

NOTARIUS PUBLICUS

Advokat Else-Marie Grönstedt

I, the undersigned, Else-Marie Grönstedt, Notary Public in the city of Stockholm, Sweden, hereby certify

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

Stockholm, 2019-11-18

Ex officio:

Else-Marie Grönstedt

Notary Public

Birger Jarlsgatan 34

114 29 Stockholm

Sweden

Tel: +46 (0)8 654 36 20

info@notariuspublicus.se



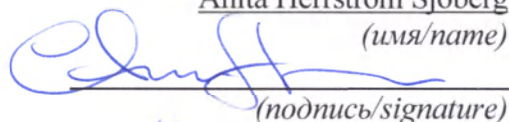
«УТВЕРЖДАЮ» / “APPROVE”

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

(должность/position)

Anita Herrström Sjöberg

(имя/name)


(подпись/signature)

« 18 » 11 2019 г.

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



M.П. / Stamp

VP Cepheid AB
Anita Herrström Sjöberg

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

Instruction for use/ Инструкция по применению

**Набор реагентов для высокочувствительного обнаружения in vitro ДНК микробактерий
туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex) и определения резистентности к
рифампицину Xpert MTB/RIF Ultra методом ПЦР в режиме реального времени**

Manufactured by:

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



Page 1/1

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF GXMTB/RIF-ULTRA-10
GXMTB/RIF-ULTRA-50

Инструкция по применению

Набор реагентов для высокочувствительного обнаружения *in vitro* ДНК
микробактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex) и
определения резистентности к рифампицину Xpert MTB/RIF Ultra
методом ПЦР в режиме реального времени



Медицинское изделие для
диагностики *in vitro*



301-5987-RU-RU, Ред. G Август 20

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

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

Windows® является товарным знаком корпорации Microsoft Corporation.

Sensititre™ является товарным знаком корпорации Thermo Fisher Scientific Inc.

BD BACTEC™ и MGIT™ являются товарными знаками компании Becton, Dickinson and Company

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

Copyright © Cepheid 2019. Все права защищены.



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

Медицинское изделие для диагностики *in vitro*

1. Firmenname

Xpert® MTB/RIF Ultra

2. Name des Medizinproduktes

Набор реагентов для высокочувствительного обнаружения *in vitro* ДНК микробактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) и определения резистентности к рифампицину Xpert MTB/RIF Ultra методом ПЦР в режиме реального времени (далее по тексту тест Xpert MTB/RIF Ultra).

3.1 Назначение

Набор реагентов Xpert MTB/RIF Ultra, выполняемый на системе GeneXpert, представляет собой диагностический тест *in vitro*, основанный на полуколичественной гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и применяемый с целью обнаружения ДНК *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) complex в пробах необработанной мокроты или концентрированных осадках, полученных из индуцированной или спонтанной мокроты. В образцах, в которых обнаружены *Mycobacterium tuberculosis complex*, тест Xpert MTB/RIF Ultra также позволяет выявлять мутации гена *rpoB*, связанные с устойчивостью к рифампицину.

3.2 Показания

Тест Xpert MTB/RIF Ultra предназначен для анализа образцов пациентов, у которых туберкулез (ТБ) подозревается на основании клинических данных, и которые не получали противотуберкулезной терапии или продолжительность терапии составила менее 3 дней за последние 6 месяцев. Тест предназначен для применения в качестве вспомогательного при диагностике туберкулеза легких, совместно с клиническими и другими лабораторными данными.

4. Kurze Informationen und Erklärungen

Около 2 миллиардов человек по всему миру инфицированы МБТ.¹ В 2016 г. отмечено 10,4 миллионов случаев активной формы туберкулеза, а число погибших от туберкулеза составило 1,7 миллиона человек.² Заражение легочным туберкулезом происходит через воздух, что позволяет возбудителю легко распространяться. Учитывая инфекционную природу легочного туберкулеза, важным элементом лечения и контроля ТБ является быстрая и точная диагностика.

Лечение заключается в длительном приеме нескольких лекарств, и обычно такое лечение бывает высокоэффективным. Однако штаммы *M. tuberculosis* могут приобретать устойчивость к одному или нескольким препаратам, что существенно затрудняет излечение. Четырьмя широко применяемыми препаратами противотуберкулезной терапии первого ряда являются изониазид (INH), рифампин (также называется рифампицин, RIF), этамбутол (EMB) и пиразинамид (PZA). Согласно данным ВОЗ, устойчивость к рифампицину редко бывает изолированной, и обычно она указывает на устойчивость к ряду других противотуберкулезных препаратов.³ Устойчивость к рифампицину чаще всего наблюдается у штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) — то есть устойчивых и к рифампицину и к изониазиду. Сообщается, что в таких изолятах ее частота может превышать 95%.^{4,5,6} Устойчивость к рифампицину или к другим препаратам первого ряда обычно указывает на необходимость определения чувствительности ко всем препаратам, включая препараты второго ряда терапии.

Обнаружение, при помощи молекулярных методов, ТБ и мутаций гена *rpoB*, связанных с устойчивостью к рифампицину, существенно ускоряет диагностику туберкулеза, вызванного чувствительными к препаратам микобактериями, и МЛУ-ТБ. Благодаря тесту Xpert MTB/RIF Ultra это можно сделать менее чем за 80 минут, используя образцы необработанной мокроты или подготовленные образцы осадка мокроты. Быстрое обнаружение МБТ и устойчивости к рифампицину позволяет врачу принимать важнейшие решения относительно лечения вскоре после начала обследования пациента.

5. Принципы выполнения анализа

В приборах системы GeneXpert объединены и автоматически выполняются следующие процессы: подготовка проб, амплификация нуклеиновых кислот и выявление целевых последовательностей в простых и сложных пробах с использованием ПЦР в реальном времени и обнаружения пиков плавления. Система состоит из анализатора, персонального компьютера, сканера штрих-кодов и предустановленного программного обеспечения для управления процессом анализа проб пациентов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реактивы для ПЦР и в которых происходит ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между пробами сводится к минимуму. Полное описание системы представлено в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

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

Праймеры теста Xpert MTB/RIF Ultra амплифицируют целевые последовательности, представляющие собой участок гена *rpoB*, содержащий «центральный» регион из 81 пар оснований и участки многокопийных встраивающихся элементов *IS1081* и *IS6110*. Анализ кривых плавления четырех зондов *rpoB* позволяет отличить консервативную последовательность микобактерии «дикого типа» от мутаций центрального региона, связанных с устойчивостью к рифампицину. Применение зондов к двум встраивающимся элементам способствуют обнаружению *Mycobacterium tuberculosis complex*, так как целевые последовательности многокопийных встраивающихся элементов присутствуют в большинстве штаммов ТБ.

6. Реактивы и приборы

6.1 Материалы, входящие в комплект поставки

Наборы теста Xpert MTB/RIF Ultra содержат достаточно реактивов для обработки 10 или 50 проб. В наборы входят указанные ниже компоненты.

1. Картриджи Xpert MTB/RIF Ultra со встроенными реакционными пробирками	10 в каждом наборе	50 в каждом наборе
• Гранулы 1 и гранулы 2 (лиофилизированные)	по 2 каждого из типов в одном картридже	по 2 каждого из типов в одном картридже
• Гранулы 3 (лиофилизированные)	1 каждого из типов в одном картридже	1 каждого из типов в одном картридже
• Реактив 1	4 мл в каждом картридже	4 мл в одном картридже
• Реактив 2	4 мл в каждом картридже	4 мл в каждом картридже
2. Флаконы реактивов образца Xpert MTB/RIF	10	50
• Реактив для проб	8 мл в одном флаконе	8 мл в одном флаконе
4. Одноразовые пипетки для переноса	12 в каждом наборе	60 в каждом наборе
5. Компакт-диск, содержащий	1	1
• Инструкция по применению		
• Файлы с описанием теста (ADF)		
• Инструкция по импортированию файла ADF в программное обеспечение GeneXpert		
6. Инструкция по применению	1	1

Примечание Цвет реактива для проб может варьироваться от бесцветного до желтого или янтарного. Цвет может становиться более интенсивным со временем, но он не влияет на рабочие характеристики реактива.

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

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

Примечание

На пипетки для переноса нанесено одно деление, показывающее минимальный объем обработанной пробы, которую необходимо перенести в картридж. Пипетки следует применять только с этой целью. Все остальные пипетки должны предоставляться лабораторией.

6.2 Хранение и обращение

- Храните картриджи Xpert MTB/RIF Ultra при температуре от 2 °C до 28 °C в условиях окружающей среды.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.
- Не используйте реактивы или картриджи с истекшим сроком годности.

Изделия, хранившиеся с нарушением регламентированного режима, применению не подлежат.

6.2.1 Хранение (стабильность) после открытия

Неприменимо.

6.2.2. Хранение (стабильность) (имитация условий транспортировки)

Следует перевозить в оригинальной упаковке производителя, защищающей продукцию от внешних воздействий, на всех видах транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида при температуре 2-28 °C в течение всего срока годности.

6.2.3. Срок годности

Срок годности 16 месяцев.

7. Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Система GeneXpert Dx или GeneXpert Infinity (каталожный номер зависит от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора
 - Для системы GeneXpert Dx: Программное обеспечение версии 4.7b или выше
 - Для системы GeneXpert Infinity: Программное обеспечение версии 6.4b или выше
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь к торговому представителю компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Герметичные стерильные контейнеры для сбора с закручивающейся крышкой (РУ № ФСЗ 2010/06000 от 06.06.2016)
- Одноразовые перчатки
- Этикетки и (или) нестираемый маркер
- Стерильные пипетки для обработки пробы (РУ № ФСЗ 2010/06000 от 06.06.2016)

8. Предупреждения, меры предосторожности и опасные химические факторы**8.1 Предупреждения и меры предосторожности**

- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)⁷ и «Институтом клинических и лабораторных стандартов» (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁸. В соответствии с СанПиНом 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 9 декабря 2010 г. N 163).
- При работе с пробами и реактивами необходимо надевать одноразовые защитные перчатки, лабораторные халаты и средства индивидуальной защиты глаз. После работы с пробами и реактивами теста необходимо тщательно вымыть руки.
- Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Не заменяйте реактивы теста Xpert MTB/RIF Ultra другими реактивами.
- Крышку картриджа Xpert MTB/RIF Ultra разрешается открывать только для внесения подготовленной пробы.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из набора.
- Не используйте картридж, который падал или который встряхивали или с разлившимся содержимым после внесения подготовленной пробы. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению сомнительных результатов.

- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрих-кодом.
- Не использовать картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Не использовать картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- При одновременной работе с несколькими пробами следует открыть только один картридж, ввести смесь «реактив для проб — подготовленная проба», закрыть картридж, и только потом переходить к обработке следующей пробы. Перчатки подлежат замене перед работой с каждой следующей пробой.
- Все картриджи Xpert MTB/RIF Ultra предназначены для проведения одного теста. Не использовать повторно уже применявшиеся для анализа картриджи.
- Чтобы избежать загрязнения образцов и реактивов следует соблюдать принципы надлежащей лабораторной практики и менять перчатки перед работой с каждым следующим образцом. Регулярно очищайте рабочую поверхность / рабочие зоны 10% раствором гипохлорита натрия, затем повторно протирайте поверхность 70% этиловым или изопропиловым спиртом до и после работы с образцами.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, и они требуют соблюдения стандартных мер предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реактивов выполняйте принятые в вашем учреждении правила защиты окружающей среды. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.

8.2 Опасные химические факторы^{9,10}

Реактив для проб:

- Содержит изопропиловый спирт
- Содержит гидроксид натрия
- Сигнальное слово: ОПАСЕЮ!



- Символы опасности СГС ООЕ1:
- **Заявления об опасности СГС ООН**
 - Воспламеняющаяся жидкость и пар.
 - Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз.
 - Вызывает тяжелое повреждение глаз.
 - Предположительно вызывает генетические дефекты.
 - Предположительно неблагоприятно влияет на способность к деторождению или на развивающийся плод.
 - Может вызвать повреждение органов при длительном или повторном воздействии.
- **Меры предосторожности СГС ООН**
 - **Профилактика**
 - Перед использованием получить специальные инструкции.
 - Перед использованием ознакомиться с инструкциями по технике безопасности.
 - Беречь от нагревания, искр, открытого огня и (или) горячих поверхностей. Не курить.
 - Хранить в плотно закрытом контейнере.
 - Избегать вдыхания тумана, паров и (или) вещества в распыленном состоянии.
 - После использования тщательно вымыть.
 - Пользуйтесь защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
 - Использовать соответствующие индивидуальные средства защиты.
 - **Реагирование**
 - В случае пожара: использовать соответствующие средства пожаротушения.
 - **ДЕЙСТВИЯ ПРИ ВДЫХАНИИ.** Вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.
 - Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.

- ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы). Немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой или принять душ.
- Выстирать загрязненную одежду перед повторным использованием.
- Требуется специальное лечение. См. дополнительную информацию о первой помощи.
- ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА. Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание.
- ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту.
- ПРИ воздействии или подозрении на возможность воздействия: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
- При плохом самочувствии обратиться за помощью/консультацией к врачу.
- **Хранение/удаление в отходы**
 - Удаление в отходы тары и/или содержимого должно осуществляться в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

9. Сбор и транспортировка образцов



Следуйте принятому в вашем учреждении протоколу по сбору проб.

Сбор, транспортировка и хранение проб

Сбор

При сборе спонтанной мокроты или индуцированной при помощи аэрозоля мокроты следуйте стандартным процедурам, используемым в вашем учреждении. В тесте используется необработанная мокрота или концентрированный/ деконтаминированный осадок мокроты. Данные по необходимому объему образца представлены в Таблица 1.

Таблица 1. Требуемый объем образца

Тип образца	Минимальный объем для одного теста	Максимальный объем пробы	Соотношение объемов пробы и реактива для проб
Осадок мокроты	0,5 мл	2,5 мл	1:3 ^a
Необработанная мокрота	1 мл	4,0 мл	1:2

а. если объем пробы составляет 0,7 мл или более, соотношение объемов пробы и реактива для проб должно составлять 1:2 для одного теста.

Хранение и транспортировка

-  Осадок мокроты: Ресуспендированный осадок мокроты следует хранить при температуре от 2 °C до 8 °C не более семи дней.
-  Необработанная мокрота: Мокроту следует хранить и транспортировать при температуре от 2 °C до 8 °C всегда, когда это возможно. Допускается хранение необработанной мокроты при температуре до 35 °C в течение не более трех дней, и далее при температуре от 2 °C до 8 °C еще в течение семи дней.

10. Процедура теста

10.1 Процедура с использованием деконтаминированного концентрированного осадка мокроты

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

Требования к объему: С помощью теста Xpert MTB/RIF Ultra можно исследовать осадок мокроты, приготовленный по методу Кента и Кубица¹¹ и ресуспендированный в 67 мМ фосфатного буферного водного раствора. После разведения зарезервируйте не менее 0,5 мл ресуспендированного осадка для проведения теста Xpert MTB/RIF Ultra. Если объем составляет менее 0,7 мл, выполните действия 1-6. Для этого требуется 3 части реактива для проб и 1 часть осадка, чтобы получить адекватный объем (~2 мл) пробы и обеспечить оптимальные рабочие характеристики теста.

Если объем пробы составляет 0,7 мл или более, адекватный объем для теста можно получить, добавив 2 части реактива для проб к 1 части осадка. В данном примере 1,4 мл реактива для проб добавляется к 0,7 мл осадка. Таким образом 2 части реактива для проб добавляются к 1 части осадка.

1. Дождитесь согревания картриджа до комнатной температуры. Нанесите на каждый картридж Xpert MTB/RIF Ultra идентификационные номера образцов. См. Рисунок 1.

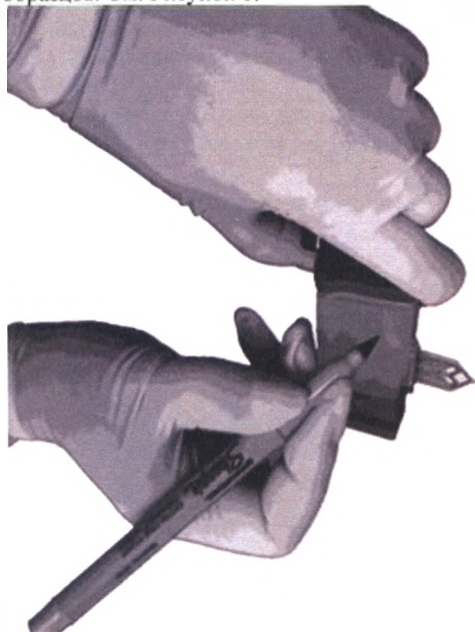


Рисунок 1. Надпишите номер на боковой части картриджа

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



2. Перемешайте осадок на вихревой мешалке, или при помощи пипетки, аспирируя и выпуская материал достаточное количество раз так, чтобы все микроорганизмы были суспендированы.
3. Перенесите с помощью пипетки для переноса не менее 0,5 мл от общего объема ресуспендированного осадка в коническую пробирку с закручивающейся крышкой для проведения теста Xpert MTB/RIF Ultra.

Примечание Ресуспендированный осадок, который не будет сразу использоваться для анализа, следует хранить при температуре от 2 °C до 8 °C. Не используйте тест Xpert MTB/RIF Ultra для исследования ресуспендированного осадка, который хранился в условиях охлаждения >7 дней.

4. Перенесите 1,5 мл реактива для проб Xpert MTB/RIF Ultra в пробирку с 0,5 мл ресуспендированного осадка с помощью пипетки для переноса. Плотнo закройте крышку.
5. Энергично встряхните пробирку 10—20 раз или обработайте в вихревой мешалке не менее 10 секунд.

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

6. Инкубируйте в течение 10 минут при комнатной температуре и затем энергично встряхните пробирку 10—20 раз или обработайте в вихревой мешалке не менее 10 секунд.
7. Инкубируйте пробу при комнатной температуре еще 5 минут.

10.2 Процедура с использованием необработанной мокроты

Требования к объему: требуется >1 мл необработанной мокроты.

1. Дождитесь согревания картриджа до комнатной температуры. Нанесите на каждый картридж Xpert MTB/RIF Ultra идентификационные номера образцов. См. Рисунок 1.

Примечание

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

2. После сбора мокроты в герметичный контейнер для сбора мокроты аккуратно откройте крышку контейнера и осмотрите содержимое с целью убедиться в отсутствии частиц пищи или других твердых частиц. См. Рисунок 2.

Примечание

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



Рисунок 2. Открытый контейнер с пробой

3. Влейте в пробу мокроты реактив для проб в объеме, приблизительно в 2 раза превышающем объем мокроты (соотношение реактив:мокрота должно составлять 2:1). См. Рисунок 3.



Пример 1
8 мл реактива для
проб: 4 мл мокроты

Отметка 3 мл



Пример 2
2 мл реактива для
проб: 1 мл мокроты
Примечание: удалите
остаток реактива для
проб и флакон в
контейнер для
химических отходов.

Рисунок 3. Примеры разведений 2:1

4. Плотно закройте контейнер крышкой. Энергично встряхните пробирку 10—20 раз или обработайте в вихревой мешалке не менее 10 секунд

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

5. Инкубируйте пробу при комнатной температуре в течение 10 минут.
6. Энергично встряхните пробирку 10—20 раз или обработайте в вихревой мешалке не менее 10 секунд. Инкубируйте пробу при комнатной температуре еще 5 минут.

Примечание Убедитесь, что образец полностью разжижился. Если образец не разжижился, повторите действие 6.

10.3 Подготовка картриджа

При использовании прибора GeneXpert Dx начинайте тест как можно скорее и в пределах четырех часов после внесения пробы, обработанной реактивом для проб, в картридж. После внесения пробы в картридж он может оставаться при комнатной температуре до начала теста в течение четырех часов. При использовании системы GeneXpert Infinity, необходимо начать тест и установить картридж на конвейерную ленту в течение 30 минут после внесения пробы, обработанной реактивом для проб. Оставшийся срок хранения отслеживается программным обеспечением Xpertise и тесты будут выполнены до истечения допустимого четырехчасового срока нахождения картриджей в системе.

1. Откройте крышку картриджа, а потом откройте контейнер с образцом.
2. Возьмите входящую в набор пипетку для переноса и наберите разжиженную пробу до уровня несколько выше отметки на пипетке. См. Рисунок 4. Если объем образца недостаточен, не используйте для анализа этот образец.



Рисунок 4. Аспирация до отметки на пипетке

3. Перенесите пробу в камеру для пробы картриджа Xpert MTB/RIF Ultra. Медленно выливайте пробу из пипетки, чтобы свести к минимуму риск образования аэрозоля. См. Рисунок 5



Рисунок 5. Внесение деконтаминированной разжиженной пробы в камеру для пробы картриджа



4. Плотно закройте крышку картриджа. Оставшуюся часть разжиженной пробы можно хранить до 4 часов при температуре от 2 °C до 8 °C на случай необходимости повторного теста.

10.4 Запуск теста

Важно!

При использовании системы GeneXpert Dx перед началом анализа убедитесь, что в системе работает программное обеспечение GeneXpert версии 4.7b или выше, и что файл с описанием теста (Assay Definition File, ADF) Xpert MTB/RIF Ultra импортирован в программное обеспечение.

Важно!

При использовании системы GeneXpert Infinity перед началом анализа убедитесь, что в системе работает программное обеспечение GeneXpert версии 6.4b или выше, и что файл с описанием теста (Assay Definition File, ADF) Xpert MTB/RIF Ultra импортирован в программное обеспечение.

В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции приводятся в руководстве оператора системы GeneXpert Dx или руководстве оператора системы GeneXpert Infinity, в зависимости от используемой модели.

Примечание

Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменит установленную по умолчанию рабочую последовательность.

1. Включите прибор GeneXpert.
 - При использовании GeneXpert Dx вначале следует включить прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически.
 - или
 - При использовании GeneXpert Infinity следует включить прибор. На рабочем столе Windows® дважды щелкните мышью на ярлыке программного обеспечения Xpertise.
 2. Войдите в программное обеспечение системы GeneXpert под своим именем пользователя и паролем.
 3. В окне системы GeneXpert выберите пункт **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Команды (Orders)**, а затем **Задать команду на проведение анализа (Order Test)** (для Infinity).
 4. Отсканируйте или введите вручную «ID пациента» (Patient ID). Удостоверьтесь в правильности введенного вручную «ID пациента» (Patient ID). «ID пациента» (Patient ID) связывается с результатами анализа и указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах.
 5. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Удостоверьтесь в правильности введенного вручную «ID образца» (Sample ID). «ID образца» (Sample ID) связывается с результатами анализа и указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах.
 6. Просканируйте штрих-код на картридже Xpert MTB/RIF Ultra. На основе информации, считанной со штрих-кода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).
 7. Выберите пункт **Начать анализ (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). В диалоговом окне введите пароль, при необходимости.
 8. При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж удален в контейнер для отходов.
- или
- Для прибора GeneXpert Dx:
- A. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
 - B. Закройте дверцу. После этого начинается анализ, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса анализа индикаторная лампа выключается.
 - C. Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Затем извлеките картридж.
 - D. Использованные картриджи следует удалять в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

10.5 Просмотр и печать результатов

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

Примечание

При сообщении результатов при помощи ЛИС удостоверьтесь, что результаты системы соответствуют таковым в ЛИС для поля ID пациента; если результаты не соответствуют, используйте только результаты системы.

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

Контроль качества

CONTROL

В каждый тест входит контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и контроль качества зондов (Probe Check Control, PCC).

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

Результат для SPC должен быть положительным для отрицательной пробы и может быть как положительным, так и отрицательным для положительной пробы. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости. Если SPC не обнаруживается при получении отрицательного результата теста, то результат будет «Недействительный» (Invalid).

PCC — перед началом ПЦР системой GeneXpert измеряется флуоресцентный сигнал от зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует установленным критериям приемлемости.

11. Интерпретация результатов

Результаты выдаются системой GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета. Результаты отображаются в окне **Просмотреть результаты (View Results)**. См. конкретные примеры на Рисунок 7 и Рисунок 8. Перечень всех возможных результатов указывается в Таблица 2.

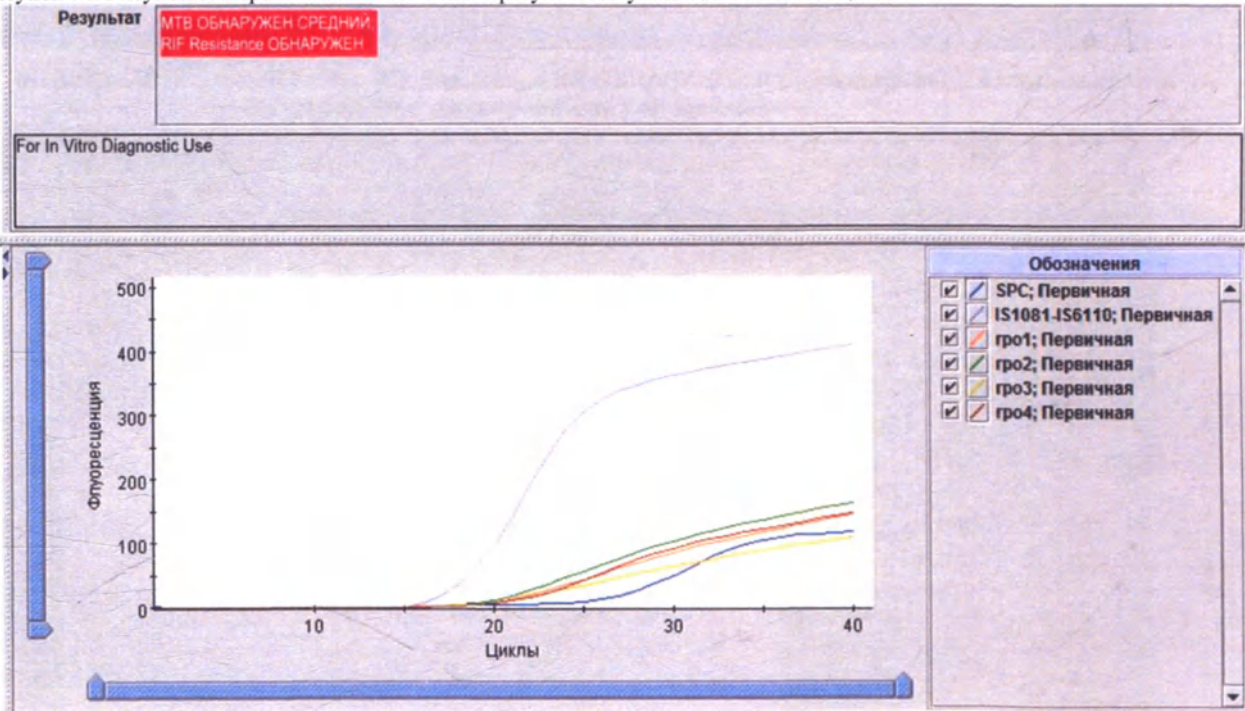


Рисунок 6. МТВ ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

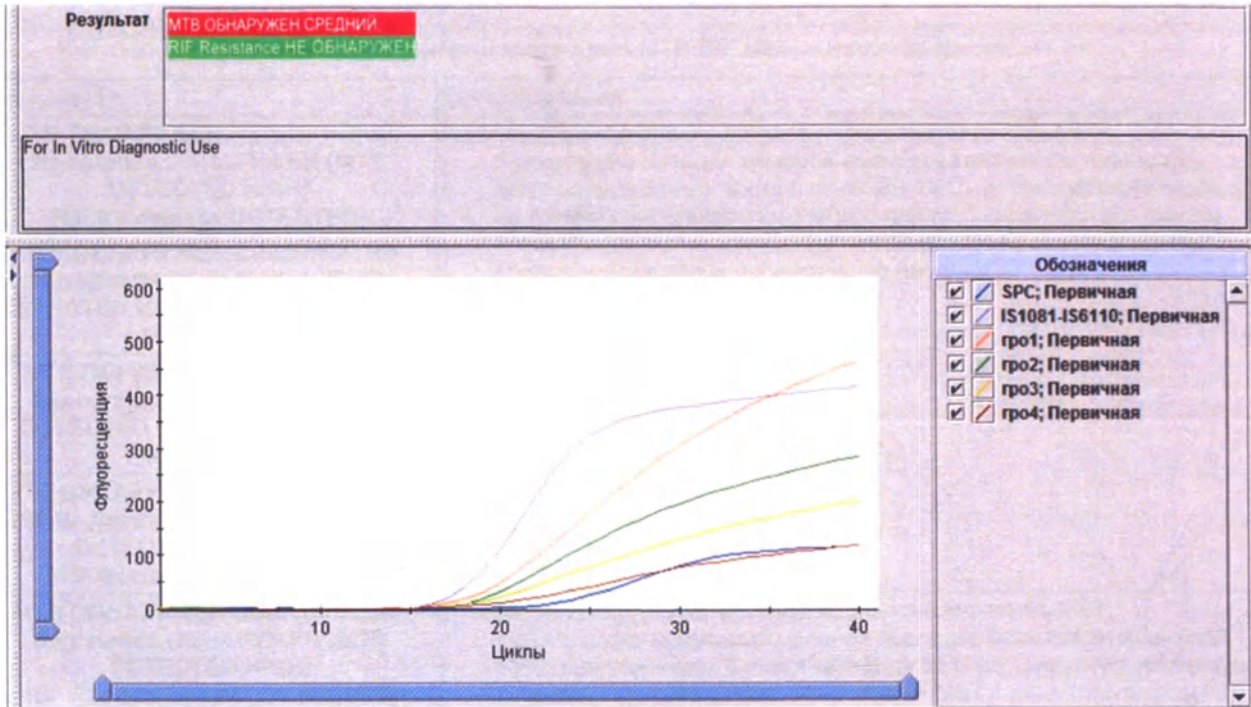


Рисунок 7. MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИМ; RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

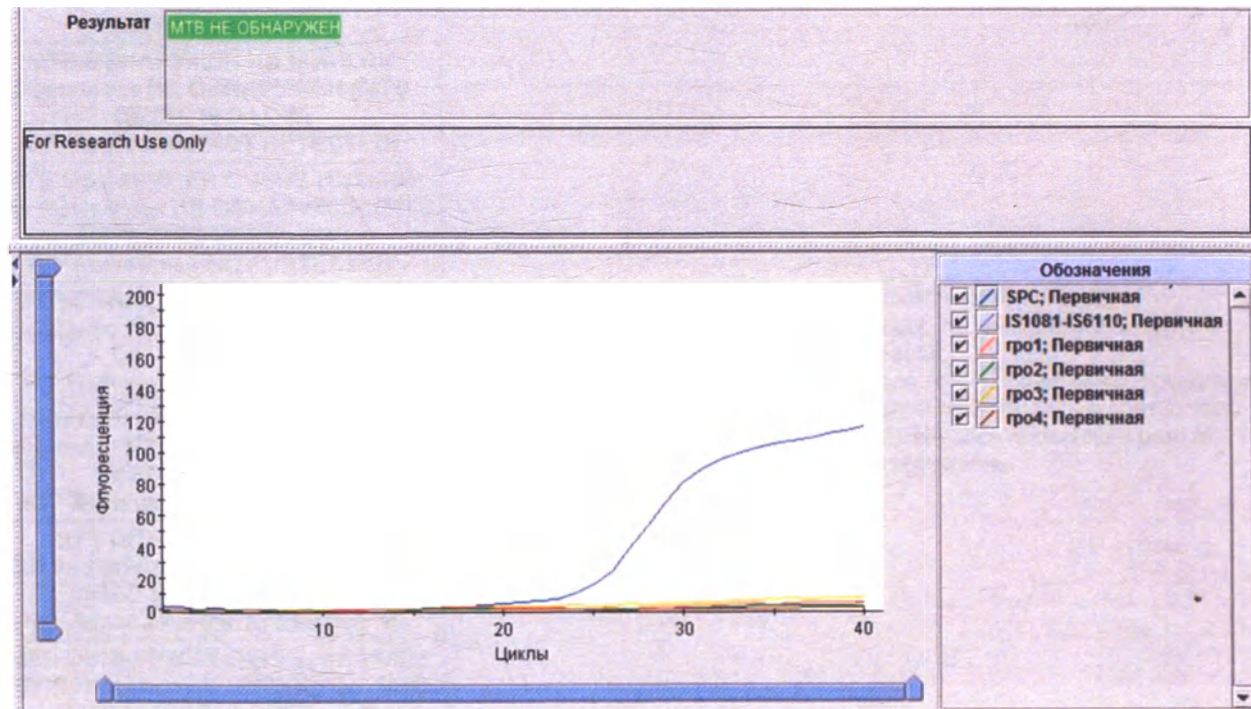


Рисунок 8. MTB НЕ ОБНАРУЖЕН (представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

Таблица 2. Результаты теста Xpert MTB/RIF Ultra и их интерпретация

Результат	Интерпретация
МТВ ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance DETECTED) МТВ ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED) МТВ ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED) МТВ ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance DETECTED)	В образце присутствует целевая последовательность MBT: - Обнаружена мутация целевой последовательности гена <i>groB</i>. - SPC: неприменимо. Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации MBT с данным контролем. - Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
МТВ ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance NOT DETECTED) МТВ ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ; RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED) МТВ ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ; RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED) МТВ ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ; RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	В образце присутствует целевая последовательность MBT: - Не обнаружено мутаций целевой последовательности гена <i>groB</i>. - SPC: неприменимо. Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации MBT с данным контролем. - Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
МТВ ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance INDETERMINATE) МТВ ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance INDETERMINATE) МТВ ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance INDETERMINATE) МТВ ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	В образце присутствует целевая последовательность MBT: - Устойчивость к рифампицину определить невозможно в связи с недействительными пиками плавления. - SPC: неприменимо. Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации MBT с данным контролем. - Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.

Таблица 2. Результаты теста Xpert MTB/RIF Ultra и их интерпретация (продолжение)

Результат	Интерпретация
MTB Trace ОБНАРУЖЕН; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB TRACE DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)	В образце присутствует целевая последовательность MBT: • Не удалось установить наличие или отсутствие устойчивости к рифампицину вследствие недостаточной интенсивности полученного сигнала. • SPC: неприменимо. Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации MBT с данным контролем. • Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
MTB НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED)	В образце отсутствует целевая последовательность MBT: • SPC: ПРОЙДЕНА. Результат для SPC соответствует критериям приемлемости. • Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	Присутствие или отсутствие MBT в образце установить невозможно. Результат для SPC не соответствует критериям приемлемости, процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или ПЦР была ингибирована. Повторите анализ. См. раздел «Процедура повторного тестирования» этого документа. • НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА НА MBT: Невозможно установить, присутствует или отсутствует в образце ДНК MBT. • SPC: НЕ ПРОЙДЕНА. Результат анализа на целевую последовательность MBT отрицательный, при этом результат для SPC не находится в пределах диапазона валидности. • Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
ОШИБКА (ERROR)	Присутствие или отсутствие MBT в образце установить невозможно. Повторите анализ. См. раздел «Процедура повторного тестирования» этого документа. • MBT: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА • Проверка качества зондов: НЕ ПРОЙДЕНА. Все или одна из проверок в рамках контроля качества зондов не пройдены(-а). Примечание: Если проверка качества зондов пройдена, ошибка вызвана сбоем компонента системы.
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Присутствие или отсутствие MBT в образце установить невозможно. Повторите анализ. См. раздел «Процедура повторного тестирования» этого документа. Сообщение НЕТ РЕЗУЛЬТАТА свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа. • MBT: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА • Проверка качества зондов: неприменимо

Таблица 3. Тест Xpert MTB/RIF Ultra: все возможные результаты

Результаты теста на ТБ	Результаты теста на устойчивость к рифампицину
MTB ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ (MTB DETECTED HIGH)	RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance DETECTED)
MTB ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ (MTB DETECTED HIGH)	RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ (MTB DETECTED HIGH)	RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance DETECTED)
MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ (MTB DETECTED LOW)	RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance DETECTED)
MTB ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ (MTB DETECTED LOW)	RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ (MTB DETECTED LOW)	RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance DETECTED)
MTB ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB Trace ^a ОБНАРУЖЕН (MTB Trace ^a DETECTED)	RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED)	
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	
ОШИБКА (ERROR)	
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	

- а. Результат Следы означает, что обнаружен низкий уровень МБТ, и не обнаружено устойчивости к рифампицину. Такой результат связан с повышенной чувствительностью обнаружения ТБ с использованием многократных целевых последовательностей IS6110 и IS1081, в отличие от обнаружения чувствительности к рифампицину с использованием одной копии гена *rpoB*. Следовательно, нельзя определить наличие устойчивости или чувствительности к рифампицину в пробе со следами МБТ. Результат Следы всегда означает, что RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE).

11.1 Причины повторного выполнения теста

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

- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫМ (INVALID)** означает, что не пройден контроль SPC. Проба не была обработана в анализе надлежащим образом или произошло ингибирование ПЦР.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** означает, что не пройден контроль РСС и тест был прерван, по следующим возможным причинам: ненадлежащим образом была заполнена реакционная пробирка, выявлено нарушение целостности зонда, превышено максимально допустимое давление или произошел сбой модуля GeneXpert.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа.

11.2 Процедура повторного тестирования

При наличии неиспользованной свежей мокроты или восстановленного осадка всегда следует использовать новый реактив для проб с целью деkontаминации и разжижения мокроты перед проведением теста. См. Раздел Н., Процедура теста или Раздел Н.2, Процедура с использованием необработанной мокроты.

Если имеется достаточный объем неиспользованной пробы, подготовленной при помощи реактива для проб, и прошло не более 4 часов после первого добавления реактива для проб, можно использовать такую оставшуюся пробу для подготовки нового картриджа и проведения анализа. При повторном тестировании следует использовать только новый картридж и немедленно начинать выполнение теста. См. Раздел Н.3, Подготовка картриджа.

12. Ограничения

Так как возможность обнаружения MBT зависит от количества присутствующих в образце микроорганизмов, достоверность результатов зависит от правильности сбора пробы, обращения с ней и ее хранения. Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором пробы, ненадлежащим обращением с пробой или ее хранением, технической ошибкой, перемешиванием проб или недостаточной концентрацией исходного материала. Чтобы избежать получения ошибочных результатов необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данной инструкции.

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

Мутации или полиморфизм в участках связывания праймера или зонда могут повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных штаммов МЛУ-МБТ или штаммов с устойчивостью к рифампицину, и привести к получению неправильного результата о наличии чувствительности к рифампицину.

Характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra не оценивались у пациентов в возрасте до восемнадцати лет.

Тест Xpert MTB/RIF Ultra не может подтвердить наличие чувствительности к рифампицину, так как могут существовать другие механизмы устойчивости к рифампицину, отличающиеся от обнаруживаемых данным тестом, и сопровождающиеся недостаточным клиническим ответом на лечение. Следует рассмотреть возможность дополнительного исследования на чувствительность к лекарственным препаратам для образцов, при исследовании которых при помощи теста Xpert MTB/RIF Ultra обнаружена ДНК MBT complex и мутации гена *rpoB*, связанные с устойчивостью к рифампицину.

Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra зависят от профессиональных навыков оператора и соблюдения процедур выполнения теста. Ошибки при выполнении теста могут приводить к получению ложно-положительных или ложно-отрицательных результатов. Все операторы, работающие с устройством, должны пройти надлежащее обучение.

13. Клинические рабочие характеристики

В данном разделе перечисляются рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra.

13.1 Дизайн клинического исследования

Рабочие характеристики теста MTB/RIF Ultra оценивали в отношении обнаружения ДНК МБТ complex и мутаций, связанных с устойчивостью к рифампицину, в образцах мокроты, в сравнении с результатами, полученными при посеве (твердые и/или жидкие культуральные среды) и определении чувствительности к лекарственным препаратам, соответственно. В данном многоцентровом исследовании использовали проспективные и архивные образцы необработанной мокроты или концентрированного осадка, полученные у пациентов в возрасте 18 лет или старше. Участниками были лица с подозрением на ТБ легких, которые не получали противотуберкулезной терапии или продолжительность терапии составила менее 3 дней за последние 6 месяцев (с подозрением на ТБ) и лица, ранее получавшие лечение, с подозрением на ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (с подозрением на МЛУ-ТБ). Исследование проводилось в различных странах мира (Беларусь, Бразилия, Китай, Грузия, Германия, Индия, Италия, Кения, Перу, Южная Африка, Уганда, Вьетнам и США). Чувствительность и специфичность теста MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения МБТ определяли только с использованием данных участников с подозрением на ТБ; при этом данные участников с подозрением на МЛУ-ТБ объединялись для оценки рабочих характеристик в отношении обнаружения устойчивости к рифампицину.

Образцы были получены у участников исследования, среди которых 61% были мужчинами (n=1111), 35% женщинами (n=648); пол 4% (n=76) неизвестен. Участники проживали в различных географических регионах: 12% (n=217) в США (штаты Калифорния, Нью-Йорк и Флорида) и 88% (n=1618) за пределами США (Беларусь, Бразилия, Китай, Грузия, Германия, Индия, Италия, Южная Африка, Кения, Перу, Вьетнам и Уганда). Из 1835 образцов 1228 были собраны проспективно, и 607 получены из замороженных образцов, архивированных в банках.

13.2 Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с посевом на МБТ

Для использования в исследовании у каждого участника собирали до трех образцов мокроты. Проспективные образцы — первый образец мокроты исследовали в тесте Xpert MTB/RIF Ultra, а второй и третий использовали для посева на ТБ. Архивные образцы — результаты посева были уже известны и получены стандартным методом, а тест Xpert MTB/RIF Ultra использовали для исследования первого образца достаточного объема. Если результаты теста были сомнительными (**ОШИБКА (ERROR)**, **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**), при наличии образца достаточного объема проводилось повторное тестирование. Всего для 1,0% проб, полученных от участников, соответствовавших критериям включения (19/1854; 95% ДИ: 0,7, 1,6), в тесте были получены сомнительные результаты. Кислотоустойчивые бактерии (КУБ) в мазках мокроты определяли путем окрашивания флуоресцентным аурамином-О (АО) или окрашиванию по Цилю — Нильсену (ZN). Мазки получали из образцов с соответствующим результатом в тесте Xpert MTB/RIF Ultra. Наличие МБТ в посеве определяли для всех участников и всех образцов, полученных у участника в течение семи дней.

Рабочие характеристики теста MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения МБТ по сравнению с результатами посева на МБТ, со стратификацией по наличию КУБ в мазке, показаны в Таблица 4. Чувствительность при исследовании образцов, положительных и отрицательных в тесте на КУБ в мазке, составила 99,5% (426/428), 95% ДИ: 98,3, 99,9 и 73,3% (200/273), 95% ДИ: 67,7, 78,2, соответственно. Общая чувствительность теста Xpert MTB/RIF Ultra, независимо от наличия КУБ в мазке, составила 95,5% (1222/1280), 95% ДИ: 94,2, 96,5.

Таблица 4. Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с результатами посева на МБТ

		Мазок/посев				
		Положительные			Отрицательные	Всего
		Мазок на КУБ +	Мазок на КУБ -	Посев на МБТ +	Посев на МБТ -	
Тест Xpert MTB/RIF Ultra	МТВ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED)	426	200	630 ^a	58	688
	МТВ НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1222	1297
	Всего	428	273	705	1280	1985
Рабочие характеристики — положительный результат исследования мазка: Чувствительность: 99,5% (426/428), 95% ДИ: 98,3, 99,9						
Рабочие характеристики — отрицательный результат исследования мазка: Чувствительность: 73,3% (200/273), 95% ДИ: 67,7, 78,2						
Рабочие характеристики в целом: Чувствительность: 89,4% (630/705), 95% ДИ: 86,9, 91,4 Специфичность: 95,5% (1222/1280), 95% ДИ: 94,2, 96,5						

а. Результаты исследования мазка отсутствовали для 4 образцов, с положительным результатом посева на МБТ.

Рабочие характеристики теста MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения ДНК МБТ complex по сравнению с посевом на МБТ, со стратификацией по центрам за пределами США и в США показаны в Таблица 5. Из 1985 образцов 1768 были получены в центрах за пределами США и 217 в центрах на территории США.

Таблица 5. Тест MTB/RIF Ultra по сравнению с посевом на МБТ, разделение по центрам за пределами США и в США

	За пределами США		В США	
	N	Процент (95% ДИ)	N	Процент (95% ДИ)
Чувствительность, положит. рез-т исследования мазка	380/382	99,5% (98,1, 99,9)	46/46	100,0% (92,3, 100)
Чувствительность, отрицат. рез-т исследования мазка	180/245	73,5% (67,6, 78,6)	20/28	71,4% (52,9, 84,7)
Общая чувствительность	564/631 ^a	89,4% (86,7, 91,6)	66/74	89,2% (80,1, 94,4)
Общая специфичность	1080/1137	95,0% (93,6, 96,1)	142/143	99,3% (96,1, 99,9)

а. Результаты исследования мазка отсутствовали для 4 образцов, с положительным результатом посева на МБТ.

13.3 Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с посевом, по типу мазка

Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения МБТ определяли в сравнении с результатами посева на МБТ с использованием образцов, исследовавшихся на КУБ путем окрашивания АО и по ZN. Результаты показаны в Таблица 6. Из 1985 образцов 1810 окрашивали АО и 175 — по методу ZN.

Таблица 6. Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra в сравнении с результатами посева на МБТ в образцах, исследовавшихся путем окрашивания аурамином О (АО) и по Цилю — Нильсену (ZN).

	Окрашивание аурамином О		Окрашивание по Цилю — Нильсену	
	N	Процент (95% ДИ)	N	Процент (95% ДИ)
Чувствительность, положит. рез-т исследования мазка	386/388	99,5% (98,1, 99,9)	40/40	100% (91,2, 100)
Чувствительность, отрицат. рез-т исследования мазка	153/219	69,9% (63,5, 75,6)	47/54	87,0% (75,6, 93,6)
Общая чувствительность	543/611 ^а	88,9% (86,1, 91,1)	87/94	92,6% (85,4, 96,3)
Общая специфичность	1145/1199	95,5% (94,2, 96,5)	77/81	95,1% (88,0, 98,1)

а. Результаты исследования мазка отсутствовали для 4 образцов, с положительным результатом посева на МБТ.

13.4 Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с посевом, по типу образца

Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения МБТ определяли в сравнении с результатами посева на МБТ с использованием образцов необработанной мокроты и концентрированного осадка мокроты. Результаты показаны в Таблица 7. Из 1895 образцов 1543 представляли собой необработанную мокроту и 442 — концентрированный осадок мокроты.

Таблица 7. Тест Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с посевом на МБТ, по типу образца

	Необработанная мокрота		Осадок мокроты	
	N	% (95% ДИ)	N	% (95% ДИ)
Чувствительность, положит. рез-т исследования мазка	323/324	99,7% (98,3, 99,9)	103/104	99,0% (94,8, 99,8)
Чувствительность, отрицат. рез-т исследования мазка	168/229	73,4% (67,3, 78,7)	32/44	72,7% (58,2, 83,7)
Общая чувствительность	495/557 ^а	88,9% (86,0, 91,2)	135/148	91,2% (85,6, 94,8)
Общая специфичность	937/986	95,0% (93,5, 96,2)	285/294	96,9% (94,3, 98,4)

а. Результаты исследования мазка отсутствовали для 4 образцов, с положительным результатом посева на МБТ.

13.5 Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с определением чувствительности к лекарственным препаратам (рифампицину)

Изоляты, полученные из культур, положительных на МБТ, исследовали на чувствительность к рифампицину методом пропорций в агаре на среде Миддлбука или Левенштейна — Йенсена, на планшете для определения минимальной ингибирующей концентрации Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis производства Thermo Scientific или при помощи теста BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE компании BD. Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения мутаций, связанных с устойчивостью к рифампицину, определяли в сравнении с результатами исследования чувствительности к лекарственным препаратам изолятов в культурах МБТ.

Результаты в отношении обнаружения мутаций, связанных с устойчивостью к рифампицину, полученные в тесте Xpert MTB/RIF Ultra, сообщались только при выявлении последовательности гена *rpoB* МБТ complex. Рабочие характеристики в отношении чувствительности/устойчивости к рифампицину представлены в Таблица 8. Из анализа исключены образцы, не исследовавшиеся на чувствительность к лекарственным препаратам, а также с результатами МТВ НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED) и МТВ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED); RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE). Для 63 из 67 образцов с неопределенной чувствительностью к рифампицину был получен результат МТВ Trace ОБНАРУЖЕН; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB Trace DETECTED, RIF Resistance INDETERMINATE).

Таблица 8. Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с определением чувствительности к лекарственным препаратам

Определение чувствительности к лекарственным препаратам				
		Устойчивые к рифампицину	Чувствительные к рифампицину	Всего
Xpert MTB/RIF Ultra	МТВ ОБНАРУЖЕН; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED; RIF Resistance DETECTED)	128	12 ^a	140
	МТВ ОБНАРУЖЕН; RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED; RIF Resistance NOT DETECTED)	5 ^b	314	319
	Всего	133	326	459
		Чувствительность: 96,2% (128/133), 95% ДИ: 91,5, 98,4 Специфичность: 96,3% (314/326), 95% ДИ: 93,7, 97,9		

- а. Расхождение результатов с секвенированием: 11 из 12 устойчивы к рифампицину, результат для 1 из 12 недоступен.
- б. Расхождение результатов с секвенированием: 4 из 5 чувствительны к рифампицину, результат для 1 из 5 недоступен.

13.6 Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с тестом Xpert MTB/RIF

Оба теста Xpert MTB/RIF Ultra и Xpert MTB/RIF использовали для исследования 1594 образцов. Общее совпадение результатов для этих двух тестов составило 96,5% [(1538/1594) 95% ДИ: 95,5, 97,3]. Совпадение положительных и отрицательных результатов составило 99,2% [(491/495) 95% ДИ: 97,9, 99,7] и 95,3% [(1047/1099) 95% ДИ: 93,8, 96,4] соответственно.

14. Аналитические рабочие характеристики

14.1 Субстанции, препятствующие проведению анализа

Проведено исследование с искусственным материалом мокроты для оценки влияния субстанций, потенциально способных препятствовать проведению теста Xpert MTB/RIF Ultra. Всего оценивали 32 субстанции, потенциально способных препятствовать проведению теста. К эндогенным субстанциям, потенциально способным препятствовать проведению теста, могут относиться, помимо прочих, кровь, гной (лейкоциты), клетки из дыхательных путей, ДНК человека и кислота желудочного сока. К другим субстанциям, потенциально способным препятствовать проведению теста, могут относиться анестетики, антибиотики, антибактериальные средства, противотуберкулезные препараты, противовирусные препараты, бронхорасширяющие средства, ингаляционные бронхорасширяющие средства, живая интраназальная вакцина против гриппа, бактерицидное средство для полоскания рта, реактивы для обработки образца, лекарственный препарат против *Pneumocystis jiroveci*, гомеопатические средства для облегчения аллергии, интраназальные кортикостероиды, интраназальные гели, интраназальные спреи, анестетики для полости рта, отхаркивающие средства для перорального применения, нейтрализующие буферы, табак. Эти субстанции с указанием их активных компонентов и концентраций перечислены в Таблица 9. В исследовании применялись положительные и отрицательные пробы. Положительные пробы, содержащие клетки БЦЖ в количестве, в 3 раза превышающем порог обнаружения, исследовали в 8 повторях. Отрицательные пробы, представляющие собой субстанции без добавления штамма МКБ, тестировали по восемь повторов на каждую субстанцию для определения влияния на функциональные характеристики контроля обработки образца (SPC).

Ни для одной из 32 исследованных субстанций, потенциально способных препятствовать проведению теста, не было выявлено ингибирующего влияния (Таблица 9).

Таблица 9. Субстанции, препятствующие проведению анализа

Субстанция	Описание/активный компонент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Кровь	Кровь (человеческая)	5% по объему
Бактерицидное средство для полоскания рта	Хлоргексидина глюконат (0,12%), 20% раствор	20% по объему
Реактивы для обработки образца	Цетилпиридина хлорид, 1% в 2% NaCl	0,5% по объему в 1% NaCl
Реактивы для обработки образца	Цетилпиридина хлорид, 1% в 2% NALC	0,5% по объему в 1% NALC
Реактивы для обработки образца	Цетилпиридина хлорид, 1% в 2% NALC и 25 мМ цитрата	0,5% по объему в 1% NALC и 12,5 мМ цитрата
Кислота желудочного сока	pH от 3 до 4, раствор в воде, нейтрализованный бикарбонатом натрия	100% по объему
Человеческая ДНК/клетки	HELA 229	10 ⁶ клеток в 1 мл
Противогрибковое средство, антибиотик	Суспензия нистатина для перорального приема, 20%	20% по объему
Лейкоциты (человека)	Лейкоциты/материал гноя (30% лейкоцитарная пленка; 30% плазма; 40% забуференный фосфатом физиологический раствор)	100% по объему *
Анестетики (эндотрахеальная интубация)	Лидокаин HCl 4%	30% по объему
Растворы для распыления	NaCl 5% вес/объем	5% вес/объем
Муцин	Муцин 5% вес/объем	5% вес/объем
Антибактериальные средства, системные	Левифлоксацин 25 мг/мл	5 мг/мл
Интраназальные кортикостероиды	Флутиказон 500 мкг/спрей	5 мкг/мл

Таблица 9. Субстанции, препятствующие проведению анализа (продолжение)

Субстанция	Описание/активный компонент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Ингаляционные бронхорасширяющие средства	Альбутерола сульфат 2,5 мг/3 мл	100 мкг/мл
Анестетики для полости рта	Орагель (20% бензокаина)	5% вес/объем
Противовирусные препараты	Ацикловир, в/в 50 мг/мл	50 мкг/мл
Антибиотиковая интраназальная мазь	Неоспорин (400 ед. бацитрацина, 3,5 мг неомидина, 5000 ед. полимиксина В)	5% вес/объем
Табак	Никогель (40% экстракт табака)	0,5% вес/объем
Противотуберкулезные препараты	Стрептомицин 1 мг/мл	25 мкг/мл
Противотуберкулезные препараты	Этамбутол 1 мг/мл	50 мкг/мл
Противотуберкулезные препараты	Изониазид 1 мг/мл	50 мкг/мл
Отхаркивающие средства для перорального применения	Гуайфенезин (400 мг/таблетка)	5 мг/мл
Противотуберкулезные препараты	Пиразинамид 10 мг/мл	10 мкг/мл
Интраназальный гель (гомеопатический)	Гель Цикам	50% вес/объем
Интраназальный спрей	Фенилэфрин 0,5%	1% по объему
Противотуберкулезные препараты	Рифампицин 1 мг/мл	25 мкг/мл
Средство для облегчения аллергии (гомеопатическое)	Масло чайного дерева (<5% цинеол, >35% терпинен- 4-01)	0,5% по объему
Живая интраназальная противогриппозная вакцина	Живая противогриппозная вакцина Флумист	5% по объему
Препарат против <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Пентамидин	300 нг/мл по объему
Бронхорасширяющее средство	Адреналин (для инъекций)	1 мг/мл
Противотуберкулезные препараты	Амоксициллин	25 мкл

14.2 Аналитическая чувствительность

Для определения 95% доверительного интервала для аналитического порога обнаружения этого теста были проведены дополнительные исследования. Порог обнаружения определялся как наименьшее количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в образце, который может воспроизводимо различаться при помощи теста от образцов, в которых МБТ не обнаруживалась, с 95% доверительным интервалом. Аналитический порог обнаружения (LoD) устанавливался путем тестирования проб с разными концентрациями *M. tuberculosis* (H37Rv) в 20 повторях: бактерии добавляли к клиническим пробам мокроты, в которых МБТ не обнаруживалась.

По результатам этого исследования, точечная оценка LoD для *M. tuberculosis* составляет 11,8 КОЕ/мл с 95% доверительным интервалом 8,6-15 КОЕ. Оценочное значение порога обнаружения и границы доверительного интервала были определены с помощью пробит-анализа данных (количество положительных результатов среди всего количества проведенных тестов для каждого уровня концентрации).

14.3 Аналитическая специфичность (эксклюзивность)

Тест Xpert MTB/RIF Ultra применяли для исследования материалов, содержащих культуры 30 штаммов нетуберкулезных микобактерий (НТМ). Каждый изолят добавляли в буферный раствор и тестировали в концентрациях $>10^7$ КОЕ/мл; исследования выполняли в трех повторах. См. Таблица 10.

Таблица 10. Штаммы НТМ, использовавшиеся для оценки специфичности

<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>avium</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>fortuitum</i>	<i>Mycobacterium interjectum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Mycobacterium peregrinum</i>
<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Mycobacterium goodii</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Mycobacterium shimodei</i>
<i>Mycobacterium malmoeense</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>

В этом исследовании были получены следующие результаты для всех образцов, содержащих изоляты НТМ — **МТВ НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED)**. В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли. Специфичность теста составила 100%.

Кроме того, чтобы установить, препятствуют ли высокие концентрации НТМ выявлению МБТ, присутствующих в пробе в небольшом количестве, шесть штаммов из перечисленных в Таблица 10, смешивали со штаммом микобактерии туберкулеза H37Rv в мокроте. Конечная концентрация НТМ составила 10^6 КОЕ/мл, а штамма H37Rv — 36 КОЕ/мл.

Штаммы НТМ, которые были проверены на способность препятствовать обнаружению МБТ (H37Rv):

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- *M. avium* клинические изоляты National Jewish Hospital
- *M. celatum*, клинические изоляты National Jewish Hospital
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. gordonae*, ATCC 14470
- *M. intracellulare*, клинические изоляты National Jewish Hospital

Исследованные штаммы НТМ не препятствовали обнаружению *M. tuberculosis* в концентрации 36 КОЕ/мл; т.е. полученный сигнал был таким же, как при использовании только штамма H37Rv.

14.4 Виды/штаммы, использовавшиеся для оценки специфичности

В исследовании возможности получения ложно-положительных результатов теста Xpert MTB/RIF Ultra использовали следующие микроорганизмы, включая грамотрицательные и грамположительные бактерии, грибковые микроорганизмы, вирусы и дрожжи. Каждый изолят вносили в буферный раствор и исследовали в концентрациях >10⁷ КОЕ/мл (бактерии и грибы) или >10⁶ копий/мл (геномная ДНК бактерий и грибов) и >10⁵ ТСШ₅₀/мл (вирусы).

Таблица 11. Виды и штаммы

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Респираторно-синцитиальный вирус mun B
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Rhinovirus
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	Вурус napazpunna mun 1	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Коронавирус	Вурус napazpunna mun 2	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	Вурус napazpunna mun 3	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Респираторно-синцитиальный вирус mun A	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Метаннемовирус человека (hMPV) 16 mun A1		

В условиях данного исследования для всех использованных микроорганизмов получен результат **MTB НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED)**. В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли. Специфичность теста составила 100%.

14.5 Аналитическая инклюзивность

Тридцать семь штаммов MBT complex, включающие 16 штаммов, чувствительных к рифампицину с центральным регионом гена *groB* «дикого типа», и 21 штамм, устойчивый к рифампицину, исследовали при помощи теста Xpert MTB/RIF Ultra. Образцы ДНК, полученные в общей сложности от 37 штаммов MBT, были протестированы на системе GeneXpert по протоколу Xpert MTB/RIF Ultra, модифицированному для анализа ДНК. Составляющие конечного этапа реакции и условия проведения циклов ПЦР соответствовали протоколу, разработанному для анализа образцов, полученных от пациентов. Двенадцать штаммов были получены из коллекции ВОЗ/ТБИ (Специальной программы по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней) и 6 штаммов из коллекции лаборатории Ратгерского университета. В целом эти штаммы были представлены изолятами из 8 стран, и включали 21 устойчивый к рифампицину изолят, с точечными, двойными и тройными мутациями центрального региона гена *groB*. Пробы исследовали путем внесения 100 мкл ДНК в камеру для лизата картриджа. В качестве отрицательного контроля использовался буферный раствор. В тесте были правильно идентифицированы все 16 штаммов «дикого типа» и правильно обнаружена устойчивость к рифампицину у 18 из 21 штамма, устойчивого к рифампицину с мутациями центрального региона гена *groB*. Неопределенный результат в отношении устойчивости к рифампицину получен для 3 мутантных штаммов.

14.6 Аналитическая инактивация микобактерий в образцах мокроты

Дезинфицирующую активность реактива для образцов Xpert MTB/RIF Ultra определяли стандартизованным методом количественного измерения туберкулоцидной активности в культуре. В образцы мокроты добавлялись живые *M. bovis* в высокой концентрации, затем добавлялся реактив для образцов в соотношении 2:1. Полученная смесь инкубировалась в течение 15 минут. После инкубации смесь реактива для образцов и мокроты была нейтрализована путем разведения и фильтрации, и затем исследовалась культуральным методом. Жизнеспособность *M. bovis* из подготовленной таким образом мокроты была ниже не менее чем на 6 lg по сравнению с неподготовленным контрольным образцом.

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

15. Справочная литература

1. WHO report 2008. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008.
2. WHO report 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary.pdf?ua=1.
3. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Dis. 1995. 171:954-60.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Perspectives, Emerging Infectious Diseases, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/Ero/vol4no2/rattan.htm>.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
11. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
12. Helb, D. et al. Rapid Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, Near-Patient Technology. Journal of Clinical Microbiology. 2010. 48:1. 229-237.
13. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point-of-Care Settings. Journal of Clinical Microbiology. 2010. 48:10. 3551-3557.

16. Расположение штаб-квартир корпорации Cepheid

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

17. Техническая поддержка

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

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

Регион	Телефон	Электронный адрес:
США	+ 1 888 838 3222	techsupport@cepheid.com
Австралия и Новая Зеландия	+ 1800 130 821 + 0800 001 028	techsupportANZ@cepheid.com
Бразилия и Латинская Америка	+ 55 11 3524 8373	latamsupport@cepheid.com
Китай	+ 86 021 5406 5387	techsupportchina@cepheid.com
Франция	+ 33 563 825 319	support@cepheideurope.com

Германия	+ 49 69 710 480 480	support@cepheideurope.com
Индия, Бангладеш, Бутан, Непал и Шри-Ланка	+ 91 11 48353010	techsupportindia@cepheid.com
Италия	+ 39 800 902 567	support@cepheideurope.com
Южная Африка	+ 27 861 22 76 35	support@cepheideurope.com
Соединенное Королевство	+ 44 3303 332 533	support@cepheideurope.com
Бельгия, Нидерланды и Люксембург	+33 563 825 319	support@cepheideurope.com
Другие страны Европы, Среднего Востока и Африки	+ 33 563 825 319 + 971 4 253 3218	support@cepheideurope.com
Другие страны, не указанные выше	+ 1 408 400 8495	techsupport@cepheid.com

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

18. Информация о производителе

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

19. Гарантии производителя

Производство имеет сертифицированную на соответствие требованиям международных стандартов ISO 13485:2016 систему менеджмента качества.
По вопросам, касающимся качества и обращения набора реагентов, обратитесь к уполномоченному представителю на территории РФ ООО «Бекмен Культер». Российская Федерация 109004 г. Москва, ул.Станиславского, д.21, стр.3. +7 (495) 228-67-00. Beckman.ru@Beckman.com.

20. Условия утилизации

Использованные изделия относятся к отходам класса Б и утилизируются в соответствии с СанПиНом 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 9 декабря 2010 г. N 163). Изделия, пришедшие в негодность, в том числе в связи с истечением срока годности, подлежат утилизации.

21. Условные обозначения

Символ	Значение
	Каталожный номер
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Не использовать повторно
	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно
	Производитель
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <п> анализов
	Контроль
	Срок годности
	Марка CE - Европейское соответствие
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Горючие жидкости
	Разъедающее воздействие на кожу
	Серьезная опасность для здоровья



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



/Перевод с английского языка на русский язык/

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НОТАРИУС

Адвокат Эльза-Мари Грёнштедт (Else-Marie Grönstedt)

/Печать: Эльза-Мари Грёнштедт (Else-Marie Grönstedt), государственный нотариус в г. Стокгольм/

Я, нижеподписавшаяся, Эльза-Мари Грёнштедт (Else-Marie Grönstedt), государственный нотариус в г. Стокгольм, Швеция, настоящим заверяю,

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

Стокгольм, 18-11-2019

По должности:

/Подпись/

Эльза-Мари Грёнштедт (Else-Marie Grönstedt)

/Печать: Эльза-Мари Грёнштедт (Else-Marie Grönstedt), государственный нотариус в г. Стокгольм/

Государственный нотариус

Биргер-Ярлсгатан 34

114 29 Стокгольм

Швеция

Тел.: +46 (0)8 654 36 20

info@notariuspublicus.se

«УТВЕРЖДАЮ» / “APPROVE”

Сефид АБ (Cepheid AB)

Рентгенваген 5, SE-171 54 Сольна, Швеция

Вице-президент, Управляющий директор

(должность/position)

Анита Херрштрём Шёберг (Anita Herrström Sjöberg)

(имя/name)

/Подпись/

(подпись/signature)

«18» 11. 2019 г.

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

М.П. /Stamp

 Cepheid.
Cepheid AB

Сефид АБ (Cepheid AB)

Анита Херрштрём Шёберг (Anita Herrström Sjöberg)

Эксплуатационная документация для представления на территории
Российской Федерации

Инструкция по применению

**Набор реагентов для высокочувствительного обнаружения in vitro ДНК микробактерий
туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex) и определения резистентности к
рифампицину Xpert MTB/RIF Ultra методом ПЦР в режиме реального времени**

Производитель:

Сефид АБ (Cepheid AB)

Рентгенваген 5, SE-171 54 Сольна, Швеция

(Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden)

/Печать: Эльза-Мари Грёнштедт (Else-Marie Grönstedt), государственный нотариус в г.
Стокгольм/

Стр. 1/1

Сефид АБ (Cepheid AB)

Почтовый адрес: а/я 1427, SE-171 27 Сольна, Швеция

Адрес для посетителей: Рентгенваген 2, Сольна, Швеция

Адрес производства: Рентгенваген 5, SE-171 54 Сольна, Швеция

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

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

Перевод данного текста выполнен переводчиком Колещук Натальей Григорьевной

Российская Федерация
Город Москва

Двадцать шестого ноября две тысячи девятнадцатого года

Я, Акимов Глеб Борисович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Колещук Натальи Григорьевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

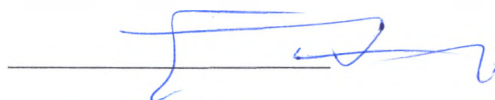
Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/09-н/77-2019-

95-1349

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

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



Г.Б. АКИМОВ

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью

37 лист(-а-ов).

Нотариус:

