIOFIRE®

A BIOMÉRIEUX COMPANY

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Пользовательская и техническая поддержка для клиентов из США

Найдите нас в Интернете http://www.BioFireDX.com **Свяжитесь с нами по электронной почте** support@BioFireDX.com **Свяжитесь с нами по почте** 515 Colorow Drive Salt Lake City, UT 84108 США	**Свяжитесь с нами по телефону** 1-800-735-6544 — бесплатный номер (801) 736-6354 — Юта **Свяжитесь с нами по факсу** (801) 588-0507

Пользовательская и техническая поддержка для клиентов за пределами США.

Для получения технической консультации и поддержки просьба обращаться к уполномоченному представителю производителя на территории Российской Федерации:
ООО «биоМерье Рус»
Адрес: Россия, 115230, Москва, 1-ый Нагатинский проезд, д. 10, стр. 1
Тел./факс: +7 (495) 221 10 79
Телефон горячей линии: 8 (800) 250 10 79
e-mail: info.russia@biomerieux.com
веб-сайт: www.biomerieux-russia.com

В случае выявления побочных действий, не указанных в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации медицинского изделия, нежелательных реакций при его применении, особенностей взаимодействия медицинских изделий между собой, фактов и обстоятельств, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении и эксплуатации медицинских изделий, необходимо направить сообщение, содержащее указанные сведения, в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения в соответствии с действующим законодательством.

BioFire Diagnostics, LLC
515 Colorow Drive
Salt Lake City, Utah 84108
США

EC REP

Qarad b.v.b.a
Cipalstraat 3
B-2440 Geel, Belgium

© 2007–2017, BioFire Diagnostics, LLC. Все права защищены. RFIT-PRT-0564-03, Июнь 2017 г.

Никакая часть настоящего документа не может быть воспроизведена или передана в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, для любых целей, без письменного разрешения компании BioFire Diagnostics, LLC.

ПО FilmArray, Detector и модули ПО Metacall © 2002–2017 BioFire Diagnostics, LLC.

BioFire Diagnostics, BioFire, логотип BioFire, FilmArray и LCGreen являются товарными знаками компании BioFire Diagnostics, LLC или BioFire Defense, LLC и являются зарегистрированными товарными знаками в США.

Все другие названия продуктов и товарных знаков, упомянутые в данном руководстве, являются товарными знаками или зарегистрированными товарными знаками соответствующих владельцев.

Приобретение этого изделия включает ограниченную, не подлежащую переуступке лицензию согласно соответствующим пунктам одного или нескольких патентов США, указанных на веб-сайте BioFire Diagnostics (http://www.biofiredx.com/LegalNotices/) и принадлежащих BioFire и исследовательскому фонду Университета Юты.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ГЛОССАРИЙ СИМВОЛОВ

На компонентах ««Набора реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel» для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот возбудителей менингита и/или энцефалита в образцах спинномозговой жидкости (СМЖ) методом мультиплексной ПЦР на системах FilmArray» (далее по тексту Набор реагентов FilmArray ME Panel, FilmArray ME Panel) или в этой инструкции могут быть приведены следующие символы. Используйте определения, приведенные ниже, в качестве рекомендаций по интерпретации символов.

ISO 15223-1:2012 Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации.					
5.1.1	Изготовитель	5.1.2 EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе	5.1.4	Использовать до (ДД-ММ-ГГГГ)
5.1.5 LOT	Код партии	5.1.6 REF	Номер по каталогу	5.1.7 SN	Серийный номер
5.2.8	Не использовать при повреждении упаковки	5.3.2	Не допускать воздействия солнечного света	5.3.7	Температурный диапазон
5.4.2	Запрет на повторное применение	5.4.3	Обратитесь к инструкции по применению	5.5.1 IVD	Медицинское изделие для диагностики *in vitro*
5.5.5 Σ n	Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов				
Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (GHS) (ST/SG/AC.10/30)					
	Серьезное повреждение глаз, кат. 1		Острая токсичность, кат. 4 и раздражение кожи, кат. 2		
Директива Европейского Парламента и Совета Европы 98/79/EC по медицинским средствам диагностики in vitro					
CE	Знак соответствия основным требованиям директив и стандартов Европейского союза				
Производственные символы (BioFire Diagnostics, LLC)					
www	Обратитесь к инструкции по применению — онлайн	Tel.	Обратитесь к инструкции по применению — по телефону		
Использование символов в маркировке — 81 FR 38911, № досье (FDA-2013-N-0125)					
Rx Only	Только для США: Внимание: Согласно федеральному закону США данное изделие допускается к продаже только лицензированным врачам или по их заказу.				

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

(7) CNSB-PIP-0009 (7) FAIV-SUB-0001 (7) FAIV-SUB-0002 (7) FAIV-GEN-0003 (6) RFIT-SUB-0334 (32) CNSB-PIP-0009 (32) FAIV-SUB-0001 (32) FAIV-SUB-0002 (32) FAIV-GEN-0003 (30) RFIT-SUB-0334	Обозначение изделий входящих в состав набора реагентов FilmArray ME Panel по системе предприятия-изготовителя с указанием их количества

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСЬ

Инструкцию по применению для этого изделия можно найти в Интернете по адресу www.online-ifu.com/KEY-CODE. KEY-CODE изделия представлен на этикетке на внешней упаковке в конце URL-адреса. KEY-CODE для этой инструкции также указан ниже. Кроме того, можно получить бумажную копию, обратитесь в службу технической поддержки по телефону, факсу, электронной почте или обычной почте.

Набор реагентов FilmArray ME Panel для CE IVD, 6 и 30 шт. — инструкция по применению	https://www.online-ifu.com/ITI0035
Набор реагентов FilmArray ME Panel для CE IVD, 6 и 30 шт. — краткое руководство пользователя	https://www.online-ifu.com/ITI0012
Набор реагентов FilmArray ME Panel для CE IVD, 6 и 30 шт. — паспорт безопасности химической продукции	https://www.online-ifu.com/ITI0067

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛОССАРИЙ СИМВОЛОВ II

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСЬ III

НАИМЕНОВАНИЕ И НАЗНАЧЕНИЕ 2

Набор реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel 2

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ И ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ 2

Краткий обзор обнаруживаемых микроорганизмов 3

Принцип метода 7

ПОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ 9

НЕОБХОДИМЫЕ, НО НЕ ПОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ 9

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ 9

Общие предупреждения 9

Предупреждение о безопасности 9

Внутрилабораторные меры предосторожности 10

Меры предосторожности, относящиеся к отчетности общественного здравоохранения в Соединенных Штатах 11

СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ ПРИ ХРАНЕНИИ И В ПРОЦЕССЕ ЭКСПЛУАТАЦИИ 11

ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦУ 12

ПРОЦЕДУРА 12

Подготовка кассеты 12

Внесение раствора для регитратации в кассету 13

Подготовка образца 13

Загрузка образца 14

Запуск анализа 14

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА 16

Контроли качества процесса 16

Мониторинг производительности тест-системы 16

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ 17

Интерпретация полученных результатов 17

Интерпретация микроорганизмов 17

Протокол испытаний набора реагентов FilmArray ME Panel 18

Поле Controls (Контроли) 18

Обзор результатов 20

ОГРАНИЧЕНИЯ 21

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ 23

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ЭКСПЛУАТАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ **25**

Клиническая производительность 25

Предел обнаружения 32

Аналитическая чувствительность (инклюзивность) 34

Аналитическая специфичность (перекрестная реактивность и селективность) 37

Воспроизводимость 39

Влияние на результаты анализа 45

ССЫЛКИ. **47**

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА. **52**

ПРИЛОЖЕНИЕ К ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ **53**

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

НАИМЕНОВАНИЕ И НАЗНАЧЕНИЕ

««Набор реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel» для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот возбудителей менингита и/или энцефалита в образцах спинномозговой жидкости (СМЖ) методом мультиплексной ПЦР на системах FilmArray»

Назначение:

Набор реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel — предназначен для проведения качественного мультиплексного теста для диагностики in vitro на основе нуклеиновой кислоты, совместно с системами FilmArray. Набор реагентов FilmArray ME Panel может одновременно обнаруживать и идентифицировать множество нуклеиновых кислот бактерий, вирусов и дрожжей напрямую из образцов спинномозговой жидкости (СМЖ), полученных в результате проведения люмбальной пункции пациентам с субъективными и/или объективными признаками менингита и/или энцефалита.

Следующие бактерии, вирусы и дрожжи идентифицируются с помощью Набора реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel:

Бактерии:

Escherichia coli K1

Neisseria meningitidis

Haemophilus influenzae

Streptococcus agalactiae

Listeria monocytogenes

Streptococcus pneumoniae

Вирусы:

Cytomegalovirus (CMV) (Цитомегаловирус (ЦМВ))

Enterovirus (EV) (Энтеровирус (EV))

Human herpesvirus 6 (HHV-6) (Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6))

Herpes simplex virus 1 (HSV-1) (Вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1))

Human parechovirus (HPeV) (Парэховирус человека (HPeV))

Herpes simplex virus 2 (HSV-2) (Вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2))

Varicella zoster virus (VZV) (Вирус ветряной оспы / опоясывающего герпеса (VZV))

Дрожжи:

Cryptococcus neoformans/gatti

Набор реагентов FilmArray ME Panel используется в качестве вспомогательного средства при диагностике определенных возбудителей менингита и/или энцефалита, а результаты предназначены для использования совместно с другими клиническими, эпидемиологическими и лабораторными данными.

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ И ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ

Результаты, полученные при помощи набора реагентов FilmArray ME Panel, не должны использоваться как единственное основание для постановки диагноза, назначения лечения и принятия других решений по ведению пациента. Положительные результаты не исключают коинфицирования микроорганизмами, не входящими в набор реагентов FilmArray ME Panel. Обнаруженный возбудитель может не быть точной причиной заболевания. Отрицательные результаты не исключают заражение центральной нервной системы (ЦНС). Этот тест может определить не всех возбудителей инфекции ЦНС, и чувствительность при клиническом применении может отличаться от описанной в инструкции по применению.
Набор реагентов FilmArray ME Panel не предназначен для тестирования образцов, собранных с помощью постоянных медицинских устройств, установленных в ЦНС.

Набор реагентов FilmArray ME Panel может использоваться вместе со стандартным культуральным анализом для выделения, серологического типирования и определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Инфекции центральной нервной системы (ЦНС) вызывают воспалительные заболевания мозга и/или мозговых оболочек например, менингит, энцефалит, менингоэнцефалит; в совокупности именующиеся ME). Приблизительно 15 % случаев имеют летальный исход, а множество других случаев приводят к пожизненной инвалидности, например, такие как нарушение зрения и слуха, судорожные приступы и нарушение способности к обучению и расстройства памяти.[1]

Набор реагентов FilmArray ME Panel позволяет проводить тесты для идентификации 14 возможных патогенных микроорганизмов ЦНС в спинномозговой жидкости (таблица 1). Образцы могут быть исследованы с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel, время проведения одного анализа составляет примерно один час.

Таблица 1. Бактерии, вирусы и дрожжи, определяемые с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel

Бактерии	
Escherichia coli K1	*Neisseria meningitidis*
Haemophilus influenzae	*Streptococcus agalactiae*
Listeria monocytogenes	*Streptococcus pneumoniae*
Вирусы	
Cytomegalovirus (CMV) (Цитомегаловирус (ЦМВ))	Enterovirus (EV) (Энтеровирус (EV))
Human herpesvirus 6 (HHV-6) (Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6))	Herpes simplex virus 1 (HSV-1) (Вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1))
Human parechovirus (HPeV) (Парэховирус человека (HPeV))	Herpes simplex virus 2 (HSV-2) (Вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2))
Varicella zoster virus (VZV) (Вирус ветряной оспы / опоясывающего герпеса (VZV))	
Дрожжи	
Cryptococcus neoformans/gattii	

Краткий обзор обнаруживаемых микроорганизмов

Бактерии

Штаммы **Escherichia coli K1** составляют около 80 % популяции *E. coli*, выделенной из спинномозговой жидкости.[2] Хотя большинство бактерий рода *E. coli* — безвредные кишечные микроорганизмы, обитающие в кишечнике людей и животных, некоторые из них вызывают желудочно-кишечные расстройства и внекишечные инфекции (такие как инфекции мочевых путей, бактериемию и менингит). Штаммы *E. coli*, вызывающие менингит, содержат факторы вирулентности, влияющие на их патогенность, позволяя распространяться в крови, перехватывать функции здоровых клеток-хозяев, инфильтрировать клетки эндотелия и получать доступ к тканям ЦНС.[3] Антиген K1 — это капсула, защищающая бактерию от иммунной системы. Эти инфекции особенно опасны для недоношенных детей и младенцев и вызывают около 45% и 30% случаев менингита в этих возрастных группах с уровнем смертности 13 и 25% соответственно.[4] Инфекции у взрослых менее распространены, как правило, имеют оппортунистическую природу и возникают вследствие воздействия на стерильные в норме органы содержимого желудочно-кишечного тракта после травм или хирургических процедур; уровень смертности у взрослых составляет 28–36%.[5,6]

Haemophilus influenzae — это грамотрицательная коккобактерия, выделяемая исключительно у людей.[7] Штаммы *H. influenzae* делятся на две группы в зависимости от присутствия или отсутствия полисахаридной капсулы.[7,8] Инкапсулированные штаммы делятся на шесть серотипов (a–f). До широкого использования конъюгированных вакцин против *H. influenzae* типа b (Hib), Hib вызывала > 80% инвазивных инфекций *H. influenzae*, преимущественно у детей в возрасте до пяти лет[7]. Уровень смертности составлял 3–6 % с последующим развитием в 20–30 % случаев постоянных осложнений от потери слуха средней тяжести до умственной отсталости.[8] В областях с рутинной вакцинацией большинство случаев инвазивных инфекций *H. influenzae*

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ывается нетипируемыми штаммами, и они остаются значимыми возбудителями менингита, в особенности для с предрасполагающими факторами, такими как отиты или синуситы, сахарный диабет, иммунодефицит травмы головы с ликвореей.[9] Менингит, вызванный *H. influenzae*, в США возникает істотой около 0,08 случаев на 100 000 человек[1]. За последние несколько десятилетий *H. influenzae* была ана в качестве возбудителя 20–50 % случаев бактериального менингита по всему миру.[10]

eria monocytogenes — это грамположительная бацилла, возбудитель листериоза, повсеместно сутствующая в воде и почве. Она может быть найдена в желудочно-кишечном тракте у до 5 % здоровых ослых людей.[11,12] Листериоз считается одной из самых серьезных бактериальных пищевых инфекций из-за окого уровня смертности даже при раннем начале лечения антибиотиками (11–60 %).[12,13] Инвазивный ториоз может вызвать аборт, сепсис, менингит и менингоэнцефалит. Популяции с риском развития инвазивного ториоза включают следующие: беременные женщины (включая плод), пациенты с ослабленным иммунитетом, орожденные и пожилые люди.[2,11] *L. monocytogenes* указывается как возбудитель менингита приблизительно в 5 случаев на 100 000 человек в США в год[1]. Менингиты, вызванные *L. monocytogenes* составляют 0,5–2,0 % чаев бактериального менингита за пределами США.[10]

sseria meningitidis (инкапсулированная) — это требовательный к питательной среде аэробный мотрицательный диплококк, передаваемый путем контакта со слизью или воздушно-капельным путем, часто от еносчиков без симптомов заболевания. Существует как минимум 12 различных серогрупп *N. meningitidis,* сть из которых связаны с эпидемиями (группы A, B, C, W, X и Y).[14] Серогруппа — это тип капсульного антигена, правило патогенными считаются только инкапсулированные *N. meningitidis*. Эпидемический менингит инальный менингит и/или менингококкемия) редко встречается в развитых странах, но могут фиксироваться ышки этого заболевания. Кроме того, оно до сих пор остается проблемой здравоохранения азвивающихся странах. Это заболевание наиболее часто встречается у младенцев, детей и подростков. Оно зникает в местах компактного проживания большого количества людей (например, общежития казармы). Сезонные пики заболеваемости приходятся на позднюю зиму и раннюю весну[15] с ежегодной болеваемостью около 0,2 случаев на 100 000 человек в США.[1] Заболевание может очень быстро огрессировать (в течение < 24 часов) с развитием артериальной гипотензии, мультиорганной дисфункции, шока, риферической ишемии и парезом конечностей. Уровень смертности составляет приблизительно 5–10 %.[16] В ША доступно шесть лицензированных менингококковых вакцин. Их можно использовать для вакцинации людей ех возрастов в зависимости от вакцины.[17] Несмотря на попытки провести полную вакцинацию во всем мире, все е встречаются сезонные вспышки нескольких серогрупп *N. meningitidis*, в частности в субсахарной Африке.[14] В ранах, где представлены вакцины для защиты от серогруппы C, наблюдалось выраженное снижение количества учаев заболевания менингококковым менингитом.[18]

reptococcus agalactiae (*Streptococcus* группы B или GBS) является важным фактором возникновения менингита младенцев, в особенности у недоношенных, и часто возникает вместе с сепсисом новорожденных.[2,19] Наиболее ачимый фактор риска для развития заболевания у новорожденных — материнское инфицирование GBS.[2] 1996 г. в руководствах CDC (обновлены в 2010 г.)[20] указывается необходимость проведения профилактического ечения антибиотиками в течение нескольких часов перед родами, что привело к снижению заболеваемости GBS новорожденных.[21] У взрослых пациентов инфицирование GBS связывают с преклонным возрастом или серьезными основными заболеваниями. Оцениваемая общая заболеваемость в США составляет 0,25 случаев нфекции на 100 000 человек[1], а заболеваемость GBS у новорожденных в Европе за последние несколько есятилетий изменялась в диапазоне 0,2–2,4 случаев на 1000 родов[22]. Уровень смертности составляет от 10% у оворожденных[23] до 25–30 % у взрослых.[24,25]

treptococcus pneumoniae колонизирует верхние дыхательные пути и является наиболее часто выделяемым из ыхательных путей микроорганизмом при внебольничной пневмонии. Эта бактерия также является основной ричиной менингита, в частности у детей и пациентов пожилого возраста, и в особенности у пациентов фоновыми заболеваниями. Заболеваемость составляет 0,8 случаев инфекции на 100 000 человек в США;[1]

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

бактерия является причиной 20–31 % случаев заболевания бактериальным менингитом за пределами США.[10] Уровень смертности также высокий: 8–15 % у детей и 20–37 % у взрослых.[26] Смертность достигает 50 % в странах, бедных природными ресурсами, особенно при коинфицировании вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).[27] Неврологические последствия (когнитивные нарушения, глухота, эпилепсия) были зафиксированы у до 40 % выздоровевших.[28,29] В США доступны две лицензированные поливалентные пневмококковые вакцины (PPV23 и PCV13), рекомендованные для новорожденных, пациентов с ослабленным иммунитетом и пациентов старше 65 лет[30], они помогают снизить риск возникновения инвазивных заболеваний и пневмококковой пневмонии на 50–80 %.[31]

Вирусы

Цитомегаловирус человека (ЦМВ) — это вирус семейства *Herpesviridae* с двуцепочечной ДНК. Данные серопревалентности показывают, что это инфекционное заболевание встречается практически повсеместно в популяциях по всему миру, заболеваемость близка к 100 % в развивающихся странах[32] и составляет 36–90 % в США в зависимости от возраста и расовой/этнической принадлежности.[33] Передача ЦМВ от матери может привести к внутриутробной инфекции с тяжелыми длительными последствиями, но, как правило, инфицирование у здоровых людей проходит бессимптомно, или может наблюдаться мононуклеозоподобное течение заболевания. Несмотря на то, что у пациентов, не страдающих иммунодефицитом, серьезные заболевания встречаются редко,[34] ЦМВ является оппортунистическим возбудителем у пациентов с ослабленным иммунитетом, как в качестве исходной инфекции, так и в случае активации латентной инфекции. До 1990-х годов, когда не была доступна высокоактивная антиретровирусная терапия, по приблизительным оценкам у половины ВИЧ-инфицированных пациентов развивалось серьезная ЦМВ инфекция, в основном ретинит, колит и пневмония, вызванные ЦМВ.[35] Отсутствие лечения ЦМВ в этих популяциях может привести к летальному исходу.

Энтеровирусы (EV) — это небольшие РНК-вирусы, входящие в семейство *пикорнавирусов* и связанные с заболеваниями человека от бессимптомных и легких инфекций до серьезных заболеваний центральной нервной системы, требующих госпитализации. Самый высокий уровень заболеваемости у детей, а большинство инфекционных заболеваний приходится на летние месяцы.[36] Самые распространенные серотипы EV — вирусы Коксаки A9, B1 и ECHO-вирусы 6, 9 и 18, на которые приходится больше 50 % обнаруженных серотипов. [36] Инфекция распространяется фекально-оральным и респираторным путями и может быстро распространяться в амбулаторных условиях, в особенности в местах с плохими санитарными условиями.[37] EV — одна из наиболее частых причин инфекционного энцефалита/менингита, сообщается о распространенности от 5,5 до 30 % в зависимости от местонахождения и демографических данных пациентов.[38–40]

Вирусы простого герпеса 1 и 2 (ВПГ-1 и ВПГ-2) — это ДНК-вирусы семейства *Herpesviridae*, названные так из-за генерализованных изъязвлений кожи, вызванных инфицированием этими вирусами. Инфекции ВПГ-1 обычно возникают в детстве и в основном проявляются в виде поражений ротовой полости, тогда как инфекции ВПГ-2 в основном связаны с поражениями гениталий, инфицирование происходит на более поздних этапах жизни, его связывают с сексуальной активностью. После первоначального заражения ВПГ встраивается в нервные клетки (что в большинстве случаев проходит бессимптомно). Активация вируса приводит к возникновению поражений и иным тяжелым исходам заболевания (таким, как инфекция ЦНС). Активация может происходить на протяжении всей жизни, ее возникновение связывают с жаром, травмами, воздействием УФ-излучения (солнечный свет), эмоциональным стрессом, гормональными нарушениями и изменениями иммунного статуса.[37] Общая серопревалентность серотипа ВПГ-1 в США составляет около 60 %.[41] Общая серопревалентность серотипа ВПГ-2 составляет около 16 %, но различается в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности.[42] По оценкам около 90 % людей во всем мире инфицировано ВПГ-1; ВПГ-2 менее распространен, им инфицировано около 15–80 % людей.[43] ВПГ — один из основных этиологических факторов вирусного энцефалита и значимый этиологический фактор менингита. В крупном исследовании более 1600 образцов СМЖ в Великобритании[44] ВПГ-1 был обнаружен у 25 (1,5 %) пациентов (почти у всех пациентов был энцефалит), а ВПГ-2 был обнаружен у 33 (1,9 %) пациентов (почти у всех пациентов был менингит). Эта общая распространенность в СМЖ,

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

оставляющая около 3 %, схожа с данными недавнего исследования СМЖ пациентов в штате Нью-Йорк.[40] Это сследование также показало схожее распространение ВПГ-1 и ВПГ-2 при энцефалите и менингите.

ирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) был открыт в середине 1980-х годов,[45] когда рост числа пациентов ослабленным иммунитетом привел к увеличению популяции, чувствительной к серьезным исходам аболевания.[37] Существует два вида вируса: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. Исследования показали, что более чем у 95 % лиц тарше двух лет присутствует один или оба вида[46], а также то, что инфекция становится латентной из-за недрения в клетки хозяина. Первичная инфекция ВГЧ-6В вызывает розеолу у младенцев, клинические роявления первичной инфекции ВГЧ-6А пока не определены; однако в некоторых исследованиях предполагалось, то инфекция ВГЧ-6А может быть связана с воспалительными или неврологическими заболеваниями, и что у ГЧ-6А может быть больший нейротропизм по сравнению с ВГЧ-6В.[47,48] Эту гипотезу подтверждают данные о том, то ВГЧ-6 встраивается в ткани ЦНС, включая мозг,[49] где он может вызывать повреждение тканей, вызывающее нцефалит/менингит. Более того, в недавнем исследовании ВГЧ-6 был обнаружен в СМЖ 1,8 % пациентов с нцефалитом/менингитом.[40] Заболевание ЦНС, связанное с ВГЧ-6, обнаруживают у детей и взрослых, что дает снования предполагать возможность инвазии ЦНС при первичной инфекции.[46] Хотя у пациентов с нормальным ммунитетом могут встречаться инфекции ЦНС, они гораздо более распространены у пациентов с серьезно ослабленным иммунитетом.[37,46] Однако известно, что ВГЧ-6 может реактивироваться у пациентов без симптомов заболевания и просто обнаруживаться с помощью тестов ПЦР у здоровых в остальном лиц без субъективных признаков активной инфекции ВГЧ-6.[50] При исследованиях ВГЧ-6 в здоровых тканях мозга с помощью теста ПЦР также было выявлено ДНК ВГЧ-6 у 85 % пациентов без субъективных признаков активной инфекции[51], а ДНК ВГЧ-6 может сохраняться в СМЖ после острой инфекции. В исследовании 56 пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых клеток, ДНК ВГЧ-6 было обнаружено в СМЖ 14 (27 %) пациентов, не имеющих симптомов поражения ЦНС.[52] С учетом распространенности латентной инфекции и возможности бессимптомной реактивации положительные результаты на ВГЧ-6 должны быть интерпретированы с осторожностью в сочетании с клиническими симптомами и результатами дополнительного лабораторного тестирования.

Парэховирусы человека (HPeV) являются еще одним родом семейства *пикорнавирусов*. При обнаружении HPeV в 1950-х годах они были классифицированы как энтеровирусы; было идентифицировано не менее двенадцати серотипов. Серопревалентность HPeV 1 достигает 100 % в популяциях взрослых, инфицирование в большинстве случаев происходит в раннем детском возрасте.[53–55] Как и EV, инфекции распространяются фекально-оральным и респираторным путями, а наиболее частыми симптомами являются легкие респираторные или желудочно-кишечные заболевания.[53] Заболевания ЦНС в результате HPeV 1 достаточно редки, но HPeV 3 сопровождается серьезными последствиями, такими как сепсис, энцефалит, менингит и гепатит у детей в возрасте до 3 месяцев.[56] Последние исследования СМЖ у младенцев с подозрением на заболевания ЦНС или сепсис показали распространенность HPeV у 3–17 % пациентов, практически во всех случаях это был HPeV 3.[57–59] Исследование младенцев, переживших заболевание ЦНС HPeV, при помощи магнитно-резонансной томорафии, показало повреждение белого вещества мозга, также были выявлены нарушения развития на более поздних этапах жизни.[60]

Вирус ветряной оспы / опоясывающего герпеса (VZV) — это вирус с двуцепочечной ДНК семейства *Herpesviridae*, обычно вызывающий инфекции в детстве (ветряная оспа) и затем латентно присутствующий в клетках; возможна реактивация вируса позднее (приобретенный герпес или опоясывающий герпес). Обычно VZV распространяется путем распыления вирусных частиц инфицированным больным, а инфицирование новых хозяев начинается с эпителиальных клеток дыхательных путей. После первичной инфекции (жар, недомогание, макулопапулезная сыпь) VZV попадает в сенсорные ганглии нервной системы, где остается в латентном состоянии.[37] До появления вакцины около 90 % населения США были инфицированы VZV.[37] Подобный уровень распространенности был зафиксирован и в европейских странах.[61,62] У 10–30 % инфицированных как правило позднее развился опоясывающий герпес (болезненная сыпь вдоль дорсальных ганглиев).[63,64] По оценкам, медиана распространения опоясывающего герпеса во всем мире составляет 4,0–4,5 случаев на 1000 человек в год,[65]

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

о характеризует частоту реактивации VZV по всему миру. Исследования показали, что VZV кратковременно ыявляется с помощью теста ПЦР в крови пациентов пожилого возраста без выраженных симптомов заболевания нормальным и ослабленным иммунитетом), из чего можно предположить, что реактивация происходит в ечение жизни, но обычно контролируется иммунной системой.[66,67] Энцефалит менингит — это осложнения ветряной оспы и опоясывающего герпеса. В одном из исследований VZV занимал етье место по количеству обнаружений у пациентов с субъективными и объективными признаками энцефалита/ енингита с зафиксированной распространенностью 1,9 % в исследуемой выборке.[40] У пациентов ослабленным иммунитетом нейрональные заболевания VZV могут стать хроническими и привести прогрессирующему ухудшению состояния и смерти.[63] Для использования в США лицензированы две живые слабленные вакцины против VZV; одна из них предназначена для вакцинации детей от ветряной оспы, вторая — для вакцинации пожилых людей от опоясывающего герпеса.[68]

Дрожжи

Cryptococcus neoformans и Cryptococcus gattii — это патогенные грибы, обнаруживаемые в почве и птичьем юмете, которые могут проявлять патогенность после вдыхания и распространяться в различные органы и системы в частности, в мозг и в его оболочки). *C. neoformans* считается оппортунистическим патогеном у пациентов с ослабленным иммунитетом. Это СПИД-определяющее заболевание у до 50 % пациентов со СПИДом.[2,69] Инфекции *C. gattii* являются относительно редкими, но их распространенность увеличивается. Хотя обычно они связаны с тропическим и субтропическим климатом, с 1990-х инфекции *C. gattii* были зафиксированы в Британской Колумбии, Канаде, Тихоокеанском Северо-Западе, на Северо-Востоке США и в Европе.[70–73] Помимо пациентов со сниженным иммунитетом *C. gattii* также может вызывать заболевания у пациентов с нормальным иммунитетом, в частности, у лиц с фоновыми заболеваниями.[2] Смертность от криптококкового менингита высокая, она составляет от 10 % до приблизительно 50 % у пациентов с ослабленным иммунитетом[69,72].

Принцип метода

Кассета для набора реагентов FilmArray ME (далее по тексту кассета) — это закрытая одноразовая система, которая содержит все химические реагенты, необходимые для изоляции, амплификации и определения нуклеиновых кислот нескольких возбудителей менингита и энцефалита в одном образце СМЖ, полученном с помощью люмбальном пункции. В жестком пластмассовом компоненте (крепеж) кассеты FilmArray ME содержатся лиофилизированные реагенты. Гибкая пластмассовая часть кассеты разделена на отдельные сегменты (блистеры), в которых происходят необходимые химические реакции. Пользователь кассеты FilmArray ME загружает образец в кассету FilmArray ME, помещает кассету в анализатор FilmArray и запускает тест. Все остальные операции выполняются автоматически.

Ниже приведен обзор процедуры тестирования.

1. Извлеките кассету FilmArray из герметичной упаковки. Поскольку растворы втягиваются в кассету FilmArray ME с использованием вакуума, важно до использования хранить кассеты в защитной упаковке.
2. Поместите кассету FilmArray ME в Станцию загрузочную (Pouch Loading Station) FilmArray. Станция загрузочная FilmArray разработана для предотвращения ошибок путем предоставления инструкций и визуальных подсказок в форме цветных стрелок для обеспечения правильности установки кассеты.
3. Внесите в кассету FilmArray ME раствор регидратирующий (Hydration Solution) с помощью флакона с канюлей (Hydration Injection Vial). Флакон оснащен канюлей из нержавеющей стали с тупым кончиком для введения раствора в кассету. При внесении в кассету раствора регидратирующего происходит регидратация лиофилизированных реагентов в крепеже кассеты.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

4. Сдавите ампулу с раствором буферным (Sample Buffer), чтобы содержимое попало во Флакон с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial), и добавьте образец СМЖ с помощью Пипетки (Transfer Pipette). Плотно закройте крышку Флакона с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial) и переверните его, чтобы перемешать. В растворе буферном (Sample Buffer) содержатся реагенты, способствующие связыванию нуклеиновых кислот с магнитными частицами для изоляции.
5. Внесите смесь образец/буфер в кассету FilmArray ME с помощью Флакона с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial). После внесения смеси образца в кассету автоматически вводится контроль процесса, содержащийся в креплении кассеты с реагентами. Контроль процесса выполняет мониторинг всех критических процессов, происходящих в кассете с реагентами.
6. Перенесите кассету в анализатор и запустите его. ПО FilmArray предоставляет экранную анимацию, иллюстрирующую шаги, необходимые для запуска процедуры.
7. По завершении процедуры просмотрите результаты в протоколе испытаний.

Ниже приведен обзор операций и процессов, происходящих во время теста FilmArray.

1. **Выделение нуклеиновых кислот** — выделение нуклеиновых кислот происходит в первых трех блистерах кассеты. Образец лизируется путем перемешивания (гомогенизации), а выделенная нуклеиновая кислота захватывается, промывается и элюируется с использованием технологии связывания на магнитных частицах. Для выполнения этих действий требуется около десяти минут, а в течение первой минуты работы гомогенизатор может издавать высокий свист.

2. **Обратная транскрипция и 1-й этап мультиплексной ПЦР** — некоторые патогенные микроорганизмы, определяемые кассетой FilmArray ME, являются РНК-вирусами, а этап обратной транскрипции (ОТ) выполняется для преобразования вирусной РНК в кДНК перед амплификацией. Очищенный раствор нуклеиновой кислоты объединяется с предварительно нагретым основным раствором для выполнения этапа ОТ и последующего термоциклирования для выполнения мультиплексной ПЦР. ПЦР на 1-й стадии обогащает целевые нуклеиновые кислоты в образце.

3. **2-й этап ПЦР** — продукты 1-го этапа разбавляются и смешиваются со свежеприготовленными реагентами для ПЦР, содержащими интеркалирующий флуоресцентный краситель ДНК (LCGreen® Plus, BioFire Defense, LLC). Этот раствор распределяется по блистерам для 2-го этапа ПЦР. В отдельных лунках набора содержатся праймеры для различных исследований (каждый представлен в трех экземплярах), предназначенные для определенных целевых нуклеотидных последовательностей каждого из определяемых патогенов, а также контрольный эталонный материал. Эти праймеры являются вложенными или внутренними для определенных продуктов 1-го этапа мультиплексной реакции для повышения чувствительности и специфичности реакций.

4. **Анализ плавления ДНК** — после завершения 2-го этапа ПЦР температура медленно повышается, а флуоресценция в каждой лунке отслеживается и анализируется для получения кривой плавления. Температура плавления определенного продукта ПЦР (температура плавления или T_m) постоянна и предсказуема, и ПО FilmArray автоматически оценивает данные от реплицированных лунок каждой кассеты для предоставления отчета о результатах. Описание отчетности и интерпретации данных см. В разделе «Интерпретация результатов» этой инструкции по применению.

ПО FilmArray управляет работой анализатора, собирает и анализирует данные и автоматически создает протокол испытаний по окончании теста. Весь процесс занимает около часа. Дополнительные сведения доступны в руководстве пользователя соответствующего анализатора FilmArray.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ПОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Каждый набор содержит достаточное количество реагентов для проверки 30 или 6 образцов.

1. Кассета с реагентами FilmArray ME Panel – 6 шт или 30 шт.
2. Раствор буферный - 1,0 мл x 7 шт или. (ампула) или 1,0 мл x 32 шт. (ампула)
3. Раствор регидратирующий – 1,5 мл x 7 шт. (флакон с канюлей) или 1,5 мл x 32 шт. (флакон с канюлей)
4. Флакон с канюлей для внесения образца – 7 шт или 32 шт.
5. Пипетка – 7 шт или 32 шт.

НЕОБХОДИМЫЕ, НО НЕ ПОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Система FilmArray, включая следующее.

- Анализаторы семейства FilmArray (FilmArray 2.0) и ПО.
- Станция загрузочная.

На территории Российской Федерации пользователь может применять только медицинские изделия, зарегистрированные в установленном порядке.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Общие предупреждения

1. Только для диагностики *in vitro*.
2. Это изделие не предназначено для самотестирования
3. Это изделие может использоваться только клиническими лабораториями; использовать устройство разрешено только врачам-специалистам или иным лицам по назначению.
4. Интерпретация результатов набора FilmArray ME Panel должна проводиться обученными медицинскими работниками с учетом субъективных и объективных признаков заболевания пациента, а также результатов других диагностических тестов.
5. Кассеты набора реагентов FilmArray ME предназначены для использования только с анализаторами семейства FilmArray.
6. Всегда проверяйте дату истечения срока годности на кассете и не используйте кассету после истечения срока годности.
7. Кассеты наборов реагентов FilmArray хранятся под вакуумом в контейнерах в индивидуальной упаковке. Для сохранения вакуума в кассете для правильной работы, прежде чем вскрыть упаковку кассеты для загрузки, убедитесь, что анализатор/модуль FilmArray доступен и работоспособен.

Предупреждение о безопасности

1. Используйте средства индивидуальной защиты (СИЗ), включая (но не ограничиваясь) одноразовые перчатки без талька и лабораторный халат. Используйте средства защиты кожи, глаз и слизистых оболочек. При работе с реагентами или образцами часто меняйте перчатки.
2. Обращайтесь со всеми образцами и отходами как с веществами, которые могут служить источниками распространения инфекционных агентов. Соблюдайте рекомендации по безопасности, описанные в местной нормативной документации.
3. При работе с биологическими образцами соблюдайте меры безопасности, принятые в вашем учреждении.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

4. Утилизируйте использованные в данном анализе материалы, включая реагенты, образцы и использованные флаконы от буферных растворов, в соответствии с принятыми федеральными, государственными или локальными нормативными документами.

5. К буферному раствору для разведения образца применяется следующая классификация: Острая токсичность (категория 4), серьезное повреждение глаз (категория 1) и раздражение кожи (категория 2). Более подробная информация представлена в паспорте безопасности набора реагентов FilmArray.

6. Буфер для разведения образца образует опасные соединения и туманы при смешивании с отбеливателем или другими дезинфектантами.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. Запрещено добавлять отбеливатель в раствор буферный (Sample Buffer) или отработанный образец.

Внутрилабораторные меры предосторожности

1. **Предотвращение заражения микроорганизмами**

   Из-за чувствительности набора реагентов FilmArray ME Panel важно защитить образец и рабочее место от загрязнения, внимательно следуя процессу тестирования, описанному в данной инструкции по применению, включая следующие правила.

   - Образцы должны обрабатываться в боксах микробиологической безопасности. Если бокс микробиологической безопасности отсутствует, при подготовке образцов следует использовать герметичный бокс (например, рабочая станция AirClean PCR), защитный экран (например, защитные экраны Bel-Art Scienceware Splash Shields) или защитную маску.
   - Бокс микробиологической безопасности, используемый для тестирования патогенных микроорганизмов СМЖ (например, культур), не должен использоваться для подготовки образцов или загрузки кассеты с реагентами.
   - Перед обработкой образцов тщательно очистите рабочий стол и Станцию загрузочную (Pouch Loading Station) FilmArray с помощью соответствующего моющего средства, например свежеприготовленного 10%-го раствора отбеливателя или схожего дезинфицирующего средства. Чтобы избежать скопления остатков и возможного повреждения образца или влияния дезинфицирующих средств, протирайте дезинфицированные поверхности с добавлением воды.
   - Образцы и кассеты с реагентами должны обрабатываться по очереди.
   - Используйте чистые перчатки для забора компонентов набора из общих упаковочных пакетов, закрывайте упаковочные пакеты, если они не используются.
   - Перед переходом к обработке следующего образца меняйте перчатки и очищайте рабочий стол.

2. **Предотвращение загрязнения ампликоном**

   Общая проблема наборов для исследования на основе ПЦР — ложноположительные результаты, вызванные загрязнением рабочего стола ампликоном ПЦР. Поскольку кассета FilmArray ME — это закрытая система, то риск загрязнения ампликоном минимален, если целостность кассеты с реагентами после выполнения теста сохранена. Для предотвращения загрязнения ампликоном следуйте следующим правилам.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

- После завершения теста использованные кассеты с реагентами следует немедленно утилизировать в соответствующие контейнеры для биологически опасных отходов.
- После завершения теста избегайте чрезмерно долгого обращения с кассетами с реагентами.
- Избегайте контакта кассет с реагентами с острыми краями и иными предметами, которые могут привести к проколу кассеты.
- Используйте чистые перчатки для забора компонентов набора из общих упаковочных пакетов, закрывайте упаковочные пакеты, если они не используются.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. Если на внешней поверхности кассеты наблюдается присутствие жидкости, жидкость и кассету реагентами необходимо немедленно поместить в упаковку и утилизировать в контейнер для биологически опасных отходов. Анализатор и рабочее место должны быть деконтаминированы, как описано в руководстве пользователя соответствующего анализатора FilmArray.
ЗАПРЕЩЕНО ВЫПОЛНЯТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДО ДЕКОНТАМИНАЦИИ РАБОЧЕГО СТОЛА.

Меры предосторожности, относящиеся к отчетности общественного здравоохранения в Соединенных Штатах

Местные и государственные правила уведомления о регистрируемых заболеваниях постоянно обновляются и включают ряд микроорганизмов для наблюдения и исследования вспышек.[76,77] Кроме того, центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) рекомендуют лаборатории при обнаружении патогенов регистрируемых заболеваний с помощью проведения культурально-независимого диагностического теста упростить получение изолята или клинических материалов для отправки в соответствующую санитарно-гигиеническую лабораторию для помощи в обнаружении вспышек и проведении эпидемиологических исследований. Лаборатории ответственны за соблюдение государственных и/или местных правил и должны консультироваться с местными и/или государственными санитарно-гигиеническими лабораториями для получения правил отправки изолята и/или клинического образца.

СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ ПРИ ХРАНЕНИИ И В ПРОЦЕССЕ ЭКСПЛУАТАЦИИ

1. Тестовый набор, включая буферы и кассеты с реагентами, необходимо хранить при 15–25 °C. **НЕ ОХЛАЖДАТЬ.**
2. Не храните компоненты набора рядом с выходными отверстиями тепловой или холодовой вентиляции или в местах, где на них могут воздействовать прямые солнечные лучи.
3. Все компоненты набора должны храниться и использоваться вместе. Не используйте компоненты из одного набора вместе с компонентами из другого набора. После использования всех кассет с реагентами утилизируйте все оставшиеся компоненты набора.
4. Всегда проверяйте срок годности и не используйте реагенты после даты истечения срока годности, напечатанной на кассете с реагентами или на упаковке набора.
5. Извлекайте кассеты с реагентами из упаковки только тогда, когда образец готов к тестированию. После открытия упаковки кассета с реагентами должна быть как можно быстрее загружена (в течение приблизительно 30 минут).
6. После загрузки кассеты с реагентами необходимо как можно быстрее начать тестирование (в течение 60 минут).
7. Срок хранения набора реагентов FilmArray ME Panel: 12 месяцев.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦУ

В этом разделе описаны требования к сбору, подготовке и обработке образца, которые помогут обеспечить получение точных результатов теста.

Сбор образцов СМЖ — образцы СМЖ должны быть собраны с помощью люмбальной пункции и не должны быть центрифугированы.

Минимальный объем образца — для тестирование требуется 0,2 мл (200 мкл) СМЖ.

Транспортировка и хранение — образцы должны быть обработаны и протестированы с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel как можно скорее, хотя они могут храниться до суток при комнатной температуре (приблизительно 23 °C) или до семи суток в холодильнике (приблизительно 4 °C).

ПРОЦЕДУРА

Подробные сведения и графическое представление этих инструкций см. в кратком руководстве пользователя набора реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel, в обучающем видео FilmArray и в руководстве пользователя соответствующего анализатора FilmArray.

При работе с кассетами с реагентами и образцами следует использовать перчатки и другие средства индивидуальной защиты (СИЗ). Кассеты FilmArray ME должны обрабатываться по очереди. После добавления образца в кассету с реагентами ее необходимо своевременно перенести в Анализатор для начала теста. После завершения теста кассету необходимо утилизировать в контейнер для биологически опасных отходов.

Подготовка кассеты

1. Тщательно очистите рабочий стол и Станцию загрузочную (Pouch Loading Station) FilmArray с помощью свежеприготовленного 10%-го раствора отбеливателя (или подходящего дезинфицирующего средства), затем промойте их водой.
2. Извлеките кассету с реагентами из вакуумной упаковки, надорвав или разрезав внешнюю упаковку и открыв защитный алюминиевый контейнер.

   ПРИМЕЧАНИЕ. Если герметичность упаковки кассеты с реагентами нарушена, кассету можно использовать. Попробуйте выполнить гидратацию кассеты, выполнив действия, указанные в разделе «Внесение раствора для регидратации в кассету». Если гидратация успешно завершена, продолжите процедуру. В противном случае утилизируйте кассету с реагентами и используйте новую для анализа образца.

3. Задвиньте кассету с реагентами в Станцию загрузочную (Pouch Loading Station) FilmArray, чтобы красная и синяя метки на кассете с реагентами были совмещены с красной и синей стрелками на Станции загрузочной (Pouch Loading Station) FilmArray.
4. Поместите флакон с канюлей с раствором регидратирующим (Hydration Injection Vial) с синим колпачком в синюю лунку на Станции загрузочной (Pouch Loading Station) FilmArray.
5. Поместите Флакон с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial) с красным колпачком в красную лунку на Станции загрузочной (Pouch Loading Station) FilmArray.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Внесение раствора для регидратации в кассету

1. Поверните и поднимите флакон с канюлей с раствором регидратирующим (Hydration Injection Vial) так, чтобы синий колпачок остался в лунке Станции загрузочной (Pouch Loading Station) FilmArray.
2. Вставьте наконечник канюли в порт кассеты с реагентами, расположенный непосредственно под синей стрелкой на Станции загрузочной (Pouch Loading Station) FilmArray. Быстро и сильно прижмите вниз. В результате должен быть слышен негромкий хлопок и вы должны ощутить снижение сопротивления. Верный объем жидкости будет втянут в кассету с реагентами с помощью вакуума.
3. Убедитесь в гидратации кассеты с реагентами. Переверните кассету этикеткой со штрих-кодом вниз и убедитесь, что жидкость попала в лунки с реагентами (на основании жесткой пластмассовой части кассеты с реагентами). Могут быть видны небольшие пузырьки воздуха. Если не удается регидратировать кассету (сухие реагенты выглядят как белые капсулы), повторите шаг 2, чтобы убедиться в повреждении уплотнителя порта или воспользуйтесь новой кассетой с реагентами и повторите действия, начиная с шага 2 раздела «Подготовка кассеты».

Подготовка образца

1. Возьмитесь за ампулу с раствором буферным (Sample Buffer), чтобы наконечник был направлен вверх.

ПРИМЕЧАНИЕ. Не касайтесь наконечника во время обработки, так как это может привести к загрязнению.

2. Осторожно сожмите текстурированный пластмассовый язычок сбоку ампулы до щелчка уплотнителя.
3. Переверните ампулу над Флаконом с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial) с красным колпачком, затем возьмитесь указательным и большим пальцами за нижнюю часть ампулы. Внесите раствор буферный (Sample Buffer), медленно и сильно сжав ампулу, а затем снова сжав ампулу на секунду. Большее количество сжатий ампулы приведет к образованию большого количества пузырьков, чего следует избегать.
4. Тщательно перемешайте образец пациента.
5. С помощью пипетки (Transfer Pipette), входящей в тестовый набор, наберите образец спинномозговой жидкости (СМЖ) в пипетку (Transfer Pipette) до второй линии (приблизительно 0,2 мл). Добавьте образец в раствор буферный (Sample Buffer), внесенный во Флакон с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial). Утилизируйте пипетку (Transfer Pipette) в контейнер для биологически опасных отходов и плотно закройте крышку Флакона с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial).

ПРИМЕЧАНИЕ. НЕ используйте пипетку (Transfer Pipette) для перемешивания образца после его загрузки во Флакон с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial).

6. Извлеките Флакон с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial) из Станции загрузочной (Pouch Loading Station) FilmArray и осторожно переверните флакон не менее 3 раз, чтобы перемешать раствор.
7. Снова установите Флакон с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial) в Станцию загрузочную (Pouch Loading Station) FilmArray.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Загрузка образца

1. Медленно поверните Флакон с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial), чтобы высвободить его из красного колпачка, затем подождите 3–5 секунд. Поднимите Флакон с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial), оставив красный колпачок в лунке Станции загрузочной (Pouch Loading Station) FilmArray.
2. Вставьте наконечник канюли в порт крепежа кассеты, расположенный непосредственно под красной стрелкой на Станции загрузочной (Pouch Loading Station) FilmArray. Быстро и сильно прижмите вниз. В результате должен быть слышен негромкий хлопок и вы должны ощутить снижение сопротивления. Верный объем жидкости будет втянут в кассету с реагентами с помощью вакуума.
3. Убедитесь, что образец загружен. Переверните образец этикеткой со штрих-кодом вниз и убедитесь, что жидкость попала в лунки с реагентами рядом с портом для загрузки образца. Если кассета с реагентами не сможет втянуть образец из Флакона с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial), ее необходимо утилизировать. Воспользуйтесь новой кассетой с реагентами и повторите действия, начиная с раздела «Подготовка кассеты».
4. Утилизируйте Флакон с канюлей для внесения образца (Sample Injection Vial) и флакон с канюлей с раствором регидратирующим (Hydration Injection Vial) в соответствующий контейнер для острых биологических отходов.
5. Запишите Sample ID (ID образца) в предусмотренном месте на этикетке кассеты с реагентами (или прикрепите штрих-код с Sample ID (ID образца)) и извлеките кассету с реагентами из Станции загрузочной (Pouch Loading Station) FilmArray.

Запуск анализа

В ПО FilmArray входят пошаговые экранные инструкции по выполнению процедуры оператором. Краткие инструкции для систем FilmArray 2.0 приведены ниже. Подробные инструкции см. В руководстве пользователя соответствующего анализатора FilmArray.

FilmArray 2.0

1. Убедитесь, что система FilmArray 2.0 включена, а ПО запущено.
2. Следуйте инструкциям на экране и процедурам, описанным в руководстве пользователя, чтобы поместить кассету с реагентами в анализатор, ввести информацию о кассете с реагентами, образце и операторе и запустить процедуру.
   Идентификационная информация кассеты с реагентами (Lot Number (Код партии) и Serial Number (Серийный номер)), Pouch Type (Тип кассеты) и Protocol (Протокол) предварительно запрограммированы в прямоугольном штрих-коде, расположенном на кассете FilmArray. Информация будет автоматически введена при сканировании штрих-кода. Если отсканировать штрих-код невозможно, Lot Number (Код партии) кассеты, Serial Number (Серийный номер), Pouch Type (Тип кассеты) и Protocol (Протокол) можно ввести в соответствующие поля вручную, используя информацию на этикетке кассеты с реагентами. Для уменьшения количества ошибок, допущенных при вводе данных, настоятельно рекомендуется вводить информацию о кассете путем сканирования штрих-кода.
3. Введите ID образца (Sample ID). ID образца (Sample ID) можно ввести вручную или отсканировать с помощью сканера штрих-кодов, если используется ID образца (Sample ID) на штрих-коде.
4. При необходимости выберите и/или подтвердите соответствующий протокол для типа образца в раскрывающемся списке Protocol (Протокол).
5. Введите имя пользователя и пароль в соответствующих полях Name (Имя) и Password (Пароль).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ПРИМЕЧАНИЕ. В течение первой минуты работы гомогенизатора может быть слышен высокий звук (свист).

6. Запустите тест.
7. По завершении теста следуйте инструкциям на экране, чтобы извлечь кассету с реагентами и немедленно утилизировать ее в контейнер для биологически опасных отходов.
8. Файл теста автоматически сохраняется в базе данных FilmArray, а отчет о результатах можно просмотреть, напечатать и/или сохранить в формате PDF.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Контроли качества процесса

В каждой кассете с реагентами доступно два контроля качества процесса.

1. **RNA Process Control (Контроль качества РНК)**
   Контроль качества РНК (RNA Process Control) предназначен для обратной транскрипции РНК из дрожжей *Schizosaccharomyces pombe*. Дрожжи присутствуют в кассете с реагентами в лиофилизированной форме и регидратируются при загрузке образца. Материал контролей проходит все этапы процесса тестирования, включая лизис, очистку нуклеиновых кислот, обратную транскрипцию, 1-й этап ПЦР, разведение, 2-й этап ПЦР и плавление ДНК. Положительный результат контроля означает, что все действия в кассете FilmArray ME были успешно выполнены.

2. **PCR2 Control (Контроль качества ПЦР2)**
   Контроль качества ПЦР2 (PCR2 Control) обнаруживает целевое ДНК, высушенное в лунках набора вместе с соответствующими праймерами. Положительный результат означает успешное выполнение 2-го этапа ПЦР.

Для успешного выполнения тестирования оба контрольных исследования должны иметь положительные результаты. При получении хотя бы одного отрицательного результата для какого-либо контроля в поле Controls (Контроли) протокола анализа (в правом верхнем углу) будет отображено Failed (Ошибка), а для всех результатов будет указано Invalid (Недействителен). При получении отрицательного результата для контроля необходимо повторно протестировать образец с новой кассетой с реагентами.

Мониторинг производительности тест-системы

ПО FilmArray автоматически прервет процедуру, если температура плавления (Tm) RNA Process Control (Контроль качества РНК) или PCR2 Control (Контроль качества ПЦР2) находится за пределами допустимого диапазона (80,2–84,2 для RNA Process Control (Контроль качества РНК) и 74,1–78,1 для PCR2 Control (Контроль PCR2). Если этого требуют государственные, местные правила контроля качества или требования к контролю качества аккредитующей организации, пользователи могут проводить мониторинг системы, отслеживая изменение значений Tm для контрольных исследований и ведя учет показателей в соответствии со стандартными лабораторными практиками контроля качества.[78,79] Инструкции по получению значений Tm контрольного исследования см. в руководстве пользователя соответствующего анализатора FilmArray. PCR2 Control (Контроль качества ПЦР2) используется во всех типах кассет FilmArray (например, RP, GI, ME и BCID) и поэтому может использоваться для мониторинга системы при использовании нескольких типов кассет с реагентами в одной системе FilmArray или в одном анализаторе.

Правила надлежащей лабораторной практики рекомендуют регулярно выполнять процедуры внешнего положительного и отрицательного контроля. В качестве внешнего отрицательного контроля может использоваться вода молекулярно-биологического качества или искусственная СМЖ. В качестве внешних

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

положительных контролей могут использоваться ранее охарактеризованные положительные образцы СМЖ или отрицательные образцы со введенными точно охарактеризованными микроорганизмами. Внешние контроли должны использоваться в соответствии с применимыми требованиями соответствующей аккредитующей организации.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

ПО FilmArray автоматически анализирует и интерпретирует результаты анализа и отображает итоговые результаты в протоколе испытаний (пример протокола анализа приведен в кратком руководстве пользователя набора реагентов FilmArray ME Panel). Анализ выполняется ПО FilmArray, а сведения о протоколе испытаний приведены ниже.

Интерпретация полученных результатов

По завершении 2-го этапа ПЦР Анализатор FilmArray выполняет анализ кривой плавления ДНК высокого разрешения для продуктов ПЦР и измеряет сигнал флуоресценции, возникший в каждой лунке (дополнительные сведения см. в руководстве пользователя соответствующего анализатора FilmArray). Затем ПО FilmArray выполняет несколько анализов и создает итоговые результаты анализа. Этапы анализа описаны ниже.

Анализ кривых плавления. ПО FilmArray оценивает кривую плавления ДНК для каждой лунки в блистере для 2 этапа ПЦР для определения присутствия продукта ПЦР в этой лунке. Если профиль плавления указывает на присутствие продукта ПЦР, ПО анализатора вычисляет температуру плавления (Tm) кривой. Затем значение Tm сравнивается с ожидаемым диапазоном Tm для исследования. Если ПО определяет, что кривая плавления положительная, и значение Tm попадает в диапазон Tm для исследования, кривая плавления называется положительной. Если ПО определяет, что кривая плавления отрицательная или не попадает в соответствующий диапазон Tm, кривая плавления называется отрицательной.

Анализ повторностей. После определения кривых плавления ПО оценивает три повторности для каждого исследования для определения результатов анализа. Для того чтобы анализ был назван положительным, хотя бы две из трех связанных кривых плавления должны быть положительными и значения Tm хотя бы для двух из трех положительных кривых плавления должны быть схожими (с отклонением не более 1 °C). Анализы, не соответствующие этим критериям, называются отрицательными.

Интерпретация микроорганизмов

Результаты обнаружения микроорганизмов при помощи набора реагентов FilmArray ME Panel (Detected (Обнаружен) или Not Detected (Не обнаружен)) основаны на анализе и интерпретации одного анализа (большинство микроорганизмов) или сочетания двух анализов (*Haemophilus influenzae*, вирус простого герпеса 2-го типа и вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса). Для результатов, основанных на двух анализах, результат Detected (Обнаружен) фиксируется, если один или оба анализа положительные, а результат Not Detected (Не обнаружен) — если оба анализа отрицательные.

ПРИМЕЧАНИЕ. В образце могут присутствовать серотипы *E. coli*, отличные от K1, они не будут обнаружены с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel.

ПРИМЕЧАНИЕ. Не инкапсулированные штаммы *Neisseria meningitidis* не обнаруживаются с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel.

ПРИМЕЧАНИЕ. Набор реагентов FilmArray ME Panel не различает активные и латентные инфекции ЦМВ и ВГЧ-6. Обнаружение этих вирусов может указывать на первичное заражение, вторичную реактивацию или присутствие латентного вируса. Результаты следует интерпретировать вместе с другой клинической, лабораторной и эпидемиологической информацией.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Протокол анализа набора реагентов FilmArray ME Panel

Протокол анализа набора реагентов FilmArray ME Panel автоматически отображается по завершении теста и содержит три раздела, Run Summary (Обзор теста), Result Summary (Обзор результатов) и Run Details (Детали теста) (пример протокола анализа приведен в кратком руководстве пользователя набора реагентов FilmArray ME Panel). Протокол анализа можно сохранить в формате PDF или напечатать.

В разделе **Run Summary** (Обзор теста) протокола анализа указан Sample ID (ID образца), дата и время проведения теста, результаты контролей и отчет по результатам теста. Все микроорганизмы с результатом Detected (Обнаружен) будут указаны в соответствующих полях отчета. Если все анализы для определения микроорганизмов были отрицательными, в поле Detected (Обнаружен) будет указано None (Нет). Controls (Контроли) указываются как Passed (Пройден), Failed (Ошибка) или Invalid (Недействителен). Подробные сведения об интерпретации контролей и последующих действиях в случае ошибок контролей см. в разделе Controls (Контроли) ниже.

В разделе **Result Summary** (Обзор результатов) протокола анализа содержится список результатов для всех микроорганизмов, проверенных с помощью набора реагентов. Для каждого микроорганизма возможны следующие результаты: Detected (Обнаружен), Not Detected (Не обнаружен) или Invalid (Недействителен). Подробные сведения об интерпретации результатов теста и последующих действиях при получении результата Invalid (Недействителен) см. в разделе Results Summary (Сводка результатов) ниже.

В разделе **Run Details** (Детали теста) содержится дополнительная информация о тесте, в том числе: информация о кассете с реагентами (тип, код партии и серийный номер), Run Status (Статус теста) (Completed (Завершен), Incomplete (Незавершенный), Aborted (Остановлено), Instrument Error (Ошибка анализатора), Instrument Communication Error (Ошибка связи с анализатором) или Software Error (Ошибка ПО)), информация о протоколе, использованном для выполнения теста, сведения об операторе, который выполнил тест, и об анализаторе, который был использован для выполнения теста.

По завершении теста можно вносить изменения. При изменении информации в протокол анализа будет добавлен дополнительный раздел **Change History** (История изменений). В этом разделе Change History (История изменений) указаны измененные поля, исходные записи, измененные записи, оператор, который внес изменения, и дата внесения изменений. Sample ID (ID образца) — единственное поле отчета, которое нельзя изменить.

Поле Controls (Контроли)

В поле Controls (Контроли) протокола анализа будет указано Passed (Пройден), Failed (Ошибка) или Invalid (Недействителен). В поле Controls (Контроли) будет указано Passed (Пройден), только если тест успешно завершен (нет ошибок анализатора или ошибок ПО), и успешно выполнены оба анализа контролей кассеты с реагентами (RNA Process Control (Контроль качества РНК) и PCR2 Control (Контроль качества ПЦР2)). В поле Controls (Контроли) будет указано Failed (Ошибка), если тест успешно завершен (нет ошибок анализатора или ошибок ПО), но произошла ошибка одного или обоих анализов контролей кассеты с реагентами. Если результат контроля — Failed (Ошибка), для всех тестов на панели отображается результат Invalid (Недействителен); необходимо снова протестировать образец с новой кассетой с реагентами.

В таблице 2 представлена общая информация и объяснение возможных результатов контролей и последующих действий.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 2. Интерпретация поля Controls (Контроли) в протоколе испытаний набора реагентов FilmArray ME Panel

Результат контроля	Пояснение	Необходимые действия	Результат
Passed (Пройден)	Тест успешно завершен и оба контроля кассеты с реагентами успешны	Нет	Используйте результаты отчета, приведенные в протоколе испытаний
Failed (Ошибка)	Тест успешно завершен, но произошла ошибка как минимум одного контроля кассеты с реагентами (RNA Process Control (Контроль качества РНК) и/или PCR2 Control (Контроль качества ПЦР2))	Повторите тест с использованием новой кассеты реагентами	Примите результаты повторного тестирования. Если ошибка не устраняется, обратитесь в службу технической поддержки для получения дальнейших инструкций
Invalid (Недействителен)	Контроли недействительны из-за того, что тест не был завершен. (Обычно это указывает на ошибку ПО или оборудования.)	Запишите все коды ошибок, отображающиеся во время выполнения теста, и значение поля Run Status (Статус теста) в разделе Run Details (Детали теста) отчета. Для получения дальнейших инструкций см. руководство пользователя соответствующего анализатора FilmArray или обратитесь в службу технической поддержки. После устранения ошибки повторите тест с тем же или другим анализатором	Примите действительные результаты повторного тестирования. Если ошибка не устраняется, обратитесь в службу технической поддержки для получения дальнейших инструкций

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Result Summary (Обзор результатов)

В разделе Result Summary (Обзор результатов) содержится список всех результатов теста. Для каждого микроорганизма возможны следующие результаты: Detected (Обнаружен), Not Detected (Не обнаружен) и Invalid (Недействителен). В таблице 3 приводится объяснение всех интерпретаций и последующих действий, необходимых для получения итогового результата.

Таблица 3. Отчет о результатах и необходимые действия

Результат	Пояснение	Действие
Detected (Обнаружен)	Тест успешно завершен и контроли кассеты с реагентами успешны (Passed (Пройден)), и связанный с интерпретацией анализ (анализы) был положительным в соответствии со следующими требованиями минимум для 2 из 3 повторностей анализа: – положительная кривая плавления, – значения Tm для кривых плавления находились в определенных для анализа пределах, – значения Tm для кривых плавления отличались друг от друга не более чем на 1 °C	Отчет о результатах. ПРИМЕЧАНИЕ. Если результаты Detected (Обнаружен) фиксируются для 2 или более микроорганизмов в образце, рекомендуется выполнить повторное тестирование образца для подтверждения полимикробного результата
Not Detected (Не обнаружен)	Тест успешно завершен и контроли кассеты с реагентами успешны (Passed (Пройден)), и связанный с интерпретацией анализ (анализы) был отрицательный (не соответствовал требованиям к положительному анализу, описанному в Detected (Обнаружен))	Отчет о результатах
Invalid (Недействителен)	Тест не был успешно завершен (Aborted (Остановлено), Incomplete (Незавершенный), Instrument Communication Error (Ошибка связи с анализатором), Instrument Error (Ошибка анализатора) или Software Error (Ошибка ПО)) или контроли кассеты с реагентами не были успешными (Failed (Ошибка))	См. в таблице 2. *Интерпретация поля Controls (Контроли) в отчете FilmArray*

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ГРАНИЧЕНИЯ

- Для диагностики *in vitro* (IVD).
- Ложноотрицательные результаты могут быть получены в случае, если концентрация микроорганизма (-ов) в образце ниже предела обнаружения для неабора реагентов. В проспективном клиническом исследовании два образца были положительными для стандартного культурального анализа и отрицательными по результатам теста с использованием набора реагентов FilmArray ME Panel.
- Вследствие небольшого количества проспективных и ретроспективных образцов для определенных микроорганизмов эксплуатационные характеристики для *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, цитомегаловируса и парэховируса человека были определены в основном с использованием искусственных образцов.
- Вследствие небольшого количества положительных образцов, собранных для определенных микроорганизмов в ходе проспективного клинического исследования эксплуатационные характеристики для ВПГ-1, ВПГ-2, парэховируса человека, опоясывающего герпеса, ВГЧ-6 и *C. neoformans/gattii* также были получены с использованием ретроспективных клинических образцов.
- Характеристики набора реагентов FilmArray ME Panel были определены только для систем FilmArray 2.0.
- Этот тест является качественным и он не предоставляет значение концентрации микроорганизма (микроорганизмов) в образце.
- Результаты этого теста должны быть сопоставлены с клиническим анамнезом, эпидемиологическими данными и другой информацией, доступной врачу, оценивающему состояние пациента.
- Характеристики этого теста не определены для образцов СМЖ пациентов без субъективных и/или объективных признаков менингита и/или энцефалита.
- Характеристики этого теста не были специально оценены для образцов СМЖ пациентов с ослабленным иммунитетом.
- Воздействие лечения антибиотиками на характеристики теста не оценивалось.
- Характеристики этого теста не были определены для лечения инфекций, вызванных какими-либо микроорганизмами, не включенными в набор реагентов FilmArray ME Panel.
- Этот тест не предназначен для использования СМЖ, собранной с использованием медицинских изделий, длительно контактирующих с пациентом (например, шунтов СМЖ).
- Образцы СМЖ не должны быть центрифугированы перед тестированием.
- Воздействие интерферирующих веществ, способных повлиять на результаты анализа, было оценено только для веществ, указанных на этикетке. Влияние веществ, не описанных в разделе «Интерференция» ниже, может привести к ошибочным результатам.
- Отрицательный результат набора реагентов FilmArray ME Panel не исключает возможности наличия инфекции в СМЖ и не должен использоваться в качестве единственного основания для диагностики, лечения и других решений по ведению пациента. Существует опасность получения ложноотрицательных значений из-за присутствия различных вариантов последолвательностей или перестроек последовательностей в целевых генах микроорганизма, ошибок анализа, присутствия ингибиторов в образцах, технических ошибок, смешивания образцов или наличием инфекции, вызванной микроорганизмом, не определяемым набором реагентов FilmArray ME Panel.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

На результаты также может влиять сопутствующая антибактериальная терапия или слишком низкая концентрация микроорганизмов в образце (ниже предела обнаружения).

- Определение нуклеиновой кислоты микроорганизма зависит от правильного сбора, обработки, транспортировки, хранения и подготовки образца. Несоблюдение процедур на каких-либо этапах может привести к получению неверных результатов. Существует опасность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов вследствие неправильного сбора, транспортировки или обработки образцов. Контроль качества РНК и контроль качества ПЦР2 не укажут на то, была ли нуклеиновая кислота потеряна при неправильном сборе, транспортировке или хранении образцов.

- Положительные и отрицательные прогностические значения сильно зависят от распространенности. Ложноположительные результаты более вероятны для аналитов с низкой распространенностью.

- Нуклеиновые кислоты вирусов, бактерий и дрожжей могут сохраняться *in vivo* независимо от жизнеспособности микроорганизма. Обнаружение целевых микроорганизмов не свидетельствует о том, что соответствующие микроорганизмы являются инфекционными или болезнетворными возбудителями клинических симптомов.

- ВГЧ-6 и ЦМВ могут присутствовать в латентной форме с реактивацией во время инфекции в присутствии других патогенов, включая возбудителей, которые не обнаруживаются с помощью набора реагентов FilmArray ME panel, но могут вызывать менингит/энцефалит (например, *Mycobacterium tuberculosis* или ВИЧ). При обнаружении ВГЧ-6 или ЦМВ с использованием набора реагентов FilmArray ME они должны считаться вероятной причиной менингита/энцефалита только в соответствующих клинических условиях и после консультации с экспертом.

- Распространение вируса в СМЖ часто происходит при опоясывающем герпесе (опоясывающий лишай; вызван реактивацией VZV). В этих случаях VZV может не быть причиной заболевания ЦНС.

- Загрязнения микроорганизмами и ампликоном могут приводить к получению ошибочных результатов этого теста. Особое внимание следует уделить внутрилабораторным мерам предосторожности в разделе «Предупреждения и меры предосторожности».

- Некоторые микроорганизмы, обнаруживаемые с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel, такие как *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, могут выделяться из дыхательных путей здоровых лиц. ВПГ-1 также может выделяться от здоровых лиц с активным или рецидивирующим лабиальным герпесом. Особое внимание следует уделить внутрилабораторным мерам предосторожности в разделе «Предупреждения и меры предосторожности». Следует проявлять осторожность при сборе и тестировании образца для предотвращения контаминации, которая может привести к получению ложноположительных результатов.

- При обнаружении в образце двух или более микроорганизмов рекомендуется повторно провести тестирование для подтверждения полимикробного результата.

- Перекрестная реактивность с микроорганизмами помимо указанных в разделе «Аналитическая специфичность» может привести к получению ошибочных результатов. Может возникнуть перекрестная реактивность с риновирусами человека, но риновирусы редко присутствуют в спинномозговой жидкости человека и не являются признанной причиной менингита. Следует проявлять осторожность при сборе и тестировании образцов для предотвращения контаминации риновирусом, связанным с респираторными инфекциями.

- Будут обнаружены только штаммы *E. coli* с капсульным антигеном K1. Все остальные штаммы/серотипы *E. coli* не будут обнаружены.

- Будут обнаружены только инкапсулированные штаммы *N. meningitidis.* Неинкапсулированные штаммы *N. meningitidis* не будут обнаружены.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

ходе проспективной клинической оценки набора реагентов FilmArray ME Panel на протяжении приблизительно осьми месяцев (февраль — сентябрь 2014 г.) в 11 исследовательских центрах в США было собрано и отестировано 1560 пригодных образцов (СМЖ была собрана с помощью люмбальной пункции). Количество и оцент полученных с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel положительных результатов с азделением по возрастным группам приведены в следующей таблице. В целом, с помощью набора реагентов ilmArray ME Panel был обнаружен как минимум один микроорганизм в 136 проспективных образцах (показатель оложительных результатов — 8,7 %), всего был обнаружен 141 аналит (в пяти образцах было обнаружено есколько микроорганизмов; см. таблицу 6).

аблица 4. Отчет по ожидаемым значениям (определенным с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel) по возрастной руппе для проспективной клинической оценки (с февраля по сентябрь 2014 г.)

Результаты FilmArray ME Panel	Всего (n = 1560)	< 2 мес. (n = 299)	2–23 мес. (n = 143)	2–17 лет (n = 197)	18–34 лет (n = 224)	35–64 лет (n = 522)	более 65 лет (n = 175)
Бактерии							
E. coli K1	*3 (0,2 %)*	0 (0 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,4 %)	0 (0 %)
H. influenzae	*2 (0,1 %)*	0 (0 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,2 %)	0 (0 %)
L. monocytogenes	*0 (0,0 %)*	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
N. meningitidis	*0 (0,0 %)*	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
S. agalactiae	*1 (0,1 %)*	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)
S. pneumoniae	*16 (1,0 %)*	2 (0,7 %)	2 (1,4 %)	2 (1 %)	3 (1,3 %)	4 (0,8 %)	3 (1,7 %)
Вирусы							
ЦМВ	*6 (0,4 %)*	4 (1,3 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
EV	*51 (3,3 %)*	31 (10,4 %)	5 (3,5 %)	11 (5,6 %)	4 (1,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
ВПГ-1	*4 (0,3 %)*	0 (0 %)	2 (1,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,4 %)	0 (0 %)
ВПГ-2	*12 (0,8 %)*	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,4 %)	8 (1,5 %)	3 (1,7 %)
ВГЧ-6	*22 (1,4 %)*	9 (3 %)	7 (4,9 %)	2 (1 %)	3 (1,3 %)	1 (0,2 %)	0 (0 %)
HPeV	*12 (0,8 %)*	12 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
VZV	*7 (0,4 %)*	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (1,3 %)	3 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Дрожжи							
C. neoformans/gattii	*5 (0,3 %)*	1 (0,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,4 %)	2 (0,4 %)	1 (0,6 %)

Таблица 5. Показатель положительных результатов набора реагентов FilmArray ME Panel в ходе проспективной клинической оценки; общие показатели и разделение по возрастным группам

Всего (n = 1560)	
Отрицательные результаты	1424 (91,3 %)
Положительные результаты	136 (8,7 %)
Обнаружение одиночных микроорганизмов	131 (8,4 %)
Обнаружение нескольких микроорганизмов	5 (0,3 %)

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Положительные результаты по возрастной группе	
< 2 мес. (n = 299)	58 (19,4 %)
2–23 мес. (n = 143)	17 (11,9 %)
2–17 лет (n = 197)	15 (7,6 %)
18–34 лет (n = 224)	15 (6,7 %)
35–64 лет (n = 522)	23 (4,4 %)
более 65 лет (n = 175)	8 (4,6 %)

В этой проспективной клинической оценке с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel было обнаружено 5 образцов с несколькими обнаруженными аналитами (т. е. смешанные инфекции). Это соответствует 3,7 % (5/136) образцов с положительными результатами и 0,3 % всех протестированных образцов (5/1560). Ожидаемые значения для всех результатов с несколькими микроорганизмами, определенных с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel, приведены в следующей таблице.

Таблица 6. Ожидаемые значения аналитов при обнаружении нескольких микроорганизмов (определенных с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel) в проспективной клинической оценке (с февраля по сентябрь 2014 г.)

Аналит	Распространенность при обнаружении нескольких микроорганизмов (n = 5)	
Бактерии		
E. coli K1	0	0 %
H. influenzae	0	0 %
L. monocytogenes	0	0 %
N. meningitidis	0	0 %
S. agalactiae	1	20 %
S. pneumoniae	2	40 %
Вирусы		
ЦМВ	1	20 %
EV	1	20 %
ВПГ-1	1	20 %
ВПГ-2	1	20 %
ВГЧ-6	1	20 %
HPeV	1	20 %
VZV	1	20 %
Дрожжи		
C. neoformans/gattii	0	0 %

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ЭКСПЛУАТАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Клиническая производительность

Клиническая производительность набора реагентов FilmArray ME Panel была определена в ходе многоцентрового исследования, проведенного в 11 территориально рассредоточенных исследовательских центрах в США с февраля по сентябрь 2014 г. Образцы, включенные с февраля по июнь, были собраны и сразу же заморожены для последующего тестирования в первоначальной лаборатории. Для клинического исследования было получено 1643 проспективных образца СМЖ; 83 из них были исключены. Чаще всего образцы исключались по причине того, что после регистрации обнаруживалось их несоответствие критериям включения. Итоговый набор данных состоял из 1560 образцов, 545 (35 %) из которых были заморожены перед тестированием. В таблице 7 приведен отчет по демографическим данным 1560 образцов, включенных в проспективное исследование.

Таблица 7. Отчет по демографическим данным для проспективной клинической оценки FilmArray ME Panel

Образцы, участвовавшие в проспективном исследовании (%)	
Свежие	1015 (65 %)
Замороженные	545 (35 %)
Общее количество образцов	1560
Пол	**Количество образцов (%)**
Мужчины	797 (51 %)
Женщины	763 (49 %)
Возрастная группа	**Количество образцов (%)**
< 2 мес.	299 (19 %)
2–23 мес.	143 (9 %)
2–17 лет	197 (13 %)
18–34 лет	224 (14 %)
35–64 лет	522 (33 %)
Более 65 лет	175 (11 %)
Статус	**Количество образцов (%)**
Амбулаторный	112 (7 %)
Госпитализирован	920 (59 %)
Доставлен на скорой помощи	528 (34 %)

Характеристики набора реагентов FilmArray ME Panel были оценены путем сравнения результатов теста набора реагентов FilmArray ME Panel для каждого микроорганизма с результатами соответствующих референсных/сравнительных методов, приведенных в таблице ниже.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 8. Сравнительные методы для клинической оценки набора реагентов FilmArray ME Panel

Аналит FilmArray	Сравнительный метод	Место проведения сравнительного теста
E. coli K1	Бактериальная культура СМЖ	Исходная лаборатория
H. influenzae		
L. monocytogenes		
N. meningitidis		
S. agalactiae		
S. pneumoniae		
ЦМВ	Два анализа ПЦР с двунаправленным секвенированием[a]	Лаборатория BioFire
EV		
ВПГ-1		
ВПГ-2		
ВГЧ-6		
HPeV		
VZV		
C. neoformans/gattii		

[a] Все наборы были предназначены для нуклеотидных последовательностей, отличных от последовательностей, определяемых с использованием набора реагентов FilmArray ME Panel.

В этом исследовании было оценено 1560 образцов. Клиническая чувствительность или совпадение положительных результатов в процентах (PPA) была вычислена как 100 % × (ИП / (ИП + ЛО)). Истинно положительный результат (ИП) означает, что и Набор реагентов FilmArray ME Panel, и сравнительный/референсный метод дали положительный результат для определенного аналита, а ложноотрицательный результат (ЛО) означает, что результат FilmArray был отрицательным, а результат сравнительного метода был положительным. Специфичность, или совпадение отрицательных результатов в процентах (NPA), была вычислена как 100 % × (ИО / (ИО + ЛП)). Истинно отрицательный результат (ИО) означает, что Набор реагентов FilmArray ME Panel и сравнительный/референсный метод дали отрицательный результат, а ложноположительный результат (ЛП) означает, что Набор реагентов FilmArray ME Panel дал положительный результат, в то время как результат сравнительного метода был отрицательным. Были вычислены двусторонние 95%-е доверительные интервалы (ДИ).

Таблица 9. Отчет проспективной оценки клинических характеристик набора реагентов FilmArray ME Panel[a]

Аналит		Чувствительность (по сравнению с культурой)			Специфичность (по сравнению с культурой)		
		ИП / (ИП + ЛО)	%	95%-й ДИ	ИО / (ИО + ЛП)	%	95%-й ДИ
Бактерии							
E. coli K1	Свежие	1/1	100	–	1014/1014	100	99,6–100
	Замороженные	1/1	100	–	543/544	99,8	99,0–100
	Всего	**2/2**	**100**	**34,2–100**	**1557/1558[b, c]**	**99,9**	**99,6–100**
H. influenzae	Свежие	1/1	100	–	1013/1014	99,9	99,4–100
	Замороженные	0/0	–	–	545/545	100	99,3–100
	Всего	**1/1**	**100**	**–**	**1558/1559[d]**	**99,9**	**99,6–100**

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

L. monocytogenes	Свежие	0/0	–	–	1015/1015	100	99,6–100
	Замороженные	0/0	–	–	545/545	100	99,3–100
	Всего	**0/0**	**–**	**–**	**1560/1560**	**100**	**99,8–100**
N. meningitidis	Свежие	0/0	–	–	1015/1015	100	99,6–100
	Замороженные	0/0	–	–	545/545	100	99,3–100
	Всего	**0/0**	**–**	**–**	**1560/1560**	**100**	**99,8–100**
S. agalactiae	Свежие	0/1	0,0	–	1013/1014	99,9	99,4–100
	Замороженные	0/0	–	–	545/545	100	99,3–100
	Всего	**0/1[e]**	**0,0**	**–**	**1558/1559[e]**	**99,9**	**99,6–100**
S. pneumoniae	Свежие	2/2	100	34,2–100	1008/1013	99,5	98,8–99,8
	Замороженные	2/2	100	34,2–100	536/543	98,7	97,4–99,4
	Всего	**4/4**	**100**	**51,0–100**	**1544/1556[f]**	**99,2**	**98,7–99,6**

Аналит		Совпадение положительных результатов в процентах (по сравнению с ПЦР с двунаправленным секвенированием)			Совпадение отрицательных результатов в процентах (по сравнению с ПЦР с двунаправленным секвенированием)		
		ИП / (ИП + ЛО)	**%**	**95%-й ДИ**	**ИО / (ИО + ЛП)**	**%**	**95%-й ДИ**
Вирусы							
ЦМВ	Свежие	2/2	100	34,2–100	1010/1013	99,7	99,1–99,9
	Замороженные	1/1	100	20,7–100	544/544	100	99,3–100
	Всего	**3/3**	**100**	**43,9–100**	**1554/1557[g]**	**99,8**	**99,4–99,9**
EV	Свежие	43/44	97,7	88,2–99,6	965/971	99,4	98,7–99,7
	Замороженные	1/2	50,0	–	542/543	99,8	99,0–100
	Всего	**44/46[h]**	**95,7**	**85,5–98,8**	**1507/1514[h]**	**99,5**	**99,0–99,8**
ВПГ-1	Свежие	1/1	100	–	1013/1014	99,9	99,4–100
	Замороженные	1/1	100	–	543/544	99,8	99,0–100
	Всего	**2/2**	**100**	**34,2–100**	**1556/1558[i]**	**99,9**	**99,5–100**
ВПГ-2	Свежие	6/6	100	61,0–100	1008/1009	99,9	99,4–100
	Замороженные	4/4	100	51,0–100	540/541	99,8	99,0–100
	Всего	**10/10**	**100**	**72,2–100**	**1548/1550[j]**	**99,9**	**99,5–100**
ВГЧ-6	Свежие	13/15	86,7	62,1–96,3	997/1000	99,7	99,1–99,9
	Замороженные	5/6	83,3	43,6–97,0	535/536	99,8	99,0–100
	Всего	**18/21[k]**	**85,7**	**65,4–95,0**	**1532/1536[k]**	**99,7**	**99,3–99,9**
HPeV	Свежие	9/9	100	70,1–100	1003/1006	99,7	99,1–99,9
	Замороженные	0/0	–	–	545/545	100	99,3–100
	Всего	**9/9**	**100**	**70,1–100**	**1548/1551[l]**	**99,8**	**99,4–99,9**

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

VZV	Свежие	3/3	100	43,9–100	1010/1012	99,8	99,3–99,9
	Замороженные	1/1	100	–	543/544	99,8	99,0–100
	Всего	**4/4**	**100**	**51,0–100**	**1553/1556[m]**	**99,8**	**99,4–99,9**
Дрожжи							
C. neoformans/gattii	Свежие	0/0	–	–	1015/1015	100	99,6–100
	Замороженные	1/1	100	–	540/544	99,3	98,1–99,7
	Всего	**1/1**	**100**	**–**	**1555/1559[n]**	**99,7**	**99,3–99,9**

[a] Характеристики чувствительности и специфичности относятся только к бактериальным аналитам, для которых общепринятый стандарт бактериальной культуры СМЖ использовался в качестве референсного метода. Характеристики совпадения положительных и отрицательных результатов в процентах относятся ко всем остальным аналитам, для которых в качестве сравнительных методов использовались анализы ПЦР/секвенирования.

[b] Образец ЛП был отрицательным для *E. coli* K1 при тестировании с использованием независимого анализа ПЦР (для области нуклеиновой кислоты, отличной от определяемой с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel). Менингит был клинически исключен для этого пациента.

[c] Присутствовал дополнительный младенец с плеоцитозом СМЖ (WBC 3738) и бактериемией *E. coli*. Результаты тестов культур СМЖ и набора реагентов FilmArray ME Panel были отрицательными, но не были доступны сведения о предварительном лечении антибиотиками, и у пациента был клинически диагностирован менингит.

[d] *H. influenzae* была обнаружена в одном образце ЛП с использованием независимого анализа ПЦР и также с использованием окрашивания по Граму; пациенту, у которого был собран образец, был поставлен врачебный диагноз грамотрицательного менингита.

[e] По результатам лабораторного исследования инфекция *S. agalactiae* присутствовала в ЛО образце на очень низком уровне (две колонии). При тестировании с использованием независимого анализа ПЦР ЛП образец имел отрицательный результат для *S. agalactiae*.

[f] *S. pneumoniae* была обнаружена у 5/12 образцов FP с использованием независимого анализа ПЦР; дополнительные сведения о семи неподтвержденных ЛП образцах приведены ниже в таблице 10.

[g] ЦМВ был обнаружен у 1/3 ЛП образцов с использованием независимого анализа ПЦР.

[h] EV был обнаружен у 2/2 ЛО образцов с использованием независимого анализа ПЦР; при повтором тестировании с помощью FilmArray ME результат одного образца был положительным. EV был обнаружен у 5/7 ЛП образцов с использованием независимого анализа ПЦР.

[i] При тестировании с использованием независимого анализа ПЦР для ВПГ-1 для обоих ЛП образцов был получен отрицательный результат.

[j] ВПГ-2 был обнаружен у 1/2 ЛП образцов с использованием независимого анализа ПЦР; у пациента, у которого был собран образец, врач диагностировал менингит, вызванный ВПГ.

[k] ВГЧ-6 был обнаружен у 2/3 ЛО образцов и у 1/4 ЛП образцов с использованием независимого анализа ПЦР.

[l] HPeV был обнаружен у 1/3 ЛП образцов с использованием независимого анализа ПЦР; у пациента, у которого был собран образец, врач диагностировал менингит, вызванный HPeV. Обоим пациентам, у которых были собраны два оставшихся образца, был поставлен диагноз инфекции HPeV после обнаружения HPeV в крови.

[m] VZV был обнаружен у 1/3 ЛП образцов с использованием независимого анализа ПЦР; у пациента, у которого был собран образец, врач диагностировал менингит, вызванный вирусом опоясывающего герпеса. Из двух оставшихся образцов с ЛП результатами один был собран у пациента, у которого был диагностирован синдром Ханта.

[n] *C. neoformans/gattii* были обнаружены у 2/4 ЛП образцов с использованием коммерчески доступного теста на определение антигена. Один образец ЛП был положительным при использовании стандартной культуры. Дополнительная информация о характеристиках набора реагентов FilmArray ME Panel относительно теста на определение криптококкового антигена приведена ниже.

Из 12 ложноположительных результатов *S. pneumoniae* семь не удалось подтвердить с использованием независимого анализа ПЦР. Была проведена проверка медицинских данных пациентов, у которых были собраны образцы, результаты проверки приведены в таблице 10. Ни у одного из пациентов не было признаков бактериального менингита/энцефалита. Причина получения этих ложноположительных результатов не была определена.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 10. Клинические характеристики пациентов с неподтвержденными ложноположительными результатами *S. pneumoniae*

Возраст пациентов	БКК СМЖ	Результат FilmArray	Сравнительная культура/ПЦР для исследования[a]	Диагноз, указанный в истории болезни
< 2 мес.	3	Пол.	Отр/отр	Инфекция, не ЦНС (посев мочи *S. agalactiae*)
65+	2	Пол.	Отр/отр	*Не удалось получить*
2–17	0	Пол.	Отр/отр	Инфекция, не ЦНС (фолликулит)
< 2 мес.	3	Пол.	Отр/отр	Инфекция, не ЦНС (вирус парагриппа)
18–34	1	Пол.	Отр/отр	Заболевание ЦНС, неинфекционное (эпилепсия)
35–64	1	Пол.	Отр/отр	Инфекция, не ЦНС (гепатит B), множественная миелома
18–34	1	Пол.	Отр/отр	Инфекция, не ЦНС (паралич Белла)

[a] Эта ПЦР совпадает с описанной в примечании f к таблице 9.

В качестве сравнительного метода для оценки характеристик *C. neoformans/gattii* набора реагентов FilmArray ME Panel использовалась ПЦР с двунаправленным секвенированием. Характеристики набора реагентов FilmArray Panel для обнаружения *Cryptococcus* были также вычислены в сравнении с тестированием для определения *Cryptococcus*, выполненным лабораторией на основе запросов на проведение клинического тестирования подгруппы пациентов. Для доступных данных в таблице 11 показаны характеристики набора реагентов FilmArray ME Panel по сравнению с определением криптококкового антигена (N = 196), стандартной культурой (N = 1560) и культурой грибов (N = 23). В частности, результаты семи из восьми образцов с положительным результатом CrAg противоречили результатам, полученным при помощи набора реагентов FilmArray ME Panel. Все семь образцов имели отрицательный результат для *Cryptococcus* при тестировании с использованием обоих сравнительных анализов ПЦР. Проверка медицинских карт показала, что все пациенты во время сбора образца проходили противогрибковую терапию для лечения криптококкового менингита или криптококкоза и/или ранее у них была инфекция *Cryptococcus*. Поэтому положительные результаты определения антигена для этих пациентов при отсутствии результатов ПЦР и определения микроорганизмов на основе культуры вызваны скорее устойчивостью антигенов, чем присутствием активного микроорганизма.

Таблица 11. Характеристики анализа *C. neoformans/gattii* набора реагентов FilmArray ME Panel по сравнению с другими сравнительными методами

Сравнительный метод тестирования Cryptococcus	Совпадение положительных результатов в процентах			Совпадение отрицательных результатов в процентах		
	ИП / (ИП + ЛО)	%	95%-й ДИ	ИО / (ИО + ЛП)	%	95%-й ДИ
Антиген к криптококку	1/8[a]	12,5	2,2–47,1	187/188[b]	99,5	97,0–99,5
Стандартная культура	2/3[c]	66,7	20,8–93,9	1554/1557[d]	99,8	99,4–99,9
Грибковая культура	0/0	–	–	22/23[e]	95,7	79,0–99,2

[a] Семь образцов имели положительные результаты тестирования CrAg, выполненного в исследовательском центре, но имели отрицательные результаты при использовании стандартного культурального анализа, набора реагентов FilmArray ME Panel и двух сравнительных анализов. Все семь пациентов, у которых были собраны эти образцы, ранее проходили противогрибковую терапию до LP и/или ранее были заражены *Cryptococcus*. Восемь образцов имели положительные результаты тестирования CrAg, тестирования с использованием набора реагентов FilmArray ME Panel и стандартной культуры.

[b] *Cryptococcus* был обнаружен в одном образце ЛП с использованием тестового набора CrAg в лаборатории BioFire.

[c] Один образец ЛО также имел положительный результат при использовании стандартной культуры, но отрицательный результат при использовании набора реагентов FilmArray ME Panel и двух сравнительных анализов. Лаборатория зафиксировала восстановление только одной колонии.

[d] *Cryptococcus* был обнаружен в 1/3 ЛП образцов с использованием тестовых наборов CrAg в лаборатории BioFire (тот же ЛП был описан в сноске b).

[e] Один ЛП образец имел отрицательный результат при использовании стандартного культурального анализа и тестировании CrAg, выполненном в исследовательском центре, и отрицательный результат при использовании двух сравнительных анализов, но имел положительный результат тестирования CrAg, выполненного в лаборатории BioFire (тот же ЛП был описан в сноске b).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

При использовании набора реагентов FilmArray ME Panel было зафиксировано 5 образцов с несколькими различимыми микроорганизмами (0,3 % всех образцов, 5/1560; и 3,7 % положительных образцов, 5/136). В каждом случае обнаружения нескольких аналитов было обнаружено два микроорганизма, хотя бы один из которых не был обнаружен референсным/сравнительным методом (т. е. в каждом образце содержался хотя бы один ложноположительный результат).

Таблица 12. Сочетания обнаружения нескольких микроорганизмов при помощи набора реагентов FilmArray ME Panel

Сочетание нескольких микроорганизмов	Количество образцов	Несоответствующие аналиты (обнаружены только при помощи набора реагентов FilmArray ME Panel)
ЦМВ + *S. pneumoniae*	1	ЦМВ
EV + HPeV	1	EV
ВПГ-1 + ВГЧ-6	1	ВПГ-1
ВПГ-2 + *S. agalactiae*	1	*S. agalactiae*
S. pneumoniae + VZV	1	*S. pneumoniae*, VZV

Общий коэффициент успешного выполнения первоначального тестирования этих образцов с использованием набора реагентов FilmArray ME Panel составил 98,9 % (1560/1577); 17 тестов были неудачными (11 из-за незавершенных тестов и шесть из-за ошибок контролей). Утечки из кассеты с реагентами не наблюдались.

Тестирование предварительно выбранных заархивированных образцов

В проспективном клиническом исследовании несколько аналитов или не встретились, или имели низкую распространенность. В дополнение к результатам проспективного клинического исследования была выполнена оценка 235 предварительно выбранных заархивированных образцов (25 из которых были отрицательными). Это были заархивированные клинические образцы, выбранные из-за того, что ранее имели положительные результаты тестирования для одного из следующих аналитов: *Cryptococcus*, ЦМВ, *E. coli*, *H. influenzae*, ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-6, HPeV, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* и VZV; или имели отрицательные результаты предыдущих лабораторных тестов. До тестирования с использованием набора реагентов FilmArray ME Panel присутствие (или отсутствие) ожидаемых аналитов было проверено в каждом образце с использованием подтверждающего молекулярного теста (например, ПЦР с двунаправленным секвенированием). Из 210 положительных результатов предыдущий результат был подтвержден с помощью сравнительного метода у 150 образцов (150/210; 71,4 %); в вычислении PPA использовались только подтвержденные аналиты, но для анализа NPA использовались все образцы, как показано в таблице 15.

Образцы были выделены в «тестовые панели» и рандомизированы, чтобы пользователям, выполняющим тестирование при помощи набора реагентов FilmArray ME Panel, не был известен предполагаемый результат тестирования. Отчет по доступной демографический информации протестированных образцов приведен в таблице 13, а результаты тестирования с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel приведены в таблице 14.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 13. Отчет по демографической информации

Предварительно выбранные заархивированные образцы	
Общее количество образцов	235
Пол	**Количество образцов (%)**
Мужчины	70 (30 %)
Женщины	90 (38 %)
Неизвестно	75 (32 %)
Возрастная группа	**Количество образцов (%)**
< 2 мес.	5 (2 %)
2–23 мес.	19 (8 %)
2–17 лет	19 (8 %)
18–34 лет	33 (14 %)
35–64 лет	65 (28 %)
Более 65 лет	26 (11 %)
Неизвестно	68 (29 %)

Таблица 14. Отчет по характеристикам анализа заархивированных образцов набора реагентов FilmArray ME Panel

Аналит	Совпадение положительных результатов в процентах			Совпадение отрицательных результатов в процентах		
	ИП / (ИП + ЛО)	%	95%-й ДИ	ИО / (ИО + ЛП)	%	95%-й ДИ
Бактерии						
E. coli K1	2/2	100	34,2–100	35/35	100	90,1–100
H. influenzae	3/3	100	43,9–100	39/39	100	91–100
L. monocytogenes	1/1	100	–	41/41	100	91,4–100
N. meningitidis	7/7	100	64,6–100	34/34	100	89,8–100
S. agalactiae	2/2	100	34,2–100	40/40	100	91,2–100
S. pneumoniae	17/17	100	81,6–100	21/21	100	84,5–100
Вирусы						
ЦМВ	7/8	87,5	52,9–97,8	181/181	100	97,9–100
ВПГ-1	16/16	100	80,6–100	156/157	99,4	96,5–99,9
ВПГ-2	33/34	97,1	85,1–99,5	136/136	100	97,3–100
ВГЧ-6	12/16[a]	75,0	50,5–89,8	168/168	100	97,8–100
HPeV	2/3	66,7	20,8–93,9	187/187	100	98,0–100
VZV	22/22	100	85,1–100	162/164	98,8	95,7–99,7
Дрожжи						
C. neoformans/gattii	19/19[b]	100	83,2–100	171/171	100	97,8–100

[a]Два образца были секвенированы и были определены как ВГЧ-6А, 14 образцов были определены как ВГЧ-6В. Из четырех ЛО образцов набора реагентов FilmArray ME Panel один был секвенирован и определен как ВГЧ-6А, оставшиеся три образца были определены как ВГЧ-6В. Итоговое значение PPA составило 50 % (1/2); 95 % ДИ 9,5–90,5 % и 79 % (11/14); 95 % ДИ 52,4–92,4 % для ВГЧ-6А и ВГЧ-6В соответственно.
[b]Один образец был секвенирован и был определен как *C. gattii*, 18 образцов были определены как *C. neoformans*.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Тестирование искусственных образцов

Несколько аналитов, таких как *Haemophilus influenzae*, не были обнаружены в достаточном для демонстрации характеристик системы числе образцов, как при проспективном тестировании, так и при тестировании заархивированных образцов. Была выполнена оценка искусственных образцов для дополнения данных проспективных и заархивированных образцов. Были подготовлены искусственные образцы с использованием сохранившихся образцов, для которых ранее были получены отрицательные результаты для всех аналитов набора реагентов FilmArray ME Panel с использованием набора реагентов FilmArray ME Panel и сравнительных методов. Не менее чем в 25 образцах был добавлен каждый аналит в количестве 2 × LoD, в оставшиеся образцы были добавлены четыре дополнительных концентрации аналита, охватывающие клинически значимый диапазон. Это было выполнено как минимум для пяти различных штаммов для микроорганизма, подлежащих подсчету. Образцы были подготовлены и рандомизированы с отрицательными образцами (без добавления), чтобы статус аналита каждого искусственного образца не был известен пользователям, выполняющим анализ. Искусственные образцы были заморожены, а затем распределены по центрам проспективного клинического исследования для тестирования. Результаты тестирования набора реагентов FilmArray ME Panel представлены в таблице 15.

Таблица 15. Характеристики набора реагентов FilmArray ME Panel с использованием искусственных образцов

Аналит	PPA			NPA		
	ИП / (ИП + ЛО)	%	95%-й ДИ	ИО / (ИО + ЛП)	%	95%-й ДИ
E. coli K1	47/49[a]	95,9	86,3–98,9	245/245	100	98,5–100
H. influenzae	50/50	100	92,9–100	243/244	99,5	97,7–99,9
L. monocytogenes	50/50	100	92,9–100	244/244	100	98,5–100
N. meningitidis	75/75	100	95,1–100	219/219	100	98,3–100
S. agalactiae	48/50[b]	96,0	86,5–98,9	244/244	100	98,5–100
ЦМВ	47/49[c]	95,9	86,3–98,9	245/245	100	98,5–100
ВГЧ-6	50/50	100	92,9–100	243/244	99,5	97,7–99,9
HPeV	50/50	100	92,9–100	244/244	100	98,5–100

[a] Наблюдался один ложноотрицательный результат *E coli* K1 при 2 × LoD и один ложноотрицательный результат *E coli* K1 при 0,2 × LoD.
[b] Оба ложноотрицательных результата *S. agalactiae* наблюдались при 0,2 × LoD.
[c] Оба ложноотрицательных результата ЦМВ наблюдались при 0,2 × LoD.

Предел обнаружения

Предел обнаружения (LoD) для аналитов набора реагентов FilmArray ME Panel был оценен с помощью тестирования разведений искусственных образцов, содержащих известные концентрации от одного до пяти микроорганизмов (бактерии, вирусы и дрожжи). LoD был подтвержден путем тестирования 20 повторностей искусственного образца, содержащих аналиты в оцененной концентрации LoD. LoD был подтвержден при обнаружении микроорганизма как минимум в 19 из 20 протестированных повторностей (19/20 = 95 %).

Подтвержденные значения LoD для каждого набора реагентов FilmArray ME Panel указаны в таблице 16. Определение минимум в 95 % повторностей при этой концентрации LoD было продемонстрировано для каждого аналита в системах FilmArray 2.0. Для бактерий и дрожжей LoD указан в КОЕ/мл или клеток/мл, а для большинства вирусов LoD указан в инфекционных единицах (средняя инфицирующая доза культуры ткани, TCID50/мл). Для некоторых вирусов и бактерий LoD (также) указан в копиях нуклеиновой кислоты/мл, определенных путем молекулярного количественного анализа с использованием количественного анализа ПЦР в реальном времени.

ПРИМЕЧАНИЕ. КОЕ/мл — это мера жизнеспособных бактерий, она может занижать объем генетического материала, содержащийся в образце, в особенности для прихотливых бактерий (например, *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*). Аналогично, на молекулярное количественное вычисление влияет эффективность анализа и характеризация стандартного набора, используемого для определения копий/мл.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 16. Предел обнаружения (LoD) для аналитов набора реагентов FilmArray ME Panel

Результаты тестирования с помощью ME Panel	Протестированный вид/изолят	Концентрация LoD	Обнаружение при концентрации LoD[a]
БАКТЕРИИ			
E. coli K1	*E. coli* K1, штамм C5 [Bort]; тип O18ac:K1:H7 ATCC 700973	1 × 10^3 КОЕ/мл	20/20 100 %
H. influenzae	*H. influenzae*, штамм AMC 36-A-1 [572] тип b, биотип I ATCC 10211	1 × 10^3 КОЕ/мл	20/20 100 %
L. monocytogenes	*L. monocytogenes*, штамм 1071/53,тип 4b ATCC 13932	1 × 10^3 КОЕ/мл	20/20 100 %
N. meningitidis	*N. meningitidis*, штамм M-1574 [199/W135] ATCC 43744	100 КОЕ/мл (~1,80 × 10^3 копий/мл)	19/20 95 %
S. agalactiae	*S. agalactiae*, типовой штамм, G19, группа B ATCC 13813	1 × 10^3 КОЕ/мл	20/20 100 %
S. pneumoniae	*S. pneumoniae*, штамм SV 1, серотип 1 ATCC 33400	100 клеток/мл (~1,50 × 10^3 копий/мл)	19/20 95 %
ВИРУСЫ			
ЦМВ[b]	ЦМВ, штамм AD-169 Zeptometrix 0810003CF	100 $TCID_{50}$/мл (4,30 × 10^3 копий/мл)	20/20 100 %
EV (виды A–D)	Вирус Коксаки A6, виды A, штамм Gdula ATCC VR-1801	50 $TCID_{50}$/мл	20/20 100 %
	Вирус Коксаки A9, виды B Zeptometrix 0810017CF	5 $TCID_{50}$/мл	20/20 100 %
	Вирус Коксаки A17, виды C, штамм G-12 ATCC VR-1023	5 $TCID_{50}$/мл	20/20 100 %
	EV 70, виды D, штамм J670/71 ATCC VR-836	50 $TCID_{50}$/мл	20/20 100 %
ВПГ-1	ВПГ-1, штамм MacIntyre Zeptometrix 0810005CF	250 $TCID_{50}$/мл (1,51 × 10^3 копий/мл)	20/20 100 %
ВПГ-2	ВПГ-2, штамм MS Zeptometrix 0810006CF	50 $TCID_{50}$/мл (1,29 × 10^3 копий/мл)	20/20 100 %
ВГЧ-6	ВГЧ-6A, штамм U1102 NCPV 0003121v	1 × 10^4 копий/мл	19/20 95 %
	ВГЧ-6B, штамм HST NCPV 0006111v	1 × 10^4 копий/мл	19/20 95 %
HPeV	HPeV, тип 3 Zeptometrix 0810147CF	500 $TCID_{50}$/мл	19/20 95 %
VZV	VZV, штамм Ellen Zeptometrix 0810171CF	0,10 $TCID_{50}$/мл (1,66 × 10^3 копий/мл)	20/20 100 %
ДРОЖЖИ			
C. neoformans/gattii	*C. neoformans* вар. *grubii*, типовой штамм, H99 [H99JP, NYSD 1649] ATCC 208821	100 КОЕ/мл	20/20 100 %
	C. gattii, штамм A6MR38, AFLP6C, VGIIc ATCC MYA-4877	100 КОЕ/мл	20/20 100 %

[a] Данные обнаружения получены на основе подтверждающего тестирования LoD, выполненного в системе FilmArray.

[b] Серия разведений ЦМВ Серия разведений международного стандарта ЦМВ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (NIBSC 09/162) была также протестирована в системах FilmArray 2.0. ЦМВ был обнаружен в 100 % повторностей (10/10) при концентрации 5,0 × 10^3 МЕ/мл (МЕ — международные единицы).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Аналитическая чувствительность (инклюзивность)

Аналитическая чувствительность набора реагентов FilmArray ME Panel была оценена с помощью набора из 96 изолятов, представляющих разнообразие аналитов набора реагентов FilmArray ME Panel. Изоляты были выбраны с целью представления соответствующих видов, подвидов или серотипов. Первоначально изоляты были протестированы при концентрации, близкой к пределу обнаружения (1–3 × LoD), и все 98 изолятов были обнаружены с использованием набора реагентов FilmArray ME Panel при концентрациях 10 × LoD. По возможности был выполнен анализ *in silico* данных секвенирования для прогнозирования чувствительности набора для менее распространенных штаммов или серотипов, которые не были протестированы, но которые могут обнаруживаться с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel.

Отчет по чувствительности набора реагентов FilmArray ME Panel на основе эмпирических данных с примечаниями о прогнозируемой на основе анализа *in silico* реактивности приведен в таблице 17, а все протестированные изоляты указаны в таблицах 18–20. Ограничения чувствительности набора реагентов FilmArray ME Panel не были определены.

Таблица 17. Отчет по аналитической чувствительности набора реагентов FilmArray ME Panel

Набор реагентов FilmArray ME Panel Результат теста	Число протестированных и обнаруженных изолятов	Концентрация Detected (Обнаружен)	Протестированные и обнаруженные изоляты
Бактерии			
E. coli K1	5	1000–3000 КОЕ/мл	Только штаммы *E. coli* серотипа K1
H. influenzae	9	1000–3000 КОЕ/мл	Нетипируемые и типируемые (типы a–f) штаммы *H. influenzae*
L. monocytogenes	6	1000–3000 КОЕ/мл	Типы 1/2a, 1/2b и 4b *L. monocytogenes*[a]
N. meningitidis	7	100–300 КОЕ/мл	Инкапсулированный *N. meningitidis* (серотипы W135, A, B, C, D, Y и ДНК из штаммов с вариантом гена *ctrA*)
S. agalactiae	5	1000–3000 КОЕ/мл	Несколько серотипов или изолятов *S. agalactiae* (*Streptococcus* группы B)
S. pneumoniae	6	100–300 клеток/мл	Несколько серотипов *S. pneumoniae*
Вирусы			
ЦМВ	5	100–300 $TCID_{50}$/мл ($4,3 \times 10^3$–$1,3 \times 10^4$ копий/мл)	Несколько штаммов цитомегаловируса (ЦМВ).
EV	18	5–50 $TCID_{50}$/мл	Изоляты-представители видов (A–D) и несколько серотипов энтеровируса человека, вируса Коксаки и ECHO-вируса[b]
ВПГ-1	5	250–750 $TCID_{50}$/мл ($1,5 \times 10^3$–$4,5 \times 10^3$ копий/мл)	Несколько штаммов вируса простого герпеса 1 (ВПГ-1)
ВПГ-2	5	50–150 $TCID_{50}$/мл ($1,3 \times 10^3$–$3,9 \times 10^3$ копий/мл)	Несколько штаммов вируса простого герпеса 2 (ВПГ-2)
ВГЧ-6	4	1×10^4–3×10^4 копий/мл	Варианты A и B вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6)
HPeV	6	500–5000 $TCID_{50}$/мл	Серотипы 1–6 парэховируса человека (HPeV)[c]
VZV	5	0,1–0,3 $TCID_{50}$/мл ($1,7 \times 10^3$–5×10^3 копий/мл)	Несколько штаммов вируса опоясывающего герпеса (VZV)

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Набор реагентов FilmArray ME Panel Результат теста	Число протестированных и обнаруженных изолятов	Концентрация Detected (Обнаружен)	Протестированные и обнаруженные изоляты
Дрожжи			
C. neoformans/gattii	10 (по 5 на вид)	100–300 КОЕ/мл	Несколько штаммов, серотипов и генотипов *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*

[a] На основании анализа *in silico* доступных сиквенсов было спрогнозировано, что Набор реагентов FilmArray ME Panel будет реагировать на все охарактеризованные на данный момент серотипы *L. monocytogenes.*

[b] На основании анализа *in silico* доступных сиквенсов было спрогнозировано, что Набор реагентов FilmArray ME Panel будет реагировать на все охарактеризованные на данный момент серотипы (> 100) энтеровирусов человека (включая энтеровирусы, вирусы Коксаки и ECHO-вирусы).

[c] На основе секвинирования также было спрогнозировано, что Набор реагентов FilmArray ME Panel будет реагировать на HPeV серотипов 7 и 8. Для прогнозирования реактивности с другими серотипами не было доступных данных сиквенсов.

Таблица 18. Бактериальные изоляты, которые были протестированы при концентрации, близкой к пределу обнаружения (1–3 × LoD), и обнаружены с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel

Изолят	Информация о штамме/серотипе	Изолят	Информация о штамме/серотипе
E. coli K1		**S. agalactiae**	
ATCC 700973	Серотип O18ac:K1:H7	ATCC 13813	Серотип Ia/c
BEI NR-17666	Серотип O2:K1:H4	ATCC 12403	Серотип III
BEI NR-17674	Серотип O16:K1:H-	ATCC BAA-611	Серотип V
NCTC 9007	Серотип O9:K1:H-	Клинический изолят — 2010	Неизвестный серотип
NCTC 9045	Серотип O45:K1:H10	NCTC 8017	Неизвестный серотип
H. influenzae		**N. meningitidis**	
ATCC 51907	Нетипируемый [штамм Rd [KW20]]	ATCC 43744	Серотип W135
ATCC 11116	Нетипируемый, *aegyptius*	ATCC 13077	Серотип A
ATCC 9006	Тип a [штамм AMC 36-A-3]	ATCC 13090	Серотип B
ATCC 31512	Тип b [штамм Rab]	ATCC 13102	Серотип C
ATCC 10211	Тип b [биотип 1]	ATCC 13113	Серотип D
ATCC 49699	Тип c [штамм C 9007]	ATCC 35561	Серотип Y
ATCC 9008	Тип d [штамм AMC 36-A-6]	вариант *ctrA*	штамм с вариантом гена *ctrA*[80]
ATCC 8142	Тип e [штамм AMC 36-A-7]		
ATCC 700223	Тип f [штамм GA-1264]		
L. monocytogenes		**S. pneumoniae**	
FSL-J2-020	Тип 1/2a	ATCC 33400	Серотип 1
FSL-C1-056	Тип 1/2a	ATCC BAA-334	Серотип 4
FSL-J2-064	Тип 1/2b	ATCC BAA-341	Серотип 5
Клинический изолят — 2009 CDPH	Тип 1/2b	NCTC 11900	Серотип 11A
FSL-J1-110	Тип 4b	ATCC 700672	Серотип 14
ATCC 13932	Тип 4b	ATCC 700673	Серотип 19A

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 19. Вирусные изоляты, которые были протестированы при концентрации, близкой к пределу обнаружения (1–3 × LoD) и обнаружены с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel

Изолят	Информация о штамме/серотипе	Изолят	Информация о штамме/серотипе
ЦМВ		**ВПГ-1**	
Zeptometrix 0810003CF	Штамм AD-169	Zeptometrix 0810005CF	Штамм MacIntyre
ATCC VR-977	Штамм Towne	ATCC VR-733	Штамм F
ATCC VR-1590	Штамм Merlin	ATCC VR-260	Штамм HF
ATCC VR-807	Штамм Davis	ATCC VR-1493	Штамм KOS
NCPV 0302162v	Штамм Toledo	ATCC VR-1778	также называемый ATCC-2011-1
EV		**ВПГ-2**	
ATCC VR-1801	Вирус Коксаки A6	Zeptometrix 0810006CF	Штамм MS
ATCC VR-168	Вирус Коксаки A10	ATCC VR-734	Штамм G
NCPV 0812071v	Вирус Коксаки A16	ATCC VR-1779	также называемый ATCC-2011-2
NCPV 0812215v	Энтеровирус 71	NCPV 0406272v	Штамм 131596
Zeptometrix 0810017CF	Вирус Коксаки A9	NCPV 0104152v	Штамм HG52
NCPV 0812078v	Вирус Коксаки B1	**ВГЧ-6**	
NCPV 0812142v	Вирус Коксаки B2	NCPV 0003121v	6A — штамм U1102
Zeptometrix 0810074CF	Вирус Коксаки B3	NCPV 0006111v	6B — штамм HST
Zeptometrix 0810075CF	Вирус Коксаки B4	ATCC VR-1480	6B — штамм SF
Zeptometrix 0810019CF	Вирус Коксаки B5	Zeptometrix 0810072CF	6B — штамм Z29
Zeptometrix 0810076CF	ECHO-вирус 6	**HPeV**	
Zeptometrix 0810077CF	ECHO-вирус 9	Zeptometrix 0810145CF	Серотип 1
NCPV 0901047v	ECHO-вирус 18	Zeptometrix 0810146CF	Серотип 2
ATCC VR-1023	Вирус Коксаки A17	Zeptometrix 0810147CF	Серотип 3
ATCC VR-850	Вирус Коксаки A21	Zeptometrix 0810148CF	Серотип 4
ATCC VR-583	Вирус Коксаки A24	Zeptometrix 0810149CF	Серотип 5[a]
ATCC VR-836	Энтеровирус 70	Zeptometrix 0810150CF	Серотип 6
Zeptometrix 0810237CF	Энтеровирус 68 (также называемый риновирус 87)	**VZV**	
		Zeptometrix 0810171CF	Ellen (также называемый ATCC VR-1367)
		Zeptometrix 0810172CF	Изолят A
		Zeptometrix 0810173CF	Изолят B
		Zeptometrix 0810168 CF	Штамм 275
		ATCC VR-916	Webster

[a] Обнаружено при концентрации 5000 $TCID_{50}$/мл (10 × LoD). Все остальные протестированные серотипы были обнаружены при концентрации 500–1500 $TCID_{50}$/мл (1–3 × LoD).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 20. Дрожжевые изоляты, которые были протестированы при концентрации, близкой к пределу обнаружения (1–3 × LoD) и обнаружены с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel

Изолят	Информация о штамме	Изолят	Информация о штамме
C. neoformans		**C. gattii**	
ATCC 32045	Неизвестный серотип Тип штамма, CBS 132	ATCC MYA-4560	Серотип B Штамм WM179, тип VGI
ATCC 208821	Серотип A, штамм H99 Тип штамма варианта *grubii*	ATCC MYA-4094	Серотип B Штамм R272, тип VGIIb
ATCC MYA-4564	Серотип A Штамм WM148, тип VNI	ATCC MYA-4877	Неизвестный серотип Штамм R38, тип VGIIc
ATCC MYA-4566	Серотип AD Штамм WM628, тип VNIII	ATCC MYA-4562	Серотип B Штамм WM161, тип VGIII
ATCC MYA-4567	Серотип D Штамм WM629, тип VNIV	ATCC MYA-4563	Серотип C Штамм WM779, тип VGIV

Аналитическая специфичность (перекрестная реактивность и селективность)

Потенциал неспецифической амплификации и обнаружения наборами набора реагентов FilmArray ME Panel (перекрестная реактивность) был оценен путем тестирования высоких концентраций панельных (определяются анализами набора реагентов FilmArray ME Panel) и не панельных (не предназначены для определения анализами набора реагентов FilmArray ME Panel) микроорганизмов.

Было протестировано 19 панельных (см. таблицу 16 в разделе «Предел обнаружения») и 107 непанельных микроорганизмов (см. ниже), а также был проведен дополнительный анализ *in silico* для определения возможных микроорганизмов или сиквенсов с перекрестной реактивностью. Не панельные микроорганизмы были выбраны для тестирования на основе сочетания нескольких факторов, включая (1) связь с видами, определяемыми с помощью панели ME Panel (ближайшие родственники), (2) клиническая значимость, (3) вероятность присутствия в СМЖ и (4) генетическое сходство с праймерами набора реагентов FilmArray ME Panel, как определено анализом *in silico*.

Проведенный до тестирования анализ *in silico* показал, что анализ (анализы) *Haemophilus influenzae* набора реагентов FilmArray ME Panel могут вызывать перекрестную реакцию с *Haemophilus haemolyticus*, и что анализ энтеровируса набора реагентов FilmArray ME Panel может обнаруживать множество серотипов, тесно связанных с риновирусами человека. И *H. haemolyticus*, и риновирусы обнаруживаются в верхних дыхательных путях, но редко выделяются из СМЖ.

В таблице 21 указаны не панельные бактерии, вирусы, грибы и простейшие, которые были протестированы с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel. Все микроорганизмы были протестированы с наивысшей возможной концентрацией на основе концентрации культуры (обычно ≥ $1{,}0 \times 10^6$ КОЕ/мл для бактерий, ≥ $1{,}0 \times 10^4$ единиц/мл для вирусов и ≥ $1{,}0 \times 10^5$ клеток/мл для грибов и простейших). Перекрестная реактивность с *H. haemolyticus* и риновирусами, спрогнозированная в анализе *in silico*, была подтверждена тестированием; также наблюдалась перекрестная реактивность с *Cryptococcus amylolentus*, ближайшим родственником *Cryptococcus neoformans*, который не инфицирует людей. Другая перекрестная реактивность не наблюдалась и не была спрогнозирована.

ПРИМЕЧАНИЕ. Необходимо соблюдать меры предосторожности при обработке образцов СМЖ, чтобы избежать контаминации потенциально перекрестно-реактивными комменсалами или патогенными микроорганизмами из дыхательных путей.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 21. Не включенные в панель микроорганизмы, протестированные набором реагентов FilmArray ME Panel
(перекрестно реактивные микроорганизмы выделены жирным шрифтом)

Грамположительные бактерии	Грамотрицательные бактерии	Вирусы	
Bacillus cereus	*Citrobacter freundii*	Аденовирус A12	Вирус парагриппа 2
Bacillus subtilis	*Citrobacter koseri*	Аденовирус B35	Вирус парагриппа 3
Corynebacterium striatum	*Cronobacter sakazakii*	Аденовирус C2	Вирус парагриппа 4
Corynebacterium urealyticus	*Enterobacter aerogenes*	Аденовирус D20	Парвовирус B19
Listeria ivanovii	*Enterobacter cloacae*	Аденовирус E4	Респираторно-синцитиальный вирус
Listeria innocua	*Escherichia coli* (не K1)	Аденовирус F41	Ротавирус
Mycobacterium tuberculosis	*Escherichia fergusonii*	Вирус полиомы BK	Вирус краснухи
Proprionibacterium acnes	*Escherichia hermanii*	Коронавирус 229E	Вирус энцефалита Сент-Луис
Staphylococcus aureus	*Escherichia vulneris*	Коронавирус NL63	Вирус Западного Нила
Staphylococcus capitis	*Haemophilus ducreyi*	Коронавирус OC43	**Грибы**
Staphylococcus epidermidis	**Haemophilus haemolyticus**[a]	Вирус денге (тип 2).	*Aspergillus fumigatus*
Staphylococcus haemolyticus	*Haemophilus parahaemolyticus*	Вирус Эпштейна — Барр	*Candida albicans*
Staphylococcus hominis	*Haemophilus parainfluenzae*	Вирус гепатита B (HBV)	*Candida krusei*
Staphylococcus lugdunensis	*Klebsiella pneumoniae*	Вирус гепатита C (HCV)	*Candida parapsilosis*
Staphylococcus saprophyticus	*Morganella morganii*		*Candida tropicalis*
Streptococcus anginosus	*Neisseria meningitidis* (неинкапсулированный)	Вирус герпеса человека 8-го типа	*Cryptococcus albidus*
Streptococcus bovis	*Neisseria gonorrhoeae*	Вирус иммунодефицита человека	**Cryptococcus amylolentus**[c]
Streptococcus dysgalactiae	*Neisseria lactamica*	**Риновирус человека A1**[b]	*Cryptococcus laurentii*
Streptococcus intermedius	*Neisseria mucosa*	**Риновирус человека A16**[b]	*Cryptococcus uniguttulatus*
Streptococcus mitis (*tigurinus*)	*Neisseria sicca*	**Риновирус человека B3**[b]	*Filobasidium capsuligenum*
Streptococcus mutans	*Pantoea agglomerans*	**Риновирус человека B83**[b]	
Streptococcus oralis	*Proteus mirabilis*	Грипп A H1N1	**Патогенные простейшие**
Streptococcus pseudopneumoniae	*Pseudomonas aeruginosa*	Грипп A H1N1-2009	*Naeglaria fowleri*
Streptococcus pyogenes	*Salmonella bongori*		*Toxoplasma gondii*
Streptococcus salivarius	*Salmonella enterica*	Грипп B	
Streptococcus sanguinis	*Serratia marcescens*	Вирус полиомы JC	
	Shigella boydii	Вирус калифорнийского энцефалита Ла Кросс	
	Shigella flexneri	Вирус кори	
	Shigella sonnei	Вирус эпидемического паротита	
	Treponema pallidum		

[a] Определяется набором реагентов FilmArray ME Panel как *Haemophilus influenzae*. *H. haemolyticus* — это комменсальная бактерия верхних дыхательных путей, редко выделяемая из СМЖ. Перекрестная реактивность наблюдалась только при концентрации > 1 × 10^5 КОЕ/мл.
[b] Определяется набором реагентов FilmArray ME Panel как энтеровирус. Риновирусы человека — это респираторные инфекции, редко выделяемые из СМЖ.
[c] Определяется набором реагентов FilmArray ME Panel как *Cryptococcus neoformans/gattii*. *C. amylolentus* не выделяется у человека (обычная среда — экскременты насекомых).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Воспроизводимость

Были проведены мультисистемные исследования воспроизводимости на системах FilmArray 2.0 для определения воспроизводимости набора реагентов FilmArray ME Panel. Тестирование воспроизводимости искусственных образцов было проведено в одной лаборатории на трех системах (FilmArray 2.0). Исследование включало диапазон возможных вариаций, обусловленных системой, днем проведения анализа, оператором (как минимум два для системы), партией кассеты с реагентами (как минимум три) и прибором (как минимум шесть для системы). Образцы содержали различные сочетания девяти различных аналитов набора реагентов FilmArray ME Panel, каждое сочетание в трех различных концентрациях (отрицательная, низкая положительная и умеренно положительная). Замороженные образцы были протестированы в пять различных дней для 90 точек данных на один образец в системе FilmArray 2.0.

Отчет по результатам (совпадение результатов (%) с ожидаемыми) для каждого аналита (по системе) приведен в таблице 22. Воспроизводимость Tm для каждого положительного анализа (в лаборатории или системе) приведена в таблице 23.

Набор реагентов FilmArray ME Panel продемонстрировал высокую воспроизводимость в системах FilmArray 2.0 для всех аналитов со стандартным отклонением Tm для каждого набора ±0,5 °C или менее.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Таблица 22. Воспроизводимость результатов тестирования набора реагентов FilmArray ME Panel в системах FilmArray 2.0

Результат теста/Исследуемый микроорганизм	Протестированная концентрация	Ожидаемый результат	Совпадение с ожидаемым результатом			
			Анализатор FilmArray 2.0			
			Система A	Система B	Система C	Все системы (95% Доверительный интервал)
БАКТЕРИИ						
E. coli K1 (ATCC 700973)	**Умеренно положительная 3 x LoD** 3,0E+03 КОЕ/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90 100%** (96,0%-100%)
	Низкая положительная 1 x LoD 1,0E+03 КОЕ/мл	**Обнаружено**	**29/30** 96,7%	**29/30** 96,7%	**29/30** 96,7%	**87/90 96,7%** (90,6%-99,3%)
	Отрицательная (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**180/180 100%** (98,0%-100%)
H. influenzae (ATCC 10211)	**Умеренно положительная 3 x LoD** 3,0E+03 КОЕ/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90 100%** (96,0%-100%)
	Низкая положительная 1 x LoD 1,0E+03 КОЕ/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90 100%** (96,0%-100%)
	Отрицательная (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**180/180 100%** (98,0%-100%)
L. monocytogenes (ATCC 13932)	**Умеренно положительная 3 x LoD** 3,0E+03 КОЕ/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90 100%** (96,0%-100%)
	Низкая положительная 1 x LoD 1,0E+03 КОЕ/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90 100%** (96,0%-100%)
	Отрицательная (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**180/180 100%** (98,0%-100%)
N. meningitidis	**Отрицательная** (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**120/120** 100%	**120/120** 100%	**120/120** 100%	**360/360 100%** **(99,0%-100%)**
S. agalactiae (ATCC 13813)	**Умеренно положительная**	**Обнаружено**	**29/30** 96,7%	**30/30** 100%	**29/30** 96,7%	**88/90 97,8%**

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Результат теста/Исследуемый микроорганизм	Протестированная концентрация	Ожидаемый результат	Совпадение с ожидаемым результатом			
			Анализатор FilmArray 2.0			
			Система A	Система B	Система C	Все системы (95% Доверительный интервал)
	3 x LoD 3,0E+03 КОЕ/мл					(92,2%-99,7%)
	Низкая положительная 1 x LoD 1,0E+03 КОЕ/мл	**Обнаружено**	**29/30** 96,7%	**29/30** 96,7%	**30/30** 100%	**88/90 97,8%** (92,2%-99,7%)
	Отрицательная (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**180/180 100%** (98,0%-100%)
S. pneumoniae	**Отрицательная** (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**120/120** 100%	**120/120** 100%	**120/120** 100%	**360/360 100% (99,0%-100%)**
ВИРУСЫ						
ЦМВ	**Отрицательная** (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**120/120** 100%	**120/120** 100%	**120/120** 100%	**360/360 100% (99,0%-100%)**
EV **Вирус Коксаки A9** (Zeptometrix 0810017CF)	**Умеренно положительная 3 x LoD** 15 $TCID_{50}$/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90 100%** (96,0%-100%)
	Низкая положительная 1 x LoD 5 $TCID_{50}$/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90 100%** (96,0%-100%)
	Отрицательная (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**180/180 100%** (98,0%-100%)
ВПГ-1	**Отрицательная** (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**120/120** 100%	**120/120** 100%	**120/120**100%	**360/360 100% (99,0%-100%)**
ВПГ-2 (Zeptometrix 0810006CF)	**Умеренно положительная 3 x LoD** 150 $TCID_{50}$/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90 100%** (96,0%-100%)
	Низкая положительная 1 x LoD 50 $TCID_{50}$/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**29/30** 96,7%	**89/90 98,9%** (94,0%-100%)
	Отрицательная	**Не обнаружено**	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**180/180**

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Результат теста/Исследуемый микроорганизм	Протестированная концентрация	Ожидаемый результат	Совпадение с ожидаемым результатом			
			Анализатор FilmArray 2.0			
			Система A	Система B	Система C	Все системы (95% Доверительный интервал)
	(Нет аналита)					**100%** (98,0%-100%)
ВГЧ-6	**Отрицательная** (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**120/120** 100%	**120/120** 100%	**120/120** 100%	**360/360** **100%** (99,0%-100%)
HPeV (Zeptometrix 0810147CF)	**Умеренно положительная** **3 x LoD** 1,5E+03 $TCID_{50}$/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90** **100%** (96,0%-100%)
	Низкая положительная **1 x LoD** 500 $TCID_{50}$/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90** **100%** (96,0%-100%)
	Отрицательная (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**180/180** **100%** (98,0%-100%)
VZV (Zeptometrix 0810171CF)	**Умеренно положительная** **3 x LoD** 0,3 $TCID_{50}$/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**29/30** 96,7%	**89/90** **98,9%** (94,0%-100%)
	Низкая положительная **1 x LoD** 0,1 $TCID_{50}$/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90** **100%** (96,0%-100%)
	Отрицательная (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**180/180** **100%** (98,0%-100%)
ДРОЖЖЕВЫЕ ГРИБЫ						
C. neoformans/ gattii ***C. gattii*** (ATCC MYA-4877)	**Умеренно положительная** **30×[b] или 3× LoD** 3,0E+03 –300 КОЕ/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**90/90** **100%** (96,0%-100%)
	Низкая положительная **10×[b] или 1x LoD** 1,0E+03 –100 КОЕ/мл	**Обнаружено**	**30/30** 100%	**30/30** 100%	**28/30** 93,3%	**88/90** **97,8%** (92,2%-99,7%)
	Отрицательная (Нет аналита)	**Не обнаружено**	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**60/60** 100%	**180/180** **100%** (98,0%-100%)

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

блица 23. Воспроизводимость Tm (°C) для выбранных анализов кассеты с реагентами FilmArray ME Panel в системах FilmArray 2.0

Результаты тестирования (протестированный микроорганизм/ изолят)	Анализ	Протестированная концентрация (× LoD)	Средняя Tm (°C) (±CO) FilmArray 2.0			
			Система A	Система B	Система C	Все системы
RNA Process Control (Контроль качества РНК)	*РНК дрожжей*		81,7 ±0,3	81,9 ±0,3	81,7 ±0,3	81,8 ±0,3
PCR2 Control (Контроль качества ПЦР2)	PCR2		75,5 ±0,3	75,7 ±0,3	75,5 ±0,3	75,6 ±0,3
БАКТЕРИИ						
E. coli K1 (ATCC 700973)	Ecoli 3	3 × LoD	82,1 ±0,3	82,3 ±0,3	82,1 ±0,3	82,2 ±0,3
		1 × LoD	82,2 ±0,3	82,4 ±0,3	82,3 ±0,3	82,3 ±0,3
H. influenzae (ATCC 10211)	Hinfluenzae 1	3 × LoD	77,9 ±0,3	77,9 ±0,3	77,7 ±0,2	77,8 ±0,3
		1 × LoD	78,0 ±0,3	78,0 ±0,3	77,9 ±0,3	78,0 ±0,3
	Hinfluenzae 2	3 × LoD	81,0 ±0,2	81,1 ±0,2	81,0 ±0,2	81,0 ±0,2
		1 × LoD	81,2 ±0,2	81,3 ±0,2	81,2 ±0,3	81,2 ±0,2
L. monocytogenes (ATCC 13932)	Lmonocytogenes	3 × LoD	80,0 ±0,4	80,1 ±0,3	80,0 ±0,3	80,0 ±0,3
		1 × LoD	80,0 ±0,4	80,1 ±0,3	79,9 ±0,2	80,0 ±0,3
S. agalactiae (ATCC 13813)	Sagalactiae	3 × LoD	81,1 ±0,3	81,3 ±0,3	81,2 ±0,2	81,2 ±0,3
		1 × LoD	81,2 ±0,3	81,4 ±0,2	81,2 ±0,2	81,3 ±0,3
ВИРУСЫ						
EV (вирус Коксаки A9) (Zeptometrix 0810017CF)	EV2	3 × LoD	89,1 ±0,3	89,3 ±0,3	89,2 ±0,3	89,2 ±0,3
		1 × LoD	89,1 ±0,3	89,3 ±0,3	89,2 ±0,2	89,2 ±0,3
ВПГ-2 (Zeptometrix 0810006CF)	HSV2 1	3 × LoD	74,6 ±0,3	74,8 ±0,3	74,6 ±0,3	74,7 ±0,3
		1 × LoD	74,9 ±0,3	75,1 ±0,3	74,9 ±0,3	75,0 ±0,3
		3 × LoD	88,1 ±0,3	88,3 ±0,3	88,2 ±0,2	88,2 ±0,3

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Результаты тестирования *протестированный микроорганизм/ изолят)*	Анализ	Протестиро-ванная концентрация (× LoD)	Средняя Tm (°C) (±CO) FilmArray 2.0			
			Система A	Система B	Система C	Все системы
	HSV2 2	1 × LoD	88,2 ±0,3	88,5 ±0,3	88,3 ±0,2	88,3 ±0,3
IPeV Zeptometrix 810147CF)	HPeV	3 × LoD	82,2 ±0,3	82,3 ±0,3	82,1 ±0,2	82,2 ±0,3
		1 × LoD	82,3 ±0,3	82,3 ±0,2	82,2 ±0,3	82,3 ±0,3
VZV Zeptometrix 810171CF)	VZV 1	3 × LoD	88,5 ±0,4	88,5 ±0,2	88,4 ±0,2	88,5 ±0,3
		1 × LoD	88,5 ±0,3	88,5 ±0,3	88,3 ±0,2	88,4 ±0,3
	VZV 2	3 × LoD	81,5 ±0,3	81,5 ±0,2	81,4 ±0,2	81,5 ±0,2
		1 × LoD	81,5 ±0,3	81,5 ±0,2	81,4 ±0,2	81,5 ±0,2
ДРОЖЖИ						
C. neoformans/ gattii (C. gattii) ATCC MYA-4877)	Cryptococcus	3 × LoD	81,2 ±0,3	81,4 ±0,3	81,3 ±0,3	81,3 ±0,3
		1 × LoD	81,3 ±0,3	81,5 ±0,4	81,3 ±0,2	81,4 ±0,3

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Влияние на результаты анализа

Было оценено воздействие веществ, которые способны повлиять на результат анализа и могут присутствовать в образцах СМЖ или могут быть внесены в ходе сбора и тестирования, на характеристики набора реагентов FilmArray ME Panel. Каждое вещество было добавлено в искусственные образцы, содержащие микроорганизмы, представляющие определяемые с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel, в концентрациях приблизительно 3 × LoD. Концентрация веществ, добавленных к образцам, равнялась или превышала самый высокий уровень, ожидаемый в образцах СМЖ (на основе референтных концентраций для нормальной СМЖ или СМЖ пациента с менингитом/энцефалитом, как указано в таблице 24).

Большинство оцениваемых веществ не повлияло на анализы набора реагентов FilmArray ME Panel или результаты тестирования микроорганизмов. Были получены действительные результаты, и каждый микроорганизм был обнаружен в образцах, содержащих соответствующие и/или повышенные уровни эндогенных веществ, таких как лактат, глюкоза, белки (≤ 15 мг/мл), лейкоциты (БКК), геномная ДНК человека и кровь, в образцах, добавленных к транспортной среде, и в образцах, содержащих этанол (см. таблицу 24). Влияние или повреждение образца наблюдалось при высоких уровнях белка (альбумин > 15 мг/мл) или с отбеливателем с концентрацией > 0,1 % (объем/объем).

Таблица 24. Воздействие веществ, способных повлиять на результат, на Набор реагентов FilmArray ME Panel

Эндогенные вещества	Референтная концентрация в СМЖ		Концентрация тестирования	Влияние на результаты анализа интерференции
	Нормальная	Менингит/энцефалит		
Глюкоза	40–70 мг/дл[81] (0,4–0,7 мг/мл)	≤ 70 мг/дл (≤ 0,7 мг/мл)[82]	990 мг/дл (9,9 мг/мл)	Не оказывает влияние
Лактат	10–20 мг/дл[81] (0,1–0,2 мг/мл)	> 30 мг/дл (> 0,3 мг/мл)[83]	220 мг/дл (2,2 мг/мл)	Не оказывает влияние
Белок [альбумин][a]	45 мг/дл Общее содержание белка (0,45 мг/мл)[82]	50–500 мг/дл Общее содержание белка (0,5–5,0 мг/мл)[82]	5000 мг/дл (50 мг/мл)	Влияние[b]
			4000 мг/дл (40 мг/мл)	Влияние[b]
			1500 мг/дл (15 мг/мл)	Не оказывает влияние
			500 мг/дл (5 мг/мл)	Не оказывает влияние
			100 мг/дл (1 мг/мл)	Не оказывает влияние
Иммуноглобулин (IgG)	0–8,0 мг/дл (0,0–0,08 мг/мл)[84]	> 8,0 мг/дл (> 0,08 мг/мл)	1000 мг/дл (10 мг/мл)	Не оказывает влияние
Лейкоциты (БКК)	0–20 клеток/мкл[85]	5–5 000 клеток/мкл[81]	10 000 клеток/мкл	Не оказывает влияние
Геномная ДНК человека[c]	≤ 0,068 нг/мкл	≤ 17 нг/мкл	20 нг/мкл	Не оказывает влияние
Цельная кровь человека[c]	Нет[d]		10 % (объем/объем)	Не оказывает влияние
Гемоглобин	Нет[d]		200 мг/дл (2 мг/мл)	Не оказывает влияние
Транспортная среда	**Протестированная концентрация**			**Результат**
Среда транспорт-изолят (T-I)	50 % (объем/объем)			Не оказывает влияние
Транспортная среда вируса (VTM)	50 % (объем/объем)			Не оказывает влияние
Дезинфицирующие вещества	**Протестированная концентрация**			**Результат**
Этанол	7 % (объем/объем)			Не оказывает влияние

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Отбеливатель	1 % (объем/объем) [570 ч/млн хлора в образце]	Оказывает влияние[e]
	0,1 % (объем/объем) [57 ч/млн хлора]	Не оказывает влияние
	0,01 % (объем/объем) [5,7 ч/млн хлора]	Не оказывает влияние

[a] Нормальный уровень альбумина в СМЖ — от 0,0 до 0,27 мг/мл[83] или приблизительно половина общего содержания белка.

[b] Влияние (результат Not Detected (Не обнаружен) для одного или нескольких аналитов в образце) наблюдалось только при концентрациях, значительно превышающих самые высокие ожидаемые уровни белка в образце СМЖ.

[c] Также был обнаружен ВГЧ-6. Обнаружение этого вируса предполагалось или было подтверждено как последствие вирусной интеграции[86], а не неспецифической перекрестной реактивности или влияния самого вещества.

[d] Кровь (и гемоглобин) могут присутствовать в образцах СМЖ из-за внесения примеси крови (при люмбальной пункции) или субарахноидального кровоизлияния.

[e] Микроорганизмы не были обнаружены несмотря на нормальную работу контролей кассеты с реагентами. Дальнейшие исследования показали, что микроорганизмы не были обнаружены из-за связанного с отбеливателем повреждения (окисление или иное повреждение) нуклеиновых кислот в образце до тестирования.

ПРИМЕЧАНИЕ. Из-за возможности влияния белка и повреждения образца из-за отбеливателя необходимо проявлять осторожность при интерпретации отрицательных результатов тестирования образцов СМЖ с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel, так как они могут содержать необычно высокий уровень белка (> 15 мг/мл) или могли подвергаться воздействию отбеливателя перед тестированием.

ПРИМЕЧАНИЕ. Хотя не было обнаружено влияние транспортной среды на результаты тестирования набора реагентов FilmArray ME Panel, Набор реагентов не был валидирован на использования с образцами СМЖ в транспортной среде.

Было также оценено воздействие потенциально конкурирующих или влияющих вирусов и других микроорганизмов на характеристики набора реагентов FilmArray ME Panel (таблица 25). Искусственные образцы, содержащие микроорганизмы, определяемые с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel в концентрации около 3 × LoD, были контаминированы высокими концентрациями других вирусов, бактерий или грибов, обнаруживаемых панелью ME Panel (конкурентное ингибирование) или не обнаруживаемых с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel (влияние вирусов или микробов). Были получены действительные результаты, и каждый микроорганизм, определяемый с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel в концентрации 3 × LoD, был обнаружен в образцах, содержащих высокий уровень дополнительных панельных или не панельных микроорганизмов.

Таблица 25. Воздействие потенциально конкурирующих или влияющих вирусов и других микроорганизмов на характеристики набора реагентов FilmArray ME Panel

Конкурентное ингибирование	Протестированная концентрация	Results (Результаты)
Escherichia coli (K1)	$1{,}02 \times 10^8$ КОЕ/мл	Нет ингибирования/влияния
Вирус Коксаки A9 (энтеровирус)	$2{,}19 \times 10^5$ $TCID_{50}$/мл	Нет ингибирования/влияния
Вирус простого герпеса 1-го типа	$1{,}95 \times 10^6$ $TCID_{50}$/мл	Нет ингибирования/влияния
Cryptococcus neoformans	$8{,}10 \times 10^5$ КОЕ/мл	Нет ингибирования/влияния
Влияние вирусов или микробов	**Протестированная концентрация**	**Results (Результаты)**
Вирус Эпштейна — Барр	$1{,}64 \times 10^9$ $TCID_{50}$/мл	Не оказывает влияние
Грипп A H1N1-2009	$2{,}45 \times 10^4$ $TCID_{50}$/мл	Не оказывает влияние
Proprionibacterium acnes	$1{,}12 \times 10^7$ клеток/мл	Не оказывает влияние
Staphylococcus epidermidis	$1{,}95 \times 10^7$ КОЕ/мл	Не оказывает влияние
Escherichia coli (не K1)	$1{,}38 \times 10^8$ КОЕ/мл	Не оказывает влияние
Staphylococcus aureus	$8{,}55 \times 10^6$ КОЕ/мл	Не оказывает влияние
Candida albicans	$1{,}01 \times 10^6$ КОЕ/мл	Не оказывает влияние

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ССЫЛКИ

1. Thigpen, M. C. *et al.* Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N. Engl. J. Med.* **364,** 2016–2025 (2011).
2. Versalovic, J. & American Society for Microbiology. *Manual of clinical microbiology*. (ASM Press, 2011).
3. Kim, B. Y., Kang, J. & Kim, K. S. Invasion processes of pathogenic Escherichia coli. *Int. J. Med. Microbiol.* **295,** 463–470 (2005).
4. Gaschignard, J. *et al.* Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30,** 212–217 (2011).
5. Lu, C. H., Chang, W. N., Chuang, Y. C. & Chang, H. W. The prognostic factors of adult gram-negative bacillary meningitis. *J. Hosp. Infect.* **40,** 27–34 (1998).
6. Gower, D. J., Barrows, A. A., 3rd, Kelly, D. L., Jr & Pegram, S., Jr. Gram-negative bacillary meningitis in the adult: review of 39 cases. *South. Med. J.* **79,** 1499–1502 (1986).
7. Agrawal, A. & Murphy, T. F. Haemophilus influenzae infections in the H. influenzae type b conjugate vaccine era. *J. Clin. Microbiol.* **49,** 3728–3732 (2011).
8. Ladhani, S. *et al.* Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 1996-2006. *Emerging Infect. Dis.* **16,** 455–463 (2010).
9. Brouwer, M. C., van de Beek, D., Heckenberg, S. G. B., Spanjaard, L. & de Gans, J. Community-acquired Haemophilus influenzae meningitis in adults. *Clin. Microbiol. Infect.* **13,** 439–442 (2007).
10. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. (Elsevier).
11. Wing, E. J. & Gregory, S. H. Listeria monocytogenes: clinical and experimental update. *J. Infect. Dis.* **185 Suppl 1,** S18–24 (2002).
12. Disson, O. & Lecuit, M. Targeting of the central nervous system by Listeria monocytogenes. *Virulence* **3,** 213–221 (2012).
13. Vázquez-Boland, J. A. *et al.* Listeria pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin. Microbiol. Rev.* **14,** 584–640 (2001).
14. World Health Organization. Meningococcal meningitis fact sheet, February, 2015. *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/*
15. Munro, R. Meningococcal disease: treatable but still terrifying. *Intern Med J* **32,** 165–169 (2002).
16. Pollard, A. J., Nadel, S., Ninis, N., Faust, S. N. & Levin, M. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. *Arch. Dis. Child.* **92,** 283–286 (2007).
17. Cohn, A. C. *et al.* Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* **62,** 1–28 (2013).
18. McIntyre, P. B., O'Brien, K. L., Greenwood, B. & van de Beek, D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* **380,** 1703–1711 (2012).
19. Andersen, J., Christensen, R. & Hertel, J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to Streptococcus agalactiae in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr.* **93,** 1334–1339 (2004).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

20. Verani, J. R., McGee, L., Schrag, S. J. & Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* **59,** 1–36 (2010).

21. Schrag, S. J. *et al.* Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N. Engl. J. Med.* **342,** 15–20 (2000).

22. Rodriguez-Granger, J. *et al.* Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31,** 2097–2104 (2012).

23. Heath, P. T. *et al.* Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* **363,** 292–294 (2004).

24. Dunne, D. W. & Quagliarello, V. Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine (Baltimore)* **72,** 1–10 (1993).

25. Domingo, P. *et al.* Group B streptococcal meningitis in adults: report of twelve cases and review. *Clin. Infect. Dis.* **25,** 1180–1187 (1997).

26. Brouwer, M. C., Tunkel, A. R. & van de Beek, D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* **23,** 467–492 (2010).

27. Scarborough, M. *et al.* Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N. Engl. J. Med.* **357,** 2441–2450 (2007).

28. Baraff, L. J., Lee, S. I. & Schriger, D. L. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **12,** 389–394 (1993).

29. Østergaard, C., Konradsen, H. B. & Samuelsson, S. Clinical presentation and prognostic factors of Streptococcus pneumoniae meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect. Dis.* **5,** 93 (2005).

30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **62,** 521–524 (2013).

31. Musher, D. M. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? *Infect. Dis. Clin. North Am.* **27,** 229–241 (2013).

32. Kothari, A., Ramachandran, V. G., Gupta, P., Singh, B. & Talwar, V. Seroprevalence of cytomegalovirus among voluntary blood donors in Delhi, India. *J Health Popul Nutr* **20,** 348–351 (2002).

33. Staras, S. A. S. *et al.* Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin. Infect. Dis.* **43,** 1143–1151 (2006).

34. Rafailidis, P. I., Mourtzoukou, E. G., Varbobitis, I. C. & Falagas, M. E. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol. J.* **5,** 47 (2008).

35. Drew, W. L. Cytomegalovirus Disease in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Curr Infect Dis Rep* **5,** 257–265 (2003).

36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance --- United States, 2006-2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59,** 1577–1580 (2010).

37. Specter, S. *Clinical virology manual.* (ASM Press, 2009).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

38. Cabrerizo, M. *et al.* Molecular characterization of enteroviruses associated with neurological infections in Spain, 2008. *J. Med. Virol.* **85,** 1975–1977 (2013).

39. Slika, S., Abbas, F. & Mahfouz, R. Implementation of the Cepheid Xpert EV assay for rapid detection of enteroviral meningitis: experience of a tertiary care center and a technical review. *Genet Test Mol Biomarkers* **17,** 232–235 (2013).

40. Dupuis, M. *et al.* Molecular detection of viral causes of encephalitis and meningitis in New York State. *J. Med. Virol.* **83,** 2172–2181 (2011).

41. Xu, F. *et al.* Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* **296,** 964–973 (2006).

42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years--United States, 2005-2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59,** 456–459 (2010).

43. Wald, C. in *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* (eds. Arvin, A., Campadelli-Fiume, G. & Mocarski, E. al, et) (Cambridge University Press, 2007).

44. Read, S. J. & Kurtz, J. B. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J. Clin. Microbiol.* **37,** 1352–1355 (1999).

45. Salahuddin, S. Z. *et al.* Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* **234,** 596–601 (1986).

46. Braun, D. K., Dominguez, G. & Pellett, P. E. Human herpesvirus 6. *Clin. Microbiol. Rev.* **10,** 521–567 (1997).

47. Bates, M. *et al.* Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *Journal of Medical Virology* **81,** 779–789 (2009).

48. Álvarez-Lafuente, R., las Heras, V. De, Bartolomé, M., Picazo, J. J. & Arroyo, R. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Human Herpesvirus 6 Active Infection. *Archives of Neurology* **61,** 1523 (2004).

49. Luppi, M., Barozzi, P., Maiorana, A., Marasca, R. & Torelli, G. Human herpesvirus 6 infection in normal human brain tissue. *J. Infect. Dis.* **169,** 943–944 (1994).

50. Hall, C. B. *et al.* Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* **331,** 432–438 (1994).

51. Chan, P. K., Ng, H. K., Hui, M. & Cheng, A. F. Prevalence and distribution of human herpesvirus 6 variants A and B in adult human brain. *J. Med. Virol.* **64,** 42–46 (2001).

52. Ogata, M. *et al.* Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Reactivation and HHV-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter, Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases* **57,** 671–681 (2013).

53. Stanway, G., Joki-Korpela, P. & Hyypiä, T. Human parechoviruses--biology and clinical significance. *Rev. Med. Virol.* **10,** 57–69 (2000).

54. Tauriainen, S. *et al.* Human parechovirus 1 infections in young children--no association with type 1 diabetes. *J. Med. Virol.* **79,** 457–462 (2007).

55. Westerhuis, B. *et al.* Human parechovirus seroprevalence in Finland and the Netherlands. *J. Clin. Virol.* **58,** 211–215 (2013).

56. Harvala, H., Wolthers, K. C. & Simmonds, P. Parechoviruses in children: understanding a new infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **23,** 224–230 (2010).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

57. Sharp, J. *et al.* Characteristics of young infants in whom human parechovirus, enterovirus or neither were detected in cerebrospinal fluid during sepsis evaluations. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **32,** 213–216 (2013).

58. Walters, B. *et al.* Detection of human parechovirus (HPeV)-3 in spinal fluid specimens from pediatric patients in the Chicago area. *J. Clin. Virol.* **52,** 187–191 (2011).

59. Renaud, C. *et al.* Introduction of a novel parechovirus RT-PCR clinical test in a regional medical center. *J. Clin. Virol.* **51,** 50–53 (2011).

60. Verboon-Maciolek, M. A. *et al.* Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann. Neurol.* **64,** 266–273 (2008).

61. Pierik, J. G., Gumbs, P. D., Fortanier, S. A., Van Steenwijk, P. C. & Postma, M. J. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands. *BMC Infectious Diseases* **12,** 110 (2012).

62. Bonanni, P. *et al.* Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. *BMC Medicine* **7,** 26 (2009).

63. Dworkin, R. H. *et al.* Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin. Infect. Dis.* **44 Suppl 1,** S1–26 (2007).

64. Thomas, S. L. & Hall, A. J. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* **4,** 26–33 (2004).

65. Yawn, B. P. & Gilden, D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology* **81,** 928–930 (2013).

66. Mainka, C., Fuss, B., Geiger, H., Höfelmayr, H. & Wolff, M. H. Characterization of viremia at different stages of varicella-zoster virus infection. *J. Med. Virol.* **56,** 91–98 (1998).

67. Schünemann, S., Mainka, C. & Wolff, M. H. Subclinical reactivation of varicella-zoster virus in immunocompromised and immunocompetent individuals. *Intervirology* **41,** 98–102 (1998).

68. Gilden, D., Mahalingam, R., Nagel, M. A., Pugazhenthi, S. & Cohrs, R. J. Review: The neurobiology of varicella zoster virus infection. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **37,** 441–463 (2011).

69. Hasimoto e Souza, L. K. *et al.* Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **46,** 343–347 (2013).

70. Marr, K. A. Cryptococcus gattii as an important fungal pathogen of western North America. *Expert Rev Anti Infect Ther* **10,** 637–643 (2012).

71. McCulloh, R. J. *et al.* Cryptococcus gattii genotype VGI infection in New England. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30,** 1111–1114 (2011).

72. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of Cryptococcus gattii-- Pacific Northwest, 2004-2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59,** 865–868 (2010).

73. Hagen, F. *et al.* Autochthonous and Dormant *Cryptococcus gattii* Infections in Europe. *Emerging Infectious Diseases* **18,** 1618–1624 (2012).

74. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. (2009).

75. Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline M29.

76. Adams, D. A. *et al.* Summary of Notifiable Diseases - United States, 2012. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **61,** 1–122 (2014) at < http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm6153.pdf>

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

77. *CIFOR Analysis of State Legal Authorities.* at <http://www.cifor.us/>

78. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; NCCLS Approved Guideline. (2006).

79. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; NCCLS Approved Guideline. (2008).

80. Jaton, K., Ninet, B., Bille, J. & Greub, G. False-Negative PCR Result Due to Gene Polymorphism: the Example of Neisseria meningitidis. *Journal of Clinical Microbiology* **48,** 4590–4591 (2010).

81. Braunwald, E. *Principles of Internal Medicine.* (2001).

82. Solomon, T., Hart, I. J. & Beeching, N. J. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Practical Neurology* **7,** 288–305 (2007).

83. R A Komorowski, S G Farmer, G A Hanson, and L L Hause. Cerebrospinal fluid lactic acid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol.* **8,** 89–92 (1978).

84. SFIN - Clinical: Cerebrospinal Fluid (CSF) IgG Index. at <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8009>

85. Seehusen, D. A., Reeves, M. M. & Fomin, D. A. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* **68,** 1103–1108 (2003).

86. Morissette, G. & Flamand, L. Herpesviruses and Chromosomal Integration. *Journal of Virology* **84,** 12100–12109 (2010).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

С гарантийными обязательствами по изделию можно ознакомиться в сети Интернет по адресу:

http://www.biofiredx.com/support/

Для получения информации о гарантийных обязательствах для клиентов за пределами США свяжитесь с местным торговым представительством компании bioMérieux или авторизованным дистрибьютором.

Для пользователей на территории Российской Федерации свяжитесь с уполномоченным представителем производителя:

ООО «биоМерье Рус»
Адрес: стр. 1, 1-ый Нагатинский проезд, дом 10, 115230, Москва, Россия,
Тел./факс: +7 (495) 221 10 79
Телефон горячей линии: 8 (800) 250 10 79
Электронная почта: info.russia@biomerieux.com
Веб-сайт: www.biomerieux-russia.com

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ПРИЛОЖЕНИЕ К ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Разработчик:
«БиоФаер Диагностикс, ЛЛС» (BioFire Diagnostics, LLC)
515 Colorow Drive
Salt Lake City, Utah 84108, USA (США)
Тел.: +1-800 7356544
+1-801 7366354
Факс: +1-801-588-0507
e-mail: support@biofiredx.com

Наименование и адрес места производства:
«БиоФаер Диагностикс, ЛЛС» (BioFire Diagnostics, LLC),
515 Colorow Drive,
Salt Lake City, UT 84108, USA (США)

Официальный производитель:
«БиоФаер Диагностикс, ЛЛС» (BioFire Diagnostics, LLC)
515 Colorow Drive
Salt Lake City, UT 84108, USA (США)
Тел.: +1-800 7356544
+1-801 7366354
Факс: +1-801-588-0507
e-mail: support@biofiredx.com

Уполномоченный представитель в Российской Федерации
ООО «биоМерье Рус»
Россия, 115230, Москва,
1-ый Нагатинский проезд, д. 10, стр. 1

Тел./факс: +7 (495) 221 10 79
e-mail: info.russia@biomerieux.com
Веб-сайт: www.biomerieux-russia.com

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Описание или полный список различных конфигураций/исполнений медицинского изделия для диагностики in vitro:

Набор реагентов FilmArray ME Panel доступен в вариантах исполнения на 6 тестов (RFIT-ASY-0119) и на 30 тестов (RFIT-ASY-0118).

««Набор реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel» для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот возбудителей менингита и/или энцефалита в образцах спинномозговой жидкости (СМЖ) методом мультиплексной ПЦР на системах FilmArray», варианты исполнения:

на 6 тестов:
1. Кассета с реагентами FilmArray ME Panel – 6 шт.
2. Раствор буферный - 1,0 мл x 7 шт. (ампула)
3. Раствор регидратирующий – 1,5 мл x 7 шт. (флакон с канюлей)
4. Флакон с канюлей для внесения образца – 7 шт.
5. Пипетка – 7 шт.

на 30 тестов:
1. Кассета с реагентами FilmArray ME Panel – 30 шт.
2. Раствор буферный - 1,0 мл x 32 шт. (ампула)
3. Раствор регидратирующий – 1,5 мл x 32 шт. (флакон с канюлей)
4. Флакон с канюлей для внесения образца – 32 шт.
5. Пипетка – 32 шт.

Область применения

Клиническая лабораторная диагностика

Потенциальный пользователь

Данное изделие предназначено только для диагностики in vitro. Это изделие может быть использовано только в клинических лабораториях врачами-специалистами или иными лицами по назначению. Интерпретация результатов, полученных с помощью набора реагентов FilmArray ME Panel, должна проводиться обученными медицинскими работниками с учетом субъективных и объективных признаков заболевания пациента, а также результатов других диагностических тестов.

Показания к применению

1. Идентификация множества нуклеиновых кислот бактерий, вирусов и дрожжей напрямую из образцов спинномозговой жидкости (СМЖ), полученных в результате проведения люмбальной пункции пациентам с субъективными и/или объективными признаками менингита.
2. Идентификация множества нуклеиновых кислот бактерий, вирусов и дрожжей напрямую из образцов спинномозговой жидкости (СМЖ), полученных в результате проведения люмбальной пункции пациентам с субъективными и/или объективными признаками энцефалита.

Противопоказания

Не применимо к данному МИ.

Ожидаемые и прогнозируемые побочные действия, связанные с использованием медицинского изделия по назначению.

Не применимо к данному МИ.

В случае медицинских изделий для диагностики in vitro, реализуемых в стерильном виде – описание метода стерилизации, включая отчет по валидации процесса стерилизации, упаковки и поддержания стерильности

Не применимо: не стерильно.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

В случае медицинских изделий для диагностики in vitro с измерительными функциями – описание методов, используемых для обеспечения точности, заявленной в спецификации изделия
Не применимо
Информация о наличии в медицинском изделии фармацевтических веществ.
Не применимо

Перечень и описание материалов медицинского изделия, вступающих в непосредственный контакт с телом пациента (телом человека)
Не применимо. МИ не контактирует с телом пациента (телом человека) ни напрямую, ни опосредованно.

Информация о биологическом референтном интервале применения медицинского изделия.
Не применимо.

Обслуживание и ремонт

Не применимо. Медицинское изделие для диагностики in vitro для однократного применения.

Данные о безопасности ЭМС

Не применимо.

Валидация и верификация программного обеспечения

Не применимо. Не содержит ПО.

Информация о ранее зарегистрированных версиях медицинского изделия

Другие версии ранее не были зарегистрированы в России.

Информация о материалах для взятия и транспортировки образца или характеристики материалов, рекомендованных для этих целей.

Материалы не поставляются. Подходят стандартные материалы, которые используются для взятия СМЖ.

Описание компонентов медицинского изделия для диагностики in vitro

- Кассета с реагентами FilmArray ME Panel (30 шт. или 6 шт.)

Кассета с реагентами FilmArray ME Panel используется для исследования образцов пациентов. Каждая кассета с реагентами упакована в металлический контейнер под вакуумом. Для сохранения вакуума металлический контейнер помещен во внешнюю упаковку из фольги.

- Пипетка (32 шт. или 7 шт.)

Пипетки используются для добавления образца пациента к раствору буферному во флаконе с канюлей для внесения образца.

- Раствор буферный - 1,0 мл x 7 шт. (ампула) или 1,0 мл x 32 шт. (ампула)

Каждая одноразовая ампула содержит приблизительно 1 мл раствора буферного. Раствор буферный представляет собой раствор гуанидина гидрохлорида, который служит для инактивации РНКаз в образце и ускорения связывания нуклеиновых кислот с магнитными частицами для изоляции.

- Раствор регидратирующий – 1,5 мл x 7 шт. (флакон с канюлей) или 1,5 мл x 32 шт. (флакон с канюлей)

Каждый одноразовый флакон оснащен канюлей из нержавеющей стали и содержит приблизительно 1,5 мл регидратирующего раствора. Флакон с крышкой синего цвета. Регидратирующий раствор используется для регидратации лиофилизированных реагентов в кассете набора реагентов FilmArray ME перед началом тестирования.

- Флакон с канюлей для внесения образца (32 шт. или 7 шт.)

Каждый одноразовый флакон для внесения образца оснащен канюлей и поставляется пустым. Флакон с крышкой красного цвета. Раствор буферный и образец пациента вводятся во флакон и перемешиваются в нем до введения в кассету набора реагентов FilmArray ME.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Описание принадлежностей и других устройств, включая медицинские устройства, которые предназначены для использования в сочетании с медицинским изделием для диагностики in vitro

Описание системы FilmArray 2.0

Анализатор FilmArray 2.0 является автоматизированным устройством диагностики in vitro (IVD), предназначенным для использования с наборами реагентов FilmArray для IVD. Анализатор FilmArray 2.0 предназначен для применения вместе с наборами реагентов FilmArray для соответствующих анализов для обнаружения нескольких нуклеиновых кислот-мишеней, содержащихся в клинических образцах.
Анализатор FilmArray 2.0 взаимодействует с кассетой с реагентами FilmArray для очистки нуклеиновых кислот и амплификации целевых нуклеотидных последовательностей, используя мультиплексную ПЦР с вложенными парами праймеров в закрытой системе. Полученные продукты ПЦР оцениваются с помощью анализа кривых плавления ДНК. Программное обеспечение FilmArray автоматически определяет - и предоставляет результаты анализа в виде понятного отчета.
Анализаторы FilmArray 2.0 могут быть объединены в систему, включающую в себя от одного до восьми анализаторов FilmArray 2.0, подключенных к компьютеру с ПО. ПО FilmArray управляет функционированием каждого анализатора, собирает, анализирует и сохраняет данные, полученные каждым анализатором.
Каждый анализатор FilmArray 2.0 поставляется с комплектом принадлежностей, компьютером и подставкой под анализатор (необязательно).
Анализатор FilmArray 2.0 работает с одной кассетой для набора реагентов FilmArray и взаимодействует с ее содержимым для выполнения следующих этапов:

1. Лизис клеток, химическая дезинтеграция и гомогенизация
2. Экстракция нуклеиновых кислот
3. Обратная транскрипция целевой РНК в кДНК
4. 1ая стадия ПЦР с использованием смеси «внешних» праймеров для специфических мишеней
5. Вторая стадия реакций ПЦР с использованием вложенных праймеров на продукте 1ой стадии
6. Анализ кривых плавления ДНК

Анализатор FilmArray 2.0 выполняет анализ образцов методом ПЦР, одновременно выполняя тесты контроля качества процесса, чтобы гарантировать правильность результата. Данные теста передаются в компьютер для заключительного анализа и формирования отчета по результатам.
Программное обеспечение FilmArray управляет работой анализаторов FilmArray 2.0, проводит анализ данных, сохраняет данные и результаты анализа в базе данных, запускает анализ и формирует протоколы анализа, а также обеспечивает безопасность. Программное обеспечение FilmArray помогает пользователю решать следующие задачи:

1. Возможность подключения до восьми анализаторов к одному компьютеру
2. Ввод данных, включая тип и идентификационный номер (ID) образца, дату, имя оператора и пароль
3. Контроль и взаимодействие между собой до восьми анализаторов
4. Мониторинг рабочих характеристик анализатора
5. Получение данных от анализатора
6. Анализ данных и формирование отчета по результатам теста
7. Хранение и получение данных

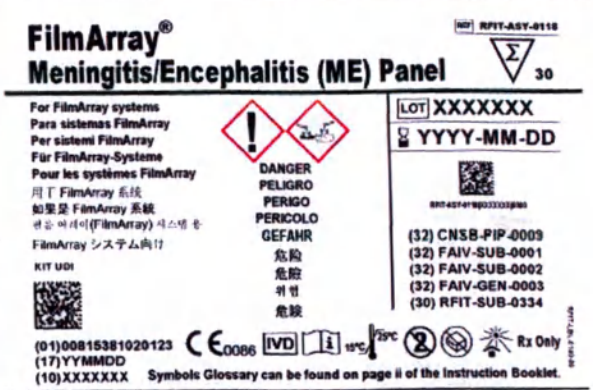
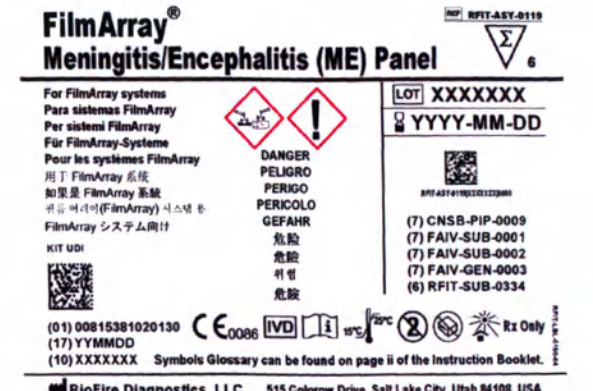
ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Размеры набора реагентов и его компонентов

Описание	Габариты
Коробка набора (30 тестов)	Высота: 25,4 см ± 10% Длина: 35,6 см ± 10% Ширина: 33,0 см ± 10%
Коробка набора (6 тестов)	Высота: 15,2 см ± 10% Длина: 27,9 см ± 10% Ширина: 20,3 см ± 10%
Алюминиевый тубус, содержащий кассету набора реагентов FilmArray ME Panel	Высота: 14,0 см ± 0,3 см Диаметр: 5,0 см ± 0,3 см
Раствор буферный - 1,0 мл (ампула)	Высота: 7,30 см ± 0,3 см Длина: 1,9 см ± 0,3 см Объем: 1 мл ± 0,03 мл Масса: 2,660 г ± 5%
Раствор регидратирующий – 1,5 мл (флакон с канюлей)	Высота: 7,15 см ± 0,3 см Диаметр: 1,6 см ± 0,3 см Объем: 1,5 мл ± 0,1 мл Масса: 4,744 г ± 10% Канюля: Длина: 22,733 мм ± 0,635 мм
Флакон с канюлей для внесения образца	Высота: 7,15 см ± 0,3 см Диаметр: 1,6 см ± 0,3 см Объем: 1,5 мл ± 0,1 мл Масса: 3,277 г ± 10% Канюля: Длина: 22,733 мм ± 0,635 мм
Пипетка	Длина: 11,6 см ± 0,3 см Объем: 1,5 мл ± 0,1 мл Масса: 0,579 г ± 10%
Кассета с реагентами FilmArray ME Panel	Высота: 8,00 см ± 0,3 см Длина: 12,40 см ± 0,3 см Ширина: 2,55 см ± 0,3 см Масса: 9,633 г ± 10%

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Маркировка упаковки.
Этикетки на первичной упаковке

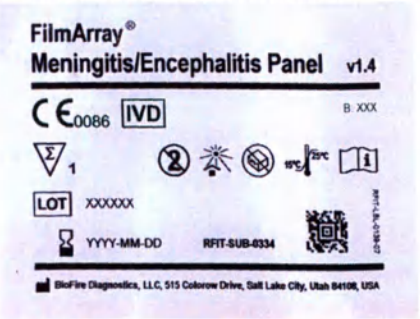
Описание	Макет этикетки	Перевод и комментарий
Этикетка потребительской упаковки, набор на 30 тестов		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel — ««Набор реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel» для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот возбудителей менингита и/или энцефалита в образцах спинномозговой жидкости (СМЖ) методом мультиплексной ПЦР на системах FilmArray», вариант исполнения на 30 тестов For FilmArray Systems — Для систем FilmArray Danger — Опасно Symbols Glossary can be found on page ii of the Instruction Booklet — Глоссарий символов находится на странице ii инструкции по применению
Этикетка потребительской упаковки, набор на 6 тестов		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel — ««Набор реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel» для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот возбудителей менингита и/или энцефалита в образцах спинномозговой жидкости (СМЖ) методом мультиплексной ПЦР на системах FilmArray», вариант исполнения на 6 тестов For FilmArray Systems — Для систем FilmArray Danger — Опасно Symbols Glossary can be found on page ii of the Instruction Booklet — Глоссарий символов находится на странице ii инструкции по применению

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

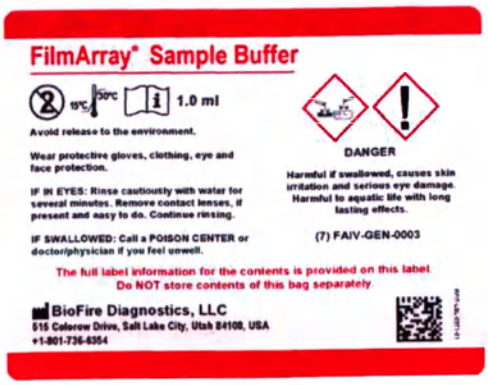
Описание	Макет этикетки	Перевод и комментарий
Информационная этикетка FilmArray Используется для всех наборов реагентов	**BioFire Diagnostics, LLC** 515 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108, USA | +1-801-736-6354 Avoid release to the environment. Wear protective gloves, clothing, eye and face protection. IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. IF SWALLOWED: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell. Éviter le rejet dans l'environnement. Porter des gants de protection, des vêtements de protection, un équipement de protection des yeux et du visage. EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. EN CAS D'INGESTION: Appeler un CENTRE ANTIPOISON/un médecin en cas de malaise. **DANGER** Harmful if swallowed, causes skin irritation and serious eye damage. Harmful to aquatic life with long lasting effects. **DANGER** Nocif en cas d'ingestion, provoque une irritation cutanée et provoque de graves lésions des yeux. Nocif pour les organismes aquatiques, entraine des effets néfastes à long terme.	Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. For FilmArray Systems — Для систем FilmArray Danger — Опасно Symbols Glossary can be found on page ii of the Instruction Booklet — Глоссарий символов находится на странице ii инструкции по применению Avoid release to the environment — Избегать попадания в окружающую среду Wear protective gloves, clothing, eye and face protection. — Носить защитные перчатки, одежду, защиту для глаз и лица. IF IN EYES: Rinse cautiously with water lor several minutes Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. — ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если они имеются, и это легко сделать. Продолжайте промывать. IF SWALLOWED: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell. — В случае проглатывания: позвоните в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу, если вы плохо себя чувствуете. DANGER Harmful if swallowed, causes skin irritation and serious eye damage. Harmful to aquatic life with long lasting effects. — ОПАСНОСТЬ Вреден при проглатывании, вызывает раздражение кожи и серьезное повреждение глаз. Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

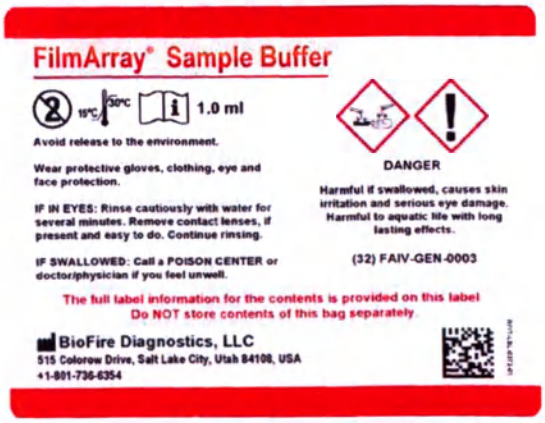
Этикетки на вторичной упаковке

Описание	Макет этикетки	Перевод
Этикетка индивидуальной упаковки из миларовой пленки		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel — Кассета с реагентами FilmArray ME Panel
Этикетка крепежа кассеты с реагентами FilmArray ME Panel		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray ME Panel v1.4 — Кассета с реагентами FilmArray ME Panel Sample ID here or reverse side — Укажите ID образца здесь или на оборотной стороне Pull — Потянуть Sample mix — Смесь образца

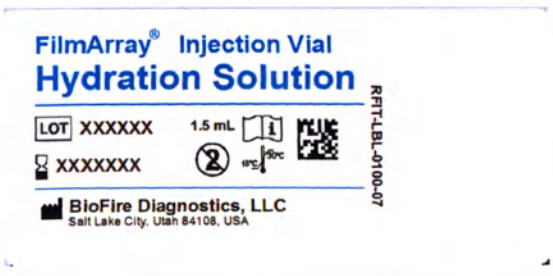
ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Описание	Макет этикетки	Перевод
Этикетка пакета Раствора буферного, набор на 6 тестов		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Sample buffer — Раствор буферный Danger — Опасно Avoid release to the environment — Избегать попадания в окружающую среду Wear protective gloves, clothing, eye and face protection. — Носить защитные перчатки, одежду, защиту для глаз и лица. IF IN EYES: Rinse cautiously with water lor several minutes Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. — ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если они имеются, и это легко сделать. Продолжайте промывать. IF SWALLOWED: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell. — В случае проглатывания: позвоните в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу, если вы плохо себя чувствуете. DANGER Harmful if swallowed, causes skin irritation and serious eye damage. Harmful to aquatic life with long lasting effects. — ОПАСНОСТЬ Вреден при проглатывании, вызывает раздражение кожи и серьезное повреждение глаз. Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями. The full label information for the contents is provided on this label, do not store contents of this bag separately — Полная информация для содержимого предоставлена на этой этикетке, не храните содержимое этой упаковки отдельно

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Описание	Макет этикетки	Перевод
Этикетка пакета Раствора буферного, набор на 30 тестов		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Sample buffer — Раствор буферный Danger — Опасно Avoid release to the environment — Избегать попадания в окружающую среду Wear protective gloves, clothing, eye and face protection. — Носить защитные перчатки, одежду, защиту для глаз и лица. IF IN EYES: Rinse cautiously with water lor several minutes Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. — ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если они имеются, и это легко сделать. Продолжайте промывать. IF SWALLOWED: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell. — В случае проглатывания: позвоните в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу, если вы плохо себя чувствуете. DANGER Harmful if swallowed, causes skin irritation and serious eye damage. Harmful to aquatic life with long lasting effects. — ОПАСНОСТЬ Вреден при проглатывании, вызывает раздражение кожи и серьезное повреждение глаз. Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями. The full label information for the contents is provided on this label, do not store contents of this bag separately — Полная информация для содержимого предоставлена на этой этикетке, не храните содержимое этой упаковки отдельно

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Описание	Макет этикетки	Перевод
Этикетка индивидуальной упаковки раствора буферного		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Sample buffer — Раствор буферный Danger — Опасно
Этикетка индивидуальной упаковки раствора регидратирующего		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Injection vial Hydration Solution — Раствор регидратирующий (флакон с канюлей)
Этикетка пакета с Раствором регидратирующим, набор на 30 тестов		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Injection vial – ME Hydration Solution — Раствор регидратирующий (флакон с канюлей)

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Описание	Макет этикетки	Перевод
Этикетка пакета с Раствором регидратирующим, набор на 6 тестов		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Injection vial – ME Hydration Solution: Раствор регидратирующий (флакон с канюлей)
Этикетка пакета с флаконами с канюлей для внесения образца, набор на 30 тестов		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Injection vial - ME Sample: Флакон с канюлей для внесения образца
Этикетка пакета с флаконами с канюлей для внесения образца, набор на 6 тестов		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Injection vial - ME Sample: Флакон с канюлей для внесения образца

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Описание	Макет этикетки	Перевод
Этикетка флакона с канюлей для несения образца	FilmArray® Injection Vial Sample LOT XXXXXX BioFire Diagnostics, LLC Salt Lake City, Utah 84108, USA RFIT-LBL-0099-06	Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Injection vial Sample — Флакон с канюлей для внесения образца
Этикетка упаковки пипеток, набор на 6 тестов	FilmArray® Transfer Pipettes (7) CNSB-PIP-0009 BioFire Diagnostics, LLC Salt Lake City, Utah 84108, USA	Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Transfer Pipettes — Пипетка
Этикетка упаковки пипеток, набор на 30 тестов	FilmArray® Transfer Pipettes (32) CNSB-PIP-0009 BioFire Diagnostics, LLC Salt Lake City, Utah 84108, USA	Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii. FilmArray Transfer Pipettes — Пипетка

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Описание	Макет этикетки	Перевод
Этикетка с информацией об электронной маркировке CE-IVD для набора реагентов FilmArray ME Panel		Значения символов приведены в глоссарии символов на странице ii.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Дополнительная маркировка на потребительской упаковке для Российской Федерации

REF RFIT-ASY-0119

ru

Производитель:

«БиоФаер Диагностикс, ЛЛС»

США

««Набор реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel» для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот возбудителей менингита и/или энцефалита в образцах спинномозговой жидкости (СМЖ) методом мультиплексной ПЦР на системах FilmArray»
Вариант исполнения на 6 тестов:

1. Кассета с реагентами FilmArray ME Panel – 6 шт.
2. Раствор буферный - 1,0 мл x 7 шт. (ампула)
3. Раствор регидратирующий – 1,5 мл x 7 шт. (флакон с канюлей)
4. Флакон с канюлей для внесения образца – 7 шт.
5. Пипетка – 7 шт.

Уполномоченный представитель в РФ:
ООО «биоМерье Рус»
Адрес:
Россия, 115230, Москва,
1-ый Нагатинский проезд, д. 10, стр. 1
Тел./факс: +7 (495) 221 10 79

РУ *<указывается дата и номер регистрационного удостоверения>*

REF RFIT-ASY-0118

ru

Производитель:

«БиоФаер Диагностикс, ЛЛС»

США

««Набор реагентов FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel» для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот возбудителей менингита и/или энцефалита в образцах спинномозговой жидкости (СМЖ) методом мультиплексной ПЦР на системах FilmArray»
Вариант исполнения на 30 тестов:

1. Кассета с реагентами FilmArray ME Panel – 30 шт.
2. Раствор буферный - 1,0 мл x 32 шт. (ампула)
3. Раствор регидратирующий – 1,5 мл x 32 шт. (флакон с канюлей)
4. Флакон с канюлей для внесения образца – 32 шт.
5. Пипетка – 32 шт.

Уполномоченный представитель в РФ:
ООО «биоМерье Рус»
Адрес:
Россия, 115230, Москва,
1-ый Нагатинский проезд, д. 10, стр. 1
Тел./факс: +7 (495) 221 10 79

РУ *<указывается дата и номер регистрационного удостоверения>*

Условия хранения и эксплуатации

Температура хранения: 15-25° С. Не охлаждать. Не замораживать
Температура эксплуатации: 15-25° С. Не охлаждать
Относительная влажность (ОВ): от 20 до 80% ОВ без образования конденсата
При рекомендованных условиях хранения набор сохраняет стабильность в течение всего срока годности, указанного на упаковке (использовать до).
Давление : 101,5 кПа - 71 кПа

Условия транспортировки

Транспортировка набора реагентов FilmArray ME Panel может осуществляться любым способом с соблюдением условий хранения*.
Материалы и упаковка обеспечивают возможность использования реагентов после транспортировки и хранения в соответствии с рекомендациями, представленными в инструкции по применению.
*Условия транспортировки реагента: 15–25 °С и влажности от 20% до 80% НЕ ОХЛАЖДАТЬ и НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Риски, связанные с медицинским изделием для диагностики in vitro

Оценка рисков применения набора реагентов FilmArray ME Panel свидетельствует о том, что показатель риска для всех инициирующих событий был снижен до низкого уровня или отсутствия риска.

Срок годности (срок хранения)

Срок хранения набора реагентов FilmArray ME Panel: 12 месяцев.

Срок хранения набора реагентов FilmArray ME Panel после вскрытия упаковки:

- После вскрытия упаковки следует как можно скорее внести в кассету образец (в течение 30 минут).
- После внесения в кассету образца следует как можно скорее запустить анализ (в течение 60 минут).

Утилизация отходов

Утилизируйте использованные в данном анализе материалы, включая реагенты, образцы и использованные флаконы, в соответствии с принятыми федеральными, государственными или локальными нормативными документами. Утилизируйте использованные и неиспользованные реагенты, а также любые другие контаминированные одноразовые материалы в соответствии с правилами утилизации инфицированных или потенциально инфицированных продуктов. Сотрудники лаборатории несут ответственность за обращение и утилизацию образующихся отходов и сточных вод в соответствии с их типом и степенью опасности (или организацию их обработки и утилизации), согласно всем применимым нормам и правилам.
Утилизация продуктов осуществляется организацией, которая имеет соответствующую лицензию, на специально оборудованных участках, полигонах и в зданиях, в соответствии с требованиями действующего федерального законодательства и в соответствии с обязательными требованиями по защите окружающей среды.

Методы утилизации отходов

Рекомендации:
Химические вещества необходимо утилизировать в соответствии с действующими национальными регламентирующими документами.

Загрязненная упаковка:

Рекомендации:
Утилизация отходов должна осуществляться в соответствии с требованиями местных нормативных документов. Упаковка, которая не может быть очищена, подлежит утилизации таким же способом, что и сам продукт.

Рекомендованные чистящие средства:
Вода, при необходимости, в сочетании с неокисляющими чистящими средствами. Не допускается использование отбеливателя.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Перечень применимых стандартов

Технические стандарты	Название
ISO 13485:2016/EN ISO 13485:2016	Изделия медицинские –Системы менеджмента качества –Системные требования для целей регулирования
EN 13641:2002	Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики *in vitro*.
EN ISO 14971:2012	Изделия медицинские –Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
EN 62366:2008	Изделия медицинские –Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности
EN 13612:2002	Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro*
EN ISO 23640:2015	Изделия медицинские для диагностики *in vitro* - Оценка стабильности реагентов для диагностики *in vitro*
ISO 15223-1:2012	Изделия медицинские - Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации - Часть 1: Общие требования
EN ISO 18113-1:2011	Клинические лабораторные исследования и изделия медицинские для диагностики *in vitro* - Информация, предоставляемая производителем (этикетирование) - Часть 1: Термины, определения и общие требования
EN ISO 18113-2:2011	Клинические лабораторные исследования и изделия медицинские для диагностики *in vitro* - Информация, предоставляемая производителем (этикетирование) - Часть 2: Реагенты для диагностики *in vitro* для профессионального применения
ГОСТ Р 51088-2013	Медицинские изделия для диагностики ин витро. Реагенты, наборы реагентов, тест-системы, контрольные материалы, питательные среды. Требования к изделиям и поддерживающей документации

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Гарантия изготовителя
Перед возвратом любого продукта, пожалуйста, обратитесь к приведенным ниже инструкциям, и свяжитесь службой технической поддержки компании "БиоФаер Диагностикс ЛЛС" (далее по тексту "BFDX"): по телефону (800) 735-6544, (801) 736-6354 или по электронной почте support@biofiredx.com. КЛИЕНТ СОГЛАШАЕТСЯ НА ВСЕ УСЛОВИЯ И ОБЯЗАТЕЛЬСТВА, СОДЕРЖАЩИЕСЯ В НАСТОЯЩЕЙ СТАНДАРТНОЙ ОГРАНИЧЕННОЙ ГАРАНТИИ.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ.
Термин "Кассета с реагентами" означает клинико-диагностические олигонуклеотидные пробы или праймеры процесса циклического изменения температуры, зонды или реагенты производства BFDX. Термин "Анализатор(ы)" означает анализаторы FilmArray 2.0, которые изготовлены и/или распространяются компанией BFDX или через сторонние компании, одобренные компанией BFDX. Термин "Программное обеспечение" означает программное обеспечение, разработанное и распространяемое компанией BFDX. Термин "Программное обеспечение сторонней компании" означает программное обеспечение, разработанное, продаваемое или зарегистрированное сторонней компанией, а не компанией BFDX. Термин "Продукты сторонней компании" означает любую кассету с реагентами, анализатор или вспомогательный продукт, используемые с анализаторами, которые изготовлены не компанией BFDX. Термин "Продукт" означает кассету с реагентами, анализатор или детали, или компоненты, и/или программное обеспечение, изготовленные компанией BFDX. Термин "Спецификации" означает критерии, установленные компанией BFDX в руководстве пользователя, для измерения, расчета или оценки работы или рабочих характеристик соответствующего продукта с учетом любых обновлений или изменений, внесенных компанией BFDX после получения продукта клиентом.
2. УСЛОВИЯ ГАРАНТИИ
Эта ограниченная гарантия начинает действовать, когда компания BFDX предоставляет продукцию перевозчику/грузоотправителю для доставки клиенту. Гарантия действует с этой даты в течение двенадцати (12) месяцев. Клиент может приобрести расширенную гарантию от компании BFDX, которая будет обеспечивать охват продуктов после истечения этого первоначального двенадцатимесячного (12) периода. Ремонт и замена анализаторов покрываются данной стандартной ограниченной гарантией в течение (i) девяноста (90) дней после даты ремонта или замены, или (ii) остального первичного периода гарантии, в зависимости от того, что дольше.

3. ОБЛАСТЬ ДЕЙСТВИЯ.
В соответствии с условиями данного документа, компания BFDX гарантирует, что:
(i) Анализаторы фактически будут свободными от дефектов в материалах и качестве работы, и будут функционировать в соответствии с описанием, представленным в разделе "Спецификации" руководства пользователя, предоставляемого компанией BFDX;
(ii) Правильно установленное и действующее программное обеспечение будет работать в основном в соответствии со спецификациями при использовании с анализатором, продаваемым компанией BFDX или сторонней компанией, одобренной компанией BFDX;
(III) Кассеты с реагентами не будут иметь никаких дефектов материала и качества, и при правильном хранении и обслуживается в соответствии с руководством пользователя будут пригодны для использования в течение периода не менее срока, указанного на этикетке.

Первоначальный конечный пользователь («Вы», "Ваш" или «Клиент») – это лицо, которое имеет права в рамках данной ограниченной гарантии. Права и обязанности клиента будут установлены и действовать в интересах соответствующих преемников клиента, наследников, исполнителей, администраторов и правопреемников.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

4. ИСКЛЮЧЕНИЯ ГАРАНТИИ.
Данная ограниченная гарантия исключает: (i) ремонтные работы или другие услуги, которые являются необходимыми по причине использования, не в соответствии с руководством пользователя; (ii) нормальный износ, кроме эксплуатационной или механической поломки; и (iii) деконтаминацию анализатора; (iv) кражу или другие случаи потери; (v) повреждения, которые не влияют на функциональность; (viii) проблемы, вытекающие из или связанные с неправильным использованием, изменением, отсутствием обслуживания, аварией, или неосторожным, чрезмерным, умышленным или преднамеренным обращением; и (vii) проблемы, возникающие вследствие или связанные с внешними источниками электрической энергии; (viii) неправильное обслуживание, ремонт или демонтаж (в том числе, частичную разборку) кем-либо, за исключением сотрудников компании BFDX или уполномоченных ей представителей, или использование деталей, принадлежностей или расходных материалов, не предусмотренных компанией BFDX; (ix) проблемы, возникающие в связи с или относящиеся к программному обеспечению, установленному на любом устройстве, кроме устройства, которое продается компанией BFDX или через сторонние компании, одобренные компанией BFDX; (x) анализаторы, устройства, расходные материалы или принадлежности, изготовленные любой компанией, кроме компании BFDX, в том числе наборы реагентов, центрифуги, компьютеры, мониторы, принтеры или другие периферийные устройства или системы, и программное обеспечения сторонних компаний, в том числе операционную систему устройства или приложения (помимо программного обеспечения); и (xi) любые расходы на дополнительное оборудование, запасные части или принадлежности, связанные с обновлением программного обеспечения или новой версией программного обеспечения.

5. ПРЕИМУЩЕСТВА ОГРАНИЧЕННОЙ ГАРАНТИИ.
Данная ограниченная гарантия дает клиенту следующие преимущества:
Утеря или повреждение во время транспортировки:
В случае утери или повреждения продуктов во время транспортировки грузоперевозчиком, компания BFDX заменит продукты после уведомления от клиента, инициирующего претензию, как это предусмотрено в Разделе 7 ниже;
Ремонт анализатора:
Компания BFDX предоставляет рабочую силу, детали и/или заменяющее оборудование, необходимые для ремонта эксплуатационных или механических повреждений анализатора, как это предусмотрено в Разделе 3 выше;
Обновления программного обеспечения:
Компания BFDX будет предоставлять новые версии, выпуски или обновления программного обеспечения, как это предусмотрено в Разделе 3 выше, при условии, что компания BFDX может потребовать от клиента установки и использования обновления программного обеспечения в качестве условия, предшествующего продолжению обслуживания в рамках этой ограниченной гарантии;
Необязательная калибровка анализатора и контроль качества:
Не более одного (1) раза в течение срока действия настоящей ограниченной гарантии клиент может вернуть прибор для повторной калибровки, технического обслуживания и проверки качества;
Поддержка по телефону:
Компания BFDX в настоящее время предлагает круглосуточную телефонную поддержку клиентов, которую они могут получить, позвонив в отдел поддержки клиентов BFDX в соответствии с условиями и ограничениями настоящей ограниченной гарантии.
6. ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ГАРАНТИЙ СТОРОННИХ КОМПАНИЙ.
Несмотря на то, что компания BFDX не предоставляет расширение гарантии и не несет ответственности или обязательств в отношении продукции, предоставляемой третьими лицами, компания BFDX предоставляет (насколько это разрешено) Клиенту любые применимые гарантии сторонних производителей.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

7. ИНИЦИИРОВАНИЕ ГАРАНТИЙНЫХ ТРЕБОВАНИЙ И ОБСЛУЖИВАНИЯ.

Чтобы получить гарантийное обслуживание, обратитесь в Службу поддержки клиентов для оценки претензии, как указано выше. Служба поддержки клиентов может попросить клиента сообщить о проблеме в письменной форме. Сотрудники компании BFDX могут попытаться решить проблему по телефону. Если вашу проблему невозможно решить по телефону, компания BFDX определит (на своё усмотрение) наиболее приемлемое решение, которое может включать в себя один или несколько следующих вариантов: (i) отправка новых или отремонтированных запасных частей на основе обмена вместе с инструкциями для Клиента по выполнению установки, (ii) отправка нового или отремонтированного анализатора, который, как минимум, функционально эквивалентен имеющемуся анализатору, на основе обмена, (iii) отправка нового, проходящего сервисное обслуживание или отремонтированного анализатора, который, как минимум, функционально эквивалентен имеющемуся анализатору, на основе "временной замены", (iv) помощь со стороны уполномоченных сервисных инженеров компании BFDX или дистрибьюторов на территории Клиента, или (v) выдача разрешения для Клиента на возврат продукта для ремонта или замены компанией BFDX. Если компания BFDX принимает решение отправить клиенту заменяющий продукт, исходный продукт становится собственностью компании BFDX после получения клиентом замены. Клиент должен вернуть исходный продукт компании BFDX в течение двадцати (20) дней после получения заменяющего продукта или оплатить компании BFDX розничную стоимость заменяющего продукта.

8. ТРЕБОВАНИЯ К КЛИЕНТУ ПО ВОЗВРАТУ ДЛЯ ОБСЛУЖИВАНИЯ.

Если компания BFDX принимает решение отремонтировать дефектный продукт на своем предприятии, дефектный продукт должен быть получен компанией BFDX не позднее чем через тридцать (30) дней после даты выдачи компанией BFDX разрешения на возврат. Перед отправкой дефектного продукта в компанию BFDX клиент должен выполнить инструкции по возврату, указанные компанией BFDX, включая, без ограничений, обеззараживание, процедуры резервного копирования данных, другие процедуры, указанные компанией BFDX, и все инструкции по транспортировке. Несоблюдение всех инструкций может привести к задержке обратной транспортировки продукта. Клиент несет полную ответственность за отправку в компанию BFDX продукта, очищенного от любых биологических, химических или органических веществ, соединений или токсинов и иных загрязнений, согласно применимым законам, правилам и нормативным документам, а компания BFDX оставляет за собой право отказать в доставке или возврате продукта без оказания услуг, если клиент неполностью выполняет данное требование. Кроме того, клиент полностью отвечает за резервное копирование всех данных, которое позволит клиенту восстановить или воспроизвести потерянные или измененные данные, и удаление любой конфиденциальной информации, собственной информации или персональных данных. Компания BFDX снимает с себя всю от ответственность за любые потери, повреждения или поломки программного обеспечения, данных или другой информации, хранящихся на любом носителе данных или любом компоненте любого продукта, на который распространяется гарантия, и компания BFDX не несет ответственности за удаление или изменение содержимого любого жесткого диска или носителя информации, которые могут быть созданы в процессе эксплуатации продукта. Компания DFDX не несет ответственности за восстановление или переустановку любых программ или данных, кроме программного обеспечения, установленного компанией BFDX при первичном изготовлении анализатора. При ремонте компания BFDX оставляет за собой право использовать восстановленные или замененные детали, или детали, которые по крайней мере функционально эквивалентны оригинальным спецификациям изготовителя.

9. ГАРАНТИЯ ПРИ ВОЗВРАТЕ ИЗ СТРАН, КРОМЕ США

Если требуется возврат анализатора, контролируемого международными правилами перевозки вооружений, в компанию BFDX из стран за пределами континентальной части США, Вам следует выполнить все этапы, которые перечислены в Разделе 8. Несоблюдение всех инструкций может привести к запрету на экспорт в США, что может потребовать получения дополнительного разрешения на экспорт. Кроме того, несоблюдение условий транспортировки может привести к задержке обратной доставки анализатора клиенту на несколько недель. Клиенты, которые находятся за пределами США, могут запросить дополнительную информацию у уполномоченного дистрибьютора.

10. ВРЕМЯ ОЖИДАНИЯ ГАРАНТИЙНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ.

Если дефектный продукт отправляется в компанию BFDX в соответствии с разрешением на возврат, компания BFDX проведет ремонтные работы или заменит продукт и доставит его клиенту как можно скорее, и в большинстве случаев в течение десяти (10) рабочих дней после получения компанией BFDX дефектного продукта и всей необходимой документации по разрешению на возврат. За исключением нарастающей стоимости транспортировки, как указано выше, компания BFDX не будет нести ответственности за какие-либо задержки в оказании услуг в рамках данной ограниченной гарантии.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

11. НАРУШЕНИЯ УСЛОВИЙ.
В случае любого нарушения условий данной ограниченной гарантии: (i) применительно к анализаторам, Вашим единственным средством правовой защиты будет обязательство компании BFDX бесплатно произвести ремонт или заменить анализатор с использованием новых или отремонтированный компонентов, бесплатно, и (ii), применительно к программному обеспечению или кассетам с реагентами, Вашим единственным средством правовой защиты будет обязательство компании BFDX произвести ремонт, заменить или исправить программное обеспечение или кассеты с реагентами (в том числе, на усмотрение компании BFDX, замену на новую версию программного обеспечения). В данную ограниченную гарантию отдельно включены работа и материалы. Компания BFDX оплачивает все расходы, связанные с доставкой и обратной доставкой продукта, только в течение срока действия данной ограниченной гарантии.
12. ОГРАНИЧЕНИЯ.
Кроме перечисленного выше, компания BFDX не делает никаких дополнительных заявлений или гарантий какого-либо рода или характера в отношении продуктов. Любое описание продуктов, содержащееся на веб-сайте компании BFDX или в промоционных материалах, имеет целью только их идентификацию Компания BFDX не делала никаких заявлений по факту или обещаний ни на своем веб-сайте, ни иным образом, которые будут давать гарантию, что продукты соответствуют заявлению или обещанию. КОМПАНИЯ BFDX ОТКАЗЫВАЕТСЯ ОТ ВСЕХ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫХ ГАРАНТИЙ, ВКЛЮЧАЯ ТАКОВЫЕ БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ, ЛЮБЫЕ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ ГАРАНТИИ ПРАВА, НЕНАРУШЕНИЯ, СОВМЕСТИМОСТИ, ТОВАРНОГО КАЧЕСТВА ИЛИ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОНКРЕТНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ BFDX НЕ ГАРАНТИРУЕТ, НЕ УТВЕРЖДАЕТ И НЕ ДЕЛАЕТ НИКАКИХ ЗАЯВЛЕНИЙ, ЧТО ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НЕ СОДЕРЖИТ ОШИБОК ИЛИ БУДЕТ ФУНКЦИОНИРОВАТЬ БЕСПЕРЕБОЙНО. Весь риск, возникающий в связи с использованием или рабочими характеристиками продуктов, остается на стороне клиента. Компания BFDX не будет нести ответственность за потерю или повреждение системы, программ или данных; расходы на поставку заменяющих товаров, услуг или технологии; или любые специальные, косвенные, дополнительные, второстепенные или штрафные убытки, включая, но не ограничиваясь, возмещение упущенных коммерческих возможностей или приостановление деятельности предприятия, исходя из принципов контракта, гарантии, оплошности, безусловной ответственности или деликта, нарушения установленных законом обязанностей, принципов возмещения или вклада, или любой другой теории ответственности, даже если компания BFDX была предупреждена о возможности таких убытков. Несмотря на любые противоречия в настоящей ограниченной гарантии, ни при каких обстоятельствах ответственность компании BFDX (в связи с иском на основании контракта, гарантии, деликта или иным образом), если таковые имеются, перед клиентом согласно данной ограниченной гарантии не будет превышать фактическую сумму, полученную компанией BFDX в связи с продажей и распространением соответствующего продукта(ов).
13. РАЗНОЕ
(i) Все положения соглашения по данной ограниченной гарантии являются обязательными и обеспечивают защиту интересов сторон и их законных представителей, преемников и правопреемников. Компания BFDX может передавать свои права и делегировать свои обязанности по данной гарантии путем письменного уведомления клиента.
(ii) Данная ограниченная гарантия и соответствующий сертификат покрытия составляют понимание сторон в отношении предмета настоящего документа. Никакие поправки, модификации, отмены или изменения настоящих условий не будут иметь обязательной силы, если они не сделаны в письменной форме и не подписаны компанией BFDX.
(iii) Предполагается, что каждое из положений настоящей ограниченной гарантии может существовать отдельно. Если какое-либо условие или положение является незаконным или недействительным по любой причине, такая незаконность или недействительность не будет влиять на действительность остальных положений данной ограниченной гарантии.
(iv) Компания BFDX и клиент соглашаются, что действия, конструкции и производительность данной ограниченной гарантия будут регулироваться законами штата Юта, США (за исключением принципов коллизионного права данного законодательства. Место для проведения любого спора или разбирательства, возникающего из или связанного с данной ограниченной гарантией, будут полностью законным в суде любого штата или федеральном суде, расположенном в Солт-Лейк-Каунти, штат Юта, США, и каждая сторона безоговорочно и безусловно соглашается на юрисдикцию таких судов и безусловно и безоговорочно отказывается от (i) любого права на суд присяжных и (ii) каких-либо претензий, возражений или споров, материальных или процессуальных, на основании отсутствия персональной юрисдикции, неудобного места проведения или подобных причин.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

BIOFIRE®

A BIOMÉRIEUX COMPANY

Для получения дополнительной информации о нашей продукции и приложениях свяжитесь с отделом обслуживания клиентов компании BioFire Diagnostics, местным торговым представительством компании bioMérieux или авторизованным дистрибьютором.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

[redacted]

Подтверждение

ШТАТ ЮТА)
§
ОКРУГ СОЛТ-ЛЕЙК)

Сегодня, 12 сентября 2019 года, ко мне, Джойс Фордман (Joyce Fordman), государственному нотариусу, лично явился Аджай Бхатиа (Ajay Bhatia) и представил достаточные доказательства того, что является человеком, подписавшим данный документ, его личность была подтверждена.

Засвидетельствовано моей рукой и скреплено официальной печатью.

/Подпись/
Джойс Фордман (Joyce Fordman), государственный нотариус

/Штамп/

ОФИЦИАЛЬНАЯ ПЕЧАТЬ ШТАТА ЮТА 1896	ДЖОЙС У. ФОРДМАН (JOYCE W. FORDMAN) Государственный нотариус Штат Юта Рег. № 685831 Регистрация действительна до 4 ноября 2019 г.

Круглая рельефная печать / * ДЖОЙС У. ФОРДМАН (JOYCE W. FORDMAN) * ШТАТ ЮТА * ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НОТАРИУС */

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Утверждено:

Имя:	Аджай Бхатия
Должность:	Директор по вопросам нормативно-правового регулирования
Название компании:	«БиоФаер Диагностикс, ЛЛС»
Подпись:	/Аджай Бхатия/
Дата:	12 сентября 2019 года
Печать:	

Отдел по регуляторным и
клиническим вопросам
«БиоФаер Диагностикс, ЛЛС»
515 Colorow Drive
Salt Lake City, Utah 84108
USA (США)

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Текст данного документа с английского языка на русский язык перевёл переводчик Черноситов Сергей Игорьевич. Знание иностранного языка подтверждаю. Выполненный перевод является правильным, точным и полным.

_____

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать третьего сентября две тысячи девятнадцатого года

Я, Точкин Дмитрий Валерьевич, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Черноситова Сергея Игорьевича.
Подпись сделана в моем присутствии.
Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2079-н/77-2019- 6-1386
Взыскано государственной пошлины(по тарифу): 100 руб.
Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб.

Д.В. Точкин

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 84 *лист(а)(ов)*

Нотариус

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU