

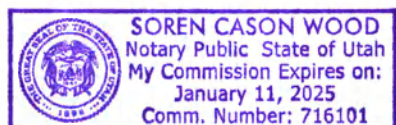
STATE OF UTAH)
 §
COUNTY OF SALT LAKE)

On this 2nd day of November 2021, before me, Cason Wood, a notary public, personally appeared Natalie Pupunu, 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



Cason Wood, Notary Public



Instruction for use of Medical Device
BioFire FilmArray Gastrointestinal (GI) 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: Natalie Pupunu
Position: Associate Director, Regulatory Affairs
Company Name: BioFire Diagnostics, LLC
Signature: *Natalie Pupunu*
Date: 11/02/2021
Stamp:

Regulatory & Clinical Affairs

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

**REF**

RFIT-ASY-0116

«Набор реагентов FilmArray Gastrointestinal (GI) panel» для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот бактерий, вирусов и паразитов, ассоциированных с инфекциями желудочно-кишечного тракта, методом мультиплексной ПЦР на системах семейства FilmArray*

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

**RU** Rx Only**CE** IVD

*Далее по тексту возможные варианты названия: BioFire FilmArray Gastrointestinal (GI) Panel, BioFire GI Panel, панель BioFire GI Panel, Кассета с реагентами BioFire GI Pane, Набор реагентов FilmArray Gastrointestinal (GI) panel.

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
USA

Свяжитесь с нами по телефону
1-800-735-6544 — бесплатный звонок
1-801-736-6354 — США

Свяжитесь с нами по факсу
1-801-588-0507

Пользовательская и техническая поддержка для клиентов за пределами США

Для получения технической поддержки свяжитесь с местным представительством компании **bioMérieux** или авторизованным дистрибьютором.

ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ЗАКАЗЧИКОВ В ПРЕДЕЛАХ ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА (ЕС): О любом серьезном инциденте, который произошел в отношении устройства, необходимо сообщать в BioFire Diagnostics, LLC или местному торговому представителю bioMérieux и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.



BioFire Diagnostics, LLC
515 Colorow Drive
Salt Lake City, UT 84108 USA



Qarad EC-REP BV
Pas 257
B-2440 Geel, Belgium



bioMérieux SA
376, Chemin de l'Orme
69280 Marcy l'Etoile-
France

© 2007–2021, BioFire Diagnostics, LLC. Все права защищены.

RFIT-PRT-0570-05, май 2021 г.

Информация, содержащаяся в данном руководстве, может изменяться без предварительного уведомления. 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 BioFire Software, Detector и модули ПО Metacall © 2002–2021 BioFire Diagnostics, LLC.

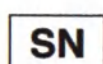
BioFire Diagnostics, BioFire, логотип BioFire, FilmArray и LCGreen являются зарегистрированными товарными знаками компании BioFire Diagnostics, LLC или BioFire Defense LLC и являются зарегистрированными товарными знаками в США.

Все остальные названия изделий или марок, которые встречаются в данном руководстве, являются товарными знаками или зарегистрированными товарными знаками их 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/Legal-Notices/>) и принадлежащих BioFire и University of Utah Research Foundation.

СИМВОЛЫ

Следующие символы присутствуют на компонентах комплекта BioFire GI Panel или во всем этом буклете с инструкциями. Используйте определения, приведенные ниже, в качестве руководства при интерпретации символов.

ISO 15223-1								
Медицинские изделия. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации								
5.1.1		Производитель	5.1.2		Уполномоченный представитель в Европейском Союзе	5.1.4		Срок годности (ДД-ММ-ГГГГ)
5.1.5		Код серии (номер партии)	5.1.6		Номер по каталогу	5.1.7		Серийный номер
5.2.8		Не использовать в случае повреждения упаковки	5.3.2		Беречь от попадания солнечных лучей	5.3.7		Температурное ограничение
5.4.2		Не использовать повторно	5.4.3		Обратитесь к Инструкциям по эксплуатации	5.5.1		Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
5.5.5		Содержит достаточное количество для <n> тестов						
Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (GHS) (ST/SG/AC.10/30)								
	Серьезное поражение глаз, кат. 1		Острая токсичность, кат. 4 и раздражение кожи, кат. 2		Острая токсичность для воды, кат.1 и хроническая токсичность для воды, кат.1			
Директива Европейского Союза о медицинском оборудовании, предназначенном для диагностики <i>in vitro</i> (IVDD 98/79/EC)								
	Соответствует требованиям Евросоюза							
Производственные символы (BioFire Diagnostics, LLC)								
	Импортёр продукта на территорию Европейского Союза		Продукт в линейке BioFire GI Panel.					
Использование символов в маркировке — 81 FR 38911, № досье (FDA-2013-N-0125)								

Rx Only

Только для использования по предписанию

ЭЛЕКТРОННАЯ МАРКИРОВКА

Руководство для этого изделия можно найти в Интернете по адресу www.biofiredx.com/e-labeling/KEY-CODE. KEY-CODE изделия представлен на этикетке на внешней упаковке в конце URL-адреса. Ниже также указаны URL-адрес и KEY-CODE для данного буклета с инструкциями. Кроме того, можно получить бумажную копию, обратившись по телефону, факсу, электронной почте или обычной почте в службу поддержки клиентов.

Инструкция по использованию	https://www.biofiredx.com/e-labeling/1TI0030
Краткое руководство пользователя	https://www.biofiredx.com/e-labeling/1TI0011
Паспорт безопасности (ПБ)	https://www.biofiredx.com/e-labeling/1TI0009
Pouch Module (Модуль кассеты)	https://www.biofiredx.com/e-labeling/1TIFA20GI21

ПРЕДУСМОТРЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ.....	6
ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ И СРЕДА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ.....	7
КРАТКИЙ ОБЗОР ОБНАРУЖИВАЕМЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ.....	9
<i>Бактерии</i>	9
<i>Вызывающие диарею Escherichia coli/Shigella</i>	11
<i>Паразиты</i>	13
<i>Вирусы</i>	14
ПРИНЦИП ПРОЦЕДУРЫ	15
ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ	16
НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В ПОСТАВКУ	17
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	17
ОБЩИЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	17
ПРАВИЛА ТЕХНИКИ БЕЗОПАСНОСТИ.....	17
ВНУТРИЛАБОРАТОРНЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	19
МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ОТЧЕТНОСТИ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СОЕДИНЕННЫХ ШТАТАХ	20
МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ, СВЯЗАННЫЕ С РЕГЛАМЕНТОМ REACH (ЕС 1907/2006)	20
ХРАНЕНИЕ РЕАГЕНТОВ, ОБРАЩЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ	21
ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦАМ	21
ПРОЦЕДУРА	22
ПОДГОТОВКА КАССЕТЫ.....	22
ВНЕСЕНИЕ РАСТВОРА ДЛЯ РЕГИДРАТАЦИИ В КАССЕТУ С РЕАГЕНТАМИ.....	23
ПОДГОТОВЬТЕ СМЕСЬ ОБРАЗЦА	23
ЗАГРУЗКА СМЕСИ ОБРАЗЦА.....	24
ЗАПУСК КАССЕТЫ С РЕАГЕНТАМИ.....	24
<i>BioFire 2.0</i>	24
<i>BioFire Torch</i>	25
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА	27
PROCESS CONTROLS (ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА)	27
МОНИТОРИНГ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ ТЕСТ-СИСТЕМЫ.....	27
ВНЕШНИЙ КОНТРОЛЬ	28
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ	28
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА	28
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ	28
<i>Бактерии</i>	29
<i>Вызывающие диарею E. coli</i>	30
<i>Паразиты</i>	33
<i>Вирусы</i>	33
ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ ПАНЕЛИ BIOFIRE GI PANEL	34
ПОЛЕ CONTROLS (КОНТРОЛЬ)	35
RESULTS SUMMARY — INTERPRETATIONS (СВОДКА РЕЗУЛЬТАТОВ — ИНТЕРПРЕТАЦИЯ).....	36
ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА	37

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ (ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ).....	44
КЛИНИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ НА СИСТЕМЕ ПАНЕЛИ BioFire 2.0	49
ТЕСТИРОВАНИЕ ЗАРАНЕЕ ОТОБРАННЫХ АРХИВНЫХ ОБРАЗЦОВ	51
ТЕСТИРОВАНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ ОБРАЗЦОВ.....	52
ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ (АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ).....	53
РЕАКТИВНОСТЬ АНАЛИЗА (ИНКЛЮЗИВНОСТЬ).....	54
АНАЛИТИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ (ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ).....	65
ПЕРЕКРЕСТНОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ И ПЕРЕНОС	69
ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ	69
ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ.....	74
ИСТОРИЯ РЕДАКЦИЙ	78
ПРИЛОЖЕНИЕ А - ДОПОЛНЕНИЕ К ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ «НАБОР РЕАГЕНТОВ FILMARRAY GASTROINTESTINAL (GI) PANEL» ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ БАКТЕРИЙ, ВИРУСОВ И ПАЗАРИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, МЕТОДОМ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ПЦР НА СИСТЕМАХ СЕМЕЙСТВА FILMARRAY ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	79
НАИМЕНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ	79
НАЗНАЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ.....	79
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ (НАПРИМЕР, СКРИНИНГ, МОНИТОРИНГ, ДИАГНОСТИКА ИЛИ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО В ДИАГНОСТИКЕ).....	80
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ.....	80
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ	80
ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.....	81
ИНФОРМАЦИЯ О ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЯХ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ. КОНКРЕТИЗАЦИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ	81
УСЛОВИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ, ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКИ.....	81
ОПИСАНИЕ МЕТОДА СТЕРИЛИЗАЦИИ	81
ТРЕБОВАНИЯ К ТЕХНИЧЕСКОМУ ОБСЛУЖИВАНИЮ И РЕМОНТУ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ	82
ИНФОРМАЦИЯ О НАЛИЧИИ В МЕДИЦИНСКОМ ИЗДЕЛИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ, МАТЕРИАЛОВ ЖИВОТНОГО И (ИЛИ) ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	82
ПОРЯДОК И УСЛОВИЯ УТИЛИЗАЦИИ ИЛИ УНИЧТОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ	82
СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ (ИЗГОТОВИТЕЛЕ)/РАЗРАБОТЧИКЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ, МЕСТЕ (МЕСТАХ) ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ	82
ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА	83
РЕКЛАМАЦИИ	83
ПЕРЕЧЕНЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ / СТАНДАРТОВ, КОТОРЫМ СООТВЕТСТВУЕТ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ	84

Предусмотренное использование

«Набор реагентов FilmArray Gastrointestinal (GI) panel»** представляет собой качественный мультиплексный диагностический тест *in vitro* на основе нуклеиновой кислоты, предназначенный для использования с системами BioFire FilmArray. «Набор реагентов FilmArray Gastrointestinal (GI) panel» позволяет одновременно обнаруживать и идентифицировать нуклеиновые кислоты ряда бактерий, вирусов и паразитов непосредственно из образцов стула в транспортной среде Cary Blair, полученных от лиц с признаками и/или симптомами желудочно-кишечной инфекции. С помощью Набора реагентов FilmArray Gastrointestinal (GI) panel идентифицируются следующие бактерии (в том числе несколько вызывающих диарею патотипов *E. coli/Shigella*), паразиты и вирусы:

- *Campylobacter* (*C. jejuni/C. coli/C. upsaliensis*)
- *Clostridium difficile* (*C. difficile*) токсин типа A/B
- *Plesiomonas shigelloides*
- *Salmonella*
- *Vibrio* (*V. parahaemolyticus/V. vulnificus/ V. cholerae*), включая специфическую идентификацию *Vibrio cholerae*
- *Yersinia enterocolitica*
- Энтероагрегативные *Escherichia coli* (EAEC)
- Энтероагрегативные *Escherichia coli* (EPEC)
- Энтеротоксигенные *Escherichia coli* (ETEC) *lt/st*
- *Escherichia coli* (STEC) *stx1/stx2*, производящие шига-токсин (включая специфическую идентификацию *E. coli* серогруппы O157 в рамках STEC)
- *Shigella*/энтероинвазивные *Escherichia coli* (EIEC)
- *Cryptosporidium*
- *Cyclospora cayentanensis*
- *Entamoeba histolytica*
- *Giardia lamblia* (также известные как *G. intestinalis* и *G. duodenalis*)
- Аденовирус F 40/41
- Астровирус
- Норовирус GI/GII
- Ротавирус A
- Саповирус (геногруппы I, II, IV и V)

** Далее по тексту возможные варианты названия: BioFire GI Panel, BioFire FilmArray Gastrointestinal (GI) Panel, панель BioFire Panel, Кассета с реагентами BioFire GI Pane.

Панель BioFire GI Panel обозначена как вспомогательное средство при диагностике наличия в организме определенных возбудителей желудочно-кишечных заболеваний, а результаты предназначены для использования в сочетании с другими клиническими, лабораторными и эпидемиологическими данными. Положительные результаты не исключают одновременного инфицирования микроорганизмами, тест на которые не включен в панель BioFire GI Panel. Обнаруженный возбудитель может не являться точной причиной заболевания.

Сопутствующая культура необходима для обнаружения микроорганизма и дальнейшего типирования бактериальных возбудителей.

Это устройство не предназначено для наблюдения или назначения лечения при инфицировании *C. difficile*.

Из-за небольшого количества положительных образцов, собранных для определенных микроорганизмов в ходе проспективного клинического исследования, характеристики *E. coli* O157, *Plesiomonas shigelloides*, *Yersinia enterocolitica*, астровируса и ротавируса A были установлены в первую очередь с помощью ретроспективных клинических образцов.

Характеристики *Entamoeba histolytica*, и *Vibrio* (*V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*, и *Vibrio cholerae*) были установлены в первую очередь с помощью суррогатных клинических образцов.

Отрицательные результаты панели BioFire GI Panel в условиях клинических проявлений болезни, соответствующих гастроэнтериту, могут быть вызваны заражением патогенными микроорганизмами, которые не обнаруживаются этим тестом, либо неинфекционными причинами, такими как язвенный колит, синдром раздраженного кишечника или болезнь Крона.

Мультиплексный тест на наличие микроорганизмов желудочно-кишечного тракта на основе нуклеиновых кислот также помогает в обнаружении и идентификации острого гастроэнтерита в контексте вспышек.

Предполагаемый пользователь и среда использования

Панель BioFire GI Panel должна использоваться обученным медицинскими работниками и сотрудниками лаборатории в лабораторных условиях или под наблюдением квалифицированного сотрудника лаборатории.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ОБЪЯСНЕНИЕ ТЕСТА

Сведения о научной обоснованности анализа

Несмотря на достигнутые успехи в области безопасности пищевых продуктов, санитарии и медицинской помощи, инфекционный гастроэнтерит остается серьезной проблемой в промышленно развитых странах среди всех возрастных групп. В Соединенных Штатах, по оценкам, каждый год происходит около 76 миллионов случаев заболеваний пищевого происхождения, что приводит к 325 000 случаям госпитализации и 5000 смертей.¹⁻³ Кроме того, в США⁴ за год диагностируют более 300 000 случаев инфицирования *C. difficile*, что приводит к затратам на здравоохранение более чем на 1 млрд. долларов США.⁵ Во всем мире, инфекционное диарейное заболевание является одной из основных причин гибели среди детей младшего возраста, что выливается в 800 000 смертей в год среди детей в возрасте до 5 лет.⁶ В дополнение к этим показателям заболеваемости и смертности, диарея у детей способствует недостаточности питания, повышению восприимчивости к другим инфекциям, а также может привести к задержкам в росте и интеллектуальном развитии.^{7,8} Панель BioFire GI Panel одновременно проводит тест на 22 типа патогенных микроорганизмов (Таблица 1) из образцов стула, собранных в транспортной среде Cary Blair. При использовании панели BioFire GI Panel результаты можно получить в течение примерно одного часа.

Таблица 1. Бактерии, вирусы, вызывающие диарею *E. coli/Shigella* и паразиты, обнаруживаемые с помощью панели BioFire GI Panel

Бактерии	Вирусы
<i>Campylobacter</i> (<i>C. jejuni</i> / <i>C. coli</i> / <i>C. upsaliensis</i>)	Аденовирус F 40/41
<i>Clostridium difficile</i> (токсин типа A/B)	Астровирус
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	Норовирус GI/GII
<i>Salmonella</i>	Ротавирус A
<i>Vibrio</i> (<i>V. parahaemolyticus</i> / <i>V. vulnificus</i> / <i>V. cholerae</i>)	Саповирус (геногруппы I, II, IV и V)
<i>V. cholerae</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
Вызывающие диарею <i>E. coli/Shigella</i>	Паразиты
Энтероагрегативные <i>E. coli</i> (EAEC)	<i>Cryptosporidium</i>
Энтеропатогенные <i>E. coli</i> (EPEC)	<i>Cyclospora cayetanensis</i>
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i> (ETEC) <i>lt/st</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i> , производящие шига-токсин	<i>Giardia lamblia</i>
<i>E. coli</i> O157	

Shigella/энтероинвазивные *E. coli* (EIEC)

Краткий обзор обнаруживаемых микроорганизмов

Бактерии

Campylobacter (C. jejuni/C. coli/C. upsaliensis). *Campylobacter* — это грамотрицательные, не образующие спор, S-образные или спиральные бактерии, которые обычно подвижны. Большинство спорадических инфекций приобретаются путем употребления в пищу плохо приготовленного мяса птицы или перекрестного заражения других пищевых продуктов. Вспышки обычно связаны с непастеризованными молочными продуктами, загрязненной водой, птицей и продуктами. Также была зафиксирована передача от кала домашних животных.⁹ *C. jejuni* и *C. coli* являются видами, чаще всего приводящими к диарейному заболеванию, причем на третьем месте по данному показателю находится *C. upsaliensis* (с большим отрывом). Другие виды такие, как *C. lari* и *C. fetus*, являются самыми редкими.¹⁰ Инфекция, вызываемая видами *Campylobacter*, распространена по всему миру, наносящая большой и, возможно, недооцененный ущерб здоровью.¹¹ *Campylobacter* являются основной причиной бактериального энтерита в США (около 845 000 случаев инфицирования ежегодно с почти 8500 случаев госпитализации¹²) и наиболее распространенной причиной болезней пищевого происхождения в ЕС (свыше 220 000 подтвержденных случаев, о которых сообщили государства-члены ЕС в 2011 году¹³). Кишечные инфекции, вызываемые *Campylobacter*, варьируются от бессимптомных до тяжелых инфекций, характеризующихся кровавым или не кровавым поносом, лихорадкой и спастическими болями в животе. Инфекции могут также привести к долгосрочным проблемам со здоровьем, таким как синдром Гийена — Барре (СГБ) и реактивному артриту.¹¹ Инфекции, вызываемые *Campylobacter*, являются регистрируемыми заболеваниями в США и отслеживаются Европейской системой по надзору (TESSy).

Clostridium difficile (заново классифицированные как Clostridioides difficile) являются облигатно анаэробными грамположительными палочками, способными образовывать устойчивые споры и широко распространенными в природе. Эти бактерии попадают в организм человека из окружающей среды или передаются фекально-оральным путем. Некоторые штаммы *C. difficile* производят два энтеротоксина, токсин А и токсин В, которые поражают толстую кишку зараженного человека. Инфекция, вызываемая *C. difficile* (CDI), является основной причиной нозокомиальной диареи и служит причиной более чем 300 000 случаев заболевания диареей и 14 000 смертей в США ежегодно, что приводит к затратам на здравоохранение в более чем на 1 млрд. долларов.¹⁴ CDI представляет аналогичную проблему для здравоохранения в ЕС.¹⁵ Антибиотикотерапия, которая серьезно нарушает нормальную флору желудочно-кишечного тракта, является основным фактором риска для развития CDI. Негоспитальная CDI, которая имеет несколько меньшую связь с воздействием антибиотика, все чаще диагностируется в последние несколько лет.¹⁶ Клинические проявления заражения *C. difficile* варьируются от бессимптомного носительства (по оценкам, происходит в 3–5 % случаев у здоровых взрослых и до 30 % случаев у здоровых новорожденных¹⁷) до псевдомембранозного колита, включая кровавый понос, сильную боль в животе и лихорадку. Из-за высокой доли бессимптомного носительства, особенно у детей младшего возраста, клиническую значимость выявления токсигенного *C. difficile* в стуле следует рассматривать в контексте других клинических данных, возраста пациента, а также факторов риска, включая госпитализацию и воздействие антибиотиков.^{18,19}

Plesiomonas shigelloides. *Plesiomonas shigelloides*, грамотрицательные палочковидные бактерии и представители семейства *Enterobacteriaceae*, изолированы от широкого спектра источников окружающей среды, включая пресную воду и многих животных, как диких, так и домашних. Вызванный *P. shigelloides* гастроэнтерит часто является следствием потребления морепродуктов, а также загрязненной воды, используемой для питья или для приготовления сырых продуктов.¹⁰ Симптомы обычно включают водянистую диарею, хотя дизентерийный понос также может произойти, и продолжительность заболевания может вырасти (> 2 недель), но, как правило, являются самоограничиваемыми.²⁰ Большинство случаев заболеваний, выявленных в США, имели место у лиц с ранее существовавшими проблемами со здоровьем, ведущими к более тяжелому исходу болезни.²¹ Заболеваемость при инфицировании *Plesiomonas* в США, ЕС или других регионах в значительной степени неизвестна.

Salmonella. *Salmonella enterica* и *S. bongori* являются единственными членами рода *Salmonella*. Было выявлено более 2500 различных серотипов *Salmonella*, причем большинство патогенных серотипов соответствовали виду *S. enterica*.²² Эти подвижные палочковидные грамотрицательные факультативные бактерии обычно признаются в качестве загрязнителя пищевых продуктов, связанных с мясом, птицей и изготавливаемой продукцией. *Salmonella* может быть классифицирована как тифоидная и нетифоидная, на основании болезни, которую она вызывает. Нетифоидная *Salmonella* ассоциируется с кишечным заболеванием, приводящим к острой водянистой диарее, часто с высокой температурой, и является частой причиной болезней пищевого происхождения в США и ЕС. Тифоидная *Salmonella* вызывает серьезные системные заболевания (брюшной тиф), включая желудочно-кишечные заболевания. Хотя она редко встречается в развитых странах, она распространена в развивающихся странах (> 70 % зафиксированных в США случаев связаны с поездками за границу).² В отличие от этого, заражение нетифоидной *Salmonella* является одной из наиболее распространенных причин болезней пищевого происхождения в США и ЕС с более чем миллионом случаев в год.^{12,13} Имеют место крупные вспышки заболевания, при этом они в большинстве случаев имеют спорадический характер с пиком заболеваемости в конце лета/начале осени. Самый высокий уровень заболеваемости наблюдается у детей в возрасте < 5 лет.²³ В общем, связанный с *Salmonella* гастроэнтерит самоограничивается, за исключением случаев тяжелой или тифоидной болезни. Сальмонеллез является регистрируемым заболеванием в США и отслеживается TESSy в ЕС.

Vibrio (*V. parahaemolyticus/V. vulnificus/V. cholerae*). *Vibrio* — это подвижные грамотрицательные бактерии в форме запятой, обычно встречающиеся в морской среде. Некоторые виды способны вызывать болезни у людей, как внекишечные (заражение мягких тканей, сепсис, поражения глаз и ушей), так и кишечные. Желудочно-кишечные заболевания обычно связаны с *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*, *V. fluvialis*, *V. mimicus* или *V. alginolyticus* и являются результатом употребления загрязненных продуктов питания, особенно в прибрежных районах.²⁴

V. cholerae является единственным видом *Vibrio*, который вызывает эндемическую, эпидемическую и пандемическую холеру. Имеется три основных подгруппы *V. cholerae*: *V. cholerae* O1, *V. cholerae* O139 и *V. cholerae* не-O1/не-O139. Классическая холера характеризуется обильной водянистой диареей, приводящей к экстремальному обезвоживанию и смерти. Столь серьезное заболевание обусловлено наличием холерного токсина (СТХ). Холера является эндемической во многих частях мира, и новые вспышки часто следуют за стихийными бедствиями и социальными потрясениями. Таким образом, холера остается одной из основных причин заболеваемости и смертности в большинстве стран мира. В США и ЕС отдельные случаи холеры наблюдаются у путешественников, возвращающихся из-за рубежа.

Вибриоз и холера являются регистрируемыми заболеваниями в США и отслеживаются Cholera and Other *Vibrio* Illness Surveillance Network, COVIS (Сеть по надзору за заболеваниями холерой и иными вибрионными заболеваниями).

Это время как заболевания, вызываемые *V. cholerae*, очень редки в США, другие виды *Vibrio*, по оценкам, являются причиной около 50 000 случаев заболевания пищевого происхождения в год;^{12,13} хотя только о ~400 случаях выявления изолятов в стуле было сообщено COVIS в 2009 году (большинство из них являлись *V. parahaemolyticus*).²⁴ Это расхождение между расчетной распространенностью и фактическим количеством обнаружений является следствием того, что для обнаружения микроорганизмов *Vibrio* в стуле необходимо специализированное тестирование, за неимением которого в большинстве случаев микроорганизмы не могут быть выявлены. Риск заражения *Vibrio* в Европе, по оценкам, очень низкий и не отслеживается TESSy.²⁵

Yersinia enterocolitica — маленькие грамотрицательные бациллы, которые обычно имеют вид отдельных клеток или коротких цепей. *Y. enterocolitica* передается через проглатывание зараженной пищи или воды, часто через сырое плохо приготовленное мясо (особенно свинину), и, по оценкам, является причиной почти 100 000 заболеваний пищевого происхождения в США ежегодно (хотя только около 1000 случаев подтверждены лабораторно, возможно, потому, что *Y. enterocolitica* не выявляется в рамках стандартного кишечного тестирования на патогены).¹² Более высокий уровень заболеваемости иерсиниозом наблюдается в европейских странах, особенно в континентальной Европе,²⁶ с почти 7 000 подтвержденных случаев, зарегистрированных в 2011 году.¹³ Тяжесть заболевания основана на серотипе инфицирующего штамма и колеблется от самоограничиваемого гастроэнтерита до терминального илеита и мезентериального лимфаденита. Симптомы болезни похожи на симптомы аппендицита и могут привести

к ненужной операции, подчеркивая важность правильного обнаружения этого микроорганизма, когда он присутствует в образцах стула. Иерсиниоз является регистрируемым заболеванием в США и отслеживается TESSy в ЕС.

Вызывающие диарею *Escherichia coli/Shigella*

Патогенные *E. coli/Shigella* являются одной из основных причин диарейных заболеваний во всем мире. Существуют несколько патотипов вызывающих диарею *E. coli/Shigella*, которые отличаются механизмом и расположением колонизации, а также клиническими проявлениями, прогрессированием и тяжестью заболеваний, которые они вызывают. Некоторые из этих различий связаны с производством специфических факторов вирулентности, включая адгезины, инвазины и токсины. Гены, кодирующие эти факторы вирулентности, или их регуляторы играют роль генетических маркеров в молекулярных тестах для выявления и дифференциации этих патогенных микроорганизмов.²⁷ Пять основных вызывающих диарею патотипов *E. coli/Shigella* — это энтероагрегативные *E. coli* (EAEC), энтеропатогенные *E. coli* (EPEC), энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC), производящие шига-токсин *E. coli* (STEC) и *Shigella*/энтероинвазивные *E. coli* (EIEC). Каждый патотип и его характерные генетические маркеры рассматриваются ниже. Следует отметить, что эти генетические маркеры, как было показано, горизонтально передаются между штаммами в процессе эволюции этих патотипов, а в последнее время во время появления новых патотипов, содержащих несколько из этих генетических маркеров (например, в 2011 году эпидемический штамм *E. coli* O104:H4 содержал генетические маркеры как STEC, так и EAEC).

Энтероагрегативные *E. coli* (EAEC) определяются их узором в виде «кирпичной кладки» при наблюдении на культивируемых клетках. Это фенотипическое описание патотипа присуще гетерогенной и высокодивергентной группе *E. coli*. Хотя они демонстрируют широкий спектр факторов вирулентности, которые не сохраняются во всех штаммах, большинство EAEC содержат плазмиду агрегатного присоединения (pAA) (несмотря на то, что генетический состав этой плазмиды переменный).²⁸ Штаммы, которые содержат *aggR* в плазмиде pAA (кодируя регулятор нескольких факторов вирулентности), были классифицированы как типичный EAEC, в то время как те, которые не содержат этот маркер, считаются атипичными EAEC. Маркер *aata* (наружный белок мембраны) также переносится на плазмиде pAA многих штаммов EAEC, как типичных, так и атипичных. Передается EAEC обычно фекально-оральным путем через загрязненную пищу и воду. EAEC вызывает воспалительную диарею, характеризуется водянистым, а иногда и кровавым стулом, сопровождается лихорадкой, рвотой и болями в животе. Инфицирование EAEC также может проходить бессимптомно. Данные об уровне заболеваемости EAEC ограничены из-за отсутствия широкого тестирования. Однако, на основании результатов различных исследований, EAEC считается одним из наиболее распространенных причин диарейных заболеваний в США и ЕС во всех возрастных группах, причиной упорной диареи у детей и ВИЧ-инфицированных лиц, второй наиболее распространенной причиной диареи у путешественников, а также причиной крупных вспышек во всем мире.^{29–33}

Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC) не производят энтеротоксины или шига-токсины. Вместо этого, EPEC содержат дополнительные факторы вирулентности, включая кодируемые хромосомным локусом островка патогенности сглаживания энтероцитов (LEE). Адгезивный белок, интимин, кодируется геном *eae* в пределах островка патогенности LEE и считается окончательным маркером для EPEC. Штаммы могут быть дополнительно классифицированы как типичные или атипичные в зависимости от присутствия плазмиды, кодирующей слоеобразующие пили (*bfpA*, присутствующие в EPEC). Во всем мире, по оценкам, распространенность EPEC составила 8,8 % в условиях общины, 9,1 % в амбулаторных условиях и 15,6 % в стационарных условиях.³⁴ В то время как типичный EPEC остается важным патогеном детей младшего возраста в развивающихся странах, атипичный EPEC является более распространенным как в развивающихся, так и в развитых странах.²⁷ Типичные EPEC, однако, были связаны с несколькими смертельными вспышками в детских больницах в развитых странах в прошлом.¹⁰ Очаги, по всей видимости, достигают своего пика в теплые месяцы лета и начале осени. Болезнь, вызванная типичным EPEC, ассоциируется с острой диареей, тогда как атипичный EPEC может привести к длительному некровавому поносу, рвоте и лихорадке.²⁷ При отсутствии лечения у детей болезнь, вызванная EPEC, может привести к недостаточности питания и связанным с ней дефектам роста. Бессимптомное носительство EPEC также зафиксировано в некоторых исследованиях с аналогичными показателями при симптоматическом носительстве у отдельных людей.²⁷

Энтеротоксикогенные *E. coli* (ETEC). Наличие термолабильных (*lt*) и/или термостойких (*st*) энтеротоксинов определяет энтеротоксикогенные *E. coli* (ETEC). Эти токсины (которые могут быть обнаружены вместе или по отдельности в штаммах ETEC) связываются с эпителиальными клетками кишечника, приводя к потере электролитов, что, в свою очередь, приводит к водянистой диарее. ETEC являются важной причиной диареи в развивающихся странах, особенно среди детей, и являются наиболее распространенной бактериальной причиной водянистой диареи в США и ЕС у путешественников, возвращающихся из-за рубежа (обычно упоминается как диарея путешественников).^{10,29} Было зафиксировано 33 вспышки ETEC в США в период с 1975 по 1999 год.³⁵ ETEC передается фекально-оральным путем и становится все более распространенным патогеном пищевого происхождения.²⁹ Однако, инфекция ETEC остается значительно недодиагностируемой и недоисследованной из-за трудности идентификации, и потому инфицированные взрослые не могут обращаться за медицинской помощью, так как инфекция уходит в течение нескольких дней благодаря поддерживающей терапии (регидратации). Инфекция ETEC также может быть перенесена бессимптомно.²⁷

Производящие шига-токсин *E. coli* (STEC), включая *E. coli* O157. Имеется два типа шига-токсинов: шига-токсин 1 (Stx1) и шига-токсин 2 (Stx2) (также известны как веротоксины). Производящие шига-токсин *E. coli* (STEC) могут содержать либо один, либо оба гена *stx*. STEC является основной причиной кровавой диареи^{10,36} и может прогрессировать до потенциально смертельного состояния, известного как гемолитический уремический синдром (HUS, обусловленный разрушением шига-токсинами красных кровяных клеток, что приводит к почечной недостаточности), особенно у очень молодых и очень старых пациентов. STEC являются важными патогенами пищевого происхождения. Инфекция может присутствовать в воде, передаваться от человека к человеку или через контакт с животными (особенно крупным рогатым скотом, которые являются носителем для STEC). Антимикробная терапия для STEC может привести к повышенному риску возникновения HUS, особенно при устойчивых к антибиотикам штаммах, потенциально повышая регулирование производства и, таким образом, увеличивая количество шига-токсина, доступного для поглощения. Таким образом, идентификация генов шига-токсина у больного с заболеванием желудочно-кишечного тракта может помочь в решении назначать или не назначать антибиотики для лечения пациента.

Подмножество STEC содержит антиген O157 (и флагеллярный антиген H7). В настоящее время *E. coli* O157:H7 является наиболее часто идентифицируемым приводящим к диарее *E. coli* в Северной Америке. Ежегодно в США фиксируется более 170 000 случаев инфицирования STEC, из которых, по оценкам, 73 000 случаев заболевания и 60 смертей в год обусловлены именно *E. coli* O157.^{2,12} Аналогичные показатели инфицирования наблюдаются в ЕС.¹³ Течение болезни колеблется от мягкой некровавой диареи до геморрагического колита и HUS. По оценкам, 4 % случаев инфицирования O157:H7 приводят к HUS, и этот серотип *E. coli* является причиной до 80 % всех заболеваний HUS.³⁷ Инфекционная доза невелика, что способствует передаче вируса от человека к человеку, большинство случаев заболевания вызваны приемом в пищу зараженного мясного фарша, так как молочный и мясной скот часто является носителем этой бактерии. Хотя STEC O157:H7 остается самым идентифицированным серотипом STEC, связанным с заболеваниями человека во всем мире, не-O157 STEC имеет все большее значение в качестве причины как спорадической диареи, так и вспышек.²⁷ Не-O157 STEC зачастую остаются недодиагностированными, так как методы тестирования, как правило, сосредоточены на выявлении *E. coli* O157. Инфекции STEC (в том числе *E. coli* O157) являются регистрируемыми заболеваниями в США и отслеживаются TESSy в ЕС.

***Shigella*/энтероинвазивные *E. coli* (EIEC).** Существует четыре подгруппы видов *Shigella*: подгруппа A (*S. dysenteriae*), подгруппа B (*S. flexneri*), подгруппа C (*S. boydii*) и подгруппа D (*S. sonnei*). Все *Shigella* являются неподвижными граммотрицательными палочками, которые, как правило, передаются от человека к человеку через контакт или при употреблении зараженной пищи или воды (люди и другие приматы являются единственными известными носителями). Инфекции являются наиболее распространенными в тех местах, где нарушена гигиена, например, в учреждениях (детский сад, дом престарелых), и могут стать эндемическим заболеванием в развивающихся обществах без проточной воды и водопровода.¹⁰ *Shigella* являются основой множества болезней, в том числе шигеллеза и бактериальной дизентерии, которые могут привести к кровавому или некровавому поносу.

Энтероинвазивные *E. coli* (EIEC), в отличие от большинства *E. coli*, не декарбоксилируют лизин и не разлагают лактозу. Штаммы EIEC содержат плазмиду, кодирующую факторы вирулентности (такие как плазида инвазии антигена *ipaH*), которая позволяет бактериям проникать в прямую кишку и вызывать синдром водянистой диареи, которая идентична вызванной *Shigella*. EIEC редко встречается в США и ЕС, а также менее распространена в мире, чем ETEC и EPEC.¹⁰ Инфекции *Shigella* и EIEC обычно лечатся одинаковым образом.

Несколько копий гена *ipaH* присутствуют во всех четырех видах *Shigella* (*S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* и *S. sonnei*), а также в плазмиде вирулентности энтероинвазивных *E. coli* (EIEC).^{38,39} *IpaH*, наряду с другими факторами, кодируемыми плазмидой инвазии, обеспечивают проникновение *Shigella* и EIEC в клетки-хозяева. Это общая цель для разработанных лабораторных молекулярных тестов.^{38,39}

По оценкам, в США каждый год¹² фиксируется 130 000 случаев инфицирования *Shigella*, связанных с болезнями пищевого происхождения, однако, данных по EIEC нет. Шигеллез является регистрируемым заболеванием в США и отслеживается TESSy в ЕС.

Паразиты

Cryptosporidium является родом простейших, способных вызывать заболевания желудка, кишечника и желчных протоков у человека при проглатывании, устойчивых к хлору ооцист, которые присутствуют в фекалиях и могут загрязнять питьевую воду, рекреационную воду или пищу. *Cryptosporidium* являются одной из наиболее распространенных паразитарных причин диареи в развитых странах.⁴⁰ По оценкам, каждый год в США фиксируется 60 000 заболеваний из-за инфицирования¹² *Cryptosporidium* с самым высоким показателем заболеваемости в летние месяцы.²³ Как минимум, 10 видов инфицируют людей, причем виды *C. hominis* и *C. parvum* являются наиболее распространенными.¹⁰ Болезнь, как правило, характеризуется кратковременным гастроэнтеритом, устранившимся без лечения. Однако тяжелое заболевание возможно у ослабленных лиц, особенно у больных СПИДом, когда излечение протекает медленно или вообще невозможно, и приводит к смерти. Криптоспоридиоз является регистрируемым заболеванием в США и отслеживается TESSy в ЕС.

Cyclospora cayetanensis являются паразитическими простейшими, которые вызывают гастроэнтерит у людей — единственных известных хозяев. Неспорулированные ооцисты распространены в кале. После периода созревания (от нескольких дней до нескольких недель) ооцисты становятся заразными и могут вызвать заболевание при попадании в организм через зараженную пищу или воду.¹⁰ Инфекции являются наиболее распространенными в тропических, субтропических или теплых регионах с умеренным климатом. В США и ЕС инфицирование связано с диареей путешественников у лиц, возвращающихся из эндемичных районов. Кроме того, вспышки были связаны с употреблением зараженной пищи из других стран.^{10,41} По оценкам, ежегодно в США¹² фиксируется 11 000 случаев болезни пищевого происхождения из-за *C. cayetanensis*, но истинная заболеваемость может быть недооценена из-за трудностей диагностики.⁴² Болезнь проявляется как некровавый понос, который может длиться до нескольких месяцев. Циклоспориоз является регистрируемым заболеванием в США, но не отслеживается TESSy в ЕС.

Entamoeba histolytica являются патогенными простейшими, которые встречаются во всем мире с особенно высокой распространенностью в тропических и субтропических регионах. Цисты *E. histolytica*, как правило, попадают в организм человека с веществами, загрязненными фекалиями, такими как пища и вода, но инфекция также может передаваться половым путем.¹⁰ Люди являются основными носителями. Большинство заболеваний, вызываемых *E. histolytica*, как кажется, протекает бессимптомно, но некоторые инфекции вызывают инвазивный амебиаз, что приводит к таким болезням, как колит или дизентерия, которые могут быть серьезными и включают амебный абсцесс печени. Эпидемиология *E. histolytica* является неопределенной, поскольку он ничем не отличается от непатогенного *E. dispar*, с использованием текущего клинического эталонного стандарта (микроскопия).⁴³ В эндемичных районах распространенность *Entamoeba* в стуле может достигать 50 % общей популяции. По оценкам, 500 миллионов человек во всем мире каждый год заражаются *Entamoeba*. Так как *E. dispar* считается в 10 раз распространеннее, это приводит к оценке в 50 миллионов случаев инфицирования *E. histolytica*, которые приводят к более чем 100 000 смертей.⁴⁴ Анализ *E. histolytica* с помощью панели BioFire GI Panel показывает перекрестную реактивность с высокими уровнями *E. dispar*.

Giardia lamblia (также называемый *G. duodenalis* и *G. intestinalis*) — кишечные жгутиковые паразиты, распространенные по всему миру. *Giardia* являются наиболее распространенными кишечными паразитами, контролируемые в США и ЕС, и представляют собой основную причину паразитоза в мире.^{12,13,40} Популяции с самым высоким риском заражения *G. lamblia* включают детей в детских садах, туристов и людей с ослабленным иммунитетом. Распространенность *G. lamblia* составляет около 1–7% в развитых странах и достигает 50% в развивающихся странах.¹⁰ Передача инфекции происходит при проглатывании зараженной пищи или воды, при этом в США ежегодно фиксируется приблизительно 77 000 болезней пищевого происхождения.¹² Темпы распространения инфекции являются самыми высокими в летние месяцы.²³ Большинство заболеваний, вызываемых *G. lamblia*, являются бессимптомными, но те, у которых развивается болезнь, испытывают тошноту, лихорадку и водянистую диарею.⁴⁵ Инфекции, как правило, самоограничивающиеся. При этом симптомы являются длительными, и у некоторых пациентов развиваются хронические заболевания, которые могут привести к осложнениям. Лямблиоз является регистрируемым заболеванием в США и отслеживается TESSy в ЕС.

Вирусы

Аденовирус F 40/41. Аденовирусы — вирусы двухцепочечной ДНК семейства *Adenoviridae*, которые вызывают различные заболевания, включая болезни дыхательных путей и желудочно-кишечные заболевания. Они устойчивы к химическим и физическим воздействиям и, таким образом, сохраняются в окружающей среде, что облегчает передачу. Существует семь видов аденовирусов (A–G), которые подразделяются примерно на 57 серотипов, однако желудочно-кишечные заболевания ассоциируются, прежде всего, с видом F (который состоит из серотипов 40 и 41). Аденовирус F 40/41 является причиной возникновения от 5 до 15% всех острых диарейных заболеваний у детей (особенно в возрасте до двух лет).¹⁰ Передача происходит в основном фекально-оральным способом. Вспышки были зарегистрированы в больницах и центрах по уходу за детьми. В то время как заражения аденовирусом в основном встречаются у детей, взрослые также могут заразиться.¹⁰ Болезнь, как правило, протекает мягко, но сравнительно долго (5–12 дней). Пациенты с иммунодефицитом могут испытывать хроническую, длительную диарею и иметь другие осложнения. Вирус может присутствовать в кале в течение периода от нескольких недель до нескольких месяцев после острого заболевания, поэтому выявление инфицированных лиц может иметь важное значение для изоляции и контроля распространения заболевания.

Астровирус. Астровирусы (РНК-содержащиеся вирусы семейства *Astroviridae*) названы за их характерную звездчатую структуру и встречаются у самых разных животных, включая птиц и млекопитающих. Существует восемь серотипов астровируса человека (HAstv 1–8), связанного с заболеванием гастроэнтеритом детей и взрослых.¹⁰ Заражение происходит фекально-оральным путем. Уязвимые группы населения включают детей, взрослых с ослабленным иммунитетом, воспитателей больных детей, военнослужащих, а также тех, кто находится в домах престарелых. По оценкам, в США каждый год фиксируется более 15 000 болезней пищевого происхождения из-за астровирусов,¹² но диагностическое тестирование ограничено и истинная заболеваемость не известна. Симптомы, как сообщается, более мягкие, чем в случае с другими энтеровирусами, и включают диарею, рвоту, боли в животе и лихорадку продолжительностью 72 часа.⁴⁶ Серопревалентность антител к астровирусам у детей школьного возраста¹⁰ составляет 70–90%, что указывает на почти всеобщее влияние в детстве, но наличие антител и их роль в иммунитете не очень понятна.⁴⁷

Норовирус GI/GII. Норовирусы являются очень заразными членами семейства *Caliciviridae* РНК-содержащих вирусов и их можно разделить на пять геногрупп (GI–GV). Геногруппы GI, GII и GIV наиболее часто фиксируются у людей (хотя GIV очень редко), когда они вызывают гастроэнтерит от умеренного до тяжелого, когда симптомами являются тошнота, рвота и понос, сопровождающийся лихорадкой. Передача инфекции происходит фекально-оральным путем или через распыление рвотных масс, причем инфекционная доза может быть меньше 18 частиц.⁴⁸ Симптомы инфекции обычно длятся 24–48 часов⁴⁹ и болезнь самоограничивается. Однако лица с ослабленным иммунитетом могут страдать хронической диареей, а у некоторых детей было зарегистрировано развитие некротического колита. Вспышки распространены в закрытых сообществах, таких как круизные суда, больницы, дома престарелых, школы и военные объекты. Заражения норовирусом являются основной причиной гастроэнтерита пищевого происхождения в США, в результате чего ежегодно¹² регистрируется около 5,4 млн. заболеваний (и более 14 000 случаев госпитализации), а также являются важным источником болезни в ЕС.¹³

Пиковый уровень заболеваемости приходится на зимние месяцы.⁵⁰ Иммуитет после заражения норовирусом не долгов, так как повторное инфицирование возможно в течение 6 месяцев, даже при наличии титров антител в сыворотке крови.⁵¹

Ротавирус А. Ротавирусы — двухцепочечные РНК-содержащие вирусы семейства *Reoviridae*, являются единственным наиболее важными этиологическими возбудителями тяжелых желудочно-кишечных заболеваний у младенцев и детей младшего возраста по всему миру.^{52,53} Из семи групп ротавирусов (от А до G), ротавирусы А, В и С инфицируют людей, причем ротавирус А является причиной большинства заболеваний.¹⁰ Симптомы инфицирования могут быть мягкими и длиться в течение нескольких дней, но продолжительная болезнь может привести к тяжелому обезвоживанию организма у детей <2 лет, причем заражение ротавирусом А является значительной причиной детской смертности в развивающихся странах.¹⁰ Ротавирусы выводятся до и после острой болезни и устойчивы к воздействиям окружающей среды, что позволяет им выживать на поверхностях и противостоять инактивации. Показатели заболеваемости в США и ЕС достигают пика в период зимы/весны в умеренном климате и могут составлять до трети от желудочно-кишечных заболеваний, требующих оказания скорой помощи и лечения в стационаре в этот период.^{54,55} По оценкам, 2,7 млн. диарейных заболеваний в год в США вызваны ротавирусной инфекцией.⁵⁶ Иммуитет после инфицирования считается длительным. Существует две вакцины от ротавируса, Rotarix (RV1) и RotaTeq (RV5), которые были лицензированы во всем мире и обеспечивают защиту от ротавируса А. RotaTeq была использована в рамках программы вакцинации США в 2006 году,⁵² что привело к спаду инфицирования ротавирусом А.⁵⁷

Саповирус (геногруппы I, II, IV и V). Саповирус является членом семейства *Caliciviridae*. Он похож на норовирус как генетически, так и по проявлениям заражения. Существует пять геногрупп (GI–GV); вирус группы GI, GII, GIV и GV, как известно, заражает людей, в то время как GIII вызывает диарею у свиней. Саповирус вызывает заболевание в основном у детей, хотя взрослые также подвержены заражению, со вспышками, зарегистрированными в учреждениях длительного ухода, тюрьмах, круизных судах и больницах в США и ЕС.^{58,59} Как и норовирус, саповирус распространяется фекально-оральным путем, причем уровень инфицирования является самым высоким в течение зимних месяцев. Симптомы включают в себя, прежде всего, рвоту и понос, тошноту и лихорадку продолжительностью от 5 до 10 дней.^{60,61} В общем, болезнь самоограничивается при лечении, состоящем из поддерживающей терапии. Вирус, по оценкам, лежит в основе 15 000 болезней пищевого происхождения, фиксируемых в США ежегодно.¹² Однако истинная заболеваемость может быть значительно выше, поскольку тестирование очень ограниченное.

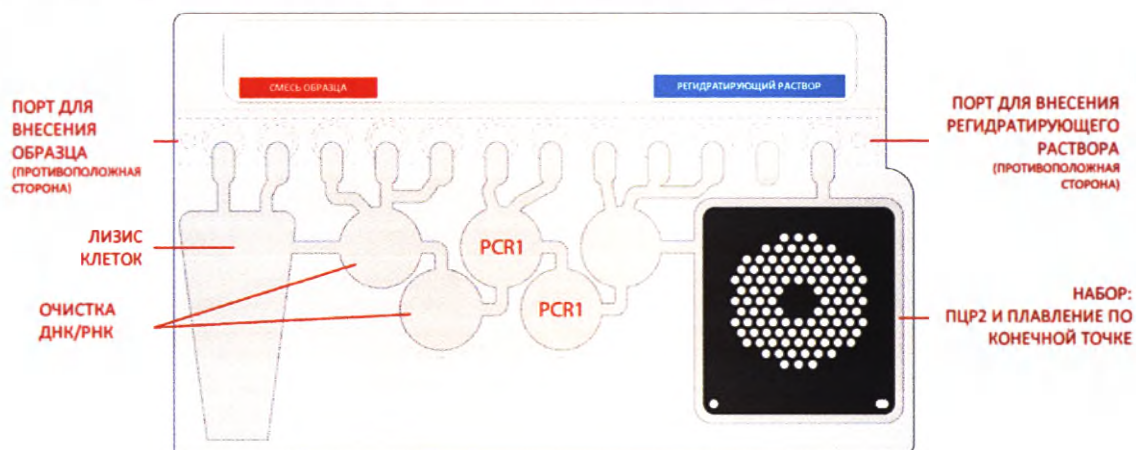
Принцип процедуры

Кассета с реагентами BioFire GI Panel представляет собой закрытую одноразовую систему, которая содержит все химические реактивы, необходимые для подготовки образца, обратной транскрипции, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и обнаружения с целью изоляции, амплификации и определения нуклеиновых кислот разных патогенных микроорганизмов-возбудителей инфекций желудочно-кишечного тракта в одном образце кала. После сбора образца пользователь вводит Hydration Solution (Регидратирующий раствор) и образец с Sample Buffer (Буферный раствор) в кассету с реагентами, помещает кассету с реагентами в модуль BioFire и запускает тест. Весь процесс теста занимает около одного часа. Дополнительные подробности можно найти в соответствующем руководстве пользователя BioFire.

Во время теста система FilmArray выполняет следующие действия.

- Лизис образца путем перемешивания (гомогенизации).
- Экстракция и очистка всех нуклеиновых кислот из образца по технологии связывания на магнитных частицах.

- Выполнение мультиплексной ПЦР со вложенной парой праймеров:
 - обратная транскрипция и одна крупнообъемная мультиплексная полимеразная цепная реакция с большим количеством целевых последовательностей (ПЦР1);
 - затем — множественные полимеразные цепные реакции второй стадии (ПЦР2) для амплификации последовательностей в продуктах ПЦР1.
- Использование данных кривой плавления по конечной точке для определения и создания результата для каждой цели, тест на которую включен в комплект реагентов BioFire GI Panel.



ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Каждый комплект содержит достаточное количество реагентов для тестирования 30 образцов (комплект для 30 тестов RFIT-ASY-0116).

- Кассеты с реагентами FilmArray Gastrointestinal (GI) Panel в индивидуальной упаковке
- Одноразовые ампулы с раствором Sample Buffer (Буферный раствор) (1,0 мл);
- Одноразовые предварительно заполненные Hydration Injection Vials (Флаконы с регидратирующим раствором) (1,5 мл) (синие)
- Одноразовые Sample Injection Vials (Флаконы с канюлей для внесения образца) (красные)
- Transfer Pipettes (Пипетки) в индивидуальной упаковке
- Программное обеспечение модуля кассеты BioFire GI Panel

Это программное обеспечение необходимо для проведения тестов с помощью BioFire GI Panel. Его можно загрузить по ссылке <https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITIFA20GI21>, если оно заранее не установлено на системы BioFire 2.0 или BioFire Torch.

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В ПОСТАВКУ

- Система BioFire FilmArray, включая следующие компоненты.
 - Системы BioFire 2.0 или BioFire Torch, включая прилагающееся, специфическое для системы основное программное обеспечение
 - BioFire Pouch Loading Station (Станция загрузочная)
- 10%-ный раствор гипохлорита натрия (далее по тексту раствор отбеливателя) или схожего дезинфицирующего средства

ПРИМЕЧАНИЕ. Система BioFire 1-го поколения, BioFire FilmArray (REF: FLM1-ASY-0001), больше не поставляется и не производится. Чтобы получить сведения об эксплуатации этой системы с панелью BioFire GI Panel, см. редакцию 04 данной инструкции по использованию.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Общие меры предосторожности

1. Только для диагностики *in vitro*.
2. Ложноположительные и ложноотрицательные результаты могут быть результатом множества источников и причин. Квалифицированные медицинские работники должны внимательно интерпретировать результаты BioFire GI Panel в сочетании с оценкой признаков и симптомов пациента, результатами других диагностических тестов, другой эпидемиологической информацией.
3. Кассеты с реагентами BioFire GI Panel предназначены только для использования с системами BioFire 2.0 и BioFire Torch.
4. Характеристики эффективности панели BioFire GI Panel были определены с образцами стула в транспортной среде Cary Blair.
5. Всегда проверяйте срок годности на кассете с реагентами и не используйте кассету с реагентами после истечения срока ее годности.
6. Кассеты с реагентами BioFire хранятся в условиях вакуума в отдельно упакованных контейнерах. Для сохранения герметичности вакуума кассеты с реагентами для правильной работы, убедитесь, что модуль прибора BioFire свободен и находится в рабочем состоянии, прежде чем вскрывать упаковку на кассетах с реагентами перед загрузкой.

Правила техники безопасности

1. Используйте соответствующие средства индивидуальной защиты (СИЗ), в том числе (кроме прочего) неопудренные перчатки и лабораторные халаты. Защищайте кожу, глаза и слизистые оболочки. Часто меняйте перчатки при работе с реагентами и образцами.
2. Обращайтесь со всеми образцами и отходами как с потенциально инфекционными материалами. Соблюдайте инструкции по технике безопасности, в том числе указанные в следующих документах:
 - CDC/NIH *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*,⁶²
 - CLSI Document M29 *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*,⁶³

3. При работе с биологическими образцами следуйте процедурам безопасности, принятым в вашем учреждении.
4. Утилизируйте материалы, используемые для проведения данного анализа, в том числе реагенты, образцы и использованные флаконы для буферного раствора, в соответствии с федеральным, региональным и местным законодательством.
5. Sample Buffer (Буферный раствор) содержит гуанидин хлорид и Triton X100.

Применяются следующие формулировки.

- Опасности для здоровья человека
 - Острая токсичность при проглатывании (категория 4)
 - H302 — Вредно при проглатывании.
 - Разъедание/раздражение кожи (категория 2)
 - H315 — Вызывает раздражение кожи.
 - Серьезное повреждение/раздражение глаз (категория 1)
 - H318 — Вызывает серьезные повреждения глаз.
- Опасности для окружающей среды
 - Опасно для водной среды, острая опасность для водной среды (категория 1)
 - H400 — Весьма токсично для водных организмов.
 - Опасно для водной среды, долгосрочная опасность для водной среды (категория 1)
 - H410 — Весьма токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями.
- Меры предосторожности
 - При предотвращении
 - P273 — Не допускать попадания в окружающую среду.
 - P280 — Пользоваться защитными перчатками / защитной одеждой / средствами защиты глаз/лица.
 - При реагировании
 - P332 + P313 — При раздражении кожи: обратиться к врачу.
 - P305 + P351 + P338 — ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз.
 - P301 + P312 — ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу при плохом самочувствии.
 - P337 + P313 — Если раздражение глаз продолжается: обратиться к врачу.

Дополнительную информацию см. в паспорте безопасности (ПБ) BioFire GI Panel. <https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITI0009>.

6. При смешивании Sample Buffer (Буферный раствор) с отбеливателем и другими дезинфицирующими средствами образуются опасные соединения и пары.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ Отбеливатель никогда не следует добавлять в Sample Buffer (Буферный раствор) или отходы образцов.

7. Отбеливатель, представляющий собой рекомендуемое дезинфицирующее средство, является едким веществом, и может вызвать сильное раздражение или повреждение глаз и кожи. Испарения и мелкие

брызги могут раздражать дыхательные пути. Отбеливатель вреден при проглатывании и вдыхании. Рекомендуются следующие меры первой помощи.

- При попадании в глаза: держать глаза открытыми и промыть водой в течение 15–20 минут. После первых 5 минут вынуть контактные линзы и продолжать промывать глаза. Обратиться за медицинской помощью.
- При попадании на кожу: в случае попадания на кожу немедленно промойте ее большим количеством воды в течение не менее 15 минут. В случае возникновения раздражения следует обратиться за медицинской помощью.
- При проглатывании: не провоцировать рвоту. Выпить стакан воды. В случае возникновения раздражения следует обратиться за медицинской помощью. Дополнительную информацию см. в соответствующем паспорте безопасности (ПБ).

Внутрилабораторные меры предосторожности

1. Предотвращение загрязнения микроорганизмами

В связи с чувствительной структурой BioFire GI Panel, важно защитить рабочую зону от контаминации, тщательно следуя процедуре тестирования, описанной в данной брошюре, в том числе этим руководящим принципам:

- Персонал лаборатории может бессимптомно переносить или распространять часто встречающиеся патогенные микроорганизмы, вызывающие инфекции желудочно-кишечного тракта, и непреднамеренно загрязнить обрабатываемый образец. Образцы кала также могут иметь высокую концентрацию микроорганизмов. Требуется точное соблюдение шагов обработки пробы, описанное в этом документе, во избежание возможного загрязнения. Работать с образцами следует в чистом боксе биологической безопасности, если доступен, или в соответствии с местными инструкциями лаборатории. Если подобный бокс не используется, вместо него можно использовать бокс с «неподвижным воздухом» (например, рабочая станция AirClean PCR), защитный экран (например, Bel-Art Scienceware Splash Shields) или защитную маску во время подготовки образцов.
- Рекомендуется избегать обращения с образцами или кассетами с реагентом в зоне, используемой для рутинного выполнения тестирования стула на патогены (например, культуральные исследования, ИФА).
- Перед началом работы с пробой тщательно очистите рабочую зону и станцию Pouch Loading Station (Станция загрузочная) с помощью подходящего чистящего средства, например свежеприготовленного 10%-ного раствора отбеливателя или аналогичного дезинфицирующего средства. Во избежание накопления осадка и потенциального ингибирования ПЦР протирайте дезинфицированные поверхности водой.
- Образцы и кассеты должны быть обработаны по одному за раз.
- Пользуйтесь для извлечения материалов из общей упаковки чистыми перчатками и повторно запечатывайте общие упаковки, когда они не используются.
- Меняйте перчатки и очищайте рабочую зону в промежутках между каждым образцом.

2. Предотвращение загрязнения ампликонами

Общей проблемой при проведении анализов на основе ПЦР является получение ложноположительных результатов вследствие загрязнения рабочей зоны ампликонами ПЦР. Так как кассета с реагентами панели BioFire GI Panel является закрытой системой, риск загрязнения ампликонами низкий при условии,

что кассеты будут оставаться неповрежденными после завершения теста. Для предотвращения загрязнения ампликонами соблюдайте следующие инструкции.

- Сразу по завершении теста выбрасывайте кассеты в соответствующий контейнер для биологически опасных веществ.
- После завершения теста избегайте чрезмерно долгого обращения с кассетами с реагентами.
- Всегда меняйте перчатки после работы с использованной кассетой с реагентами.
- Избегайте контакта кассет с реагентами с острыми краями и другими предметами, которые могут привести к проколу.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ Если на внешней стороне кассеты наблюдается жидкость, то эту жидкость и кассету следует немедленно изолировать и выбросить в контейнер для биологически опасных веществ. Модуль и рабочее место следует очистить от загрязнений, как описано в соответствующем руководстве пользователя BioFire.

ЗАПРЕЩАЕТСЯ ВЫПОЛНЯТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ДО ТЕХ ПОР, ПОКА ЗОНА НЕ БУДЕТ ОЧИЩЕНА ОТ ЗАГРЯЗНЕНИЙ.

3. Среда Cary Blair может содержать нежизнеспособные микроорганизмы и/или нуклеиновые кислоты в таких количествах, которые могут быть обнаружены в результате анализа с использованием панели BioFire GI Panel.

Присутствие нежизнеспособных организмов и/или нуклеиновых кислот в Cary Blair может привести к ложноположительным результатам теста.

Меры предосторожности, относящиеся к отчетности общественного здравоохранения в Соединенных Штатах

Местные, государственные и федеральные правила уведомления о регистрируемых заболеваниях постоянно обновляются и включают в себя ряд микроорганизмов для наблюдения и расследования вспышек^{64,65}. Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) рекомендуют лабораториям при обнаружении с помощью культурально-независимого диагностического теста (КНДТ) патогенных микроорганизмов от регистрируемых заболеваний облегчить получение изолята или клинических материалов для представления соответствующей санитарно-гигиенической лаборатории для оказания помощи в обнаружении вспышки заболеваемости и эпидемиологических исследованиях. 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.

Меры предосторожности, связанные с регламентом REACH (EC 1907/2006)

Это заявление применяется только к странам в пределах Европейского Союза (ЕС) относительно регистрации, оценки, разрешения и ограничения химических веществ (Регламент REACH) (EC 1907/2006):

Рекомендуется сжигать все материалы, связанные с тестом, включая материал, используемый для вытирания пролитой жидкости; загрязненную упаковку и/или неиспользованные тесты IVD с истекшим сроком годности. Обеспечьте соблюдение местных требований относительно утилизации.

ХРАНЕНИЕ РЕАГЕНТОВ, ОБРАЩЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ

1. Все компоненты набора должны храниться и использоваться вместе при комнатной температуре (15–25 °C), в том числе кассеты реагентов и буферные растворы. Не используйте компоненты из одного набора вместе с компонентами из другого набора. **НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.**
2. Избегайте хранения любых материалов вблизи нагревательных и охлаждающих вентиляционных отверстий или под прямыми солнечными лучами.
3. Всегда проверяйте срок годности и не используйте реагенты по истечении срока годности, указанного на кассете или комплекте.
4. Не извлекайте кассеты с реагентами из упаковки, пока образец не будет подготовлен к проведению теста. После вскрытия упаковки кассету следует загрузить максимально быстро (в течение приблизительно 30 минут).
5. После загрузки кассеты следует начать тест как можно скорее (в течение 60 минут).

ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦАМ

В этом разделе описываются требования к сбору образцов, их подготовке и работе с ними, которые помогут обеспечить точные результаты тестирования.

Сбор образцов стула	Образцы стула должны быть собраны в транспортной среде Cary Blair в соответствии с инструкциями изготовителя.
Минимальный объем образца	0,2 мл (200 мкл) образца необходимо для тестирования
Транспортировка и хранение	Образцы необходимо как можно быстрее протестировать с помощью BioFire GI Panel.^a Если требуется хранить образцы, их можно держать: • при комнатной температуре не более 4 дней; • в холодильнике до 4 дней. Примечание. См. инструкции изготовителя транспортной среды Cary Blair, чтобы узнать дополнительные рекомендации относительно транспортировки и хранения.

^a Валидация эффективности включала в себя оценку клинических образцов, которые были заморожены при температуре –70°C или менее в течение периода времени до 90 дней. Однако может быть допустимым хранение в течение более длительного времени. Следуйте правилам и протоколам своего учреждения относительно валидации хранения образцов.

ПРОЦЕДУРА

Подробные сведения и графическое представление этих инструкций см. в кратком руководстве пользователя BioFire GI Panel или в соответствующем руководстве оператора системы BioFire.

При работе с кассетами и образцами следует использовать перчатки и другие средства индивидуальной защиты (СИЗ). Только одна кассета с реагентами BioFire GI Panel должна быть подготовлена за один раз. После добавления образца кассету следует в кратчайшие сроки поместить в модуль, чтобы запустить тест. По завершении теста кассету следует выбросить в контейнер для биологически опасных веществ.

Подготовка кассеты

1. Тщательно очистите рабочую зону и Pouch Loading Station (Станция загрузочная) свежеприготовленным 10%-ным раствором отбеливателя (или подходящего дезинфицирующего средства), а затем промойте их водой. Получите следующие необходимые материалы и поместите в чистый чехол:
 - Кассета с реагентами BioFire GI Panel
 - Ампула с Sample Buffer (Буферный раствор),
 - Hydration Injection Vial (Флакон с регидратирующим раствором), синяя крышка,
 - Sample Injection Vial (Флакон для внесения образца), красная крышка,
 - Transfer Pipette (Пипетки)
2. Поместите Hydration Injection Vial (Флакон с регидратирующим раствором) с синей крышкой в синюю ячейку Pouch Loading Station (Станция загрузочная).
3. Поместите Sample Injection Vial (Флакон для внесения образца) с красной крышкой в красную ячейку Pouch Loading Station (Станция загрузочная).
4. Получите образец пациента и поместите в чехол.
5. Выньте кассету с реагентами BioFire GI Panel из ее герметичной упаковки, оторвав или отрезав наружную упаковку с надрезом и открыв защитную коробку.

ПРИМЕЧАНИЕ. Если вакуумная упаковка кассеты с реагентами не повреждена, кассету с реагентами можно использовать. Попробуйте внести раствор для регидратации в кассету с реагентами, выполняя действия, описанные в разделе «Внесение раствора для регидратации в кассету с реагентами». Если гидратация будет завершена успешно, перейдите к тесту. В случае сбоя процесса гидратации утилизируйте кассету с реагентами и используйте новую кассету с реагентами для анализа образца.

6. Вставьте кассету с реагентами в Pouch Loading Station (Станция загрузочная) так, чтобы красные и синие этикетки на кассете с реагентами были совмещены с красными и синими стрелками на Pouch Loading Station (Станция загрузочная).

Внесение раствора для регидратации в кассету с реагентами

1. Вкрутите Hydration Injection Vial (Флакон с регидратирующим раствором) с синим колпачком, оставив колпачок в Pouch Loading Station (Станция загрузочная), и вставьте кончик канюли в отверстие для гидратирования кассеты с реагентами, расположенное непосредственно под синей стрелкой Pouch Loading Station (Станция загрузочная). Сильно и быстро надавите до тех пор, пока не услышите слабый хлопок и не почувствуете, что сопротивление ослабло. Правильный объем жидкости будет втянут в кассету с реагентами вакуумом.
2. Убедитесь, что кассета с реагентами была гидратирована. Переверните этикетку со штрихкодом вниз и убедитесь, что жидкость попала в лунки с реагентами (расположенные в основании жесткой пластмассовой части кассеты с реагентами). Могут быть видны небольшие пузырьки воздуха. Если кассету с реагентами не получилось гидратировать (сухие реагенты имеют вид белых гранул), убедитесь, что защита отверстия была прорвана, когда канюля пробирки была полностью вставлена в отверстие гидратирования. Если кассету с реагентами не получилось гидратировать, возьмите новую кассету с реагентами и повторите действия из шага 2 раздела «Приготовление кассеты с реагентами».

Подготовьте смесь образца

1. Держите ампулу с Sample Buffer (с буферным раствором для образца) так, чтобы кончик был направлен вверх.

ПРИМЕЧАНИЕ. Соблюдайте осторожность, чтобы не коснуться кончика во время выполнения операции, так как это может повлечь загрязнение.

2. Осторожно зажмите текстурированный пластмассовый язычок сбоку ампулы до щелчка.
3. Переставьте большой и указательный пальцы для захвата между текстурированным пластиковым язычком и нижней частью ампулы, а затем переверните красную Sample Injection Vial (пробирку для ввода образца) и выдавите Sample Buffer (буферный раствор для образца) медленным сильным сжатием, за которым должно последовать второе сжатие. Избегайте образования излишних пузырьков.
4. Тщательно перемешайте образец пациента.
5. С помощью Transfer Pipette (пипетки), имеющейся в тестовом наборе, доведите образец до второй линии (примерно 0,2 мл). Добавьте образец в красную Sample Injection Vial (пробирку для ввода образца).

ПРИМЕЧАНИЕ. НЕ используйте Transfer Pipette (Пипетки) для переноса для перемешивания образца, как только он будет загружен в Sample Injection Vial (Флакон для внесения образца).

6. Плотно закройте крышку Sample Injection Vial (пробирки для ввода образца) и перемешайте, аккуратно перевернув, по крайней мере, 3 раза.
7. Верните Sample Injection Vial (пробирку для ввода образца) в Pouch Loading Station (в станцию загрузки кассеты).

Загрузка смеси образца

1. Медленно выкрутите Sample Injection Vial (пробирку для ввода образца) из крышки и сделайте паузу на 3–5 секунд.

ПРИМЕЧАНИЕ: Важно сделать паузу после отвинчивания Sample Injection Vial (пробирки для ввода образца), чтобы избежать утечки образца и загрязнения рабочей зоны.

2. Выньте Sample Injection Vial (пробирку для ввода образца), оставив крышку в Pouch Loading Station (в станции загрузки кассеты), и вставьте кончик канюли в отверстие в отделе кассеты, расположенном непосредственно под красной стрелкой Pouch Loading Station (станции загрузки кассеты). Надавите с силой прямым и быстрым движением, пока не услышите слабый «хлопок» и почувствуете ослабление сопротивления. Правильный объем жидкости будет втянут в кассету с помощью вакуума.
3. Убедитесь в том, что образец загружен. Переверните этикетку со штрих-кодом вниз и убедитесь, что жидкость попала в ячейку с реагентом рядом с отверстием загрузки образца. Если кассете не удастся извлечь образец из Sample Injection Vial (пробирки для ввода образца), кассету следует утилизировать. Возьмите новую кассету и повторите действия из шага 2 раздела «Приготовление кассеты».
4. Выбросьте Hydration Injection Vial (пробирку для ввода пробы для гидратации) и Sample Injection Vial (пробирку для ввода образца) в соответствующий контейнер для биологически опасных предметов.
5. Запишите Sample ID (идентификатор образца) в предусмотренное место на этикетке кассеты (или прикрепите Sample ID (идентификатор образца) со штрих-кодом) и выньте кассету из Pouch Loading Station (станции загрузки кассеты).

Запуск кассеты с реагентами

BioFire Software (ПО) содержит пошаговые инструкции, выводимые на экран, которые направляют пользователя во время выполнения теста. Ниже приведены краткие инструкции для систем BioFire 2.0 и BioFire Torch. Для получения более детальных инструкций см. соответствующее Руководство оператора FilmArray.

BioFire 2.0

1. Убедитесь, что компьютер и модуль(-и) BioFire включены и ПО BioFire Software запущено.
2. Откройте крышку готового к работе прибора (если она еще не открыта).

ПРИМЕЧАНИЕ. На готовность прибора к работе указывает непрерывно горящая зеленая лампочка на передней панели прибора.

3. Вставьте кассету с реагентами BioFire в анализатор.

Установите кассету так, чтобы многоруночный диск находился справа, а пленка была направлена вниз, в модуль BioFire. Красная и синяя этикетки на кассете с реагентами BioFire должны быть совмещены с красной и синей стрелками на модуле BioFire. Кассета встанет на свое место. Если кассета установлена правильно, то этикетка со штрихкодом будет видна в верхней части кассеты. Перед переходом к следующему шагу анализатор и программное обеспечение должны обнаружить, что кассета вставлена правильно.

ПРИМЕЧАНИЕ. Если кассета не входит в прибор легко, то осторожно отожмите крышку прибора, чтобы убедиться, что она полностью открыта.

4. Отсканируйте штрихкод на этикетке кассеты с реагентами BioFire с помощью сканера штрихкодов. Идентификатор кассеты (Lot Number (Номер партии) и Serial Number (Серийный номер)), Pouch Type (Тип кассеты) и Protocol (Протокол) предварительно запрограммированы в штрихкоде, расположенном на кассете с реагентами BioFire, и будут автоматически введены при считывании штрихкода. Если считать штрихкод не представляется возможным, Lot Number (Номер партии), Serial Number (Серийный номер) кассеты с реагентами, Pouch Type (Тип кассеты с реагентами) и Protocol (Протокол) можно ввести вручную из информации, представленной на этикетке кассеты с реагентами. Чтобы свести к минимуму ошибки ввода данных, настоятельно рекомендуется вводить информацию о кассете с реагентами путем сканирования штрихкода.

ПРИМЕЧАНИЕ. Штрихкод не может быть считан перед установкой кассеты с реагентами в прибор.

5. Введите Sample ID (ID образца). Sample ID (Номер образца) можно ввести вручную или отсканировать с использованием сканера штрихкода при использовании штрихкода Sample ID (Номер образца).
6. При необходимости выберите и/или подтвердите протокол из выпадающего списка Protocol (Протокол).
7. Введите имя пользователя и пароль в соответствующих полях Name (Имя) и Password (Пароль).
8. Закройте крышку модуля BioFire.
9. Нажмите кнопку Start Run (Запуск) на экране.

После запуска теста на экране отображается список шагов, выполняемых прибором, и количество минут оставшегося времени выполнения теста.

ПРИМЕЧАНИЕ. Работу устройства для соударения шариков можно услышать по пронзительному свисту в течение первых нескольких минут работы.

10. По завершении теста результаты автоматически отображаются в разделе отчета на экране. Отчет автоматически сохраняется в базе данных.

Выберите **Print** (Печать) для печати отчета или **Save** (Сохранить) для сохранения отчета в виде файла в формате PDF.

11. Следуйте инструкциям на экране, чтобы открыть инструмент и извлечь кассету с реагентами.
12. Немедленно выбросьте кассету с реагентами в контейнер для биологически опасных веществ.

BioFire Torch

1. Убедитесь, что система BioFire Torch включена.
2. Выберите на сенсорном экране готовый к работе Module.
3. Отсканируйте штрихкод на этикетке кассеты с реагентами BioFire с помощью сканера штрихкодов. Идентификационная информация кассеты с реагентами (Lot Number (Номер партии) и Serial Number (Серийный номер)), Pouch Type (Тип кассеты с реагентами) и Protocol (Протокол) предварительно запрограммированы в прямоугольном штрихкоде, расположенном на кассете с реагентами BioFire. Информация будет автоматически вводиться во время сканирования штрихкода. Если не удастся сканировать штрихкод, Lot Number (Номер партии), Serial Number (Серийный номер), Pouch Type (Тип кассеты) и Protocol (Протокол), которые указаны на этикетке кассеты с реагентами, можно вручную ввести в соответствующие поля. Чтобы свести к минимуму ошибки ввода данных, настоятельно рекомендуется вводить информацию о кассете с реагентами путем сканирования штрихкода.

4. Введите Sample ID (ID образца). Sample ID (Номер образца) можно ввести вручную или отсканировать с использованием сканера штрихкода при использовании штрихкода Sample ID (Номер образца).
5. Вставьте кассету с реагентами в Module.
Убедитесь, что этикетка крепежа кассеты с реагентами находится в верхней части кассеты и не загнута. При введении кассеты с реагентами Module захватит ее и втянет в камеру.
6. При необходимости выберите и/или подтвердите протокол из выпадающего списка Protocol (Протокол).
7. Введите имя пользователя и пароль оператора, затем нажмите кнопку Next (Далее).

ПРИМЕЧАНИЕ. Имя пользователя будет отображаться красным цветом, пока не будет распознано программным обеспечением.

8. Просмотрите введенные данные теста на экране. Если все правильно, выберите Start Run (Запуск теста).
После запуска теста на экране отображается список шагов, выполняемых прибором, и количество минут оставшегося времени выполнения теста.

ПРИМЕЧАНИЕ. Работающий аппарат для гомогенизации издает пронзительный шум (визг) в течение первой минуты работы.

9. В конце теста статус Module изменится на Finished (Завершен), а кассета с реагентами будет частично вытолкнута.
10. Выберите на Dashboard (Приборная панель) Finished Module (Модуль, в котором завершен анализ), чтобы просмотреть отчет.
Выберите Print (Печать), чтобы распечатать отчет, или Save (Сохранить), чтобы сохранить отчет в виде файла.
11. Выньте кассету из модуля и сразу выбросьте ее в контейнер для биологически опасных веществ.

ПРИМЕЧАНИЕ. После извлечения кассеты отчет можно просмотреть только с помощью функции Browse Runs (Просмотр результатов).

Process Controls (Технологический контроль качества)

В каждой кассете предусмотрены два анализа технологического контроля качества.

1. RNA Process Control (Контроль качества РНК)

Анализ RNA Process Control (Контроль качества РНК) нацелен на транскрипт РНК из дрожжей *Schizosaccharomyces pombe*. Эти дрожжеподобные грибы присутствуют в кассете в лиофилизированной форме и при загрузке образца регидратируются. Контрольный материал проходит через все этапы процесса тестирования, включая лизис, очистку нуклеиновых кислот, обратную транскрипцию, ПЦР первой стадии, разбавление, ПЦР второй стадии и плавление ДНК. Положительный результат контроля свидетельствует о том, что все этапы, выполненные в кассете, прошли успешно.

2. PCR2 Control (Контроль качества ПЦР2)

Анализ PCR2 Control (Контроль качества ПЦР2) обнаруживает ДНК-мишень, которая высохла в лунках набора вместе с соответствующими праймерами. Положительный результат показывает, что ПЦР второй стадии прошла успешно.

Для успешного выполнения тестирования оба контрольных анализа должны иметь положительные результаты. Если какой-либо контрольный анализ не завершается положительным результатом, поле Controls (Контроли) протокола испытаний (верхний правый угол) будет отображать надпись Failed (Не пройден), и все результаты будут помечены как Invalid (Недействителен). При получении отрицательного результата технологического контроля необходимо повторно протестировать образец с новой кассетой с реагентами.

Мониторинг производительности тест-системы

ПО BioFire Software автоматически прекращает тест, если температура плавления (T_m) либо для RNA Process Control (Контроль качества РНК), либо для 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 качества ПЦР2)). Если этого требуют государственные, местные правила контроля качества или требования к контролю качества аккредитующей организации, пользователи могут контролировать систему, отслеживая изменение значений T_m для контрольных анализов и ведя учет показателей в соответствии со стандартными лабораторными практиками контроля качества.^{66,67} PCR2 Control (Контроль качества ПЦР2) используется во всех типах кассет и, следовательно, может быть использован для мониторинга системы, когда несколько типов кассет используются на одной и той же системе BioFire.

Согласно надлежащей лабораторной практике рекомендуется регулярно проводить внешние положительные и отрицательные контроли. Кишечная транспортная среда может быть использована для внешнего отрицательного контроля. Ранее охарактеризованные положительные образцы стула и отрицательные образцы с хорошо охарактеризованными организмами могут быть использованы для внешнего положительного контроля. Внешние контроли следует использовать в соответствии с надлежащими требованиями аккредитованной организации в зависимости от обстоятельств.

Внешний контроль

Внешний контроль следует использовать в соответствии с лабораторными регламентами или надлежащими требованиями аккредитованной организации в зависимости от обстоятельств. Транспортная среда Cary Blair может использоваться в качестве внешнего отрицательного контроля. Ранее охарактеризованные положительные образцы стула и отрицательные образцы с хорошо охарактеризованными организмами могут быть использованы для внешнего положительного контроля. Можно также использовать доступные в продаже контрольные материалы других производителей; их следует использовать в соответствии с инструкциями производителей и требованиями соответствующих аккредитующих организаций, если применимо.

Примечание. Контаминация может привести к получению непредвиденных положительных результатов в отрицательных или положительных внешних контролях. Если наблюдаются непредвиденные положительные результаты, проведите тщательную очистку и деконтаминацию рабочей области и обратитесь в отдел поддержки клиентов, если повторяются непредвиденные результаты.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

ПО BioFire Software автоматически анализирует и интерпретирует результаты анализа и отображает конечные результаты в протоколе испытаний (см. Краткое руководство пользователя BioFire GI Panel для просмотра примера протокола испытаний). Анализы, проводимые ПО BioFire Software, а также детальная информация о протоколе испытаний приведены далее.

Интерпретация результатов анализа

По завершении ПЦР второй стадии прибор/модуль BioFire выполняет на продуктах ПЦР анализ кривой плавления ДНК с высоким разрешением и измеряет генерируемые во всех лунках сигналы флуоресценции (дополнительную информацию см. в соответствующем руководстве пользователя FilmArray). Затем ПО BioFire выполняет несколько анализов и выдает конечные результаты анализа. Этапы данного анализа описаны ниже.

Анализ кривых плавления. ПО BioFire Software анализирует кривую плавления ДНК для каждой лунки диска ПЦР второй стадии, чтобы определить, присутствовал ли в этой лунке какой-нибудь продукт ПЦР. Если профиль плавления указывает на наличие продукта ПЦР, то программное обеспечение для анализа вычисляет кривую температуры плавления (T_m). Затем значение T_m сравнивается с ожидаемым для анализа диапазоном T_m . Если ПО установит, что кривая плавления положительная, а T_m попадает в диапазон T_m , характерный для анализа, то кривая плавления называется положительной. Если ПО установит, что кривая плавления отрицательная или не попадает в соответствующий диапазон T_m , то кривая плавления называется отрицательной.

Анализ повторностей. После определения кривых плавления ПО оценивает три повторности для каждого анализа, чтобы определить результаты анализа. Для того чтобы анализ был сочтен положительным, по меньшей мере две из трех соответствующих кривых плавления должны быть положительными и T_m , по меньшей мере, двух из трех положительных кривых плавления должны совпадать (в пределах 1°C). Анализы, которые не соответствуют этим критериям, называются отрицательными.

Интерпретация микроорганизмов

Для многих микроорганизмов, обнаруживаемых при помощи панели BioFire GI Panel, выводится результат Detected (Обнаружен), если один соответствующий анализ является положительным. Например, *Plesiomonas shigelloides* получают результат «*Plesiomonas shigelloides* Detected (обнаружены)», если, по крайней мере, две из трех реплик одного анализа *Plesiomonas shigelloides* имеют аналогичные пики плавления с положительным значениями T_m , которые попадают в диапазон T_m для конкретного анализа.

Следующие микроорганизмы обнаруживаются с помощью одного анализа: токсигенные *C. difficile*, *P. shigelloides*, *Salmonella*, *Y. enterocolitica*, EAEC, *Shigella*/EIEC, аденовирус F 40/41, астровирус, саповирус (геногруппы I, II, IV и V), *C. cayetanensis*, *E. histolytica* и *G. lamblia*.

Результаты теста для нескольких других микроорганизмов опираются на сочетание нескольких анализов. Сюда входят *Campylobacter* (*C. jejuni*/*C. coli*/*C. upsaliensis*), *Vibrio* (*V. parahaemolyticus*/*V. vulnificus*/*V. cholerae*) и *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium*, норовирус GI/GII и ротавирус A. Результаты теста для нескольких вызывающих диарею *E. coli* включают в себя несколько анализов генетических маркеров для идентификации различных классических патотипов *E. coli*, в том числе EPEC, ETEC и STEC (включая O157), (а также EAEC и *Shigella*/EIEC, указанные выше). Правила интерпретации этих анализов описаны ниже. Сюда также включены краткие описания ожидаемой реакционной способности анализов. Полное описание реакционной способности анализа см. в разделе «Реактивность анализа (инклюзивность)».

ПРИМЕЧАНИЕ. Если четыре или более различных микроорганизмов были обнаружены в образце, рекомендуется провести повторное тестирование для подтверждения полимикробного результата.

Бактерии

Campylobacter (*C. jejuni*/*C. coli*/*C. upsaliensis*)

Панель BioFire GI Panel содержит два анализа (Campy 1 и Campy 2), предназначенных для совместного обнаружения, но не дифференциации наиболее распространенных видов *Campylobacter*, связанных с желудочно-кишечными заболеваниями человека: *C. jejuni*, *C. coli* и *C. upsaliensis*. Это те три вида, которые определяются с использованием стандартных клинических лабораторных методов. Прочие виды *Campylobacter* не определяются панелью BioFire GI Panel. Эмпирическое тестирование и анализ последовательности *in silico* указывает на снижение чувствительности для менее распространенных подвидов *C. jejuni* (*C. jejuni*, подвид *doylei*). Положительный результат для одного или обоих анализов даст результат теста «*Campylobacter* Detected (Обнаружен)».

Clostridium difficile (токсин типа A/B)

Панель BioFire GI Panel содержит единый мультиплексный анализ (Cdiff) для идентификации токсигенного *C. difficile*, который нацелен как на ген токсина A (*tcdA*), так и на ген токсина B (*tcdB*). Типичные токсигенные штаммы производят оба токсина, но присутствие любого из них свидетельствует о патогенном штамме. Эмпирическое тестирование и анализ последовательности *in silico* обеспечивают обнаружение в ходе анализа всех токсинотипов и эпидемического гипервирулентного штамма BI/NAP1/027, хотя они не будут специально дифференцированы с помощью анализа. Обнаружение одного или обоих генов токсина в результате анализа даст результат теста «*Clostridium difficile* (токсин типа A/B) Detected (Обнаружен)». Так как уровень бессимптомного носительства *C. difficile* может быть высоким у очень маленьких детей и госпитализированных больных, обнаружение токсигенного *C. difficile* следует толковать в контексте руководящих принципов, разработанных испытательным учреждением или другими экспертами (например, руководства/директивные установки, опубликованные The American Academy of Pediatrics¹⁸ или Society for Healthcare Epidemiology of America и Infectious Disease Society of America).¹⁹

Plesiomonas shigelloides

BioFire GI Panel содержит единый анализ (Pshig) для обнаружения *P. shigelloides*, единственного известного вида в роде *Plesiomonas*.

Salmonella

BioFire GI Panel содержит единый анализ (Salm) для обнаружения обоих видов *Salmonella*: *S. enterica* и *S. bongori*. Эмпирическое тестирование и анализ последовательности *in silico* обеспечивают обнаружение всех подвидов и серологических вариантов *Salmonella*. Перекрестная реактивность может произойти с некоторыми штаммами *E. coli*, содержащих варианты криптической системы секреции ETT2 тип-III (см. раздел «Инклюзивность» для получения дополнительной информации).

Vibrio* (*V. parahaemolyticus*/*V. vulnificus*/*V. cholerae*) и *Vibrio cholerae

Панель BioFire GI Panel содержит единый анализ (*Vibrio*) для обнаружения видов *Vibrio*, которые чаще всего связаны с гастроэнтеритом (*V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus* и *V. cholerae*). Эмпирическое тестирование и анализ последовательности *in silico* указывают на то, что анализ также может вступать в реакцию с некоторыми менее распространенными видами *Vibrio* (например, *V. alginolyticus*, *V. fluvialis* и *V. mimicus*). Анализ на *Vibrio* не указывает, какой вид был Detected (Обнаружен), и от анализа на *Vibrio* не ожидается обнаружение более редких *V. cincinnatiensis*, *V. furnissii* и *V. metschnikovii*. Второй анализ (*Vchol*) предназначен для специального обнаружения *Vibrio cholerae*. Результат «*Vibrio cholerae* обнаружен» будет получен при положительном исходе анализа на *V. cholerae*, тогда как положительный результат для любого анализа даст результат теста «*Vibrio* Detected (Обнаружен)» (см. таблицу 2 ниже).

Таблица 2. Возможные результаты анализа и соответствующие результаты теста на *Vibrio*

Интерпретации BioFire GI	Анализ на <i>Vibrio</i> (<i>Vibrio</i>)	Анализ на <i>V. cholerae</i> (<i>Vchol</i>)	Описание
<i>Vibrio</i> : Not Detected (не обнаружен) <i>Vibrio cholerae</i> : Not Detected (не обнаружен)	Отрицательный	Отрицательный	Виды <i>Vibrio</i> не обнаружены
<i>Vibrio</i> : Detected (обнаружен) <i>Vibrio cholerae</i> : Not Detected (не обнаружен)	Положительный	Отрицательный	Виды <i>Vibrio</i> обнаружены (не <i>V. cholerae</i>)
<i>Vibrio</i> : Detected (обнаружен) <i>Vibrio cholerae</i> : Detected (обнаружен)	Любые результаты	Положительный	<i>Vibrio cholerae</i> обнаружен ИЛИ <i>Vibrio cholerae</i> и один или несколько других видов <i>Vibrio</i> обнаружены

Yersinia enterocolitica

Панель BioFire GI Panel содержит единый анализ (*Yent*), предназначенный для обнаружения всех известных серотипов/биотипов *Y. enterocolitica*. Эмпирическое тестирование и анализ последовательности *in silico* указывают на возможность перекрестной реактивности с *Y. kristensenii* и *Y. frederiksenii*, присутствующих при высоких уровнях ($>10^8$ КОЕ/мл). Эти два вида в группе *Y. enterocolitica* тяжело отличить от *Y. enterocolitica* методами культивирования. Оба являются подозреваемыми человеческими патогенами.

Вызывающие диарею *E. coli*

Панель BioFire GI Panel содержит несколько анализов, предназначенных для обнаружения генетических детерминантов, связанных с классическими вызывающими диарею патотипами *E. coli*/*Shigella*. Горизонтальный перенос этих генов между микроорганизмами был документально подтвержден. Поэтому, результаты «Detected» (обнаружен) для множества вызывающих диарею *E. coli*/*Shigella* могут быть связаны с наличием множества патотипов или одного штамма, содержащего характерные детерминанты нескольких патотипов. Пример этого — вспышка 2011 года штамма *E. coli* O104:H4, который содержит детерминанты производящего шига-токсин *E. coli* (STEC) и энтероагрегативного *E. coli* (EAEC).

Энтероагрегативные *E. coli* (EAEC)

Панель BioFire GI Panel содержит единый мультиплексный анализ (EAEC) для идентификации двух целевых генов, как правило, связанных с энтероагрегативным *E. coli*, а также регуляторного гена *aggR* и предполагаемого белка наружной мембраны *aatA*, оба из которых расположены на частично сохранившейся плазмиде pAA.

Примечание: pAA присутствует не у всех штаммов, фенотипически идентифицированных как EAEC, и не все плазмиды pAA несут гены *aggR* и *aatA*. Поэтому BioFire GI Panel не обнаружит всех членов этого разнообразного фенотипа, но, вероятно, обнаружит большинство патогенных штаммов (в том числе *E. coli* O104:H4, который обусловил недавние вспышки в Европе).

Энтеротоксикогенные (ETEC) термолабильные (*lt*) и термостойкие (*st*) энтеротоксины

Панель BioFire GI Panel содержит три анализа (ETEC 1, ETEC 2 и ETEC 3) для обнаружения генов, кодирующих энтеротоксины, найденные в энтеротоксикогенном *E. coli* (ETEC). Анализы предназначены для обнаружения генов, кодирующих термолабильный (LT) энтеротоксин (*ltA*) и два термостойких (ST) варианта энтеротоксина (*st1a*, также известный как STp, и *st1b*, также известный как STh). Представленные результаты не указывают, гены какого из этих токсинов были обнаружены. Положительный результат для любой комбинации трех анализов даст результат теста «Энтеротоксикогенный *E. coli* (ETEC) *lt/st* Detected (обнаружен)». Гены, кодирующие вариант токсина LT-II (структурно сходный с LT) и токсин STB/ST2 (структурно отличный от ST1), не являются целью анализов ETEC и не были установлены как важные для болезни человека. Эмпирическое тестирование и анализ последовательности *in silico* указывают на возможность перекрестной реактивности с определенными штаммами *Hafnia alvei*, *C. koseri*, *C. sedlakii* и *Cedecea davisae*.

Энтеропатогенные *E. coli* (EPEC)

Панель BioFire GI Panel содержит единый тест (Ec eae) для обнаружения *eae* — гена, кодирующего адгезиновый интимин. Как типичные, так и атипичные EPEC будут обнаружены, но не дифференцированы. Островок патогенности LEE, который включает ген *eae*, также обнаруживается в некоторых производящих шига-токсин *E. coli* (STEC, а также штаммы O157 и не-O157). Таким образом, результаты анализа на *eae* (положительный или отрицательный) сообщаются только тогда, когда STEC не обнаружен. При обнаружении STEC, энтеропатогенный *E. coli* (EPEC) будет помечен как N/A (Not Applicable) (НП — не применимо), вне зависимости от результата анализа на EPEC (см. Таблица 3 ниже). Следовательно, панель BioFire GI Panel не может различить STEC, содержащий *eae*, и коинфекцию EPEC и STEC.

Гены шига-токсина 1 и 2 (*stx1/stx2*), производящего шига-токсин *E. coli* (STEC)

Панель BioFire GI Panel содержит два анализа (STEC 1 и STEC 2) для обнаружения последовательностей шига-токсина 1 (*stx1*) и шига-токсина 2 (*stx2*). Представленные результаты не указывают, какие из этих токсинов были обнаружены. Положительный результат любого или обоих анализов даст результат теста «Производящий шига-токсин *E. coli* (STEC) *stx1/stx2* Detected (Обнаружен)» (см. Таблица 3 ниже).

Примечание. Шига-токсин (*stx*, идентичный *stx1* STEC) обнаруживается в *Shigella dysenteriae*. Таким образом, отчет BioFire GI Panel с положительными результатами теста на производящий шига-токсин *E. coli* (STEC) *stx1/stx2* и *Shigella*/энтероинвазивный *E. coli* (EIEC) в этом же образце может указывать на присутствие *S. dysenteriae*.

E. coli O157

Для обнаружения STEC серотипа O157, BioFire GI Panel содержит единый анализ (Ec O157) для обнаружения целевого гена, который соответствует этому серотипу. Штаммы *E. coli* O157, которые не являются носителями генов шига-токсина, также обнаруживаются. Тем не менее, поскольку патогенность этих не-STEC штаммов остается неопределенной, результат анализа на *E. coli* O157 не сообщается, если только ген шига-токсина также не обнаружен (STEC обнаружен).

Обнаружение STEC *stx1/stx2* и *E. coli* O157 приводит к сообщению о *E. coli* O157 как о спецификаторе к положительному результату на STEC. Если STEC *stx1/stx2* — Not Detected (Не обнаружен), результат для *E. coli* O157 указывается как N/A (Not Applicable) (НП — не применимо). Панель BioFire GI Panel не может различить инфекции с одним токсигенным STEC O157 или редкие коинфекции STEC (не-O157) с *stx1/stx2*-отрицательным *E. coli* O157 (см. Таблица 3 ниже).

Таблица 3. Возможные результаты анализа и соответствующие результаты теста на энтеропатогенный *E. coli* (EPEC) и производящий шига-токсин *E. coli* (STEC) *stx1/stx2*

Результаты BioFire GI	Анализ на EPEC (Ec eae)	Анализ на STEC <i>stx1/2</i> (STEC 1/ STEC 2)	Анализ <i>E. coli</i> O157 (Ec O157)	Описание
Энтеропатогенный <i>E. coli</i> (EPEC): Not Detected (не обнаружен) <i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i>, производящий шига-токсин: Not Detected (не обнаружен) <i>E. coli</i> O157: N/A (НП)	Отрицательный	Отрицательный	Любой результат	Энтеропатогенный <i>E. coli</i> (EPEC) не обнаружен и <i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i> , производящий шига-токсин, не обнаружен Результат для <i>E. coli</i> O157 не применим, когда STEC не обнаружен
Энтеропатогенный <i>E. coli</i> (EPEC): Detected (обнаружен) <i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i>, производящий шига-токсин: Not Detected (не обнаружен) <i>E. coli</i> O157: N/A (НП)	Положительный	Отрицательный	Любой результат	Энтеропатогенный <i>E. coli</i> (EPEC) обнаружен <i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i> , производящий шига-токсин, не обнаружен Результат для <i>E. coli</i> O157 не применим, когда STEC не обнаружен
Энтеропатогенный <i>E. coli</i> (EPEC): N/A (НП) <i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i>, производящий шига-токсин: Detected (обнаружен) <i>E. coli</i> O157: Not Detected (не обнаружен)	Любой результат	Положительный ^a	Отрицательный	Результат для EPEC не применим (обнаружение нельзя отличить от eae-содержащего STEC) <i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i> , производящий шига-токсин, обнаружен; серотип O157 не обнаружен
Энтеропатогенный <i>E. coli</i> (EPEC): N/A (НП) <i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i>, производящий шига-токсин: Detected (обнаружен) <i>E. coli</i> O157: Detected (обнаружен)	Любой результат	Положительный ^a	Положительный	Результат для EPEC не применим (обнаружение нельзя отличить от eae-содержащего STEC) <i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i> , производящий шига-токсин, обнаружен; серотип O157 обнаружен ^b

^a Положительные результаты для анализа на STEC и анализа на *Shigella*/энтероинвазивный *E. coli* (EIEC) могут указывать на присутствие *Shigella dysenteriae*.

^b Детерминант O157 может быть от STEC или может быть связан с редкой возможностью наличия непроизводящего шига-токсин *E. coli* O157, присутствующего в этом же образце с не-O157 STEC.

***Shigella*/энтероинвазивные *E. coli* (EIEC)**

Панель BioFire GI Panel содержит единый анализ (Shig) для обнаружения *ipaH* — гена, присутствующего во всех видах *Shigella*, а также в энтероинвазивных *E. coli* (EIEC). Невозможно отличить *Shigella* от EIEC с помощью этого метода, и обнаружение *ipaH* даст результат теста «*Shigella*/энтероинвазивный *E. coli* (EIEC) Detected (обнаружен)».

Примечание. Шига-токсин (*stx*, идентичный *stx1* STEC) обнаруживается в *Shigella dysenteriae*. Таким образом, отчет BioFire GI Panel с положительными результатами теста на производящий шига-токсин *E. coli* (STEC) *stx1/stx2* с *Shigella*/энтероинвазивным *E. coli* (EIEC) в этом же образце может указывать на присутствие *S. dysenteriae*.

Паразиты

Cryptosporidium

Панель BioFire GI Panel содержит два анализа (Crypt 1 и Crypt 2) для обнаружения видов *Cryptosporidium*. Эмпирическое тестирование и анализ последовательности *in silico* позволяют определить около 23 различных *Cryptosporidium*, в том числе наиболее распространенные виды, имеющие высокую клиническую значимость для человека (например, *C. hominis* и *C. parvum*), а также менее популярные виды (например, *C. meleagridis*, *C. felis*, *C. canis*, *C. cuniculus*, *C. muris* и *C. suis*). Анализы не различают виды, причем очень редкие виды *C. bovis*, *C. ryanae* и *C. xiaoi* могут не обнаруживаться. Положительный результат для одного или обоих анализов даст результат теста «*Cryptosporidium* Detected (обнаружен)».

Cyclospora cayetanensis

Панель BioFire GI Panel содержит единый анализ (Ccayet) для обнаружения *C. cayetanensis*, единственного вида *Cyclospora*, вызывающего заболевание у человека.

Entamoeba histolytica

Панель BioFire GI Panel содержит единый анализ (Ehist) для обнаружения *E. histolytica*, единственного вида *Entamoeba*, вызывающего гастроэнтерит. Этот анализ может перекрестно реагировать с тесно связанным *E. dispar* при высоких уровнях присутствия (около 10^5 ооцист/мл или больше).

Giardia lamblia

BioFire GI Panel содержит единый анализ (Glam), предназначенный для обнаружения *G. lamblia* (известных как *G. intestinalis*, *G. duodenalis*), единственных видов *Giardia*, вызывающих заболевание у людей. Очень низкая частота перекрестной реактивности с синантропными микроорганизмами (например, *Bifidobacterium* и *Ruminococcus*) наблюдалась при клинической оценке.

Вирусы

Аденовирус F40/41

Панель BioFire GI Panel содержит единый мультиплексный анализ (AdenoF) для обнаружения аденовируса F40 и F41 (например, перекрестно не реагируют с респираторным не-40/41 аденовирусом при его наличии в стуле). Представленные результаты не указывают, какой серотип (40 или 41) был обнаружен. Анализ не будет обнаруживать другие виды аденовируса, такие как B, C и E, которые связаны с респираторными инфекциями.

Астровирус

Панель BioFire GI Panel содержит единый анализ (Astro), предназначенный для обнаружения восьми подтипов (HAsV1-8) астровируса человека. Анализ не предназначен для обнаружения вновь выявленных астровирусов таксонов MLB и VA.

Норовирус GI/GII

Панель BioFire GI Panel содержит два анализа (Noro 1 и Noro 2), которые направлены на обнаружение геногрупп норовируса, чаще всего связанных с заболеваниями человека (GI и GII). Ни один анализ не определит геногруппу GIV, нечеловеческие геногруппы или тесно связанные калицивирусы, такие как саповирус. Представленные результаты не указывают, какие геногруппы (GI и/или GII) были обнаружены. Положительный результат любого или обоих анализов даст результат теста «Norovirus GI/GII Detected (Обнаружен)».

Ротавирус A

Панель BioFire GI Panel содержит два отдельных анализа на ротавирус A (RotaA 1 и RotaA 2), чтобы включить в себя все штаммы ротавируса A. Последовательность анализа *In silico* обеспечивает то, что эти анализы не будут перекрестно реагировать с ротавирусом B и C, которые имеют меньшее отношение к болезням человека, или ротавирус D, E и F, который не был выявлен у человека. Эмпирическое тестирование показало, что эти анализы будут обнаруживать рекомбинантные вирусы, включенные в ротавирусные вакцины. Результат теста Biofire GI Panel «Rotavirus A Detected (ротавирус A обнаружен)» будет получен, если один или оба анализа будут положительными.

Саповирус (геногруппы I, II, IV и V)

Панель BioFire GI Panel содержит один анализ (Sapo), предназначенный для обнаружения, но не для различения, геногрупп саповируса, имеющих отношение к заболеваниям человека (I, II, IV и V). Геногруппа III, свиной патоген, не будет обнаружен.

Протокол испытаний панели BioFire GI Panel

Протокол испытаний панели BioFire GI 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 испытаний приведен в кратком руководстве пользователя панели BioFire GI Panel). Протокол испытаний можно сохранить в виде файла PDF или распечатать.

Раздел **Run Summary (Обзор теста)** протокола испытаний содержит Sample ID (ID образца), время и дату проведения теста, результаты контроля и общий итог результатов теста. Любой микроорганизм с результатом Detected (Обнаружен) будет внесен в соответствующее поле отчета. Если результаты всех тестов были отрицательными, то в поле Detected (Обнаружен) будет отображено сообщение None (Не обнаружено). Controls (Контроли) указываются как Passed (Пройден), Failed (Невозможно) или Invalid (Недействителен). Подробную информацию об интерпретации контролей и надлежащих действиях в случае не прохождения контроля см. в разделе «Поле Controls (Контроли)».

Раздел **Result Summary (Обзор результатов)** протокола испытаний содержит результаты для каждой цели, тестируемой на панели. Возможные результаты для каждого микроорганизма: Detected (Обнаружен), Not Detected (Не обнаружен), Not Applicable (N/A) (Неприменимо) или Invalid (Недействителен). Подробную информацию об интерпретации результатов теста и надлежащих действиях в случае результатов Invalid (Недействителен) см. в разделе «Results Summary» (Обзор результатов).

Раздел **Run Details (Детали теста)** предоставляет дополнительную информацию о тесте, в том числе: данные о кассете с реагентами (type (тип), lot number (номер партии) и serial number (серийный номер)), Run Status (Статус теста) (Completed (Завершен), Incomplete (Незавершен), Aborted (Остановлено), Instrument Error (Ошибка прибора), Instrument Communication Error (Ошибка связи с прибором) или Software Error (Ошибка ПО)), протокол, который был использован для выполнения теста, данные оператора, который выполнил тест, а также модуль, использованный для выполнения теста.

По завершении теста можно отредактировать Sample ID (ID образца). Если эта информация была изменена, то к протоколу испытаний будет добавлен дополнительный раздел **Change History (История изменений)**. В данном разделе «Change History» (История изменений) указывается поле, в которое внесли изменения, первичная запись, исправленная запись, оператор, который внес изменения, а также дата внесения этого изменения. Sample ID (ID образца) — это единственное поле отчета, которое можно изменить.

Поле Controls (Контроль)

Поле Controls (Контроль) в отчете теста может показывать: Passed (пройден), Failed (не пройден) или Invalid (недействительно). Поле Controls (Контроль) будет отображать Passed (пройден), только если тест завершился успешно (без ошибок приборов или программного обеспечения) и оба контрольных анализа кассеты (RNA Process Control (контроль обработки РНК) и PCR2 Control (контроль PCR2)) были успешными. Поле Controls (Контроль) будет отображать Failed (не пройден), если тест завершился успешно (без ошибок приборов или программного обеспечения), но один или оба контрольных анализа кассеты не были пройдены. Если результат контроля отображается как Failed (не пройден), то результат для всех тестов на панели отображается как Invalid (недействительно), а образец нужно будет повторно протестировать с новой кассетой.

Таблица 4 содержит краткое описание и объяснение возможных результатов контролей и последующих действий.

Таблица 4. Интерпретация поля Controls (Контроли) в протоколе испытаний BioFire GI

Результат контроля	Объяснение	Требуемые действия	Итог
Passed (Пройден)	Тест выполнен успешно И Оба анализа контроля качества кассет выполнены успешно.	Нет	Сообщить результаты, представленные в протоколе испытаний.
Failed (Не пройден)	Тест выполнен успешно НО Как минимум один контроль кассеты с реагентами (RNA Process Control (Контроль качества РНК) и/или PCR2 Control (Контроль качества ПЦР2)) не был успешным.	Повторите тест с помощью новой кассеты с реагентами.	Принять результаты повторного теста. Если ошибка сохраняется, обратитесь в службу технической поддержки для получения дальнейших указаний.
Invalid (Недействителен)	Контроли недействительны, потому что тест не был завершен. (Как правило, это свидетельствует об ошибке ПО или оборудования).	Запишите все коды ошибок, которые отображаются на дисплее в ходе теста, а также данные поля Run Status (Статус теста) в разделе протокола Run Details (Детали теста). Дополнительные инструкции см. в соответствующем руководстве для оператора FilmArray или обратитесь в службу технической поддержки. После того как ошибка будет устранена, повторите тест в том же модуле или используйте другой модуль.	Принять действительные результаты повторного теста. Если ошибка сохраняется, обратитесь в службу технической поддержки для получения дальнейших указаний.

Results Summary — Interpretations (Сводка результатов — интерпретация)

В разделе Results Summary — Interpretations (Сводка результатов — интерпретация) приводится полный список результатов теста. Возможные результаты для каждого микроорганизма: Detected (Обнаружен), Not Detected (Не обнаружен), N/A (НП) и Invalid (Недействителен). В Таблице 5 содержится описание каждой интерпретации и последующие действия, необходимые для получения конечного результата.

Таблица 5. Отчеты о результатах и необходимых действиях

Результат	Объяснение	Действие
Detected (обнаружен)	Тест успешно завершен И Оба контроля кассеты прошли успешно (Passed (пройден)) И Анализ(ы), связанные с интерпретацией, были положительными на основе следующих требований, по крайней мере, 2 из 3 реплик анализа: - положительная кривая плавления - Tm для данных плавления находились в конкретных пределах анализа - Tm для данных плавления отличались друг от друга не более чем на 1 °C.	Нет. Отчет о результатах.
Not Detected (не обнаружен)	Тест успешно завершен И Оба контроля кассеты прошли успешно (Passed (пройден)) И Анализ(ы), связанные с интерпретацией, были отрицательными (не отвечали требованиям положительного анализа, описанным в Detected (обнаружен)).	Нет. Отчет о результатах.
N/A (НП) (применимо только к <i>E. coli</i> O157 и EPEC)	Тест успешно завершен И Оба контроля кассеты прошли успешно (Passed (пройден)) И Для <i>E. coli</i> O157: Производящий шига-токсин <i>E. coli</i> не обнаружен. Для EPEC: Производящий шига-токсин <i>E. coli</i> обнаружен.	Нет. Отчет о результатах.
Invalid (недействительно)	Тест не был успешно завершен (Aborted (препван), Incomplete (не завершен), Instrument Communication Error (ошибка связи с прибором), Instrument Error (ошибка прибора) или Software Error (ошибка программного обеспечения)) ИЛИ Контроли кассеты прошли не успешно (Failed (не пройден))	См. Таблицу 4, Интерпретация поля Controls (Контроли) в отчете FilmArray для получения дополнительных инструкций.

1. Только по рецепту.
2. Панель BioFire GI Panel предназначена для использования только на системах BioFire 2.0 и BioFire Torch. Эффективность панели была установлена на системе BioFire FilmArray (которая больше не производится и не поставляется), системе BioFire 2.0 и системе BioFire Torch. Данный тест является качественным и не определяет количественное значение для микроорганизма(ов) в образце.
3. Выполнение этого теста было подтверждено лишь для человеческого стула, собранного в транспортной среде Cary Blair, в соответствии с инструкциями производителя среды. Оно не было валидировано для использования с другими транспортными средами, сырым стулом, ректальными мазками, эндоскопическими аспиратами стула или рвотными массами.
4. Этот продукт не должен быть использован для тестирования образцов стула в закрепителе (например, формалине или поливинилом спирте — ПВС).
5. Эффективность этого продукта не установлена для скрининга стула для пересадки кала.
6. Выполнение этого теста не было установлено для пациентов без признаков и симптомов заболевания желудочно-кишечного тракта.
7. Ложноположительные и ложноотрицательные результаты могут быть иметь разнообразные источники и причины. Важно использовать эти результаты в сочетании с другой клинической, эпидемиологической или лабораторной информацией.
8. Нуклеиновая кислота вирусов, бактерий и паразитов может сохраняться *in vivo* независимо от жизнеспособности микроорганизма. Кроме того, некоторые микроорганизмы могут переноситься бессимптомно. Обнаружение микроорганизмов-мишеней не означает, что соответствующие микроорганизмы являются заразными или являются причиной клинических симптомов.
9. Результаты данного теста должны сопоставляться с историей болезни, эпидемиологическими данными, а также с другими данными, доступными врачу, который осуществляет осмотр пациента. Так как уровень бессимптомного носительства *C. difficile* высок у очень маленьких детей и госпитализированных больных, обнаружение токсигенного *C. difficile* следует толковать в контексте руководящих принципов, разработанных испытательным учреждением или другими экспертами (например, руководства/директивные установки, опубликованные The American Academy of Pediatrics или Society for Healthcare Epidemiology of America и Infectious Disease Society of America).^{18,19}
10. Выполнение этого теста не было обосновано для наблюдательного лечения инфекции с любым из микроорганизмов панели.
11. Расхождения между панелью BioFire GI Panel и другими методами идентификации микробов могут быть вызваны неспособностью надежно дифференцировать виды на основе стандартных фенотипических методов идентификации микробов. Примеры включают установление различий между *Yersinia enterocolitica* и другими членами группы *Y. enterocolitica*, такими как *Y. kristensenii* или *Y. frederiksenii*, установление различий между *Entamoeba histolytica* и *E. dispar*, а также установление различий между *Helicobacter pullorum* и *Campylobacter*. См. раздел «Интерпретация микроорганизмов» этого документа для других конкретных примеров.
12. Существует риск ложноотрицательных результатов из-за наличия вариантов последовательностей в гене мишеней анализа, процедурных ошибок, ингибиторов амплификации в образцах или недостаточного количества организмов для амплификации.
13. Определение нескольких вызывающих диарею патотипов *E. coli* исторически было основано на фенотипических характеристиках, таких как шаблоны слипания или токсигенность в некоторых цепочках клеток тканевой культуры. Панель BioFire GI Panel нацелена на генетические детерминанты, характерные для большинства патогенных штаммов этих организмов, но не может обнаружить все штаммы, имеющие фенотипические характеристики патотипа. В частности, панель BioFire GI Panel обнаружит только штаммы энтероагрегативного *E. coli* (EAEC), несущие гены *aggR* и/или *aatA* на плазмиде pAA (агрегатное слипание). Она не обнаружит все штаммы с укрупненной картиной слипания.

14. Гены-мишени, связанные с вызывающим диарею патотипами *E. coli/Shigella*, способны к горизонтальному переносу между штаммами, таким образом результаты Detected (Обнаружен) для множественных вызывающих диарею *E. coli/Shigella* могут быть связаны с коинфекцией несколькими патотипами или, что реже, могут быть получены из-за наличия единого организма, содержащего гены, характерные для нескольких патотипов. Примером последнего случая является вспышка штамма *E. coli* O104:H4 2011 года, который содержит детерминанты как STEC, так и EAEC.
15. Панель BioFire GI Panel обнаруживает термолабильный токсин (LT) и термостойкие варианты токсина (ST1a и ST1b) энтеротоксического *E. coli* (ETEC), которые связаны с заболеванием человека. Вариант токсина LT-II (структурно сходный с LT) и токсин STB/ST2 (структурно отличный от ST1), не являются мишенью анализов ETEC и не были установлены как важные для болезни человека.
16. Панель BioFire GI Panel обнаруживает энтеропатогенный *E. coli* (EPEC) путем нацеливания на ген *eae*, который кодирует адгезиновый интимин. Поскольку некоторые производящие шига-токсин *E. coli* (STEC) также являются носителями *eae* (в частности, штаммы, идентифицированные как энтерогеморрагический *E. coli*, EHEC), то BioFire GI Panel не может различать STEC, содержащий *eae*, и коинфекцию EPEC и STEC. Поэтому результат EPEC не применим (N/A (Неприменимо)) и не сообщается для образцов, в которых также был обнаружен STEC. В редких случаях, STEC может быть определен как EPEC, когда STEC, являющийся носителем *eae* (EHEC), присутствует в образце ниже предела обнаружения (ПО) анализа(-ов) на STEC или штамм является носителем варианта *stx*, который должным образом не обнаруживается с помощью анализа(-ов) STEC (например, вариант f для *stx2*). Редкие экземпляры других микроорганизмов, являющихся носителями *eae*, также были задокументированы, например, *Aeromonas* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia albertii* и *Shigella boydii*.
17. *Shigella dysenteriae* содержит ген шига-токсина (*stx*), который идентичен гену *stx1* STEC. Обнаружение обоих анализов *Shigella*/Enteroinvasive *E. coli* (EIEC) и STEC *stx1/stx2* в одном образце может указывать на наличие *S. dysenteriae*. Также были задокументированы редкие случаи обнаружения генов шига-токсина в других родах/видах, например, *Aeromonas caviae*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* и *Klebsiella pneumoniae*.
18. Результат *E. coli* O157 выдается только вместе с STEC *stx1/stx2*. Так как штаммы не-STEC O157 были обнаружены в человеческом стуле, их роль в заболевании не была установлена. Серотип O157 EPEC был идентифицирован и будет обнаружен BioFire GI Panel (анализом EPEC) за счет переноски гена *eae*.
19. Панель BioFire GI Panel не может различить инфекции с одним токсигенным STEC O157 или редкие коинфекции STEC (не-O157) с *stx1/stx2*-отрицательным *E. coli* O157.
20. Этот тест только определяет *Campylobacter jejuni*, *C. coli* и *C. upsaliensis* и не различает эти три вида *Campylobacter*. Дополнительное тестирование необходимо, чтобы различить эти виды и для обнаружения других видов *Campylobacter*, которые могут присутствовать в образцах стула.
21. Значения предела обнаружения (LoD) для *Giardia intestinalis* и *Entamoeba histolytica* были определены в единицах «клеток/мл» на основании микроскопической оценки. Однако у паразитов количество ядер в клетке на разных стадиях жизненного цикла варьируется (например, 1–2 ядра для трофозоида и 4 (или более) ядер для зрелой цисты). Так как отсутствует постоянное соотношение количества копия нуклеиновой кислоты на клетку, обнаружение панелью BioFire GI Panel может варьироваться при тестировании на пределе обнаружения (LoD), измеряемом в клетках/мл.
22. Обнаружение нуклеиновой кислоты микроорганизма зависит от правильного сбора образца, обработки, транспортировки, хранения и подготовки. Несоблюдение надлежащих процедур на любом из этих этапов может привести к неверным результатам или отсутствию результата. Существует риск ложных положительных и ложных отрицательных результатов, вызванный ненадлежащим образом собранных, транспортированных и обработанных образцов. Контроль обработки РНК и контроль PCR 2 не укажет, была ли нуклеиновая кислота потеряна из-за неправильного сбора, транспортировки и хранения образцов или нет.

23. Отрицательный результат BioFire GI Panel не исключает наличия желудочно-кишечной инфекции. К отрицательным результатам теста могут привести изменения последовательностей на участке, который является мишенью для данного анализа, присутствие ингибиторов, техническая ошибка, путаница образцов или инфекция, вызванная микроорганизмом, который не был обнаружен с помощью теста. На результаты теста также может оказывать влияние одновременная антибактериальная терапия или уровень микроорганизма в образце, который находится ниже предела обнаружения для теста. Отрицательные результаты не должны использоваться в качестве исключительной основы для постановки диагноза, проведения лечения или других управленческих решений.
24. Транспортная среда Cary Blair может содержать нежизнеспособные микроорганизмы и/или нуклеиновые кислоты в таких количествах, которые могут быть обнаружены в результате анализа с использованием панели BioFire GI Panel.
25. Из-за сложной и очень изменчивой природы образцов стула замораживание может повлиять на аналитическую целостность и последующие результаты тестирования некоторых образцов.
26. Загрязнение микроорганизмом, нуклеиновой кислотой и ампликоном может дать ошибочные результаты для этого теста. Особое внимание следует уделить лабораторным предупреждениям, которые приводятся в разделе «Предупреждения и меры предосторожности».
- Если четыре или более различных микроорганизмов были обнаружены в образце, рекомендуется провести повторное тестирование для подтверждения полимикробного результата.
28. Эффективность BioFire GI Panel не была установлена для лиц, получавших вакцину ротавируса А. Недавнее пероральное введение вакцины ротавируса А может привести к положительным результатам для ротавируса А, если вирус попал в стул.
29. Эффект интерферирующих веществ был установлен только для тех микроорганизмов, которые перечислены на этикетках. Интерференция веществ, отличных от тех, которые описаны ниже в разделе «Интерференция», может привести к ошибочным результатам.
30. Было установлено, что несколько микроорганизмов могут иметь перекрестную реакцию с анализами BioFire GI Panel. Сюда относятся *Entamoeba dispar* при наличии в больших количествах (анализ на *E. histolytica*); виды *Bifidobacterium* и виды *Ruminococcus* (анализ *G. lamblia*); определенные штаммы *Citrobacter koseri*, *Citrobacter sedlakii*, *Hafnia alvei* и *Cedeceae davisiae*, содержащие варианты белка флагеллярной сборки (анализ ETEC 2), атипические последовательности не поддающихся культивированию и не описанных видов *Prevotella* (анализ Noro 1), *E. coli*, содержащий вариант белка секреции типа III (анализ на *Salmonella*), *Grimontia hollisae*, который ранее был классифицирован как вид *Vibrio* (анализ *Vibrio*), *Yersinia frederiksenii* и *Yersinia kristensenii*, являющиеся членами группы *Y. enterocolitica* (анализ *Y. enterocolitica*). Пожалуйста, обратитесь к разделам «Интерпретация микроорганизмов» и «Аналитическая специфичность» этого документа для получения дополнительной информации.
-
31. Перекрестная реактивность с микроорганизмами, не перечисленными выше, или не указанными в разделах «Интерпретация микроорганизмов» и «Аналитическая специфичность» этого документа, может привести к ошибочным результатам.
32. Инклюзивное тестирование *Campylobacter* и анализы *in silico* показали, что BioFire GI Panel может демонстрировать переменное обнаружение или иметь пониженную чувствительность к некоторым микроорганизмам, обнаруженным в результате анализа на *Campylobacter* (Примечание: анализы на *Campylobacter* обнаруживают только *C. jejuni*, *C. coli* и *C. upsaliensis*). Штамм ATCC 43954 *Campylobacter upsaliensis* и *Campylobacter jejuni* подвида *doylei* могут не обнаруживаться, а анализ *in silico* демонстрирует несовпадения праймера, которые могут привести к снижению чувствительности анализа или отсутствию реактивности с 11 из 138 оцениваемых последовательностей *C. coli* из базы данных NCBI.
33. Эмпирическое тестирование и анализ последовательности *in silico* показывает, что анализ *Vibrio* (*V. parahaemolyticus*/*V. vulnificus* IV. *cholerae*) может реагировать с менее известными видами *Vibrio* (например, *V. alginolyticus*, *V. fluvialis* и *V. mimicus*), но не ожидается, что будут обнаружены более редкие *Vibrio cincinnatiensis*, *Vibrio furnissii* и *Vibrio metschnikovii* (Примечание: *Vibrio* spp., не связанный с заболеванием человека, не оценивался).

34. Изоляты *V. cholerae* с высокодивергентными генами *toxR* не будут реагировать с анализом *V. cholerae*, полученным с помощью BioFire GI Panel. Кроме того, очень редкие штаммы патогенного *V. cholerae*, которые не несут ген *toxR*, также не могут быть обнаружены с помощью анализа Vchol.
35. Редкие изоляты *V. harveyi*, *V. mimicus* и *V. vulnificus*, которые обрели гомолог гена *toxR*, были зарегистрированы и могут иметь перекрестную реактивность с анализом Vchol.
36. На основе доступных последовательностей, несколько видов *Cryptosporidium* или несколько вариантов видов, включая *C. bovis*, *C. ryanae* и *C. xiaoi*, могут не определяться эффективно анализами *Cryptosporidium*. Эти виды редко обнаруживаются в человеческих образцах стула.
37. Существует риск получения ложноположительных значений, как следствие перекрестного загрязнения микроорганизмами-мишенями, их нуклеиновыми кислотами или продуктами амплификации, либо вследствие неспецифических сигналов в ходе анализа.
38. Существует риск ложных отрицательных результатов, обусловленных наличием штаммов с изменчивостью последовательности или генетическими перегруппировками в целевых зонах анализов. Обратитесь к разделу «Инклюзивное тестирование» этого документа для получения дополнительной информации.
39. Неожиданные результаты, полученные в результате тестирования изолятов из коллекций культур (например, во время тестирования контроля качества), могут быть получены из-за неправильной маркировки или неверной категоризации изолята, загрязнения материала или генетических перегруппировок (включая потерю плазмид вирулентности) при повторных выполнениях.
40. Не все серотипы *Salmonella* были испытаны в валидационных исследованиях. Тем не менее, были оценены представители 20 наиболее распространенных серотипов, недавно циркулирующих в США (Центр по контролю и профилактике заболеваемости, Национальная годовая сводка по надзору за *Salmonella*, 2009 год). Анализ последовательности *in silico* обеспечивает обнаружение всех подвидов и серотипов *Salmonella*.
41. Перекрестная реактивность анализа *Salmonella* может произойти с некоторыми штаммами *E. coli*, содержащими варианты криптической системы секреции ETT2, тип III (см. раздел «Реактивность анализа (Инклюзивность)» для получения дополнительной информации).
42. Положительные и отрицательные прогностические значения сильно зависят от распространенности. Ложные отрицательные результаты, скорее всего, будут получены во время пиковой активности, когда распространенность заболевания высока. Ложные положительные результаты, скорее всего, будут получены в периоды, когда распространенность умеренная и низкая.
43. Выполнение этого теста не оценивалось для лиц с ослабленным иммунитетом.
44. Государственные и местные органы здравоохранения опубликовали руководство для уведомления о регистрируемых заболеваниях в их юрисдикциях, включая *Salmonella*, *Shigella*, *V. cholerae*, *E. coli* O157, энтеротоксигенный *E. coli* (ETEC) *lt/st* и производящий шига-токсин *E. coli* (STEC) *stx1/stx2* для определения необходимых мер для проверки результатов для выявления и отслеживания вспышек. Лаборатории несут ответственность за соблюдение государственных или местных правил по предоставлению клинического материала или изолятов положительных образцов в государственные лаборатории общественного здравоохранения.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

В рамках проспективной клинической оценки BioFire GI Panel 1556 подходящих образцов (стул в интестинальной транспортной среде, то есть Cary Blair) были собраны и испытаны в четырех исследовательских центрах по всей территории Соединенных Штатов Америки (Тихоокеанский регион, Северный Центральный регион, в районе Великих озер и в северо-восточном регионе) в течение примерно пяти месяцев (май–сентябрь 2013 года). Количество и процент положительных результатов, определенные с помощью BioFire GI Panel и стратифицированные по возрастным группам, представлены в следующей таблице. В целом, панель BioFire GI Panel обнаружила, по меньшей мере, один микроорганизм в 53,5% (832 из 1556) проспективных образцов.

Таблица 6. Резюме ожидаемых значений (определенных с помощью BioFire GI Panel) по возрастным группам для проспективной клинической оценки (с мая по сентябрь 2013 года)

Результат BioFire GI Panel	В целом (n = 1556)	< 1 года (n = 121)	1–5 лет (n = 418)	6–12 лет (n = 193)	13–21 год (n = 240)	22–64 года (n = 411)	65+ лет (n = 173)
Бактерии							
<i>Campylobacter</i>	58 (3,7 %)	1 (0,8 %)	11 (2,6 %)	12 (6,2 %)	6 (2,5 %)	19 (4,6 %)	9 (5,2 %)
<i>Clostridium difficile</i> , токсин типа A/B	204 (13,1 %)	49 (40,5 %)	66 (15,8 %)	18 (9,3 %)	33 (13,8 %)	29 (7,1 %)	9 (5,2 %)
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	18 (1,2 %)	0 (0,0 %)	7 (1,7 %)	4 (2,1 %)	4 (1,7 %)	3 (0,7 %)	0 (0,0 %)
<i>Salmonella</i>	37 (2,4 %)	5 (4,1 %)	7 (1,7 %)	5 (2,6 %)	5 (2,1 %)	11 (2,7 %)	4 (2,3 %)
<i>Vibrio</i>	2 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	0 (0,0 %)
<i>Vibrio cholerae</i>	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1 (0,1 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Вызывающие диарею <i>E. coli</i>/Shigella							
Энтероагрегативные <i>E. coli</i> (EAEC)	109 (7,0 %)	9 (7,4 %)	34 (8,1 %)	20 (10,4 %)	17 (7,1 %)	25 (6,1 %)	4 (2,3 %)
Энтеропатогенные <i>E. coli</i> (EPEC)	348 (22,4 %)	30 (24,8 %)	155 (37,1 %)	45 (23,3 %)	46 (19,2 %)	55 (13,4 %)	17 (9,8 %)
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i> (ETEC) lt/st	31 (2,0 %)	1 (0,8 %)	5 (1,2 %)	7 (3,6 %)	5 (2,1 %)	9 (2,2 %)	4 (2,3 %)
Производящий шига-токсин <i>E. coli</i> (STEC) stx1/stx2	38 (2,4 %)	1 (0,8 %)	24 (5,7 %)	2 (1,0 %)	4 (1,7 %)	5 (1,2 %)	2 (1,2 %)
<i>E. coli</i> O157	4 (0,3 %)	0 (0,0 %)	3 (0,7 %)	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Shigella/энтероинвазивные <i>E. coli</i> (EIEC) ^a	49 (3,1 %)	0 (0,0 %)	31 (7,4 %)	7 (3,6 %)	5 (2,1 %)	6 (1,5 %)	0 (0,0 %)
Паразиты							
<i>Cryptosporidium</i>	24 (1,5 %)	0 (0,0 %)	9 (2,2 %)	3 (1,6 %)	6 (2,5 %)	5 (1,2 %)	1 (0,6 %)
<i>Cyclospora cayentanensis</i> ^b	19 (1,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	13 (3,2 %)	6 (3,5 %)
<i>Entamoeba histolytica</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<i>Giardia lamblia</i>	27 (1,7 %)	1 (0,8 %)	6 (1,4 %)	5 (2,6 %)	2 (0,8 %)	13 (3,2 %)	0 (0,0 %)
Вирусы							
Аденовирус F 40/41	55 (3,5 %)	12 (9,9 %)	36 (8,6 %)	5 (2,6 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Астровирус	8 (0,5 %)	1 (0,8 %)	4 (1,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	2 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Норовирус GI/GII	70 (4,5 %)	15 (12,4 %)	31 (7,4 %)	5 (2,6 %)	7 (2,9 %)	9 (2,2 %)	3 (1,7 %)
Ротавирус A	18 (1,2 %)	11 (9,1 %)	2 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (0,4 %)	2 (0,5 %)	1 (0,6 %)
Саповирус	59 (3,8 %)	12 (9,9 %)	31 (7,4 %)	7 (3,6 %)	1 (0,4 %)	5 (1,2 %)	3 (1,7 %)

^a 10 из 49 Shigella/EIEC были обнаружены в исследовательском центре в Providence, RI, в июле 2013 года в ходе региональной вспышки Shigella.

^b Все 19 C. cayentanensis были обнаружены в исследовательском центре в Omaha, NE, в период с июня по июль 2013 года, во время вспышки Cyclospora в нескольких штатах.

Панель BioFire GI Panel не оценивает все образцы на наличие EPEC или *E. coli* O157. Положительные образцы STEC (обнаружен stx1/stx2) не оцениваются для EPEC. Наоборот, *E. coli* O157 оценивается только в положительных образцах STEC (см. раздел «Интерпретация» для получения дополнительного объяснения). Ожидаемые значения для *E. coli* O157 и энтеропатогенных *E. coli* (EPEC) вместе с применимым результатом

STEC *stx1/stx2* («Detected (Обнаружен)» или «Not Detected (Не обнаружен)» соответственно) приведены в таблице ниже.

Таблица 7. Резюме ожидаемых значений (определенных с помощью BioFire GI Panel) для *E. coli* O157 и энтеропатогенных *E. coli* (EPEC) вместе с применимыми результатами STEC для проспективной клинической оценки (с мая по сентябрь 2013 года)

Результат BioFire GI Panel (в рамках применимых результатов STEC <i>stx1/stx2</i>)	В целом	<1 года	1–5 лет	6–12 лет	13–21 год	22–64 года	65+ лет
<i>E. coli</i> O157 Detected (обнаружен) (STEC <i>stx1/stx2</i> Detected (обнаружен))	4/38 (10,5 %)	0/1 (0,0 %)	3/24 (12,5 %)	1/2 (50,0 %)	0/4 (0,0 %)	0/5 (0,0 %)	0/2 (0,0 %)
Обнаружен энтеропатогенный <i>E. coli</i> (EPEC) (STEC <i>stx1/stx2</i> Not Detected не обнаружен)	348/1518 (22,9 %)	30/120 (25,0 %)	155/394 (39,3 %)	45/191 (23,6 %)	46/236 (19,5 %)	55/406 (13,5 %)	17/171 (9,9 %)

В проспективной клинической оценке BioFire GI Panel сообщила, в общей сложности, о 262 образцах со множественными обнаружениями микроорганизмов (то есть, смешанных инфекциях). Это составляет 31,5% (262 из 832) положительных образцов и 16,8% всех испытанных образцов (262 из 1556). Ожидаемые значения для каждого результата для микроорганизмов, полученного с помощью BioFire GI Panel, в смешанных инфекциях представлены в следующей таблице.

Таблица 8. Ожидаемые значения для аналитов в смешанных инфекциях (определенные с помощью BioFire GI Panel) для проспективной клинической оценки (с мая по сентябрь 2013 года)

Аналит	Количество образцов, содержащих аналит в смешанных инфекциях	Распространенность аналита в смешанных инфекциях (N = 262)
Бактерии		
<i>Campylobacter</i>	30	11,5 %
<i>Clostridium difficile</i> (токсин типа A/B)	109	41,6 %
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	16	6,1 %
<i>Salmonella</i>	15	5,7 %
<i>Vibrio</i>	1	0,4 %
<i>Vibrio cholerae</i>	1	0,4 %
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	0,4 %
Вызывающие диарею <i>E. coli</i>/Shigella		
Энтероагрегативные <i>E. coli</i> (EAEC)	67	25,6 %
Энтеропатогенные <i>E. coli</i> (EPEC)	159	60,7 %
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i> (ETEC) <i>lt/st</i>	26	9,9 %
<i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i> , производящие шига-токсин	13	5,0 %
<i>E. coli</i> O157	1	0,4 %
<i>Shigella</i> /энтероинвазивные <i>E. coli</i> (EIEC)	17	6,5 %
Паразиты		
<i>Cryptosporidium</i>	11	4,2 %
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	2	0,8 %
<i>Entamoeba histolytica</i>	0	0 %
<i>Giardia lamblia</i>	14	5,3 %
Вирусы		
Аденовирус F 40/41	34	13,0 %
Астровирус	4	1,5 %

Аналит	Количество образцов, содержащих аналит в смешанных инфекциях	Распространенность аналита в смешанных инфекциях (N = 262)
Норовирус GI/GII	43	16,4 %
Ротавирус А	10	3,8 %
Саповирус	33	12,6 %

ПРИМЕЧАНИЕ. Эффективность обнаружения панели BioFire GI Panel первоначально была установлена по системе первого поколения BioFire FilmArray (REF: FLM1-ASY-0001). Система BioFire FilmArray больше не поставляется и не производится, но эффективность обнаружения, установленная для этой системы, также релевантна для панели BioFire GI Panel и остается в этих инструкциях по использованию. В исследованиях сравнения было установлено, что эффективность обнаружения панели BioFire GI Panel эквивалентна для систем BioFire FilmArray, BioFire 2.0 и BioFire Torch.

Клиническая эффективность (диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность)

Клиническая эффективность BioFire GI Panel была установлена во время многоцентрового исследования, проведенного в четырех географически различных исследовательских центрах США в период с мая по сентябрь 2013 года. В общей сложности, 1578 проспективных остаточных образцов стула в транспортной среде Cary Blair были приобретены для клинического исследования, 22 из них были исключены. Наиболее распространенными причинами исключения было то, что действительный внешний контроль не был завершен на день тестирования, что образец не был полностью покрыт соответствующей бактериальной культуральной средой, необходимой для эталонного метода, или что четырехдневный срок годности образца истек на день сбора. Окончательный набор данных состоял из 1556 образцов. В Таблица 9 приведен отчет по демографическим данным для 1556 образцов, включенных в проспективное исследование.

Таблица 9. Резюме демографической информации для проспективной клинической оценки с помощью BioFire GI Panel

Образцы проспективного исследования	
Всего образцов	1556
Пол	Количество образцов (%)
Мужской	718 (46 %)
Женский	838 (54 %)
Возрастная группа	Количество образцов (%)
< 1 года	121 (8 %)
1–5 лет	418 (27 %)
6–12 лет	193 (12 %)
13–21 год	240 (15 %)
22–64 года	411 (26 %)
65+ лет	173 (11 %)
Статус	Количество образцов (%)
Амбулаторные	1350 (87 %)
Госпитализированные	164 (11 %)
Требующие скорой помощи	42 (3 %)

Производительность BioFire GI Panel оценивали путем сравнения результатов теста BioFire GI Panel для каждого члена панели с помощью соответствующих сравнительных/эталонных методов. Результаты показаны в таблице ниже.

Таблица 10. Сравнительные методы для клинической оценки с помощью BioFire GI Panel

Результаты теста FilmArray	Сравнительный/эталонный метод
<i>Campylobacter</i>	Копрокультура ^б (Кровяной агар, кровяной агар с ампициллином, агар MacConkey, Сорбитол-МасConkey агар, бульон GN + интестинальный агар Hektoen, агар Campylobacter, агар Цефсулодин-Irgasan™-Новобиоцин и тиосульфат-цитратный желчный агар) с использованием микробиологических/биохимических методов идентификации со стандартным ручным и автоматическим управлением
<i>E. coli</i> O157 ^а	
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	
<i>Salmonella</i>	
<i>Vibrio</i> и <i>V. cholerae</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
STEC (<i>stx1/2</i>)	ПЦР с двунаправленным секвенированием*
ETEC	
EPEC ^в	
EIEC/ <i>Shigella</i> ^г	
EAEC	
Аденовирус F 40/41	
Астровирус	
Норовирус GI/GII ^д	
Ротавирус А	
Саповирус ^е	
<i>Clostridium difficile</i> (токсин типа A/B)	
<i>Cryptosporidium</i>	
<i>Giardia lamblia</i> ^ж	
<i>Cyclospora cayentanensis</i>	
<i>Entamoeba histolytica</i>	

^а Поскольку FilmArray оценивает только положительные образцы STEC на наличие *E. coli* O157, сравнительный метод использовался только для определения точности определения FilmArray *E. coli* O157 для образцов, в которых FilmArray обнаружила STEC.

^б Любые бактерии, выделенные из копрокультуры, которые не могут быть идентифицированы на уровне вида лабораторными методами, были секвенированы с использованием анализа, способного предоставить информацию о видах (например, 16S).

^в Результат для EPEC сообщается только при отсутствии STEC (тот же алгоритм, как и у FilmArray).

^г *Shigella* может быть определена обычными методами культивирования. Тем не менее, об обнаружении культуры сообщается только в информационных целях.

^д Анализы CDC Calicinet (не секвенируемые) использовались для сравнительного метода для норовируса.

^е Сравнительные анализы саповируса состояли из одного проверенного секвенируемого анализа и одного опубликованного анализа, который не был секвенируемым.

^ж *G. lamblia* состояли из одного проверенного секвенируемого анализа и одного опубликованного анализа, который не был секвенируемым.

* Тесты ПЦР предназначены для амплификации различных последовательностей, не являющихся целевыми для BioFire GI. Положительные результаты для секвенируемых анализов требуют последовательности надлежащего качества, которая соответствует последовательности целевого микроорганизма/гена из базы данных National Center for Biotechnology Information (NCBI — Национальный центр биотехнологической информации) GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov) с приемлемыми значениями E.

В общей сложности, 1556 образцов были оценены в данном исследовании. Диагностическая чувствительность или совпадение положительных результатов в процентах (PPA) была вычислена как $100\% \times (\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}))$. Истинно положительный (ИП) указывает на то, что как BioFire GI Panel, так и сравнительный/эталонный метод дали положительный результат для конкретного анализируемого вещества, а ложноотрицательный результат (ЛО) указывает на то, что результат панели по желудочно-кишечному тракту был отрицательным, в то время как результат сравнительного метода был положительным. Диагностическая специфичность, или совпадение отрицательных результатов в процентах (NPA), была вычислена как $100\% \times (\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}))$. Истинно отрицательный (ИО) указывает на то, что как BioFire GI Panel, так и сравнительный/эталонный метод дали отрицательный результат, а ложный положительный результат (ЛП) указывает на то, что результат BioFire GI Panel был положительным, в то время как результат сравнительного метода был отрицательным. Был рассчитан точный биномиальный двусторонний доверительный интервал 95%. Результаты обобщены в Таблице 11.

Таблица 11. Резюме клинической эффективности BioFire GI

Бактерии	Чувствительность/PPA ^a			Специфичность/NPA ^a		
	TP/(TP + FN)	%	95 % ДИ	TN/(TN + FP)	%	95 % ДИ
<i>Campylobacter</i> (<i>C. jejuni</i> / <i>C. coli</i> / <i>C. upsaliensis</i>)	34/35 ^b	97,1	85,1-99,9	1497/1521 ^b	98,4	97,7-99,0
<i>Clostridium difficile</i> , токсин типа A/B ^a	163/165 ^a	98,8	95,7-99,9	1350/1391 ^a	97,1	96,0-97,9
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	3/3	100	29,2-100	1538/1553 ^c	99,0	98,4-99,5
<i>Salmonella</i>	31/31	100	88,8-100	1519/1525 ^a	99,6	99,1-99,9
<i>Vibrio</i> (<i>V. parahaemolyticus</i> / <i>V. vulnificus</i> / <i>V. cholerae</i>)	0/0	-	-	1554/1556 ^e	99,9	99,5-100
<i>Vibrio cholerae</i>	0/0	-	-	1555/1556 ^e	99,9	99,6-100
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1/1	100	НП	1555/1555	100	99,8-100
Вызывающие диарею <i>E. coli/Shigella</i>	Положительное процентное совпадение (PPA) ^a			Отрицательное процентное совпадение (NPA) ^a		
	TP/(TP + FN)	%	95 % ДИ	TN/(TN + FP)	%	95 % ДИ
Энтероагрегативные <i>E. coli</i> (EAEC)	82/83	98,8	93,5-100	1446/1473 ^ж	98,2	97,3-98,8
Энтеропатогенные <i>E. coli</i> (EPEC)	314/317	99,1	97,3-99,8	1167/1201 ^з	97,2	96,1-98,0
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i> (ETEC) <i>lt/st</i>	22/22	100	84,6-100	1525/1534 ^и	99,4	98,9-99,7
<i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i> , производящие шига-токсин	33/33	100	89,4-100	1518/1523 ^и	99,7	99,2-99,9
<i>E. coli</i> O157 ^a	3/3	100	29,2-100	34/35 ^и	97,1	85,1-99,9
<i>Shigella</i> /энтероинвазивные <i>E. coli</i> (EIEC)	47/49	95,9	86,0-99,5	1505/1507	99,9	99,5-100
Паразиты	Положительное процентное совпадение (PPA) ^a			Отрицательное процентное совпадение (NPA) ^a		
	TP/(TP + FN)	%	95 % ДИ	TN/(TN + FP)	%	95 % ДИ
<i>Cryptosporidium</i>	18/18	100	81,5-100	1532/1538 ^к	99,6	99,2-99,9
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	19/19	100	82,4-100	1537/1537	100	99,8-100
<i>Entamoeba histolytica</i>	0/0	-	-	1556/1556	100	99,8-100
<i>Giardia lamblia</i>	20/20	100	83,2-100	1529/1536 ^л	99,5	99,1-99,8
Вирусы	Положительное процентное совпадение (PPA) ^a			Отрицательное процентное совпадение (NPA) ^a		
	TP/(TP + FN)	%	95 % ДИ	TN/(TN + FP)	%	95 % ДИ
Аденовирус F 40/41	42/44 ^м	95,5	84,5-99,4	1499/1512 ^м	99,1	98,5-99,5
Астровирус	7/7	100	59,0-100	1548/1549 ^н	99,9	99,6-100
Норовирус GI/GII	52/55 ^о	94,5	84,9-98,9	1483/1501 ^о	98,8	98,1-99,3
Ротавирус A	6/6	100	54,1-100	1538/1550 ^п	99,2	98,7-99,6
Саповирус (геногруппы I, II, IV и V)	46/46	100	92,3-100	1497/1510 ^р	99,1	98,5-99,5

^a Эффективность для *C. difficile* сообщается как PPA/NPA, а эффективность для *E. coli* O157 сообщается как чувствительность/специфичность, в отличие от заголовков соответствующих разделов. Показатели эффективности для чувствительности и специфичности относятся только к тем анализам, для которых золотой стандарт бактериальной культуры использовали в качестве эталонного метода: *Campylobacter*, *E. coli* O157, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Vibrio cholerae* и *Yersinia enterocolitica*. Показатели эффективности PPA и NPA относятся ко всем остальным анализам, для которых анализы ПЦР/секвенирования были использованы в качестве сравнительных методов.

^b *Campylobacter jejuni* подвид *doylei* был обнаружен в едином ложноотрицательном образце с использованием двунаправленного анализа последовательности. *Campylobacter* был обнаружен в 19/24 ложных положительных образцах с использованием анализа двунаправленной последовательности.

^c *C. difficile* был обнаружен в 1/2 ложных отрицательных образцах и в 41/41 ложных положительных образцах с использованием анализа двунаправленной последовательности.

^d *P. shigelloides* был обнаружен в 15/15 ложных положительных образцах с использованием анализа двунаправленной последовательности.

^e *Salmonella* был обнаружен в 6/6 ложных положительных образцах с использованием анализа двунаправленной последовательности.

^f *Vibrio* был обнаружен в 2/2 ложных положительных образцах с использованием анализа двунаправленной последовательности.

^g *V. cholerae* был обнаружен в едином ложноположительном образце с использованием анализа двунаправленной последовательности.

^ж EAEC обнаружен в 27/27 ложных положительных образцах с использованием анализа двунаправленной последовательности.

^з EPEC был обнаружен в 23/34 ложных положительных образцах с использованием анализа двунаправленной последовательности.

* ETEC был обнаружен в 6/9 ложных положительных образцов с использованием анализа двунаправленной последовательности. Три оставшихся ложных положительных результата, как было определено, были вызваны перекрестной реактивностью с *Citrobacter koseri* (2 экземпляра) и *Hafnia alvei* (1 экземпляр). Эти бактерии содержат вариант гена *fliP* со сходством последовательностей и праймеров анализа.

† STEC был обнаружен в 5/5 ложных положительных образцов с использованием анализа двунаправленной последовательности.

‡ *E. coli* O157 был обнаружен в единичном ложноположительном образце с использованием анализа двунаправленной последовательности.

§ *Cryptosporidium* был обнаружен в 6/6 ложных положительных образцов с использованием анализа двунаправленной последовательности.

¶ *G. lamblia* был обнаружен в 4/7 ложных положительных образцов с использованием анализа двунаправленной последовательности. Два ложных положительных результата, по всей видимости, были вызваны перекрестной реактивностью с *Bifidobacterium longum* и *Ruminococcus callidus*.

¶ Аденовирус был обнаружен в 1/2 ложных отрицательных образцов и в 11/13 ложных положительных образцов с использованием анализа двунаправленной последовательности.

* Астровирус был обнаружен в единичном ложноположительном образце с использованием анализа двунаправленной последовательности.

° Панель BioFire GI Panel обнаружила норовирус в 1 из 3 ложноотрицательных образцов при повторном тестировании. Норовирус был обнаружен в 1 из 2 оставшихся ложноотрицательных образцов и в 8/18 ложных положительных образцов с использованием анализа двунаправленной последовательности.

° Ротавирус А был обнаружен в 11/12 ложных положительных образцов с использованием анализа двунаправленной последовательности.

° Саповирус был обнаружен в 12/13 ложных положительных образцов с использованием анализа двунаправленной последовательности.

Панель BioFire GI Panel выдает результат родового уровня (или группы множественных видов) для трех бактериальных аналитов, а именно *Campylobacter* (*C. jejuni*/*C. coli*/*C. upsaliensis*), *Salmonella* и *Vibrio* (*V. parahaemolyticus*/*V. vulnificus*/*V. cholerae*). Стандартные лабораторные методы определяли различные виды/серовары внутри каждой из этих групп во время клинической оценки. Там, где стандартные методы не обеспечивают идентификации видов, двунаправленное секвенирование используется для идентификации видов изолята. Стратификация производительности по видам/сероварам представлена ниже. Для *Vibrio* микроорганизмы не были выделены с помощью методов культуры. Однако, двунаправленное секвенирование одних образцов определило один *V. parahaemolyticus* и один *V. cholerae*.

Таблица 12. Клиническая производительность для *Campylobacter*, стратифицированная по видам

Виды <i>Campylobacter</i> ^a	Чувствительность
<i>C. jejuni</i> ^b	31/31 (100 %)
<i>C. coli</i>	2/2 (100 %)
<i>C. jejuni</i> , подвид <i>doylei</i>	0/1 (0 %)
<i>C. upsaliensis</i>	1/1 (100 %)
В целом <i>Campylobacter</i>	34/35 (97,1 %) 95 % ДИ = 81,3-99,3 %

^a Пятнадцать (15) *Campylobacter* не были указаны в исходной лаборатории и были подвергнуты секвенированию гена *cadF*. Этот метод обнаружил 11 *C. jejuni*, два *C. coli*, один *C. jejuni* подвид *doylei* и один *C. upsaliensis*.

^b Два *C. jejuni* были изначально идентифицированы исходной лабораторией как «виды *Campylobacter*». Секвенирование изолятов, предоставленных лабораторией, определило их как *C. jejuni*. Тем не менее, молекулярное тестирование образца, из которого были получены изоляты, также обнаружило присутствие *C. upsaliensis*, представляющего собой коинфекцию этими двумя видами.

Таблица 13. Клиническая производительность для *Salmonella*, стратифицированная по видам/сероварам

Виды/серовары <i>Salmonella</i>	Чувствительность
Сер. <i>S. enterica</i> Enteritidis	7/7 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Typhimurium (i:-)	7/7 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Typhimurium	3/3 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Javiana	2/2 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Newport	2/2 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Agbeni	1/1 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Berta	1/1 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Ealing	1/1 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Gaminara	1/1 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Infantis	1/1 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Mbandaka	1/1 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Miami	1/1 (100 %)

Виды/серовары <i>Salmonella</i>	Чувствительность
Сер. <i>S. enterica</i> Muenchen	1/1 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Paratyphi B var L-Tartrate	1/1 (100 %)
Сер. <i>S. enterica</i> Thompson	1/1 (100 %)
В целом <i>Salmonella</i>	31/31 (100 %) 95 % ДИ = 88,8-100 %

Панель BioFire GI Panel сообщила о множественных обнаружениях микроорганизмов (то есть, смешанные инфекции) в общей сложности для 262 образцов. Это составляет 31,5% положительных образцов (262 из 832) и 16,8% всех образцов (262 из 1556). Большинство из множественных обнаружений (199/262, 76,0 %) содержали два микроорганизма, в то время как 19,1 % (50/262) содержали три микроорганизма, 3,4 % (9/262) содержали четыре микроорганизма, 1,1 % (3/262) содержали пять микроорганизмов и 0,4 % (1/262) содержали шесть микроорганизмов. Три микроорганизма, наиболее распространенные в коинфекциях, были также наиболее распространенными микроорганизмами в исследовании в целом (EPEC, *C. difficile* и EAEC). Из 262 образцов с множественными обнаружениями 144 образца (55,0 %; 144/262) были созвучны с эталонными методами. Сто восемнадцать образцов (45,0 %; 118/262) содержали один или несколько микроорганизмов, которые не были обнаружены с помощью эталонного/сравнительного метода (т.е. 139 ложных положительных результатов). Тем не менее, анализ двунаправленной последовательности подтвердил наличие аналита для 88,5 % (123/139) несовпадающих результатов.

Наиболее распространенной смешанной инфекцией была *C. difficile* с EPEC (2 % всех образцов, 32/1556), на втором месте оказался EAEC с EPEC (1 % всех образцов; 15/1556). Как указывалось ранее, они были наиболее распространенными микроорганизмами, обнаруженными в результате исследования. Смешанные инфекции наблюдались для всех комбинаций классов аналитов (например, бактерии с вирусами, вызывающий диарею *E. coli/Shigella* с паразитами), а коинфекции наблюдались внутри классов (например, три комбинированных *E. coli/Shigella*; ETEC, EAEC и STEC).

Таблица 14. Наиболее распространенные комбинации множественного обнаружения (≥ 5 экземпляров), определенные BioFire GI Panel

Комбинация множественного обнаружения	Количество образцов
<i>C. difficile</i> , токсин A/B + EPEC	32
EAEC + EPEC	15
<i>Campylobacter</i> + EPEC	11
EPEC + саповирус	10
Аденовирус + EPEC	9
EPEC + норовирус GI/GII	9
<i>C. difficile</i> , токсин A/B + EAEC	7
<i>C. difficile</i> , токсин A/B + норовирус GI/GII	6
<i>C. difficile</i> , токсин A/B + STEC <i>stx1/stx2</i>	5
EPEC + ETEC <i>lt/st</i>	5
EPEC + <i>G. lamblia</i>	5
EPEC + <i>Shigella/EIEC</i>	5

Общий показатель клинической эффективности для начальных тестов образцов в проспективном исследовании составил 99,2 % (1544/1557). Четыре теста остались незавершенными: из-за ошибок в программном обеспечении (3) или в результате прерывания пользователем (1), а девять тестов были недействительными из-за сбоев контроля кассеты. Все образцы, кроме одного, были повторно протестированы в течение четырех дней после сбора образцов, причем результат был успешным после однократного повторного тестирования, а окончательный показатель клинической эффективности составил 99,9 % (1556/1557).

Клиническое сравнение на системе панели BioFire 2.0

Клинические и доклинические исследования установили, что характеристики эффективности BioFire GI Panel, в том числе LoD (см. раздел «Предел обнаружения» ниже), положительное процентное совпадение (диагностическая чувствительность) и отрицательное процентное совпадение (диагностическая специфичность), а также воспроизводимость эквивалентны продававшейся ранее системе BioFire FilmArray и продаваемой в настоящее время системе BioFire 2.0. В доклинических исследованиях также были продемонстрированы схожесть эксплуатационных характеристик систем BioFire Torch.

ПРИМЕЧАНИЕ. Модули BioFire Torch — это модули BioFire 2.0, сконфигурированные в секционную систему для повышения пропускной способности в меньшем рабочем пространстве.

Было проведено клиническое сравнение BioFire FilmArray и BioFire 2.0 с помощью образцов, ранее полученных во время проспективной клинической оценки с помощью BioFire GI Panel и дополненных другими архивными образцами, собранными от внешних медицинских учреждений и эталонных лабораторий для увеличения числа образцов, тестируемых на наличие аналитов низкой распространенности. Суррогатные клинические образцы были также использованы для аналитов GI, которые являются чрезвычайно редкими и для которых клинические образцы не были доступны (*Entamoeba histolytica*, *Vibrio* spp. и *V. cholerae*). Было выбрано в общей сложности 104 образца таким образом, чтобы каждый аналит был представлен 3–5 раз. Каждый образец размораживали или подготавливали и тестировали с использованием систем BioFire FilmArray и BioFire 2.0. Общий процент совпадения положительных результатов (PPA) между системами составил 96,4%, при этом нижняя граница двустороннего 95%-ного доверительного интервала (95%-ный ДИ) была 91,0%. Общий процент совпадения отрицательных результатов (NPA) был равен 99,4% с нижней границей двустороннего 95% доверительного интервала на 98,9%.

Таблица 15. Результаты по аналитам из клинического сравнительного исследования системы

Аналит	BioFire 2.0 / BioFire FilmArray					
	PPA	%	95% ДИ	NPA	%	95% ДИ
Бактерии						
<i>Campylobacter</i>	5 из 5	100%	47,8–100%	96 из 97	99%	94,4–100%
<i>Clostridium difficile</i> , токсин типа A/B	5 из 5	100%	47,8–100%	95 из 97	97,9%	92,7–99,7%
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	3 из 3	100%	29,2–100%	99 из 99	100%	96,3–100%
<i>Salmonella</i>	5 из 5	100%	47,8–100%	97/97	100%	96,3–100%
<i>Vibrio</i>	6 из 7	85,7%	42,1–99,6%	94 из 95	98,9%	94,3–100%
<i>Vibrio cholerae</i>	3 из 3	100%	29,2–100%	98 из 99	99%	94,5–100%
<i>Yersinia enterocolitica</i>	4 из 4	100%	39,8–100%	98 из 98	100%	96,3–100%
Вызывающие диарею <i>E. coli</i>/Shigella						
Энтероагрегативные <i>E. coli</i> (EAEC)	8 из 8	100%	63,1–100%	94 из 94	100%	96,2–100%
Энтеропатогенные <i>E. coli</i> (EPEC)	11 из 12	91,7%	61,5–99,8%	84 из 84	100%	95,7–100%
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i> (ETEC)	5 из 5	100%	47,8–100%	96 из 97	99%	94,4–100%
Производящий шига-токсин <i>E. coli</i> (STEC)	6 из 6	100%	54,1–100%	96 из 96	100%	96,2–100%
<i>Escherichia coli</i> O157	3 из 3	100%	29,2–100%	3 из 3	100%	29,2–100%
<i>Shigella</i> /энтероинвазивные <i>E. coli</i> (EIEC)	6 из 6	100%	54,1–100%	96 из 96	100%	96,2–100%
Паразиты						
<i>Cryptosporidium</i>	6 из 6	100%	54,1–100%	96 из 96	100%	96,2–100%
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	4 из 4	100%	39,8–100%	98 из 98	100%	96,3–100%
<i>Entamoeba histolytica</i>	5 из 5	100%	47,8–100%	97/97	100%	96,3–100%

Аналит	BioFire 2.0 / BioFire FilmArray					
	PPA	%	95% ДИ	NPA	%	95% ДИ
<i>Giardia lamblia</i>	6 из 6	100%	54,1–100%	96 из 96	100%	96,2–100%

Аналит	BioFire 2.0 / BioFire FilmArray					
	PPA	%	95% ДИ	NPA	%	95% ДИ
Вирусы						
Аденовирус F 40/41	7 из 9	77,8%	40–97,2%	90 из 93	96,8%	90,9–99,3%
Астровирус	5 из 5	100%	47,8–100%	97/97	100%	96,3–100%
Норовирус GI/GII	4 из 4	100%	39,8–100%	96 из 98	98%	92,8–99,8%
Ротавирус А	4 из 4	100%	39,8–100%	98 из 98	100%	96,3–100%
Саповирус	5 из 5	100%	47,8–100%	97/97	100%	96,3–100%
Общий процент совпадения	116 из 120	96,7%	91,7–99,1%	2011 из 2022	99,5%	99,0–99,7%

Была рассчитана эффективность системы для тестирования 104 образцов на каждой платформе. Для BioFire FilmArray, в общей сложности, было совершено 105 попыток запуска тестирования, 104 из которых были завершены (99,0%, 104 из 105). Один запуск был прерван пользователем (0,9%). Сбоев контроля не было. Для BioFire 2.0, в общей сложности, было совершено 104 попыток запуска, все из которых были завершены (100%, 104 из 104). Был один сбой контроля.

Тестирование заранее отобранных архивных образцов

Несколько аналитов не были обнаружены или имели низкую распространенность в клиническом исследовании. Для того, чтобы дополнить результаты проспективного клинического исследования, была проведена оценка 222 предварительно отобранных архивных образцов. Эти образцы были архивными клиническими образцами, которые были отобраны потому, что они ранее дали положительный результат для одного из следующих аналитов: *E. coli* O157, *P. shigelloides*, *Y. enterocolitica*, *Vibrio*, астровирус, ротавирус А и *E. histolytica*, или результат был отрицательным в предыдущем лабораторном тестировании. Перед тестированием с помощью BioFire GI Panel наличие (или отсутствие для отрицательных образцов) ожидаемых аналитов было проверено в каждом образце с использованием специфической для аналитов ПЦР с последующим двунаправленным секвенированием.

Образцы были выделены в «тестовые панели» и рандомизированы, чтобы пользователям, выполняющим тестирование при помощи панели BioFire GI Panel, не был известен предполагаемый результат тестирования. Резюме доступных демографических данных испытуемых образцов приведено в Таблице 16, а результаты испытаний на BioFire GI представлены в Таблице 17.

Таблица 16. Демографическое резюме для предварительно отобранных архивных образцов

Заранее отобранные архивные образцы	
Всего образцов	222
Пол	Количество образцов (%)
Мужской	57 (25,7 %)
Женский	48 (21,6 %)
Неизвестно	117 (52,7 %)
Возрастная группа	Количество образцов (%)
< 1 года	12 (5,4 %)
1–5 лет	36 (16,2 %)
6–12 лет	15 (6,8 %)
13–21 год	11 (5 %)
22–64 года	18 (8,1 %)
65+ лет	4 (1,8 %)
Неизвестно	126 (56,8 %)

Таблица 17. Результаты испытаний архивных образцов с помощью панели BioFire GI Panel

Аналит	Положительное процентное совпадение (PPA)			Отрицательное процентное совпадение (NPA)		
	TP/(TP + FN)	%	95 % ДИ	TN/(TN + FP)	%	95 % ДИ
Бактерии						
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	12/12	100	73,5-100	107/107	100	96,6-100
<i>Vibrio</i>	1/1	100	НП	127/127	100	97,1-100
<i>Yersinia enterocolitica</i>	8/8	100	63,1-100	117/117	100	96,9-100
Вызывающие диарею <i>E. coli/Shigella</i>						
(STEC) <i>E. coli</i> O157 ^a	19/19	100	82,4-100	0/0	-	-
Паразиты						
<i>Cryptosporidium</i>	29/30	96,7	82,8-99,9	66/66	100	94,6-100
<i>Entamoeba histolytica</i>	2/2	100	15,8-100	123/123	100	97,0-100
<i>Giardia lamblia</i>	26/26	100	86,8-100	66/66	100	94,6-100
Вирусы						
Ротавирус	31/32	96,9	83,8-99,9	91/91	100	96,0-100
Ротавирус А	29/29	100	88,1-100	65/65	100	94,5-100

^a Ни один не-O157 STEC не был включен в набор данных. Таким образом, NPA не может быть вычислено для *E. coli* O157.

Тестирование искусственных образцов

Некоторые аналиты, такие как *Entamoeba histolytica*, настолько редки, что как проспективного, так и архивного тестирования оказалось недостаточно, чтобы продемонстрировать эффективность системы. В качестве дополнения к проспективным и архивным данным была проведена оценка суррогатных образцов. Суррогатные образцы были приготовлены с использованием остаточных образцов из проспективного клинического исследования, для которых были получены отрицательные результаты для всех аналитов панели BioFire GI Panel. Образцы показали подъем на клинически значимых уровнях с использованием пяти различных количественных штаммов для каждого микроорганизма (или не показали подъем; 50 каждого). Статус аналита каждого суррогатного образца был неизвестен пользователям, анализирующим образцы. Результаты тестирования с помощью панели BioFire GI Panel представлены в Таблице 18.

Таблица 18. Эффективность BioFire GI Panel с использованием суррогатных образцов

Аналит	Процент совпадения положительных результатов (PPA)			Процент совпадения отрицательных результатов (NPA)		
	ИП / (ИП + ЛО)	%	95% ДИ	ИО / (ИО + ЛП)	%	95% ДИ
<i>Entamoeba histolytica</i>	44 из 50	88,0	75,7–95,5	75 из 75	100	95,2–100
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	70 из 70	100	94,9–100	105 из 105	100	96,5–100
<i>Vibrio</i> ^a	112 из 115	97,4	92,6–99,5	60 из 60	100	94,0–100
<i>V. cholerae</i> ^b	55 из 65	84,6	73,5–92,4	110 из 110	100	96,7–100
<i>Yersinia enterocolitica</i>	65 из 65	100	94,5–100	110 из 110	100	96,7–100

^a Включает 64 из 65 *V. cholerae* (пять различных штаммов были использованы для добавления в образец; один образец, который был добавлен вблизи предела обнаружения анализа, не был обнаружен) и 48/50 не-*V. cholerae* (четыре штамма *V. parahaemolyticus* и один штамм *V. vulnificus* были использованы для добавления в образец; два образца, которые были добавлены с *V. parahaemolyticus* вблизи предела обнаружения анализа, не были обнаружены).

^b Десять (10) из этих образцов были добавлены с изолятом, который содержал сильно дивергентный ген *toxR*, отсутствующий в базе данных NCBI и не вступающий в реакцию с анализом *V. cholerae* на BioFire GI Panel. Анализ *Vibrio* на BioFire GI Panel был положительным для девяти из этих образцов.

Предел обнаружения (аналитическая чувствительность)

Предел обнаружения (LoD) для аналитов панели BioFire GI Panel оценивался с разведениями образцов с добавлением одного или нескольких микроорганизмов (до четырех микроорганизмов на образец). Обнаружение было эквивалентным между образцами с добавлением одного или нескольких микроорганизмов, и подтверждающее LoD тестирование было выполнено путем добавления одного или нескольких микроорганизмов в образцы стула на расчетной концентрации LoD и тестирования 20 повторов на образец. Концентрации LoD, перечисленные в таблице 18, были подтверждены на системах BioFire 2.0 и BioFire Torch с обнаружением аналитов по меньшей мере в 19 из 20 повторов ($\geq 95\%$).

Таблица 19. Предел обнаружения (LoD) для аналитов на BioFire GI Panel

Результат теста GI Panel	Протестированные виды/изоляты	Концентрация LoD
БАКТЕРИИ		
<i>Campylobacter</i>	<i>Campylobacter coli</i> ATCC 33559	4×10^4 клеток/мл
	<i>Campylobacter jejuni</i> ATCC BAA-1234	
	<i>Campylobacter upsaliensis</i> ATCC BAA-1059	
<i>Clostridium difficile</i> (токсин A/B)	<i>Clostridium difficile</i> Токсинотип 0 A+B+ ATCC 9689	4×10^5 клеток/мл
	<i>Clostridium difficile</i> (NAP1) Токсинотип III A+B+ Zeptomatrix №801619	4×10^4 клеток/мл
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	<i>Plesiomonas shigelloides</i> ATCC 14029	1×10^3 КОЕ/мл
<i>Salmonella</i>	<i>Salmonella bongori</i> O66:H1241:H2- SGSC RKS#3041 SarC11	1×10^4 КОЕ/мл
	<i>Salmonella enterica</i> , подвид <i>enterica</i> , серovar Typhimurium O1,4:[5],12:H1i:H21,2 SGSC RKS№4194 SarC1	5×10^3 КОЕ/мл
<i>Vibrio</i> и <i>Vibrio cholerae</i>	<i>Vibrio cholerae</i> Серотип Ogawa O:1 ATCC 14035	8×10^3 клеток/мл
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i> ATCC 17802	8×10^4 клеток/мл
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i> Серогруппа Biovar1 O:8 ATCC 9610	5×10^4 КОЕ/мл
Вызывающие диарею <i>E. coli</i>/Shigella		
Энтероагрегативные <i>E. coli</i> (EAEC)	<i>Escherichia coli</i> JM221 O92:H33 Центр STEC	1×10^4 КОЕ/мл
Энтеропатогенные <i>E. coli</i> (EPEC)	<i>Escherichia coli</i> E2348/69 O127:H6 Центр STEC	1×10^3 КОЕ/мл
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i> (ETEC) lt/st	<i>Escherichia coli</i> H10407 O78:H11 ATCC 35401	1×10^3 КОЕ/мл
<i>E. coli</i> (STEC) stx1/stx2, производящие шига-токсин <i>E. coli</i> O157	<i>Escherichia coli</i> O26:H11 ATCC BAA-2196	1×10^3 КОЕ/мл
	<i>Escherichia coli</i> O157:H7 ATCC 43895	1×10^4 КОЕ/мл
<i>Shigella</i> /энтероинвазивные <i>E. coli</i> (EIEC)	<i>Escherichia coli</i> O29:NM ATCC 43892	5×10^3 КОЕ/мл
	<i>Shigella sonnei</i> ATCC 29930	100 КОЕ/мл

Результат теста GI Panel	Протестированные виды/изоляты	Концентрация LoD
ПАРАЗИТЫ^a		
<i>Cryptosporidium</i> ^a	<i>Cryptosporidium parvum</i> Iowa, изолят (Harley Moon) Waterborne, Inc. P102C	5 × 10 ³ ооцист/мл ^{a, 6}
	<i>Cryptosporidium hominis</i> Клинический образец	
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	<i>Cyclospora cayetanensis</i> Клинический образец	180 геномных эквивалентов (ГЭ)/мл
<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Entamoeba histolytica</i> HM-1:IMSS ATCC 30459	2 × 10 ³ клеток/мл ⁶
<i>Giardia lamblia</i>	<i>Giardia intestinalis</i> (называемая <i>G. lamblia</i>) ATCC 30957	50 клеток/мл ⁶
ВИРУСЫ		
Аденовирус F 40/41	Аденовирус F40 ATCC VR-931	1 TCID ₅₀ /мл
	Аденовирус F41 ATCC VR-930	100 TCID ₅₀ /мл
Астровирус	Астровирус — тип 8 NCPV № 1003071v	50 БОЕ/мл
Норовирус GI/GII	Норовирус GI Клинический образец	1 × 10 ⁴ копий РНК/мл
	Норовирус GII Клинический образец	
Ротавирус А	Ротавирус А — G4[P6] NCPV № 0904053v	1 × 10 ⁵ БОЕ/мл
Саповирус	Саповирус (геногруппа I) Клинический образец	1.1 × 10 ⁷ копий РНК/мл

^a Ограниченное тестирование с клиническим образцом, содержащим *Cryptosporidium meleagridis*, показывает, что LoD для *C. meleagridis* совпадает с LoD для *C. parvum* и *C. hominis*.

⁶ Обратите внимание, что паразиты будут иметь различное количество ядер на клетку (до 16) на различных стадиях репродукции и созревания (например, циста против трофозоита). Соответственно, LoD, установленный в единицах «клеток/мл» или «ооцист/мл» может быть невоспроизводимым вследствие варьирования концентрации ДНК в каждой клетке/цисте/трофозоите в образце испытуемой культуры.

Реактивность анализа (инклюзивность)

Реактивность анализа (инклюзивность) панели BioFire GI Panel оценивали с 270 изолятами, которые представляют все разнообразие аналитов панели BioFire GI Panel. Изоляты отбирались таким образом, чтобы представить релевантные подвиды или серотипы, и этот отбор был ориентирован на более распространенные виды и известные патогенные микроорганизмы человека. Когда это возможно, анализ данных последовательностей *in silico* был использован для прогнозирования реактивности анализа для менее распространенных видов, штаммов, сероваров или серотипов, которые не были протестированы, но могут быть обнаружены с помощью панели BioFire GI Panel.

Микроорганизмы тестировали при концентрациях вблизи предела обнаружения (LoD). Если образец, содержащий конкретный штамм, был положительным (обнаружен) на начальном уровне теста, дальнейшее тестирование не требовалось. Если штамм не был обнаружен, штамм был повторно протестирован на том же уровне (до пяти дополнительных раз) и, при необходимости, дополнительное тестирование проводили при концентрациях выше в 10 и в 100 раз, чтобы определить, может ли штамм быть обнаружен с помощью панели BioFire GI Panel. На основе прогнозируемой реактивности анализа несколько отобранных изолятов были изначально протестированы при высокой концентрации, а затем была проведена оценка при более низких концентрациях, если наблюдалось обнаружение. Результаты представлены ниже для каждого результата теста BioFire GI Panel.

Таблица 20. Результаты инклюзивности для *Campylobacter* (*C. coli* / *C. jejuni* / *C. upsaliensis*)

Микроорганизм	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
<i>Campylobacter coli</i> ^a	ATCC BAA-1061	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
	BEI HM-296	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
	ATCC 43485	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
	ATCC 43478	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
	ATCC 33559 ^b	$4,0 \times 10^4$	1 × LoD
<i>Campylobacter jejuni</i> , подвид <i>doyle</i> ^a	ATCC 49349	$4,0 \times 10^5$	Not Detected (Не обнаружен) ^a
	ATCC 49351	$4,0 \times 10^5$	100 × LoD ^a
	ATCC 49350	$4,0 \times 10^5$	Not Detected (Не обнаружен) ^a
<i>Campylobacter jejuni</i> , подвид <i>jejuni</i>	ATCC 43430	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
	ATCC BAA-1062	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
	ATCC BAA-1234 ^b	$4,0 \times 10^4$	1 × LoD
	BEI NR-128	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
<i>Campylobacter upsaliensis</i>	ATCC BAA-1059	$4,0 \times 10^4$	1 × LoD
	CCUG 24191	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
	ATCC 43953	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
	ATCC 43954 ^c	$4,0 \times 10^5$	Not Detected (Не обнаружен) ^c
	ATCC 49815	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
	BEI HM-297	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD

^a Анализ *in silico* показывает несовпадения праймеров, которые могут привести к снижению чувствительности анализа или отсутствию реактивности с 11/138 последовательностями *C. coli*.

^b Изолят был использован для установления LoD для этого анализа.

^c Анализ *in silico* показывает несовпадения праймеров, которые могут привести к снижению чувствительности анализа для этих подвидов.

^d Секвенирование под праймерами определило вставку/удаление в зоне связывания праймера гена-мишени.

Таблица 21. Результаты инклюзивности для *Clostridium difficile* (токсин A/B)

Микроорганизм	Токсинотип	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
<i>Clostridium difficile</i>	0 A+B+	ATCC 9689 ^a	$4,0 \times 10^5$	1 × LoD
		ATCC BAA-1382	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
		ATCC 17857	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
		ATCC 17858	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
		ATCC 43255	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
		ATCC 43594	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
		ATCC 43596	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
		ATCC 43599	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
		ATCC 43600	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
		ATCC 51695	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
		ATCC 700792	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
	III A+B+	ATCC BAA-1805 (NAP1)	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
		Zeptomatrix №0801619 (NAP1) ^a	$4,0 \times 10^4$	1 × LoD
	V A+B+	ATCC BAA-1875	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD
	VIII A-B+	ATCC 43598	$1,2 \times 10^5$	3 × LoD

Микроорганизм	Токсинотип	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
	X A-B+	CCUG 8864	$1,2 \times 10^5$	$3 \times \text{LoD}$
	XII A+B+	ATCC BAA-1812	$1,2 \times 10^5$	$3 \times \text{LoD}$
	XXII A+B (неизвестен)	ATCC BAA-1814	$1,2 \times 10^5$	$3 \times \text{LoD}$

^a Этот изолят был использован для установления LoD для этого анализа.

Таблица 22. Результаты инклюзивности для *Plesiomonas shigelloides*

Микроорганизм	Географическая изоляция	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	CDC 3085-55	ATCC 14029 ^a	$1,0 \times 10^3$	$1 \times \text{LoD}$
	CDC 16408	ATCC 14030	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	Дакар, Сенегал	ATCC 51572	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	Неизвестно	ATCC 51903	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	Колорадо	CDPH HUM-2011019465	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	Республика Чехия	NIPH-Czech Republic 6300	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$

^a Этот изолят был использован для установления LoD для этого анализа. Микроорганизм количественно оценивали в КОЕ/мл с помощью подсчета в чашке.

Таблица 23. Результаты инклюзивности для *Salmonella*

Микроорганизм (виды, подвиды и серовар)		ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
<i>Salmonella bongori</i>		SGSC RKS 3041 ^a	$1,0 \times 10^4$	$1 \times \text{LoD}$
		NCTC 10946	$3,0 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
		SGSC RKS 3044	$3,0 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
<i>Salmonella enterica</i> , подвид <i>salamae</i> II		SGSC RKS 2985	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
<i>Salmonella enterica</i> , подвид <i>arizonae</i> IIIa		SGSC RKS 2980	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
<i>Salmonella enterica</i> , подвид <i>diarizonae</i> IIIb		SGSC RKS 2978	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
<i>Salmonella enterica</i> , подвид <i>houtenae</i> IV		SGSC RKS 3027	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
<i>Salmonella enterica</i> , подвид <i>indica</i> IV		SGSC RKS 2995	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
<i>Salmonella enterica</i> , подвид <i>enterica</i>	Typhimurium	SGSC RKS 4194 ^a	$5,0 \times 10^3$	$1 \times \text{LoD}$
	Enteritidis	ATCC BAA-708	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	Newport	ATCC 27869	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	Javiana	ATCC 10721	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	Heidelberg	ATCC 8326	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	Montevideo	ATCC BAA-710	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	I 4,[5],12:i:-	Cornell CU0580	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	Oranienburg	ATCC 9239	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	Saintpaul	ATCC 9712	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	Muenchen	ATCC 8388	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	Braenderup	ATCC 700136	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	Infantis	ATCC BAA-1675	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	Thompson	ATCC 8391	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$

Микроорганизм (виды, подвиды и серовар)	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Mississippi	Cornell CU0633	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
Paratyphi B var. L(+) tartrate+ (бывший java)	CCUG 9561	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
Typhi (очищенная ДНК) ⁶	ATCC 700931D-5	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
Agona	ATCC 51957	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
Schwarzengrund	CCUG 21280	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
Bareilly	ATCC 9115	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
Hadar	ATCC 51956	$1,5 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$

^a Этот изолят был использован для установления LoD для этого анализа. Микроорганизм количественно оценивали в КОЕ/мл с помощью подсчета в чашке.

⁶ Очищенную ДНК измеряют количественно в ГЭ/мл с помощью спектрофотометра.

Примечание. В дополнение к оцененным в данном исследовании, анализ последовательности *in silico* определяет, что анализ на *Salmonella* будет реагировать со всеми видами и подвидами *Salmonella*, включая все серовары *S. enterica* подвида *enterica*.

Таблица 24. Результаты инклюзивности для *Vibrio* (*V. parahaemolyticus* / *V. vulnificus* / *V. cholerae*) и *Vibrio cholerae*

Микроорганизм (виды, биотип и серотип)		ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Vibrio cholerae	O:1 Ogawa	ATCC 14035 ^a	8,0 × 10 ³	1 × LoD
	O:1 Inaba, биотип El Tor	BEI NR-147	2,4 × 10 ⁴	3 × LoD
	O:1 Ogawa, биотип El Tor	BEI NR-148	2,4 × 10 ⁴	3 × LoD
	не-O:1, не-O:139 (O:2)	BEI NR-149	2,4 × 10 ⁴	3 × LoD
	не-O:1, не-O:139 (O:7)	BEI NR-152	2,4 × 10 ⁴	3 × LoD
	O:1 Inaba, биотип El Tor	ATCC 25870	2,4 × 10 ⁴	3 × LoD
Vibrio parahaemolyticus		ATCC 17802 ^a	8,0 × 10 ⁴	1 × LoD
		ATCC BAA-242	2,4 × 10 ⁵	3 × LoD
		ATCC 27969	2,4 × 10 ⁵	3 × LoD
		ATCC 33845	2,4 × 10 ⁵	3 × LoD
		BEI NR-21990	2,4 × 10 ⁵	3 × LoD
		BEI NR-21992	2,4 × 10 ⁵	3 × LoD
Vibrio vulnificus		ATCC 29306	2,4 × 10 ⁵	3 × LoD
		ATCC 33817	2,4 × 10 ⁵	3 × LoD
		ATCC BAA-88	2,4 × 10 ⁵	3 × LoD
		ATCC 27562	2,4 × 10 ⁴	0,3 × LoD
		ATCC BAA-86	2,4 × 10 ⁴	0,3 × LoD

^a Изолят был использован для установления LoD для этого анализа.

Примечание. В клинической оценке *Vibrio*, несущий вариант последовательности *toxR*, не был обнаружен с помощью анализа *Vchol*, и очень редкие штаммы патогенных *V. cholerae*, которые не несут этот ген *toxR*, также не могут быть обнаружены с помощью анализа *Vchol*.

Таблица 25. Результаты инклюзивности для *Yersinia enterocolitica*

Микроорганизм	Серотип	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
<i>Yersinia enterocolitica</i>	O:8	ATCC 9610 ^a	$5,0 \times 10^4$	1 × LoD
		ATCC 23715	$1,5 \times 10^5$	3 × LoD
		BEI NR-207	$1,5 \times 10^5$	3 × LoD
	O:5, 27	NCTC 10463	$1,5 \times 10^5$	3 × LoD
	O:3	ATCC 700822	$1,5 \times 10^5$	3 × LoD
		BEI NR-212	$1,5 \times 10^5$	3 × LoD
	O:9	ATCC 55075	$1,5 \times 10^5$	3 × LoD

^a Изолят был использован для установления LoD для этого анализа. Микроорганизм количественно оценивали в КОЕ/мл с помощью подсчета в чашке.

Примечание. В дополнение к оцененным в данном исследовании, анализ последовательности *in silico* определяет, что анализ на *Yersinia enterocolitica* на FilmArray будет реагировать со всеми штаммами/серотипами *Y. enterocolitica*.

Таблица 26. Результаты инклюзивности для энтероагрегативного *E. coli* (EAEC)

Микроорганизм	Серотип	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Энтероагрегативные <i>E. coli</i> (EAEC)	O92:H33	Центр STEC JM221 ^a	$1,0 \times 10^4$	1 × LoD
	O162:NM	Университет Пенсильвании 92.0148	$3,0 \times 10^4$	3 × LoD
	O17:H6	Университет Пенсильвании 92.0142	$3,0 \times 10^4$	3 × LoD
	O4:H7	Университет Пенсильвании 92.0144	$3,0 \times 10^4$	3 × LoD
	O51:H11	Университет Пенсильвании 92.0143	$3,0 \times 10^4$	3 × LoD
	O68:NM	Университет Пенсильвании 92.0154	$3,0 \times 10^4$	3 × LoD
	O7:NM	Университет Пенсильвании 92.0151	$3,0 \times 10^3$	0,3 × LoD
	O44:H18	Центр STEC O42	$3,0 \times 10^3$	0,3 × LoD
	O104:H4 (очищенная ДНК) ^d	Штамм вспышки в Европе в 2011 году ^e	$3,0 \times 10^3$	0,3 × LoD
	Ond:H10 ^f	Центр STEC 101-1	$1,5 \times 10^8$	Не обнаружен ^f

^a Изолят был использован для установления LoD для этого анализа. Микроорганизм количественно оценивали в КОЕ/мл с помощью подсчета в чашке.

^d Очищенную ДНК измеряют количественно в ГЭ/мл с помощью спектрофотометра.

^e Изолят имеет генетические характеристики, совместимые с STEC и EAEC.

^f Фенотипические EAEC, но, как известно, не переносят маркер(-ы), обнаруживаемые с помощью анализа EAEC на BioFire GI Panel.

Таблица 27. Результаты инклюзивности для энтеропатогенного *E. coli* (EPEC)

Микроорганизм	Серотип	Типичный/атипичный	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Энтеропатогенные <i>E. coli</i> (EPEC)	O127:H6	Типичный	Центр STEC E2348/69 ^a	$1,0 \times 10^3$	1 × LoD
	O128:H2	Атипичный	Центр STEC DEC11a	$3,0 \times 10^3$	3 × LoD
	111a:NM	Неизвестно	Центр STEC Stoke W	$3,0 \times 10^3$	3 × LoD
	O142:H6	Типичный	Центр STEC E851/71	$3,0 \times 10^3$	3 × LoD
	O55:H7	Атипичный	Центр STEC DEC5A	$3,0 \times 10^3$	3 × LoD
	O114:H2	Типичный	Центр STEC 3448-87	$3,0 \times 10^3$	3 × LoD

Микроорганизм	Серотип	Типичный/атипичный	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
	O119:H+	Неизвестно	Центр STEC RN410/1	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	O96:H	Неизвестно	Центр STEC HSP19/4	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	O86:Hnm	Неизвестно	Центр STEC E990	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	O55:H-	Неизвестно	Центр STEC MA551/1	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$

* Изолят был использован для установления LoD для этого анализа. Микроорганизм количественно оценивали в КОЕ/мл с помощью подсчета в чашке.

Таблица 28. Результаты инклюзивности для энтеротоксигенных *E. coli* (ETEC) lt/st

Микроорганизм	Серотип	ST/LT	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i> (ETEC)	O78:H11	STA (+) / LT (+)	ATCC 35401 ^a	$1,0 \times 10^3$	$1 \times \text{LoD}$
	O175:H15	STA (-) / LT (+)	Университет Пенсильвании 6.0671	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	O149:H5	STA (-) / LT (+)	Университет Пенсильвании 6.1182	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	O84:H28	STA (-) / LT (+) ⁶	Университет Пенсильвании 7.1493	$3,0 \times 10^3$	Not Detected (Не обнаружен) ⁶
	H5	STA (+) / LT (-)	Университет Пенсильвании 10.0049	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	O168	STA (+) / LT (-)	Университет Пенсильвании 9.1809	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	O145:H25	STA (+) / LT (-)	Университет Пенсильвании 10.0136	$1,0 \times 10^4$	$100 \times \text{LoD}^a$
	O78	STA (+) / LT (+)	Университет Пенсильвании 2.1507	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	O19:H5	STA (+) / LT (+)	Университет Пенсильвании 5.0038	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	H14	STA (+) / LT (-)	Университет Пенсильвании 10.045	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	O141	STA (+) / LT (+)	Университет Пенсильвании 93.0045	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	Неизвестно	STB (+) ⁷ STA(-) / LT(-)	Университет Пенсильвании 8.2425	$1,5 \times 10^9$	Not Detected (Не обнаружен) ⁷
	Неизвестно	STB (+) ⁷ STA(-) / LT(-)	Университет Пенсильвании 9.1179	$1,5 \times 10^9$	Not Detected (Не обнаружен) ⁷

^a Изолят был использован для установления LoD для этого анализа. Микроорганизм количественно оценивали в КОЕ/мл с помощью подсчета в чашке.

⁶ Вторичный анализ ПЦР не может подтвердить наличие целевого гена (генов) — подозревается потеря плазмиды/гена.

⁶ Секвенирование целевого гена(ов) определило вариацию последовательности, которая приводит к снижению чувствительности для STA в этом изоляте.

⁷ Панель BioFire GI Panel не обнаружит фенотипичный ETEC, который выделяет только термоустойчивый токсин ST2/STB или термолabile токсин LT-II.

Таблица 29. Результаты инклюзивности для производящих шига-токсин *E. coli* (STEC) stx1/stx2 и *E. coli* O157

Микроорганизм	Серотип	stx1/stx2	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное количество LoD — STEC	Обнаруженное количество LoD — O157
Производящие шига-токсин <i>E. coli</i> (STEC)	STEC (не-O157)					
	O26:H11	+/+	ATCC BAA-2196 ^a	$1,0 \times 10^3$	$1 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	O113:H21	+/+	ATCC BAA-177	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	O45:H2	Неизвестно	Центр STEC DEC11C	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	O103:H2	+/Неизвестно	Центр STEC 107-226	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	O104:H21	-/+	Центр STEC G5506	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	O111:NM	+/+	Центр STEC 95-3208	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)

Микроорганизм	Серотип	stx1/stx2	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное количество LoD — STEC	Обнаруженное количество LoD — O157
	O111:H2	-/+	Центр STEC RD8	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	O111:H8	+/+	Центр STEC DEC8B	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	O121:H19	Неизвестно	Центр STEC F6173	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	O26:NM	+/-	Центр STEC DA-22	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	O26:H11	+/-	Центр STEC H19	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	O145:NM	+/-	Центр STEC GS G5578620	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	O104:H4 ^d (Очищенная ДНК) ^e	-/+	ATCC BAA-2326D-5 ^d	$3,0 \times 10^{3a}$	$3 \times \text{LoD}$	Not Detected (Не обнаружен)
	STEC O157					
	O157:NM	+/+	Центр STEC DA-26	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	$0,3 \times \text{LoD}$
	O157:H7	-/+	Центр STEC E32511	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	$0,3 \times \text{LoD}$
	O157:HNT	+/+	Центр STEC DA-74	$3,0 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$	$0,3 \times \text{LoD}$
	O157:H7	+/+	ATCC 43895 ^a	$1,0 \times 10^4$	$10 \times \text{LoD}$	$1 \times \text{LoD}$
	O157:H7	+/+	Центр STEC A8993-CS2	$3,0 \times 10^4$	$30 \times \text{LoD}$	$3 \times \text{LoD}$
	He-STECS O157					
	O157:H7	-/-	ATCC 43888	$3,0 \times 10^4$	Not Detected (Не обнаружен)	N/A (НП) ^f
	O157:H45	-/-	Центр STEC SC373/2	$3,0 \times 10^4$	Not Detected (Не обнаружен)	N/A (НП) ^f

^a Изолят был использован для установления LoD. Микроорганизм количественно оценивали в КОЕ/мл с помощью подсчета в чашке.

^b Штамм вспышки в Европе в 2011 году. Изолят имеет генетические характеристики, совместимые с STEC и EAEC.

^c Очищенную ДНК измеряют количественно в ГЭ/мл с помощью спектрофотометра.

^d Результаты «НП» *E. coli* O157 получаются вследствие недостатка положительных результатов для STEC.

Примечание. На основе анализа *in silico*, подтипы e и f stx2, по предположениям, должны обнаруживаться со сниженной чувствительностью или не обнаруживаются с помощью анализов STEC на BioFire GI Panel.

Таблица 30. Результаты инклюзивности для *Shigella*/энтероинвазивного *E. coli* (EIEC)

Микроорганизм	Серотип (год/место)	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Энтероинвазивные <i>E. coli</i> (EIEC)	O29:NM	ATCC 43892 ^a	$5,0 \times 10^3$	$1 \times \text{LoD}$
	O29:HNM (1977)	Центр STEC 1885-77	$3,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$
	O124:HNM (1978)	Центр STEC 929-78	$3,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$
	O29:H27 (1979; VA, США)	Центр STEC 1827-79	$3,0 \times 10^3$	Not Detected (Не обнаружен) ^b
	O28:H- (1983, Бразилия)	Центр STEC LT-15	$3,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$
	O136:H- (1983, Бангладеш)	Центр STEC LT-41 Штамм 1111-55	$3,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$
<i>Shigella boydii</i> (серогруппа C)	Тип 2	ATCC 8700	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Тип 4	CDPH HUM-2010029296	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Тип 1	ATCC 9207	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Тип 20	ATCC BAA-1247	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Тип 10	ATCC 12030	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$

Микроорганизм	Серотип (год/место)	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
<i>Shigella dysenteriae</i> (серогруппа A)	Тип 1	BEI NR-520	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}^a$
	Тип 2	CDPH PHM-2004008089	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Тип 13	ATCC 49555	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Тип 3	ATCC 29028	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Тип 12	ATCC 49551	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
<i>Shigella flexneri</i> (серогруппа B)	Тип 2a	ATCC 700930	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Тип 1a	ATCC 9199	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Тип 6	CDPH PHM-2006004043	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Тип 2b	ATCC 12022	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Тип 2a	ATCC 29903	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	Неизвестно	Центр STEC VA-6	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
<i>Shigella sonnei</i> (серогруппа D)	N/A (Неприменимо)	ATCC 29930 ^a	$1,0 \times 10^2$	$1 \times \text{LoD}$
	N/A (Неприменимо)	ATCC 11060	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	N/A (Неприменимо)	CDPH HUM-2010027998	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	N/A (Неприменимо)	ATCC 29031	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	N/A (Неприменимо)	ATCC 25931	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$
	N/A (Неприменимо)	ATCC 9290	$3,0 \times 10^2$	$3 \times \text{LoD}$

^a Изолят был использован для установления LoD для этого анализа. Микроорганизм количественно оценивали в КОЕ/мл с помощью подсчета в чашке.

^b Вторичный анализ ПЦР не смог подтвердить наличие целевого гена (генов); подозревается потеря плазмиды/гена.

^c Этот изолят дал ожидаемые результаты «Обнаружен» для STEC и *Shigella*/EIEC вследствие наличия *stx* в *Shigella dysenteriae*.

Таблица 31. Результаты инклюзивности для *Cryptosporidium*

Микроорганизм	Место/источник изолята или образца	Обнаруженная концентрация (копий/мл)	Обнаруженное кратное LoD
<i>Cryptosporidium canis</i>	Перу клинического образца	Неизвестно	$< \text{LoD}^a$
<i>Cryptosporidium hominis</i>	Шотландия Клинический образец ^b	$2,1 \times 10^3$ ^c	$1 \times \text{LoD}$
	Шотландия клинического образца	$6,4 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	Шотландия клинического образца	$6,4 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	BEI NR-2520 (Очищенная ДНК, изолят TU502)	$6,4 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
<i>Cryptosporidium meleagridis</i>	BEI NR-2521 (Очищенная ДНК, изолят TU1867)	$1,8 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
<i>Cryptosporidium muris</i>	Waterborne, Inc. P104	$1,5 \times 10^4$ ооцист/мл	$3 \times \text{LoD}$
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Waterborne, Inc. P102C ^a	$6,0 \times 10^2$ ^a	$1 \times \text{LoD}$
	Шотландия клинического образца	$1,8 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	Шотландия клинического образца	$1,8 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
	BEI NR-2519 (Очищенная ДНК, изолят Iowa)	$1,8 \times 10^3$	$3 \times \text{LoD}$
<i>Cryptosporidium ubiquitum</i>	Шотландия Очищенная ДНК из клинического образца	Неизвестно	$< \text{LoD}^a$
	Шотландия Очищенная ДНК из клинического образца	Неизвестно	$< \text{LoD}^a$

^a Количественное определение кПЦР указывало на то, что эти очищенные образцы имеют концентрацию аналита, которая ниже, чем у анализа LoD, который был определен в ооцистах/мл.

^b Этот образец *C. hominis* был использован для установления LoD для *C. hominis* (был определен LoD $5,0 \times 10^3$ ооцист/мл, эквивалентный $2,1 \times 10^3$ копий/мл).

^c Этот изолят *C. parvum* был использован для установления LoD для *C. parvum* (был определен LoD $5,0 \times 10^3$ ооцист/мл, эквивалентный $6,0 \times 10^2$ копий/мл).

Примечание. Анализ последовательности *in silico* показывает, что тест(ы) на *Cryptosporidium* будут реагировать приблизительно на 23 различных вида *Cryptosporidium* (включая оцениваемые в этом исследовании), а также последовательности, не связанные с конкретными видами. Анализ *in silico* позволяет предположить, что анализ(ы) *Cryptosporidium* могут не реагировать с редкими или не характерными для человека видами *C. bovis*, *C. ryanae* и *C. xiaoi*.

Таблица 32. Результаты инклюзивности для *Cyclospora cayetanensis*

Микроорганизм	Место/Образец		Обнаруженная концентрация (ГЭ/мл)	Обнаруженное кратное LoD
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Небраска	Клинический образец ^a	180	1 × LoD
		Клинический образец	540	3 × LoD
		Клинический образец	540	3 × LoD
	Перу	Клинический образец	540	3 × LoD
		Клинический образец	540	3 × LoD
		Клинический образец	540	3 × LoD
		Клинический образец	540	3 × LoD

^a Образец был использован для установления LoD для этого анализа.

Таблица 33. Результаты инклюзивности для *Entamoeba histolytica*

Микроорганизм	Обозначение штамма	Место/год изоляции	ID изолята	Обнаруженная концентрация (копий/мл)	Обнаруженное кратное LoD
<i>Entamoeba histolytica</i>	HM-1:IMSS	Мексика 1967 г.	ATCC 30459 ^a	~1,2 × 10 ⁵	1 × LoD
	EntaHB-301:NIH	Бирма 1960 г.	BEI NR-176	3,6 × 10 ⁵	3 × LoD
	Rahman	Англия 1972 г.	BEI NR-179	3,6 × 10 ⁵	3 × LoD
	HU-21:AMC	Арканзас 1970 г.	BEI NR-2589	3,6 × 10 ⁵	3 × LoD
	IP:1182:2	Гондурас 1982 г.	BEI NR-20088	3,6 × 10 ⁵	3 × LoD
	SAW 408 RR, Clone A	Мексика г.	BEI NR-20090	3,6 × 10 ⁵	3 × LoD

^a Изолят был использован для установления LoD для этого анализа (был определен LoD 2,0 × 10³ клеток/мл, эквивалентный ~1,2 × 10⁵ копий/мл).

Таблица 34. Результаты инклюзивности для *Giardia lamblia*

Микроорганизм	Место/год изоляции	ID изолята	Обнаруженная концентрация (клеток/мл)	Обнаруженное кратное LoD
<i>Giardia lamblia</i> (называемая <i>G. intestinalis</i> или <i>G. duodenalis</i>)	Новый Орлеан, шт. Луизиана, 1985 г.	ATCC 50137	150	3 × LoD
	Портланд, OR 1971 г.	ATCC 30888	150	3 × LoD
	Бетесда, MD 1979 г.	ATCC 30957 ^a	50	1 × LoD
	Неизвестно	Waterborne P101	150	3 × LoD
	Египет	ATCC PRA-243	150	3 × LoD
	США	ATCC PRA-247	150	3 × LoD

^a Изолят был использован для установления LoD для этого анализа.

Таблица 35. Результаты инклюзивности для аденовируса F 40/41

Микроорганизм	ID изолята	Обнаруженная концентрация (копий/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Аденовирус F 40	ATCC VR-931 ^a	~2,8 × 10 ⁵	1 × LoD
	Клинический образец E239	8,4 × 10 ⁵	3 × LoD
	NCPV 0101141v (Dugan)	8,4 × 10 ⁵	3 × LoD
	Zeptomatrix №0810084CF	8,4 × 10 ⁵	3 × LoD

Микроорганизм	ID изолята	Обнаруженная концентрация (копий/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Аденовирус F 41	ATCC VR-930 (Tak) ^a	$\sim 3,0 \times 10^4$	1 × LoD
	Zeptomatrix №0810085CF (Tak) ^b	$3,0 \times 10^5$	10 × LoD ^b
	UIRF F41	$9,0 \times 10^4$	3 × LoD
	Клинический образец 762	$9,0 \times 10^4$	3 × LoD
	Клинический образец 976	$9,0 \times 10^4$	3 × LoD
	Клинический образец Chn81	$9,0 \times 10^4$	3 × LoD

^a Изолят был использован для установления LoD для этого анализа. Для ATCC VR-9310 был определен LoD — 1 ЦПД₅₀/мл, эквивалентный $2,8 \times 10^5$ копий/мл, а для ATCC VR-930 был определен LoD — 100 ЦПД₅₀/мл, эквивалентный $3,0 \times 10^4$ копий/мл.

^b Такой же штамм, как и ATCC VR-930 (который был обнаружен при 1 × LoD), был получен из другого источника.

Таблица 36. Результаты инклюзивности для астровируса

Микроорганизм	Тип	Место/источник/идентификатор изолята	Обнаруженная концентрация (копий/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Астровирус человека	1	Клинический образец, Китай	$1,3 \times 10^8$	10 × LoD
		Клинический образец, Китай	$3,9 \times 10^7$	3 × LoD
	2	Клинический образец, США	$3,9 \times 10^7$	3 × LoD
	3	Университет Барселоны, Испания	$3,9 \times 10^7$	3 × LoD
	4	NCPV №1002072v	$3,9 \times 10^7$	3 × LoD
	5	Клинический образец, США	$3,9 \times 10^7$	3 × LoD
		Клинический образец, США	$3,9 \times 10^7$	3 × LoD
	6	Университет Барселоны, Испания	$3,9 \times 10^7$	3 × LoD
	7	Университет Барселоны, Испания	$3,9 \times 10^7$	3 × LoD
	8	NCPV №1003071v ^a	$\sim 1,3 \times 10^7$	1 × LoD

^a Изолят был использован для установления LoD для этого анализа (был определен LoD — 50 БОЕ/мл, эквивалентный $1,3 \times 10^7$ копий/мл).

Таблица 37. Результаты инклюзивности для норовируса GI/GII

Норовирус Геногруппа/генотип		ID изолята (клинические образцы)	Обнаруженная концентрация (копий/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Норовирус GI	3	Noro1_036 ^a	1,0 × 10 ⁴	1 × LoD
	2	Noro1_002	6,0 × 10 ³	0,6 × LoD
	3	Noro1_003	6,0 × 10 ³	0,6 × LoD
		Noro1_012	6,0 × 10 ³	0,6 × LoD
		Noro1_030	6,0 × 10 ³	0,6 × LoD
	4	Noro1_031	6,0 × 10 ³	0,6 × LoD
	6	Noro1_021	1,0 × 10 ⁵	10 × LoD
	7	Noro1_009	2,0 × 10 ⁵	20 × LoD ^a
		Noro1_029	6,0 × 10 ³	0,6 × LoD
		Noro1_034	6,0 × 10 ³	0,6 × LoD
	8	Noro G1.8 ^d	6,0 × 10 ⁴	6 × LoD
Норовирус GII	Неизвестно	Noro2_013 ^a	1,0 x 10 ^{4a}	1 × LoD
	2	NoroII.2 ^d	6,0 × 10 ³	0,6 × LoD
	3	China-5	6,0 × 10 ³	0,6 × LoD
		SGB_038	6,0 × 10 ³	0,6 × LoD
	4	GI-PILOT-SPDRL-077	2,0 × 10 ⁵	20 × LoD ^a
		Noro2_004	2,0 × 10 ⁵	20 × LoD ^a

Норовирус Геногруппа/генотип	ID изолята (клинические образцы)	Обнаруженная концентрация (копий/мл)	Обнаруженное кратное LoD
	Noro2_032	$2,0 \times 10^5$	$20 \times \text{LoD}^a$
	PCMC_025 (Сидней)	$6,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$
	PCMC_031 (Сидней)	$6,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$
	6	$6,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$
	7	$6,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$
	8	$6,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$
	12	$6,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$
	16	$6,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$
	20	$2,0 \times 10^5$	$20 \times \text{LoD}^a$
	Noroll.20 ^c	$2,0 \times 10^5$	$20 \times \text{LoD}^a$
	Noroll.20 ^d	$6,0 \times 10^3$	$0,6 \times \text{LoD}$

^a Изолят был использован для установления LoD для этого анализа.

^b Изолят, полученный как экстракт РНК из клинического образца. Генотип предоставлен исходной лабораторией.

^c Норовирусы генетически различны. Анализ *in silico* позволяет предположить, что будет обнаружено большинство штаммов всех генотипов, хотя некоторые варианты штаммов могут быть обнаружены с пониженной чувствительностью или не могут быть обнаружены из-за неэффективного усиления или исключения анализом плавления.

Таблица 38. Результаты инклюзивности для ротавируса А

Микроорганизм	Обозначение штамма (серотип)	ID изолята	Обнаруженная концентрация (копий/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Ротавирус А	ST3 (G4P6)	NCPV 0904053v ^a	$3,9 \times 10^3$	$1 \times \text{LoD}$
	RV4 (G1P8)	NCPV 0904052v	$1,2 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	69M (G8P5)	NCPV 0904055v	$1,2 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	P (G3P1A[8])	NCPV 0904056v	$1,2 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	Wa (G1P1A[8])	ATCC VR-2018	$1,2 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$
	DS-1 (G2P1B[4])	ATCC VR-2550	$1,2 \times 10^4$	$3 \times \text{LoD}$

^a Изолят был использован для установления LoD для этого анализа (был определен LoD — $1,0 \times 10^5$ БОЕ/мл, эквивалентный $3,9 \times 10^3$ копий/мл).

Примечание. Анализ ротавируса А будет также обнаруживать отсортированные вирусы, используемые в производстве вакцины.

Таблица 39. Результаты инклюзивности для саповируса

Микроорганизм	Геногруппа	ID изолята (клинические образцы)	Обнаруженная концентрация (копий/мл)	Обнаруженное кратное LoD
Саповирус	GI	AB_SaV_14 ^a	$1,1 \times 10^7$	$1 \times \text{LoD}$
	Неизвестно	China_56	$3,3 \times 10^7$	$3 \times \text{LoD}$
	Неизвестно	AB_SaV_03	$3,3 \times 10^7$	$3 \times \text{LoD}$
	Неизвестно	PCMC_54	$3,3 \times 10^7$	$3 \times \text{LoD}$
	Неизвестно	SPDRL-006	$3,3 \times 10^7$	$3 \times \text{LoD}$
	Неизвестно	SPDRL-099	$3,3 \times 10^7$	$3 \times \text{LoD}$
	Неизвестно	SGB-MP-11	$3,3 \times 10^7$	$3 \times \text{LoD}$
	GI	Sapo_03 ^d	$3,3 \times 10^7$	$3 \times \text{LoD}$
	GII	Sapo_06 ^d	$3,3 \times 10^7$	$3 \times \text{LoD}$
	GIV	Sapo_09 ^d	$3,3 \times 10^7$	$3 \times \text{LoD}$
	GV	Sapo_02 ^d	$3,3 \times 10^7$	$3 \times \text{LoD}$

^a Клинический образец был использован для установления LoD для этого анализа.

^d Изолят, полученный как экстракт РНК из клинического образца, данные о геногруппе предоставлены исходной лабораторией.

Аналитическая специфичность (перекрестная реактивность и специфичность)

Возможность перекрестной реактивности между тестами, содержащимися в панели BioFire GI Panel, была оценена тестированием при высоких концентрациях аналитов. Были протестированы панельные (которые были определены анализами панели GI) и непанельные (не определенные анализами панели GI) микроорганизмы/вирусы.

Внутритестовые микроорганизмы были протестированы с целью подтвердить, что они вступают в реакцию только с соответствующими анализами системы. Все внутритестовые микроорганизмы показали только ожидаемые положительные результаты. Ложноположительных результатов не было.

Более 175 внетестовых микроорганизмов были отобраны для тестирования специфичности на основе сочетания нескольких факторов, в том числе (1) родственных с отдельными видами, обнаруживаемыми GI Panel (близкие соседи), (2) клинического значения, (3) вероятности присутствия в образцах стула и (4) генетического сходства с праймерами анализа панели GI, что определяется анализами *in silico* в процессе дизайна тестов. Когда микроорганизм, представляющий интерес, не может быть получен для тестирования, специализированный анализ *in silico* всей последовательности(ей) генома, направленный на все праймеры GI Panel, берется для прогнозирования реактивности. Некоторые непанельные микроорганизмы были отобраны и протестированы для оценки специфичности конкретных анализов, в то время как многие другие были испытаны потому, что они являются синантропными или патогенными микроорганизмами с возможностью обнаружения в стуле при высоких концентрациях. Все микроорганизмы были протестированы при высокой концентрации (обычно $\geq 1,0 \times 10^8$ КОЕ/мл для бактерий и грибов, $\geq 1,0 \times 10^4$ клеток/мл для простейших/паразитов и $\geq 1,0 \times 10^5$ единиц/мл для вирусов).

в Таблице 40 приведены микроорганизмы, для которых была идентифицирована перекрестная реактивность (наблюдаемая при тестировании или прогнозируемая анализом *in silico*). За исключением обнаружения *Vibrio fluvialis* и *Vibrio mimicus* с помощью анализа *Vibrio*, перекрестная реактивность наблюдалась только тогда, когда перекрестно-реактивный микроорганизм известен или предполагается его присутствие в образце на высоком уровне.

Таблица 41 содержит полный список внетестовых бактерий, грибов, простейших/паразитов и вирусов, которые были протестированы и получили ожидаемый результат теста с помощью панели BioFire GI Panel (отрицательный результат для всех анализов, без перекрестной реактивности) или для которых анализ *in silico* не спрогнозировал перекрестной реактивности.

Таблица 40. Наблюдаемая или спрогнозированная перекрестная реактивность с непанельными микроорганизмами

Результат теста BioFire GI Panel	Перекрестно-реактивный микроорганизм(-ы)
<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Entamoeba dispar</i>
<i>Giardia lamblia</i>	<i>Bifidobacterium spp</i> ^a <i>Ruminococcus spp</i> ^a
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i> (ETEC) lt/st [анализ ETEC 2]	<i>Citrobacter koseri</i> <i>Citrobacter sedlakii</i> <i>Hafnia alvei</i> ^a <i>Cedeceae davisiae</i> ^a
Норовирус GI/GII [анализ Noro 1]	<i>Prevotella spp.</i> (последовательности из не поддающихся культивированию / не описанных видов) ⁶
<i>Salmonella</i>	<i>E. coli</i> с вариантом белка секреции типа III ^a
<i>Vibrio</i> (<i>V. parahaemolyticus</i> / <i>V. vulnificus</i> / <i>V. cholerae</i>)	<i>Vibrio alginolyticus</i> <i>Vibrio fluvialis</i> ⁷ <i>Vibrio mimicus</i> ⁷ <i>Grimontia</i> (бывший <i>Vibrio</i>) <i>hollisae</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Yersinia frederiksenii</i> ^{a,8} <i>Yersinia kristensenii</i> ^a

^a Перекрестная реактивность не наблюдалась при тестировании при высокой концентрации ($1,5 \times 10^9$ клеток/мл). Тем не менее, перекрестная реактивность была спрогнозирована или подтверждена в клинических образцах и/или возможность перекрестной реактивности была спрогнозирована анализом *in silico*.

⁶ Идентифицированы путем изучения подозреваемой неспецифической реактивности анализа Noro 1 в клинических образцах. Перекрестно реагирующие последовательности не согласуются с другими данными по последовательности *Prevotella*, что предполагает неспецифическое взаимодействие с атипическими видами и/или последовательностями *Prevotella*.

⁸ Перекрестная реактивность, которая привела бы к ложным положительным результатам на *Salmonella*, не наблюдалась в аналитических или клинических испытаниях. Тем не менее, наблюдались продукты неспецифической амплификации со значениями Tm, близкими к диапазону Tm определенного анализа, и существует возможность получения ложных положительных результатов испытаний на *Salmonella*.

⁷ Обнаружено при концентрации, близкой к LoD анализа *Vibrio*.

^a *Y. kristensenii* и *Y. frederiksenii* трудно отличить от *Y. enterocolitica* стандартными лабораторными методами.

Таблица 41. Анализы панели BioFire GI Panel без перекрестной реактивности (наблюдаемой или спрогнозированной анализом *in silico*)

БАКТЕРИИ				
Протестировано				
<i>Abiotrophia defectiva</i>	<i>Campylobacter mucosalis</i>	Диффузно прилипающие <i>E. coli</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Ruminococcus bromii</i> ^a
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Escherichia blattae</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Ruminococcus flavefaciens</i> ^a
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Campylobacter showae</i>	<i>Escherichia fergusonii</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Ruminococcus obeum</i> ^a
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Campylobacter sputorum</i>	<i>Escherichia hermannii</i>	<i>Leminorella grimontii</i>	<i>Selenomonas ruminantium</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Campylobacter ureolyticus</i>	<i>Escherichia vulneris</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Anaerococcus tetradius</i>	<i>Cedecea davisae</i> ⁶	<i>Edwardsiella tarda</i>	<i>Megamonas hypermegale</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Arcobacter butzleri</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Eggerthella lenta</i>	<i>Megasphaera elsdenii</i>	<i>Shewanella algae</i>
<i>Arcobacter cryaerophilus</i>	<i>Citrobacter amalonaticus</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Methanobrevibacter smithii</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Clostridium acetobutylicum</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<i>Clostridium botulinum</i>	<i>Eubacterium cylindroides</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Bacteroides vulgatus</i>	<i>Clostridium difficile</i> , не токсигенный ^a	<i>Eubacterium rectale</i>	<i>Photobacterium damsela</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ^a	<i>Clostridium histolyticum</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Bifidobacterium bifidum</i> ^a	<i>Clostridium methylpentosum</i>	<i>Fusobacterium varium</i>	<i>Prevotella bivia</i> ^a	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Bifidobacterium longum</i> ^a	<i>Clostridium novyi</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Prevotella copri</i> ^a	<i>Trabulsiella guamensis</i>
<i>Campylobacter concisus</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Prevotella intermedia</i> ^a	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Campylobacter curvus</i>	<i>Clostridium ramosum</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Prevotella histicola</i> ^a	<i>Yersinia bercovieri</i>
<i>Campylobacter fetus</i>	<i>Clostridium septicum</i>	<i>Hafnia alvei</i> ⁶	<i>Prevotella melaninogenica</i> ^a	<i>Yersinia frederiksenii</i> ^a
<i>Campylobacter gracilis</i>	<i>Clostridium sordellii</i>	<i>Helicobacter fennelliae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Yersinia intermedia</i>
<i>Campylobacter helveticus</i>	<i>Clostridium tetani</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Proteus penneri</i>	<i>Yersinia mollaretii</i>
<i>Campylobacter hominis</i>	<i>Collinsella aerofaciens</i>	<i>Klebsiella (Enterobacter) aerogenes</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
<i>Campylobacter hyointestinalis</i>	<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia alcalifaciens</i>	<i>Yersinia rohdei</i>
<i>Campylobacter lari</i>	<i>Desulfovibrio piger</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
ПРОСТЕЙШИЕ/ПАРАЗИТЫ				
Протестировано		Только анализ <i>In silico</i>		ГРИБЫ
Протестировано		Только анализ <i>In silico</i>		Протестировано
<i>Babesia microti</i>	<i>Entamoeba moshkovskii</i>	<i>Ancylostoma duodenale</i>	<i>Entamoeba hartmanni</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Blastocystis hominis</i>	<i>Giardia muris</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Entamoeba polecki</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Conidiobolus lachnoides</i>	<i>Pentatrichomonas hominis</i>	<i>Balantidium coli</i>	<i>Enterobius vermicularis</i>	<i>Candida catenulata</i>
<i>Conidiobolus lobatus</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>Chilomastix mesnili</i>	<i>Enteromonas hominis</i>	<i>Penicillium mameffeii</i>
<i>Encephalitozoon hellem</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Dientamoeba fragilis</i>	<i>Isospora belli</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>Encephalitozoon intestinalis</i>	<i>Trichomonas tenax</i>	<i>Endolimax nana</i>	<i>Necator americanus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Entamoeba gingivalis</i>		<i>Entamoeba coli</i>		

ВИРУСЫ				
Протестировано				Только анализ <i>In silico</i>
Adenovirus A:31 (аденовирус A:31)	Adenovirus E:4a (аденовирус E:4a)	Коронавирус 229E	Энтеровирус 68	Аденовирус G52
Adenovirus B:34 (аденовирус B:34)	Astrovirus variant VA1 (астровирус, вариант VA1)	Вирус Коксаки B3	Hepatitis A (гепатит A)	Norovirus GIV (норовирус GIV)
Adenovirus C:2 (аденовирус C:2)	Astrovirus variant MLB (астровирус, вариант MLB)	Цитомегаловирус (CMV)	Herpes Simplex Type 2 (простой герпес, тип 2)	Rotavirus B (ротавирус B)
Adenovirus D:37 (аденовирус D:37)	Bocavirus Type 1 (бокавирус, тип 1)	Эховирус 6	Rhinovirus 1A (риновирус 1A)	Rotavirus C (ротавирус C)

^a Хотя это и не наблюдалось в этом исследовании, перекрестная реактивность анализа *Giardia lamblia* с одним или более видами *Bifidobacterium* и *Ruminococcus* наблюдалась в клинической оценке. Виды *Bifidobacterium* и *Ruminococcus* указаны как возможные перекрестно реагирующие микроорганизмы в таблице в Таблице 40.

^b Хотя это и не наблюдалось в этом исследовании, возможная перекрестная реактивность анализа ETEC 2 с *Hafnia alvei* и *Cedeceae davisiae* наблюдалась в клинической оценке или прогнозировалась анализом *in silico*. *Hafnia alvei* и *Cedeceae davisiae* также указаны как возможные перекрестно реагирующие микроорганизмы в Таблице 40.

^c Два изолята этого вида были протестированы на аналитическую специфичность.

^d В этом тестировании не наблюдалось перекрестной реактивности с высокими концентрациями различных видов *Prevotella* (комменсалами и патогенными микроорганизмами), но путем исследования расходящихся результатов в клинических образцах был обнаружен потенциал для слабой перекрестной реактивности между анализом Noro 1 и атипичными последовательностями, отмеченными как не поддающийся культивированию вид *Prevotella*.

^e Хотя это и не наблюдалось в этом исследовании, анализ *in silico* определяет, что перекрестная реактивность между *Yersinia frederiksenii* и анализом на *Yersinia enterocolitica* возможна при высоких концентрациях. *Y. frederiksenii* также указан как возможный перекрестно реагирующий микроорганизм в Таблице 40.

Перекрестное загрязнение и перенос

Возможность переноса между образцами оценивали путем поочередного тестирования образцов, содержащих высокую концентрацию или микроорганизм (10^7 — 10^9 организмов/мл) с образцами, не содержащими микроорганизм. Не наблюдалось никаких ложноположительных результатов при тестировании пяти наборов высокоположительного образца с последующим отрицательным образцом, демонстрируя то, что конструкция системы и рекомендуемое обращение с образцом, а также способы тестирования эффективны в предотвращении ложных положительных результатов из-за переноса или перекрестного загрязнения между образцами.

Воспроизводимость

Многоцентровое исследование воспроизводимости было проведено с целью определить воспроизводимость между центрами и общая воспроизводимость панели BioFire GI Panel. Тестирование воспроизводимости происходит на трех испытательных участках с использованием панели суррогатных образцов стула, причем каждый показал подъем с различными комбинациями четырех различных аналитов GI Panel. Оценка каждого аналита проводилась в трех различных концентрациях (отрицательная, низкая положительная и умеренная положительная).

Исследование охватывало ряд возможных изменений, представленных 13 различными операторами, 4 различными партиями кассет, а также 16 различными модулями BioFire. Образцы хранили в холодильнике (4°C) или замороженными ($\leq -70^\circ\text{C}$) перед тестированием. Замороженные образцы были протестированы в пять различных дней на трех испытательных участках в 90 точках данных на образец, а охлажденные образцы были протестированы в четыре различных дня на трех испытательных участках в 108 точках данных на образец. Краткое изложение результатов (процент (%) совпадения с ожидаемым результатом) для каждого аналита (на участке и в целом) представлено в Таблице 42. Панель BioFire GI Panel обеспечивает высокую точность и воспроизводимость результатов тестов для всех аналитов (15 891 из 15912 = 99,87% общего совпадения с 95% доверительным интервалом 99,81–99,92%).

Таблица 42. Воспроизводимость результатов теста BioFire GI Panel в системе BioFire FilmArray

Протестированные микроорганизмы	Тестируемая концентрация	Ожидаемый результат	% совпадения с ожидаемым результатом ^a			
			Центр А	Центр В	Центр С	Все участки (95% доверительный интервал)
<i>Campylobacter jejuni</i> ATCC BAA-1234	Умеренно положительный 3 × LoD 1,2 × 10 ⁵ клеток/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Слабоположительный 1 × LoD 4 × 10 ⁴ клеток/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Нет	Not Detected (Не обнаружен)	192/192 100 %	192/192 100 %	192/192 100 %	576/576 100 % (99,4–100 %)
<i>Clostridium difficile</i> ⁶ ATCC 9689	Умеренно положительный 3 × LoD 1,2 × 10 ⁶ клеток/мл	Detected (Обнаружен)	36/36 100 %	36/36 100 %	36/36 100 %	108/108 100 % (96,6–100 %)
	Слабоположительный 1 × LoD 4 × 10 ⁵ клеток/мл	Detected (Обнаружен)	36/36 100 %	36/36 100 %	36/36 100 %	108/108 100 % (96,6–100 %)
	Нет	Not Detected (Не обнаружен)	120/120 100 %	120/120 100 %	120/120 100 %	360/360 100 % (96,6–100 %)

Протестированные микроорганизмы	Тестируемая концентрация	Ожидаемый результат	% совпадения с ожидаемым результатом ^a			
			Центр А	Центр В	Центр С	Все участки (95% доверительный интервал)
<i>Escherichia coli</i> (EPEC) E2348/69 (Центр STEC)	Умеренно положительный 3 × LoD 3 × 10 ³ КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Слабоположительный 1 × LoD 1 × 10 ³ КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Нет	Not Detected (Не обнаружен)	192/192 ^a 100 %	192/192 ^a 100 %	192/192 ^a 100 %	576/576 100% (99,4–100%)
<i>Salmonella enterica</i> ⁶ SarC1 (SGSC)	Умеренно положительный 3 × LoD 1,5 × 10 ⁴ КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96,6–100%)
	Слабоположительный 1 × LoD 5 × 10 ³ КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96,6–100%)
	Нет	Not Detected (Не обнаружен)	120/120 100 %	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (96,6–100%)
<i>Escherichia coli</i> (STEC) O157 ATCC 43895	Умеренно положительный 3 × LoD 3 × 10 ⁴ КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Слабоположительный 1 × LoD 1 × 10 ⁴ КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Нет	N/A (Неприменимо)	192/192 100%	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99,4–100%)
<i>Shigella sonnei</i> ATCC 29930	Умеренно положительный 3 × LoD 3 × 10 ² КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Слабоположительный 1 × LoD 1 × 10 ² КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Нет	Not Detected (Не обнаружен)	192/192 100 %	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99,4–100%)
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> ⁶ ATCC 17802	Умеренно положительный 3 × LoD 2,4 × 10 ⁵ клеток/мл	Detected (Обнаружен)	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96,6–100%)
	Слабоположительный 1 × LoD 8 × 10 ⁴ клеток/мл	Detected (Обнаружен)	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96,6–100%)
	Нет	Not Detected (Не обнаружен)	120/120 100 %	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (96,6–100%)
<i>Cryptosporidium parvum</i> Waterborne, Inc. P102C	Умеренно положительный 3 × LoD 1,5 × 10 ⁴ ооцист/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Слабоположительный 1 × LoD 5 × 10 ³ ооцист/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Нет	Not Detected (Не обнаружен)	192/192 100 %	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99,4–100%)

Протестированные микроорганизмы	Тестируемая концентрация	Ожидаемый результат	% совпадения с ожидаемым результатом ^a			
			Центр А	Центр В	Центр С	Все участки (95% доверительный интервал)
<i>Giardia intestinalis</i> ^b (syn. <i>Giardia lamblia</i>) ATCC 30957	Умеренно положительный 3 × LoD 150 клеток/мл	Detected (Обнаружен)	36/36 100%	36/36 100%	36/36 100%	108/108 100% (96,6–100%)
	Слабоположительный 1 × LoD 50 клеток/мл	Detected (Обнаружен)	30/36 83,3%	30/36 83,3%	31/36 86,1%	91/108 84,3% (77,0–91,0%)
	Нет	Not Detected (Не обнаружен)	120/120 100 %	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (96,6–100%)
Аденовирус F41 ATTC VR-930	Умеренно положительный 3 × LoD 300 ЦПД ₅₀ /мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Слабоположительный 1 × LoD 100 TCID ₅₀ /мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Нет	Not Detected (Не обнаружен)	192/192 100 %	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99,4–100%)
Астровирус (тип 8) NCPV 1003071v	Умеренно положительный 3 × LoD 150 БОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Слабоположительный 1 × LoD 50 БОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	30/30 100 %	30/30 100 %	30/30 100 %	90/90 100 % (96,0–100 %)
	Нет	Not Detected (Не обнаружен)	192/192 100 %	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99,4–100%)
Норовирус GI Клинический образец	Умеренно положительный 3 × LoD 3 × 10 ⁴ копий/мл	Detected (Обнаружен)	29/30 96,7%	30/30 100%	30/30 100 %	89/90 98,9% (96,0–100%)
	Слабоположительный 1 × LoD 1 × 10 ⁴ копий/мл	Detected (Обнаружен)	28/30 93,3%	29/30 96,7%	30/30 100%	87/90 96,7% (96,0–100%)
	Нет	Not Detected (Не обнаружен)	192/192 100 %	192/192 100%	192/192 100%	576/576 100% (99,4–100%)

^a Ожидаемые результаты Not Detected (не обнаружен) были представлены во всех образцах, в который не был добавлен соответствующий аналит (100% совпадение с ожидаемыми результатами).

^b Воспроизводимое, но неоптимальное обнаружение (< 95%) наблюдалось при одной или обеих концентрациях в замороженных суррогатных образцах. Представленные данные были получены из образцов, хранившихся при ~4 °C до 4 дней до начала тестирования.

^c Включает результаты «N/A (НП)» для 60 образцов (180 для всех участков) с добавкой STEC O157. Когда обнаруживается STEC, результат теста «N/A (НП)» выдается для EPEC независимо от статуса анализа EPEC.

Также были проведены похожие исследования воспроизводимости с целью определить воспроизводимость между центрами / системами и общую воспроизводимость панели GI на системах BioFire 2.0 и BioFire Torch. Для исследования BioFire 2.0 тестирование проводилось на трех испытательных участках с использованием суррогатных образцов стула, в каждый из которых добавляли различные комбинации пяти различных аналитов панели GI, представляющих типы микроорганизмов, обнаруживаемых панелью (бактерии (включая вызывающую диарею *E. coli*), паразиты, ДНК-содержащие вирусы и РНК-содержащие вирусы). Оценка каждого аналита проводилась в трех различных концентрациях (отрицательная, низкая положительная и умеренная положительная). Отрицательные результаты в каждом анализе были получены для образцов, которые не содержали соответствующий микроорганизм (исследуемый микроорганизм не присутствовал в образце).

Данные включают в себя 108 реплик на аналит, а диапазон возможных изменений был обеспечен введением 9 различных операторов, 3 различными партиями кассет с реагентами, а также 9 различными модулями BioFire 2.0, настроенных на 3 различных системах с множеством приборов. Подобно воспроизводимости BioFire GI Panel на FilmArray (Таблица 42 выше), процент (%) совпадения с ожидаемым результатом Detected (Обнаружен), Not Detected (Не обнаружен) или N/A (Н/П) был 99,1% или лучше (Таблица 43).

Воспроизводимость результатов панели BioFire GI Panel на системе BioFire Torch показала совпадение с ожидаемыми результатами Detected (Обнаружен) для совокупного общего числа $\geq 99,0\%$ повторов для различных репрезентативных аналитов при $1 \times \text{LoD}$ и совпадение с ожидаемыми результатами Not Detected (Не обнаружен) или N/A (Н/П) составило $\geq 99,0\%$ (не показано).

Примечание. Микроорганизм *Giardia lamblia* тестировался в исследованиях воспроизводимости BioFire FilmArray и BioFire Torch и не был обнаружен в $\geq 95\%$ повторов при испытываемой концентрации $1 \times \text{LoD}$ ни в одном исследовании (84,3% с использованием BioFire FilmArray и 91,7% с использованием BioFire Torch). Впоследствии было определено, что целостность стоковой культуры, используемой для приготовления искусственных образцов, была нарушена (требуется хранения в жидком азоте). Повторное испытание 20 повторов образца, приготовленного из новой стоковой культуры, привело к ожидаемому обнаружению $\geq 95\%$ при концентрации $1 \times \text{LoD}$ при тестировании на системах BioFire FilmArray, BioFire 2.0 и BioFire Torch.

Таблица 43. Воспроизводимость результатов теста BioFire GI Panel в системе BioFire 2.0

Протестированные микроорганизмы	Концентрация Протестировано	Ожидаемый Результат	% совпадения с ожидаемым результатом			
			Центр/система			Всего (95% доверительный интервал)
			A	B	C	
<i>Clostridium difficile</i> (токсинотип 0 A+B+) ATCC 9689	Умеренно положительный 3× LoD 1,2 × 10 ⁶ КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
	Слабоположительный 1× LoD 4,0 × 10 ⁵ КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	35/36 97,2%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	107/108 99,1 % (95,0–100 %)
	Отрицательный	Not Detected (Не обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
Производящие шига-токсин <i>Escherichia coli</i> O157 (STEC O157) ATCC 43895	Умеренно положительный 3× LoD 3,0 × 10 ⁴ КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
	Слабоположительный 1× LoD 1,0 × 10 ⁴ КОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
	Отрицательный	Not Detected (не обнаружен) (STEC) и N/A (НП) (O157)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
<i>Cryptosporidium parvum</i> Waterborne P102C	Умеренно положительный 3× LoD 1,5 × 10 ⁴ ооцист/мл	Detected (Обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
	Слабоположительный 1× LoD 5,0 × 10 ³ ооцист/мл	Detected (Обнаружен)	35/36 97,2%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	107/108 99,1 % (95,0–100 %)
	Отрицательный	Not Detected (Не обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
Аденовирус F41 ATCC VR-930	Умеренно положительный 3× LoD 300 ТЦД ₅₀ /мл	Detected (Обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
	Слабоположительный 1× LoD 100 TCID ₅₀ /мл	Detected (Обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
	Отрицательный	Not Detected (Не обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
Астровирус NCPV 10037071v	Умеренно положительный 3× LoD 150 БОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
	Слабоположительный 1× LoD 50 БОЕ/мл	Detected (Обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)
	Отрицательный	Not Detected (Не обнаружен)	36 из 36 100%	36 из 36 100%	36 из 36 100%	108 из 108 100% (96,6–100%)

Интерференция

Вещества, которые могут присутствовать в образцах стула (законсервированы в среде Cary Blair) или попавшие в процессе обработки образца, были оценены на предмет их способности менять результаты анализа. Потенциально мешающее вещество добавляли к суррогатным образцам стула, содержащим репрезентативные микроорганизмы GI Panel. Каждый суррогатный образец содержал смесь из четырех различных микроорганизмов, каждый из них примерно в три раза (3×) превышал предел обнаружения (LoD). Образцы без добавок (без тестового вещества) служили в качестве положительного контроля (без помех) для сравнения. Образцы с добавками (содержащие исследуемое вещество) были рассмотрены на эффективность контроля и точность результатов тестов для каждого образца. Воспроизводимые сбои контроля или неожиданные результаты тестов (ложно положительный или ложно отрицательный) были признаком интерференции.

Из испытанных эндогенных и экзогенных веществ (Таблица 44) только бычий муцин дал неожиданные результаты (EPEC обнаруживался в образцах, в которые не добавлялся EPEC). Исследование обнаружило бактериальную нуклеиновую кислоту в бычьем муцине, используемом в качестве испытуемого вещества, и было установлено, что неожиданные результаты были получены из-за загрязнения EPEC в промышленно подготовленном муцине.

Таблица 44. Испытанные эндогенные и экзогенные вещества — нет интерференции

Эндогенные вещества	Экзогенные вещества	
Цельная кровь человека	Бацитрацин	Глицерин
Триглицериды	Доксициклин	Гидрокортизон
Холестерин	Нистатин	Лоперамида гидрохлорид
Жирные кислоты (пальмитиновая кислота)	Метронидазол	Магния гидроксид
Жирные кислоты (стеариновая кислота)	Напроксен натрия	Минеральное масло
Бычий муцин ^a	Бисакодил	Фенилэфрина гидрохлорид
Желчь человека	Висмута субсалицилат	Фосфат натрия
Моча человека	Кальция карбонат	Ноноксинол-9
Стул человека (переполнение емкости с Cary Blair)	Докузат натрия	Хлорная известь
		Этанол

^a Неожиданные результаты EPEC были получены вследствие загрязнения муцина нуклеиновой кислотой EPEC.

Результаты без ингибирования или неожиданные результаты испытаний были получены в присутствии высоких концентраций потенциально конкурирующих микроорганизмов (панельных и не панельных микроорганизмов; Таблица 45).

Таблица 45. Протестированные потенциально конкурирующие микроорганизмы — нет интерференции

Панельные микроорганизмы	Не панельные микроорганизмы	
Аденовирус F41	<i>Aeromonas hydrophila</i>	Не патогенные <i>E. coli</i>
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i> (ETEC)	<i>Bacteroides vulgatus</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
	Человеческий ротавирус 87	

Штаммы реассортанта ротавируса А, использованные в производстве вакцин ротавируса А, были протестированы (Таблица 46) и был получен результат Detected (обнаружен). Вакцина ротавируса А может быть добавлена в стул после перорального введения, и ротавирус А будет обнаружен с помощью панели BioFire GI Panel, если вакцина присутствует в исследуемом образце.

Таблица 46. Протестированные штаммы вакцины ротавируса А — ротавирус А обнаружен

Компоненты вакцины ротавируса A RotaTeq
Реассортант ротавируса WC3:2-5, R574(9) [ATCC VR-2195]
Реассортант ротавируса W179-4,9 [ATCC VR-2415]

Суррогатные образцы стула, подготовленные в различных транспортных средах, в том числе Cary Blair (см. Таблица 47), были оценены на возможность различных сред влиять на точность результатов тестирования на BioFire GI Panel. Интерференция не наблюдалась для образцов, собранных в Protocol Cary Blair или транспортных средах других марок (Para-Pak Enteric Plus и Para-Pak C&S). Эффективность в этих средах не была установлена. Тем не менее, точное обнаружение аналитов было нарушено (ложные отрицательные результаты) для образцов, подготовленных в среде, содержащей фиксаторы, особенно тех, которые содержат формалин.

Таблица 47. Протестированная транспортная среда

Кишечная транспортная среда — интерференция не наблюдалась		
PROTOCOL™ Cary Blair	Para-Pak Enteric Plus^a	Para-Pak C&S^a
Содержащая фиксатор транспортная среда — наблюдалась интерференция^b		
Измененный фиксатор (Cu) PVA	Para-Pak, 10 % формалиновый фиксатор^b	Para-Pak, фиксатор SAF^a
Para-Pak, фиксатор ECOFIX	Para-Pak, фиксатор LV-PVA	Para-Pak, фиксатор Zn-PVA

^a Эффективность в этих средах не была установлена.

^b Нарушенное обнаружение аналитов (ложноотрицательные результаты) в средах, содержащих формалин.

1. Herikstad, H. *et al.* A population-based estimate of the burden of diarrhoeal illness in the United States: FoodNet, 1996–7. *Epidemiology and Infection* **129**, 9–17 (2002).
2. Mead, P. S. *et al.* Food-related illness and death in the United States. *Emerging infectious diseases* **5**, 607 (1999).
3. Kimata, K. *et al.* Rapid categorization of pathogenic *Escherichia coli* by multiplex PCR. *Microbiol. Immunol.* **49**, 485–492 (2005).
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **61**, 157–162 (2012).
5. Dubberke, E. R., Reske, K. A., Olsen, M. A., McDonald, L. C. & Fraser, V. J. Short- and long-term attributable costs of *Clostridium difficile*-associated disease in nonsurgical inpatients. *Clin. Infect. Dis.* **46**, 497–504 (2008).
6. Liu, L. *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* **379**, 2151–2161 (2012).
7. Marcus, R. New information about pediatric foodborne infections: The view from FoodNet. *Current opinion in pediatrics* **20**, 79 (2008).
8. Vidal, M. *et al.* Single multiplex PCR assay to identify simultaneously the six categories of diarrheagenic *Escherichia coli* associated with enteric infections. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 5362–5365 (2005).
9. Moore, J. E. *et al.* *Campylobacter*. *Veterinary Research* **36**, 351–382 (2005).
10. Versalovic, J. & American Society for Microbiology. *Manual of clinical microbiology*. (ASM Press, 2011).
11. Nachamkin, I., Szymanski, C. M. & Blaser, M. J. *Campylobacter*. (ASM Press, 2008).
12. Scallan, E. Foodborne Illness Acquired in the United States—Major Pathogens. *Emerging Infectious Diseases* **17**, (2011).
13. Eurosurveillance editorial team. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2011. *Euro Surveill.* **11**, (2013).
14. Kyne, L., Hamel, M. B., Polavaram, R. & Kelly, C. P. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clinical Infectious Diseases* **34**, 346 (2002).
15. Bauer, M. P. *et al.* *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* **377**, 63–73 (2011).
16. Khanna, S. *et al.* The Epidemiology of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: A Population-Based Study. *The American Journal of Gastroenterology* **107**, 89–95 (2011).
17. Sunenshine, R. H. & McDonald, L. C. *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleveland Clinic journal of medicine* **73**, 187 (2006).
18. Schutze, G. E., Willoughby, R. E., Committee on Infectious Diseases & American Academy of Pediatrics. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics* **131**, 196–200 (2013).
19. Cohen, S. H. *et al.* Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology* **31**, 431–455 (2010).
20. Wong, T. Y. *et al.* *Plesiomonas shigelloides* infection in Hong Kong: retrospective study of 167 laboratory-confirmed cases. *Hong Kong Med J* **6**, 375–380 (2000).
21. Center for Food Safety and Applied Nutrition (U.S.). *The bad bug book: foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook*. (International Medical Pub., 2004).
22. Crum-Cianflone, N. F. Salmonellosis and the gastrointestinal tract: more than just peanut butter. *Curr Gastroenterol Rep* **10**, 424–431 (2008).
23. Adams, D. A. *et al.* Summary of Notifiable Diseases - United States, 2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **60**, 1–117 (2013).
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVIS Annual Summary, 2009. *US Department of Health and Human Services* (2011).
25. European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Veterinary measures relating to public health on *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus*. (2001).
26. Schmitz AM, T., RV. in *Bacterial Infections of Humans* 939 (Springer, 2009).
27. Croxen, M. A. *et al.* Recent Advances in Understanding Enteric Pathogenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews* **26**, 822–880 (2013).
28. Kaur, P., Chakraborti, A. & Asea, A. Enteroaggregative *Escherichia coli*: An Emerging Enteric Food Borne Pathogen. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* **2010**, 1–10 (2010).
29. DuPont, H. L. Bacterial diarrhea. *New England Journal of Medicine* **361**, 1560–1569 (2009).
30. Nataro, J. P. *et al.* Diarrheagenic *Escherichia coli* infection in Baltimore, Maryland, and New Haven, Connecticut. *Clinical infectious diseases* **43**, 402 (2006).
31. Roche, J. K., Cabel, A., Sevilleja, J., Nataro, J. & Guerrant, R. L. Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC) Impairs Growth while Malnutrition Worsens EAEC Infection: A Novel Murine Model of the Infection Malnutrition Cycle. *The Journal of Infectious Diseases* **202**, 506–514 (2010).
32. Zamboni, A., Fabbriotti, S. H., Fagundes-Neto, U. & Scaletsky, I. C. A. Enteroaggregative *Escherichia coli* virulence factors are found to be associated with infantile diarrhea in Brazil. *Journal of clinical microbiology* **42**, 1058–1063 (2004).
33. Huang, D. B. A review of an emerging enteric pathogen: enteroaggregative *Escherichia coli*. *Journal of Medical Microbiology* **55**, 1303–1311 (2006).
34. Lanata, C. F., Mendoza, W. & Black, R. E. Improving diarrhoea estimates. Geneva, Switzerland: World Health Organization (2002). at <http://www.who.int/entity/maternal_child_adolescent/documents/pdfs/improving_diarrhoea_estimates.pdf>
35. Dalton, C., Mintz, E., Wells, J., Bopp, C. & Tauxe, R. Outbreaks of enterotoxigenic *Escherichia coli* infection in American adults: a clinical and epidemiologic profile. *Epidemiology and infection* **9**, 9–16 (1999).
36. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Bacteriological Analytical Manual (BAM). at <<http://www.fda.gov/Food/ScienceResearch/LaboratoryMethods/BacteriologicalAnalyticalManualBAM/default.htm>>
37. Rangel, J. M., Sparling, P. H., Crowe, C., Griffin, P. M. & Swardlow, D. L. Epidemiology of <i>Escherichia coli</i> O157: H7 Outbreaks, United States, 1982–2002. (2005).
38. Sethabutr, O. *et al.* Detection of PCR products of the ipaH gene from *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* by enzyme linked immunosorbent assay. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **37**, 11–16 (2000).
39. Thiem, V. D. *et al.* Detection of *Shigella* by a PCR Assay Targeting the ipaH Gene Suggests Increased Prevalence of Shigellosis in Nha Trang, Vietnam. *Journal of Clinical Microbiology* **42**, 2031–2035 (2004).
40. Pawlowski, S. W., Warren, C. A. & Guerrant, R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology* **136**, 1874–1886 (2009).
41. Legua, P. & Seas, C. *Cystoisospora* and *cyclospora*. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **26**, 479–483 (2013).
42. Buss, S. N., Alter, R., Iwen, P. C. & Fey, P. D. Implications of Culture-Independent Panel-Based Detection of *Cyclospora cayetanensis*. *Journal of Clinical Microbiology* **51**, 3909–3909 (2013).
43. Fotedar, R. *et al.* Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *Clin. Microbiol. Rev.* **20**, 511–532, table of contents (2007).

44. Amoebiasis. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **72**, 97–99 (1997).
45. DuPont, H. L. Giardia: both a harmless commensal and a devastating pathogen. *J. Clin. Invest.* **123**, 2352–2354 (2013).
46. Utagawa, E. T. *et al.* Astrovirus as a cause of gastroenteritis in Japan. *J. Clin. Microbiol.* **32**, 1841–1845 (1994).
47. Koci, M. D. Immunity and resistance to astrovirus infection. *Viral Immunol.* **18**, 11–16 (2005).
48. Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR Recomm Rep* **60**, 1–18 (2011).
49. Kaplan, J. E. *et al.* Epidemiology of Norwalk gastroenteritis and the role of Norwalk virus in outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis. *Ann. Intern. Med.* **96**, 756–761 (1982).
50. Ahmed, S. M., Lopman, B. A. & Levy, K. A systematic review and meta-analysis of the global seasonality of norovirus. *PLoS ONE* **8**, e75922 (2013).
51. Johnson, P. C., Mathewson, J. J., DuPont, H. L. & Greenberg, H. B. Multiple-challenge study of host susceptibility to Norwalk gastroenteritis in US adults. *J. Infect. Dis.* **161**, 18–21 (1990).
52. Cortese, M. M. & Parashar, U. D. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* **58**, 1–25 (2009).
53. Parashar, U. D., Bresee, J. S., Gentsch, J. R. & Glass, R. I. Rotavirus. *Emerging infectious diseases* **4**, 561 (1998).
54. Pediatric ROTavirus European Committee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol. Infect.* **134**, 908–916 (2006).
55. Schlenker, C. & Surawicz, C. M. Emerging infections of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **23**, 89–99 (2009).
56. Fischer, T. K. *et al.* Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993–2003. *J. Infect. Dis.* **195**, 1117–1125 (2007).
57. Rha, B. *et al.* Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in the United States - 2006–2012. *Expert Rev Vaccines* (2014). doi:10.1586/14760584.2014.877846
58. Lee, L. E. *et al.* Sapovirus outbreaks in long-term care facilities, Oregon and Minnesota, USA, 2002–2009. *Emerging Infect. Dis.* **18**, 873–876 (2012).
59. Svraka, S. *et al.* Epidemiology and genotype analysis of emerging sapovirus-associated infections across Europe. *J. Clin. Microbiol.* **48**, 2191–2198 (2010).
60. Rockx, B. *et al.* Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* **35**, 246–253 (2002).
61. Johansson, P. J. H. *et al.* A nosocomial sapovirus-associated outbreak of gastroenteritis in adults. *Scand. J. Infect. Dis.* **37**, 200–204 (2005).
62. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL).
63. Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; CLSI Approved Guideline M29.
64. *Summary of Notifiable Diseases*. available at <<http://www.cdc.gov>>
65. *CIFOR Analysis of State Legal Authorities*. available at <<http://www.cifor.us/>>
66. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; CLSI Approved Guideline. (2006).
67. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; CLSI Approved Guideline. (2008).

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 представительством компании bioMérieux или авторизованным дистрибьютором.

ИСТОРИЯ РЕДАКЦИЙ

Версия	Дата редакции	Описание редакции(-ий)
01–04	N/A (Неприменимо)	Предыдущие редакции
05	Май 2021 г.	Добавлены: • Таблица «История редакций» • Заявление регламента REACH для заказчиков из ЕС • Уведомление о сообщении о нежелательных явлениях для заказчиков из ЕС в ЕС • Заявление о предусмотренном назначении, предполагаемых пользователях и среде использования • Были добавлены следующие ограничения. ○ Эффективность этого продукта не установлена для скрининга стула для пересадки кала. ○ Ложноположительные и ложноотрицательные результаты могут быть иметь разнообразные источники и причины. Важно использовать эти результаты в сочетании с другой клинической, эпидемиологической или лабораторной информацией. ○ Транспортная среда Cary Blair может содержать нежизнеспособные микроорганизмы и/или нуклеиновые кислоты в таких количествах, которые могут быть обнаружены в результате анализа с использованием панели BioFire GI Panel. ○ Существует риск получения ложноположительных значений, как следствие перекрестного загрязнения микроорганизмами-мишенями, их нуклеиновыми кислотами или продуктами амплификации, либо вследствие неспецифических сигналов в ходе анализа. ○ К ограничениям перекрестной реактивности добавлен риск неспецифического взаимодействия с атипичными последовательностями <i>Prevotella</i>. Обновлены: • Глоссарий символов • Ссылки на электронную маркировку • Исправлены типографские ошибки и проблемы с форматированием • Брендинг и логотип • Адрес EC REP • Разделы «Принцип процедуры», «Требования к образцу», «Материалы», «Предупреждения», «Предостережения», «Внешние контроли» и «Ограничения» для обеспечения соответствия другим панелям BioFire и пострегистрационным материалам. • Раздел «Реактивность анализа» для исправления испытываемой концентрации для всех изолятов саповируса, одного изолята аденовируса F41 и одного изолята астровируса человека. • Раздел «Аналитическая специфичность» для включения тестирования видов <i>Prevotella</i>, риска перекрестной реактивности с атипичными последовательностями <i>Prevotella</i> и для добавления обновлений таксономии. • Раздел «Воспроизводимость» для рассмотрения воспроизводимости на системах BioFire 2.0 и Torch. Удалены: • Ссылки на BioFire FilmArray (система 1-го поколения) и правила работы с ней Сведения по работе с панелью BioFire GI Panel с использованием BioFire FilmArray см. в редакции 04.

ПРИЛОЖЕНИЕ А - ДОПОЛНЕНИЕ К ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ «НАБОР РЕАГЕНТОВ FILMARRAY GASTROINTESTINAL (GI) PANEL» ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ БАКТЕРИЙ, ВИРУСОВ И ПАРАЗИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, МЕТОДОМ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ПЦР НА СИСТЕМАХ СЕМЕЙСТВА FILMARRAY ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Наименование медицинского изделия

«Набор реагентов FilmArray Gastrointestinal (GI) panel» для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот бактерий, вирусов и паразитов, ассоциированных с инфекциями желудочно-кишечного тракта, методом мультиплексной ПЦР на системах семейства FilmArray,

в составе:

1. Кассета с реагентами FilmArray Gastrointestinal (GI) panel – 30 шт.
2. Раствор буферный –1,0 мл × 32 шт. (ампула)
3. Раствор регидратирующий – 1,5 мл × 32 шт. (флакон с канюлей)
4. Флакон с канюлей для внесения образца – 32 шт.
5. Пипетка – 32 шт

Назначение медицинского изделия

«Набор реагентов FilmArray Gastrointestinal (GI) panel» представляет собой качественный мультиплексный диагностический тест *in vitro* на основе нуклеиновой кислоты, предназначенный для использования с системами BioFire FilmArray. «Набор реагентов FilmArray Gastrointestinal (GI) panel» позволяет одновременно обнаруживать и идентифицировать нуклеиновые кислоты ряда бактерий, вирусов и паразитов непосредственно из образцов стула в транспортной среде Cary Blair, полученных от лиц с признаками и/или симптомами желудочно-кишечной инфекции. С помощью Набора реагентов FilmArray Gastrointestinal (GI) panel идентифицируются следующие бактерии (в том числе несколько вызывающих диарею патотипов *E. coli/Shigella*), паразиты и вирусы:

Campylobacter (*C. jejuni*, *C. coli*, *C. upsaliensis*)

Clostridium difficile (*C. difficile*) (токсин A/B)

Plesiomonas shigelloides

Salmonella

Vibrio (*V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*, *V. cholerae*) , включая специфическую идентификацию *Vibrio cholerae*

Yersinia enterocolitica

Энтероагрегативные *Escherichia coli* (EAEC)

Энтеропатогенные *Escherichia coli* (EPEC)

Энтеротоксигенные *Escherichia coli* (ETEC lt/st)

Escherichia coli (STEC) stx1/stx2, производящие шига-токсин (включая специфическую идентификацию *E. coli* серогруппы O157 в рамках STEC))

Shigella/Энтероинвазивные *Escherichia E. coli* (EIEC)

Cryptosporidium

Cyclospora cayentanensis

Entamoeba histolytica

Giardia lamblia (также известные как *G. intestinalis* и *G. duodenalis*)

● **Нововирус F 40/41**

Астровирус

Норовирус GI/GII

Ротавирус А

Саповирус (геногруппы I, II, IV и V)

Функциональное назначение (например, скрининг, мониторинг, диагностика или вспомогательное средство в диагностике)

Клиническая лабораторная диагностика.

● Показания к применению медицинского изделия

Для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот бактерий, вирусов и паразитов, в образцах кала, помещенных в транспортную среду Кэри-Блэра, методом мультиплексной ПЦР на системах семейства FilmArray с целью этиологической диагностики ряда инфекций желудочно-кишечного тракта.

Противопоказания к применению медицинского изделия

При условии применения в соответствии с Инструкцией по применению противопоказания отсутствуют.

Побочные действия

Не применимо.

Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия. Конкретизация профессионального уровня потенциальных пользователей

Предназначено для профессионального применения медицинскими работниками: врач клинической лабораторной диагностики, медицинский лабораторный техник или иной специалист, прошедший подготовку по методике лабораторных исследований и знакомый с их потенциальным воздействием.

Условия использования, хранения и транспортировки

Условия транспортирования:

Изделие 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.

Температурный режим: 15-25 °С.

При проведении погрузочно-разгрузочных работ и транспортировании следует строго выполнять требования манипуляционных знаков, нанесенных на упаковке и транспортной таре.

При несоблюдении условий транспортирования медицинское изделие не подлежит использованию.

Условия хранения:

Хранить в нераспечатанной внутренней упаковке до истечения срока годности, указанного на этикетке, при температуре 15-25 °С.

Срок годности медицинского изделия – 12 месяцев.

После истечения срока годности изделие использовать запрещено.

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

Описание метода стерилизации

Не применимо.

Требования к техническому обслуживанию и ремонту медицинского изделия

Не применимо.

Информация о наличии в медицинском изделии лекарственного средства для медицинского применения, материалов животного и (или) человеческого происхождения

Материалы человеческого происхождения:

Набор реагентов FilmArray GI Panel не содержит каких-либо продуктов человеческого происхождения.

Материалы животного происхождения:

Бычий сывороточный альбумин (БСА), который представляет собой второстепенный компонент лиофилизированных реагентов, является единственным компонентом, полученным от животных. БСА, используемый в наборе реагентов FilmArray GI Panel, является сверхчистым и «неацетилированным», поэтому он не оказывает влияние (не искажает) на процесс ПЦР. Он был протестирован на отсутствие ДНКазы, РНКазы, эндонуклеазы, протеазы, пероксидазы и щелочного фосфата. Согласно паспорту безопасности (ASAY-PRT-0727), какие-либо прогнозируемые опасности для здоровья, связанные с использованием этого компонента, отсутствуют. Все животные прошли надлежащий ветеринарный контроль.

Информация о лекарственных средствах:

не содержит лекарственных средств.

Порядок и условия утилизации или уничтожения медицинского изделия

Утилизация изделия должна производиться в соответствии с требованиями локального, регионального и национального законодательства.

Все части данного медицинского изделия для ин витро диагностики, образцы и материалы, использующиеся и образующиеся при выполнении исследований, в том числе реагенты с истекшим сроком годности, следует утилизировать как потенциально эпидемиологически опасные отходы (класс Б) в соответствии с действующим законодательством.

Сведения о производителе (изготовителе)/разработчике медицинского изделия, месте (местах) производства медицинского изделия

Сведения о производителе (изготовителе)/разработчике медицинского изделия

«БиоФаер Диагностика, ЛЛС» (BioFire Diagnostics, LLC)

515 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108, USA (США)

тел: +1 800 735 6544

+1 801 736 63 54

факс: +1 801 588 0507

support@biofiredx.com

Сведения о месте (местах) производства медицинского изделия

«БиоФаер Диагностикс, ЛЛС» (BioFire Diagnostics, LLC),

515 Colorow Drive, Salt Lake City, UT 84108, USA (США)

Гарантийные обязательства

Производитель гарантирует соответствие характеристик медицинского изделия заявленным в эксплуатационной документации при условии применения изделия в соответствии с назначением, предусмотренным производителем, соблюдения условий хранения и срока годности.

По всем вопросам, для получения технической консультации и поддержки, а также подачи рекламаций следует обращаться к уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

ООО «биоМерье Рус»

Адрес: Россия, 115230, Москва, 1-ый Нагатинский проезд, д. 10, стр. 1

Тел./факс +7 (495) 221 10 79

info.russia@biomerieux.com

www.biomerieux-russia.com

Рекламации

По вопросам качества продукции обращаться к уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

ООО «биоМерье Рус»

Адрес: Россия, 115230, Москва, 1-ый Нагатинский проезд, д. 10, стр. 1

Тел./факс +7 (495) 221 10 79

info.russia@biomerieux.com

www.biomerieux-russia.com

Перечень международных нормативных документов / стандартов, которым соответствует медицинское изделие

ISO 13485:2016/EN ISO 13485:2016, «Медицинские изделия - Системы менеджмента качества - Требования для целей регулирования».

EN 13641:2002, «Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с диагностическими реагентами *in vitro*».

EN ISO 14971:2012, «Медицинские изделия – Применение управления рисками к медицинским изделиям».

EN 62366:2008, «Медицинские изделия – Применение проектирования с учётом удобства использования (эргономики) к медицинским изделиям».

Оценка функциональных характеристик

EN 13612:2002, «Оценка функциональных характеристик изделий для диагностики *in vitro*».

EN ISO 23640:2015, «Медицинские изделия для диагностики *in vitro* – Оценка стабильности реагентов для диагностики *in vitro*».

EN ISO 15223-1:2020, «Медицинские изделия – Символы, используемые на этикетках медицинских изделий, маркировке и предоставляемой информации – Раздел 1: Общие требования».

EN ISO 18113-1:2011, «Медицинские изделия для диагностики *in vitro* – Информация, предоставляемая производителем (маркировка) – Раздел 1: Термины, определения и общие требования».

EN ISO 18113-2:2011, «Медицинские изделия для диагностики *in vitro* – Информация, предоставляемая производителем (маркировка) – Раздел 2: Реагенты для диагностики *in vitro* для профессионального использования».

(2002/364/EC) «Решение Комиссии от 7 мая 2002 г. об общих технических требованиях к медицинским изделиям для диагностики *in vitro*»



Для получения дополнительной информации относительно наших продуктов и приложений, пожалуйста, свяжитесь с Отделом поддержки клиентов BioFire Diagnostics, местным представительством компании bioMérieux или авторизованным дистрибьютором.

ШТАТ ЮТА)
ОКРУГ СОЛТ-ЛЕЙК) §

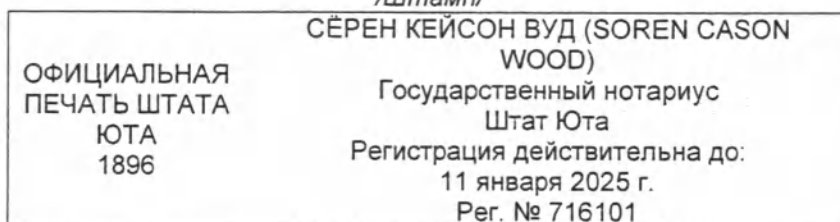
Сегодня, 2 ноября 2021 года, ко мне, Кэйсон ВУД (Cason Wood), государственному нотариусу, лично явилась Натали Пупуни (Natalie Pupuni) и представила достаточные доказательства того, что является человеком, подписавшим данный документ, ее личность была подтверждена.

Засвидетельствовано моей рукой и скреплено официальной печатью.

/Подпись/

Кэйсон ВУД (Cason Wood), государственный нотариус

/Штамп/



Круглая рельефная печать / * СЁРЕН КЕЙСОН ВУД (SOREN CASON WOOD)* ШТАТ ЮТА *
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НОТАРИУС

Инструкция по применению
Набор реагентов FilmArray Gastrointestinal (GI) panel» для обнаружения и
идентификации нуклеиновых кислот бактерий, вирусов и паразитов, ассоциированных
с инфекциями желудочно-кишечного тракта, методом мультиплексной ПЦР на системах
семейства 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 Натали Пупуни
Должность: Заместитель директора по вопросам нормативно-правового регулирования
Компания: «БиоФаер Диагностикс, ЛЛС» (BioFire Diagnostics, LLC)

Подпись: / Натали Пупуни /

Дата: 02 ноября 2021 года
Печать

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

Перевод данного текста выполнен переводчиком Алексеевым Алексеем Александровичем.

Российская Федерация

Город Москва.

Восьмого декабря две тысячи двадцать первого года.

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Алексеева Алексея Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021-

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.

Л.В. Дейнеко

Проинуровано, пронумеровано и скреплено печатью 90 лист(-а,-ов).

Л.В. Дейне