

# Xpert<sup>®</sup> HBV Viral Load

**REF** GXHBV-VL-CE-10

Инструкция по применению теста

**CE** 2797 **IVD**

## **Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве**

### **Trademark, Patents and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2018-2023 Cepheid.

Cepheid<sup>®</sup>, логотип Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> и Xpert<sup>®</sup> являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрированными в США и других странах.

Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

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

© 2018-2023 Cepheid.

# Хpert® HBV Viral Load

---

Для диагностического применения *in vitro*.

## 1 Фирменное название

Хpert® HBV Viral Load

## 2 Наименование медицинского изделия

Хpert HBV VL

## 3 Целевое использование

Тест Cepheid Хpert® HBV Viral Load (VL) представляет собой тест *in vitro*, выполняемый методом амплификации нуклеиновых кислот для количественного определения ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в образцах сыворотки или плазмы (с ЭДТА) человека, полученных у хронически ВГВ-инфицированных лиц, на автоматизированной системе GeneХpert®.

Тест предназначен для использования в контексте общей клинической картины и информации о прочих лабораторных маркерах прогноза заболевания, как вспомогательное средство оценки вирусологического ответа на противовирусную терапию путем определения изменений уровней ДНК ВГВ в плазме или сыворотке.

Тест не предназначен для скрининга на ВГВ доноров или для использования в качестве подтверждающего диагностического теста.

## 4 Краткие сведения и разъяснения

Вирус гепатита В (ВГВ) представляет собой небольшой ДНК-содержащий вирус с оболочкой из семейства *Нерадnaviridae*, который вызывает острый и хронический гепатит В. Он содержит небольшого размера геном из кольцевой ДНК диаметром 42 нм, двухцепочечной в одних частях и одноцепочечной в других. ВГВ содержит различные антигенные компоненты, включая поверхностный антиген вируса гепатита В (НВsАg), ядерный антиген вируса гепатита В (НВсАg) и е-антиген вируса гепатита В (НВеАg). ВГВ передается при попадании на кожу или слизистые оболочки крови или других биологических жидкостей инфицированного лица, от матери к новорожденному, при тесном бытовом контакте, при переливании крови без надлежащего скрининга или при повторном использовании нестерилизованных шприцев или игл для инъекций в медицинских учреждениях, при употреблении инъекционных наркотиков и половом контакте с инфицированным лицом.

Хронический вирусный гепатит В может быть НВеАg-положительным и НВеАg-отрицательным. Серораспространенность НВsАg в различных возрастных группах существенно различается в разных географических регионах. Самый высокий (> 5 %) этот показатель является в тропической Африке, в некоторых частях Балканского региона, в Восточной Азии, Океании и в бассейне реки Амазонки (Южная Америка). В Центральной Латинской Америке, Северной Америке и Западной Европе распространенность составляет менее 2 %. В целом почти половина населения земного шара проживает в высокоэндемичных регионах.<sup>1</sup> Заболеваемость хроническим гепатитом В и связанная с ним смертность связаны с персистенцией репликации вируса и развитием цирроза печени и (или) гепатоцеллюлярного рака.<sup>2</sup> Смертность от вирусного гепатита со временем увеличилась, и будет продолжать расти, если заболевшие лица не будут выявляться и получать лечение.<sup>3</sup>

Вакцина против ВГВ используется у новорожденных, и это позволило существенно уменьшить число новых случаев хронической инфекции, однако охват вакцинацией составляет всего 39 %.<sup>3</sup> В 2015 г. хроническая инфекция ВГВ имела у 3,5 % населения планеты, при этом наибольшая встречаемость заболевания была характерна для Западно-Тихоокеанского региона и Африки.<sup>3</sup> Только 9 % инфицированных ВГВ знали о своем диагнозе, и только

8 % из осведомленных о диагнозе пациентов получали лечение.<sup>3</sup> Для лечения пациентов в соответствующих случаях применяются аналоги нуклеотидов и нуклеозидов, такие как тенофовир и энтекавир, так как они эффективно подавляют репликацию ВГВ, предотвращают прогрессирование до цирроза и уменьшают смертность, связанную с поражением печени.<sup>1</sup> Лечение ВГВ является пожизненным.<sup>1</sup>

## 5 Принципы проведения процедуры

Тест Xpert® HBV VL – это автоматический тест для количественного определения вируса гепатита В. Этот тест выполняют на анализаторах Cepheid GeneXpert и GeneXpert Infinity.

Система приборов GeneXpert автоматизирует и интегрирует процессы очистки образцов, амплификации нуклеиновых кислот и обнаружения целевой последовательности в простых или сложных образцах с использованием ПЦР в режиме реального времени. Система состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реагенты для ПЦР и в которых происходят очистка и процессы ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между образцами сводится к минимуму. Полное описание систем представлено в соответствующем руководстве оператора GeneXpert Dx или руководстве оператора GeneXpert Infinity.

В комплект теста Xpert® HBV VL входят реагенты для обнаружения ДНК ВГВ в образцах и два внутренних контроля для количественного определения ДНК ВГВ. Внутренние контроли также предназначены для контроля правильности обработки целевой последовательности и для отслеживания присутствия ингибиторов ПЦР. Контроль зондов (Probe Check Control, PCC) предназначен для проверки регидратации реагентов, заполнения пробирки для ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя.

Этот тест стандартизован по 4<sup>му</sup> международному стандарту Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для ДНК ВГВ для методик амплификации нуклеиновых кислот (код NIBSC: 10/266).<sup>4</sup>

## 6 Реагенты и приборы

### 6.1 Комплект поставки

Набор реагентов теста Xpert HBV VL содержит реагенты в количестве, достаточном для анализа 10 образцов и (или) образцов контроля качества. В набор входят:

<b>Картриджи HBV VL со встроенными реакционными пробирками</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)</li> <li>● Реагент для лизирования (гуанидина тиоцианат)</li> <li>● Ополаскивающий реагент</li> <li>● Элюирующий реагент</li> <li>● Реагент связывания</li> <li>● Реагент протеиназа К</li> </ul>	по 1 каждого типа в одном картридже 1,7 мл в одном картридже 0,5 мл в каждом картридже 1,5 мл в каждом картридже 1,5 мл в каждом картридже 0,48 мл в каждом картридже
<b>Одноразовые пипетки для переноса, 1 мл</b>	<b>10 в каждом наборе</b>
<b>Компакт-диск</b>	<b>1 в каждом наборе</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Файл описания теста (ADF)</li> <li>● Инструкцию по импортированию файла ADF в программное обеспечение GeneXpert и Infinity</li> <li>● Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)</li> </ul>	

**Прим.** Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по ссылкам [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) или [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) на вкладке **ПОДДЕРЖКА (SUPPORT)**.

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

## 7 Хранение и обращение

- Храните картриджи анализа Xpert® HBV VL при температуре 2–35 °C до истечения срока годности, указанного на этикетке.
- Если картриджи хранятся на холоде, доведите их до комнатной температуры перед применением.
- Не используйте картриджи с истекшим сроком годности.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- Не используйте картриджи с признаками утечки.

## 8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Анализатор GeneXpert® Dx или GeneXpert® Infinity (номер по каталогу зависит от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер с патентованным программным обеспечением GeneXpert версии 4.7b или выше (системы GeneXpert Dx) либо Xpertise версии 6.4b или выше (системы Infinity-80/Infinity-48s), сканер штрих-кодов и соответствующее руководство оператора прибора GeneXpert.
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Отбеливатель или гипохлорит натрия
- Денатурированный этанол

## 9 Предупреждения и меры предосторожности

### 9.1 Общие положения

- Для использования при проведении диагностических тестов *in vitro*.
- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)<sup>5</sup> и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).<sup>6</sup>
- С целью избежать контаминации образцов и реагентов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило замены перчаток перед началом работы с образцом следующего пациента.
- Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Не заменяйте реагенты теста Xpert HBV VL другими реагентами.
- Не открывайте крышку картриджа Xpert HBV VL до тех пор, пока не будете готовы внести образец.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.
- Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недействительных результатов.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Не закрывайте этикетку со штрих-кодом на картридже.

- При помощи пипетки для переноса или прецизионной пипетки внесите образец в картридж. Не переливайте образец в картридж непосредственно из устройства для сбора.
- Каждый одноразовый картридж Xpert HBV VL применяется для проведения только одного теста. Не используйте картриджи повторно.
- Каждая одноразовая пипетка используется для переноса одного образца. Не используйте одноразовые пипетки повторно.
- Пользуйтесь чистым лабораторным халатом и перчатками. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждого следующего образца.
- В случае загрязнения рабочей зоны или оборудования образцами или контролями тщательно протрите контактированный участок свежеприготовленным 0,5 % раствором гипохлорита натрия (или разбавленным в соотношении 1:10 хлорсодержащим хозяйственным отбеливателем). Затем протрите поверхность 70 % этиловым спиртом. Перед продолжением работы дайте рабочим поверхностям полностью высохнуть.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реагентов следуйте принятым в вашем учреждении правилам защиты окружающей среды при обращении с отходами. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.<sup>7</sup>

## 10 Опасные химические факторы<sup>8,9</sup>

### Реагент для лизирования (гуанидина тиоцианат)

- Сигнальное слово: ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ
- **Заявления об опасности СГС ООН**
  - Вредно при проглатывании
  - Вызывает слабое раздражение кожи
  - Вызывает раздражение глаз
- **Предостерегающие заявления СГС ООН**
  - **Профилактика**
    - После использования тщательно вымыть.
  - **Реагирование**
    - При раздражении кожи: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
    - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь, и если это легко сделать. Продолжить промывание.
    - Если раздражение глаз не проходит: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
    - При плохом самочувствии обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.

## 11 Образцы: взятие, транспортировка и хранение

Цельную кровь следует собирать в пробирки для сбора образцов с K<sub>2</sub>-ЭДТА, пробирки PPT-ЭДТА или пробирки для сбора сыворотки, и центрифугировать для отделения плазмы/сыворотки от эритроцитов, в соответствии с инструкциями изготовителя.

- Для теста Xpert HBV VL требуется не менее 0,6 мл плазмы или сыворотки. Если используется пипетка для переноса, входящая в набор, ее следует заполнить сывороткой или плазмой до четвертой метки (1,0 мл). Либо, при использовании прецизионной пипетки, требуется 0,6 мл плазмы или сыворотки. См. указания в Раздел 12.2, вариант 1 и вариант 2, соответственно.
- Перед получением плазмы или сыворотки цельную кровь можно хранить до 24 часов при температуре 2–35 °С или до 3 дней при температуре 2–8 °С. Центрифугировать в соответствии с инструкциями изготовителя.
- После центрифугирования и отделения плазму и сыворотку можно хранить до исследования в течение до 24 часов при температуре 2–35 °С или до 7 дней при температуре 2–8 °С.

- Стабильность замороженных (от -80 °С до -20 °С) образцов плазмы и сыворотки сохраняется в течение 6 недель.
- Стабильность образцов плазмы и сыворотки сохраняется в течение не более трех циклов замораживания/размораживания.
- До переноса в картридж образцы плазмы и сыворотки следует разморозить и дождаться их согревания до комнатной температуры.
- При транспортировке образцов цельной крови, плазмы и сыворотки следует соблюдать местные, региональные и федеральные нормативные требования по транспортировке возбудителей.

## 12 Процедура

### 12.1 Подготовка образца

**Прим.** Анализ следует начать не позднее чем через 4 часа после того, как образец был помещен в картридж.

1. После центрифугирования образца цельной крови, плазму можно перенести при помощи пипетки непосредственно в картридж. Для получения действительных результатов крайне важно использовать достаточный объем образца (см. указания в Раздел 12.2. Подготовка картриджа).
2. Замороженные образцы перед использованием следует поместить в условия комнатной температуры (20–35 °С) до их полного оттаивания и согревания до комнатной температуры.
3. Образцы плазмы и сыворотки, хранившиеся при температуре 2–8 °С, перед использованием необходимо извлечь из холодильника и дождаться их согревания до комнатной температуры.
4. Образцы плазмы, хранившиеся при температуре 2–8 °С или замороженные и оттаявшие, перед использованием необходимо перемешать на вихревой мешалке в течение 10 секунд. Мутный образец следует осветлить непродолжительным центрифугированием.

### 12.2 Подготовка картриджа

1. Пользуйтесь одноразовыми защитными перчатками.
2. Если картриджи хранятся на холоде, доведите их до комнатной температуры перед применением.
3. Осмотрите картридж на предмет отсутствия повреждений. В случае повреждения не используйте его.
4. Нанесите на картридж этикетку с идентификатором образца.
5. Откройте крышку картриджа.
6. Внесите образец в картридж.
  - **Способ 1.** Если используется пипетка для переноса, входящая в набор (см. Рисунок 1), ее следует заполнить плазмой или сывороткой (из пробирки для сбора) до четвертой метки (1,0 мл) или несколько выше. Выпустите содержимое пипетки в предназначенную для образца камеру картриджа (см. Рисунок 2).
  - **Способ 2.** При использовании прецизионной пипетки, необходимо перенести 0,6 мл плазмы или сыворотки (из пробирки для сбора) в предназначенную для образца камеру картриджа (см. Рисунок 2).

**Прим.** Не снимайте тонкую полимерную пленку, покрывающую внутреннее кольцо с 13 портами картриджа.

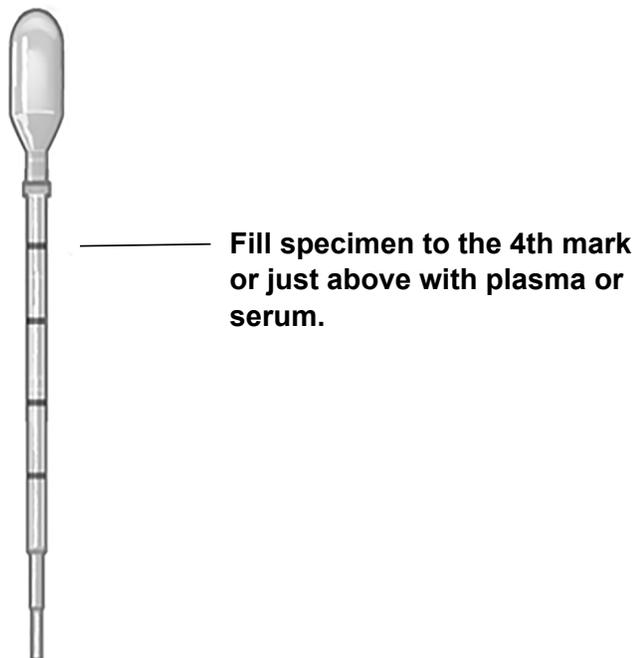


Рисунок 1. Пипетка для переноса теста Xpert HBV VL

7. Закройте крышку картриджа. Убедитесь, что крышка надежно защелкнулась на месте.



Рисунок 2. Картридж Xpert Xpert HBV VL (вид сверху)

### 12.3 Запуск теста

---

**Важное замечание** Прежде чем начинать анализ, убедитесь, что файл с описанием теста (assay definition file, ADF) Xpert HBV VL импортирован в программное обеспечение.

---

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

---

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

---

1. Включите приборную систему GeneXpert:

- При использовании GeneXpert Dx вначале следует включить прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert Dx запустится автоматически, или же может потребоваться двойной щелчок по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx на рабочем столе Windows®.
  - или
  - При использовании прибора GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows®.
2. Войдите в программное обеспечение приборной системы GeneXpert, используя свое имя пользователя и пароль.
  3. В окне системы GeneXpert выберите пункт **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Команды (Orders)**, а затем **Задать команду на проведение анализа (Order Test)** (для Infinity). Откроется окно **Создать анализ (Create Test)**.
  4. Отсканируйте «ID пациента» (Patient ID) (не обязательно). Если вводится «ID пациента» (Patient ID), то проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID пациента» (Patient ID) указывается в левой части окна «Просмотреть результаты» (View Results) и связывается с результатами теста.
  5. Отсканируйте «ID образца» (Sample ID) или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID образца» (Sample ID) указывается в левой части окна «Просмотреть результаты» (View Results) и связывается с результатами анализа.
  6. Отсканируйте штрихкод на картридже теста Xpert HBV VL. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «ID партии реагента» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

**Прим.** Если штрихкод картриджа Xpert HBV VL не сканируется, повторите анализ с новым картриджем.

7. Щелкните **Начать анализ (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). В появившемся диалоговом окне введите свой пароль.
8. При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

или

Для прибора GeneXpert Dx:

- a) Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
- b) Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.
- c) Перед открытием дверцы модуля и извлечением картриджа дождитесь разблокирования системой замка дверцы.
- d) Удалите использованные картриджи в подходящий контейнер для сбора отходов образцов согласно стандартной практике, принятой в вашем учреждении.

## 13 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов см. в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемого прибора.

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

## 14 Контроль качества

Каждый тест содержит контроль достаточности объема образца (Sample Volume Adequacy, SVA), внутренние количественные стандарты (Internal Quantitative Standard, IQS) высокой и низкой концентрации (IQS-H и IQS-L), а также специальные параметры партии (Lot Specific Parameters, LSP) и контроль зондов (Probe Check Control, PCC).

- **Контроль достаточности объема образца (SVA)** — предназначен для подтверждения правильности внесения образца в картридж. Контроль SVA позволяет подтвердить, что в камеру для образца внесен надлежащий объем

образца. Контроль SVA считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости. Если контроль SVA не пройден, отображается либо сообщение **Ошибка 2096 (Error 2096)**, если образец не был внесен в картридж, либо сообщение **ОШИБКА 2097 (ERROR 2097)**, если в картридж был внесен недостаточный объем образца. Система не позволит пользователю возобновить тестирование.

- **Внутренние количественные стандарты высокой и низкой концентрации (IQS-H и IQS-L)** — это две линейаризованные плазмиды, последовательность которых не связана с последовательностью ВГВ. Они находятся в каждом картридже и проходят через весь процесс анализа. Эти стандарты используют для расчета концентрации ДНК ВГВ в образце. Кроме того, IQS-H и IQS-L обнаруживают связанное с образцом ингибирование реакции ПЦР в реальном времени, выполняя функцию контролей обработки образца. Контроли IQS-H и IQS-L считаются пройденными, если их результаты соответствуют валидированным критериям приемлемости.
- **Параметры, специфичные для партии (Lot Specific Parameters, LSP), для количественного определения** — каждая партия набора содержит характерные для нее LSP, созданные путем анализа калибровочной панели ВГВ, прослеживаемой до 4-го международного стандарта ВОЗ для ВГВ (код NIBSC: 10/266)<sup>4</sup>, и IQS-H и IQS-L. Эти LSP уникальны для каждой партии реагента и используются для обеспечения правильного количественного определения.
- **Контроль зондов (Probe Check Control, PCC)** — перед запуском ПЦР анализатор GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал от зондов для отслеживания регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если флуоресцентные сигналы соответствуют валидированным критериям приемлемости.
- **Внешние контроли** — в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики, внешние контроли, **не входящие в данный набор**, следует использовать согласно применимым требованиям местных и государственных уполномоченных организаций.

## 15 Интерпретация результатов

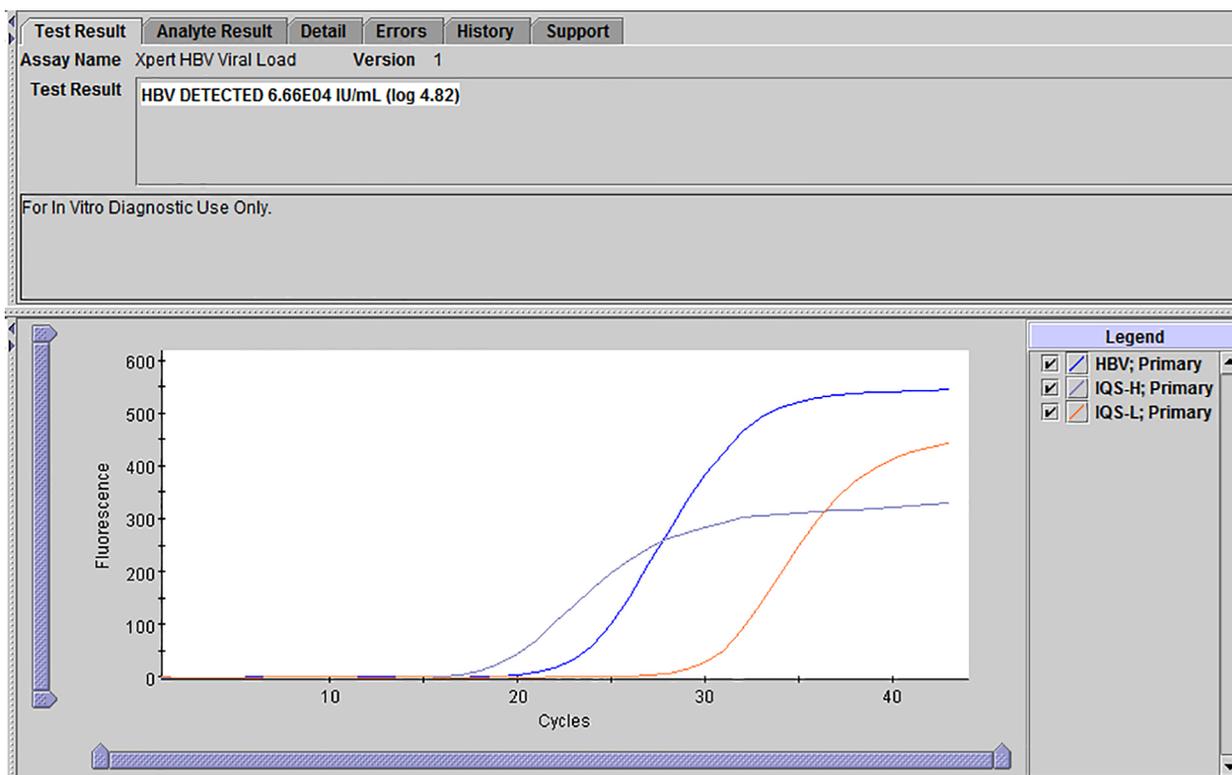
Результаты интерпретируются системой приборов GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета; они отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results) (см. Рисунок 3 — Рисунок 8). Возможные результаты показаны в Таблица 1.

Таблица 1. Результаты теста Xpert HBV VL и их интерпретация

Результат	Интерпретация
<b>ВГВ обнаружен, МЕ/мл (log X,XX) (HBV DETECTED IU/mL, log X.XX)</b> См. Рисунок 3.	ДНК ВГВ обнаружена в концентрации XX МЕ/мл (log X,XX). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Титр ДНК ВГВ находится в пределах диапазона количественного определения теста (10–1,00E09 МЕ/мл).</li> <li>• IQS-H и IQS-L: ПРОЙДЕН (PASS).</li> <li>• Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.</li> </ul>
<b>ВГВ ОБНАРУЖЕН &gt;1,00E09 МЕ/мл (HBV DETECTED &gt;1.00E09 IU/mL)</b> См. Рисунок 4.	Обнаруженный титр ДНК ВГВ выше границы диапазона количественного определения теста. <ul style="list-style-type: none"> <li>• IQS-H и IQS-L: ПРОЙДЕН (PASS).</li> <li>• Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.</li> </ul>
<b>ВГВ ОБНАРУЖЕН &lt;10 МЕ/мл (HBV DETECTED &lt;10 IU/mL)</b> См. Рисунок 5.	Обнаруженный титр ДНК ВГВ ниже границы диапазона количественного определения теста. <ul style="list-style-type: none"> <li>• IQS-H и IQS-L: ПРОЙДЕН (PASS).</li> <li>• Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.</li> </ul>
<b>ВГВ НЕ ОБНАРУЖЕН (HBV NOT DETECTED)</b> См. Рисунок 6.	ДНК ВГВ не обнаружена. <ul style="list-style-type: none"> <li>• IQS-H и IQS-L: ПРОЙДЕН (PASS).</li> <li>• Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.</li> </ul>

Результат	Интерпретация
<p><b>НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ</b> (INVALID)</p> <p>См. Рисунок 7.</p>	<p>Невозможно установить, присутствует или отсутствует в образце ДНК ВГВ. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 16.2. Процедура повторного теста.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IQS-H и (или) IQS-L: НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); пороги цикла (Ct) не находятся в действительном диапазоне.</li> <li>Контроль зондов — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.</li> </ul>
<p><b>ОШИБКА</b> (ERROR)</p> <p>См. Рисунок 8.</p>	<p>Невозможно установить, присутствует или отсутствует в образце ДНК ВГВ. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 16.2. Процедура повторного теста.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Контроль зондов — НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)*; все или один из контролей зондов не пройдены.</li> </ul> <p>Если контроль зондов пройден, ошибка вызвана выходом за границы действительного диапазона предельного максимального давления или сбоем компонента системы.</p>
<p><b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА</b> (NO RESULT)</p>	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие ДНК ВГВ. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 16.2. Процедура повторного теста. Сообщение <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b> свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа.</p>

**Прим.** Снимки с экранов тестов даны только в качестве примеров. Номер версии может отличаться от показанной на снимках с экрана в этой инструкции по применению.



**Рисунок 3. Результат: ВГВ обнаружен и количественно определен**

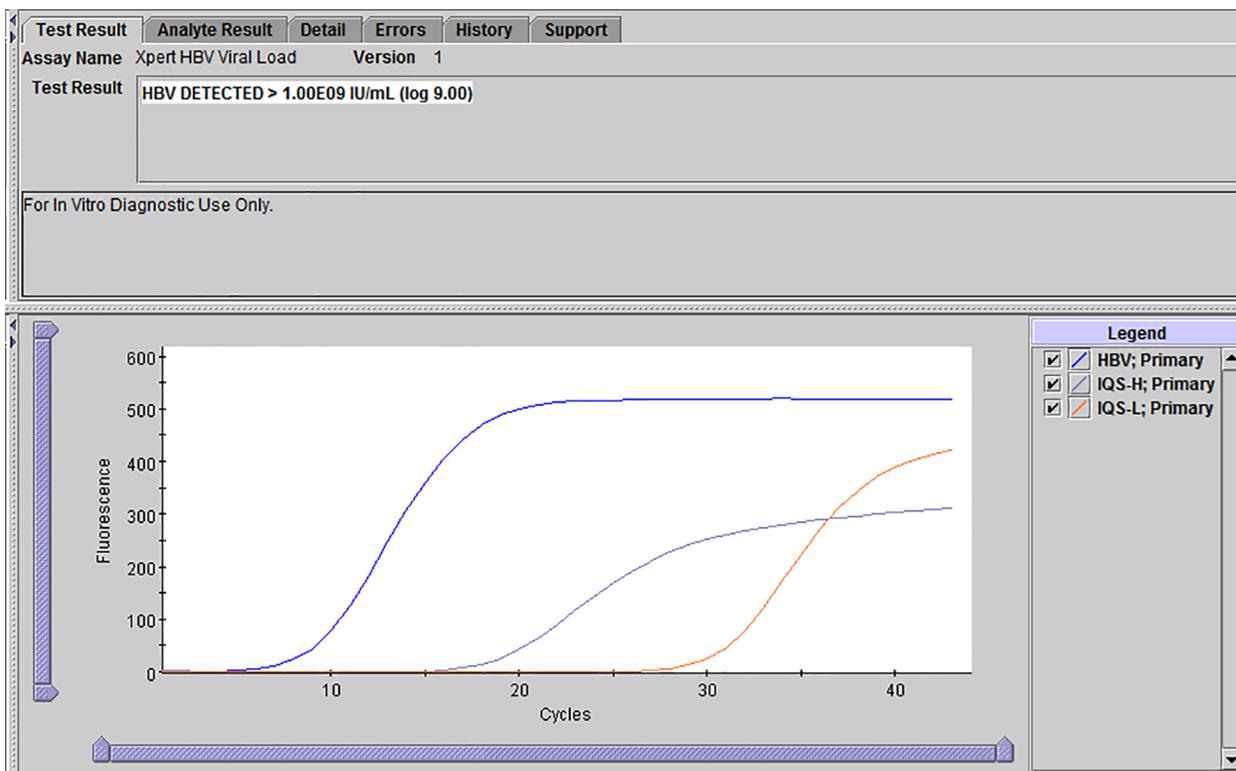


Рисунок 4. Результат: ВГВ обнаружен, но его титр выше границы диапазона количественного определения теста

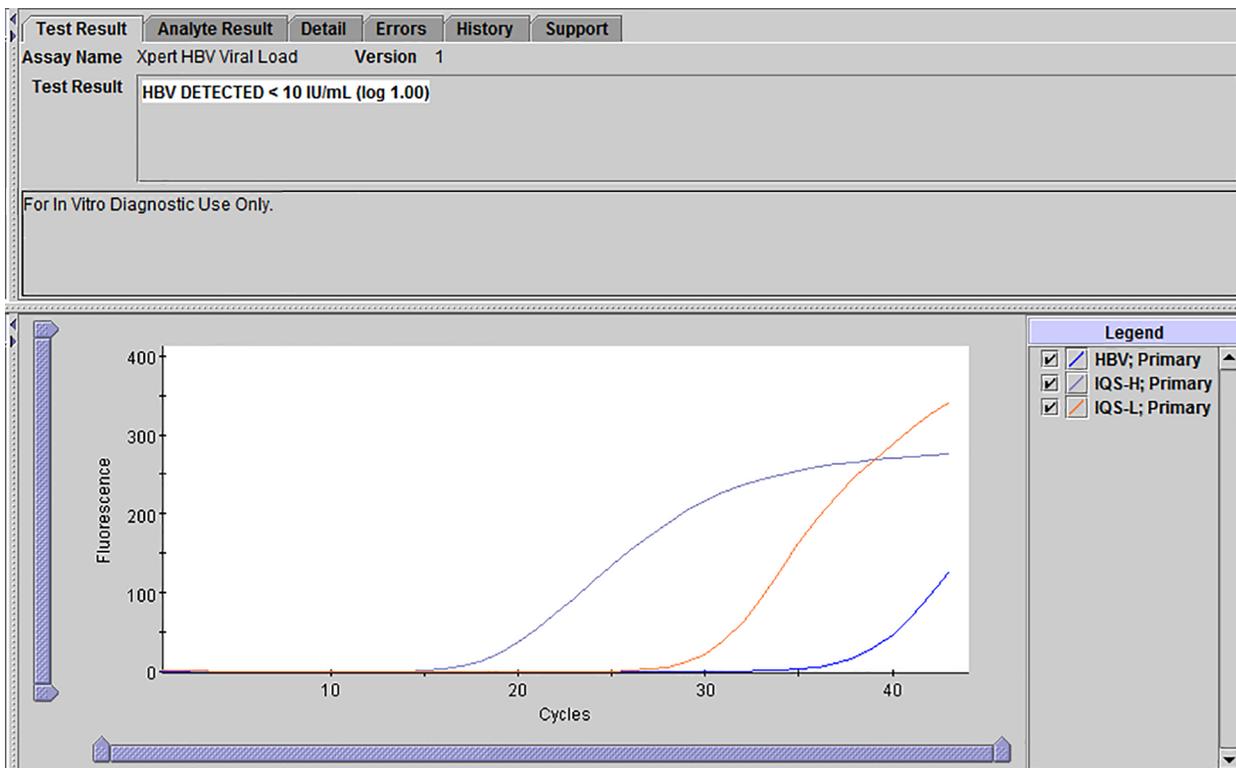


Рисунок 5. Результат: ВГВ обнаружен, но его титр ниже границы диапазона количественного определения теста

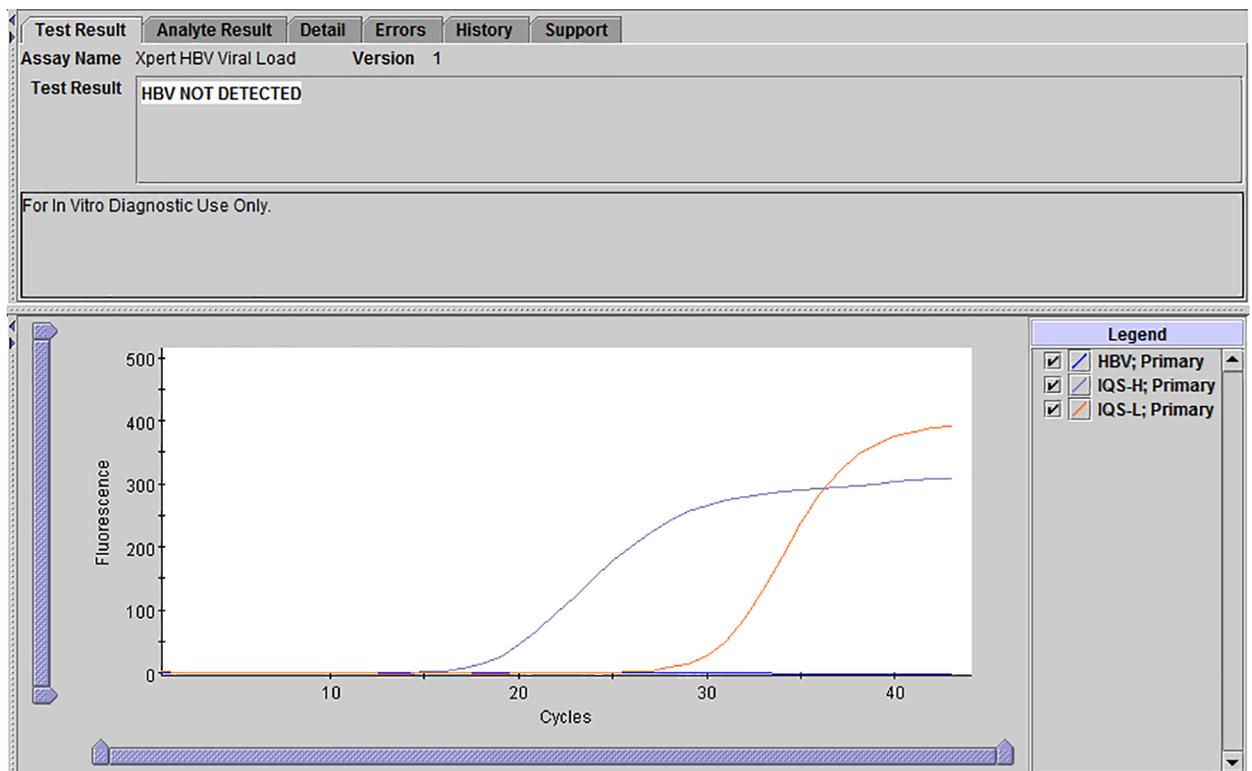


Рисунок 6. Результат: ВГВ не обнаружен

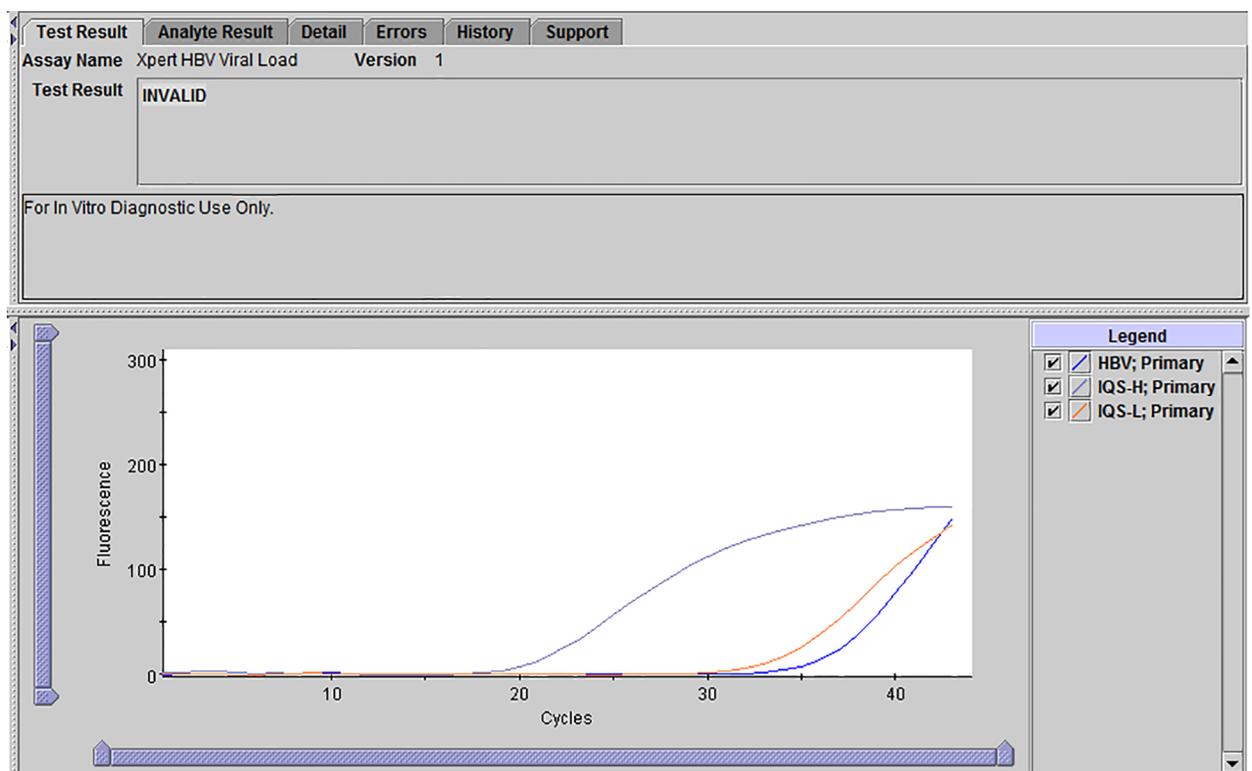


Рисунок 7. Результат: Недействительный результат

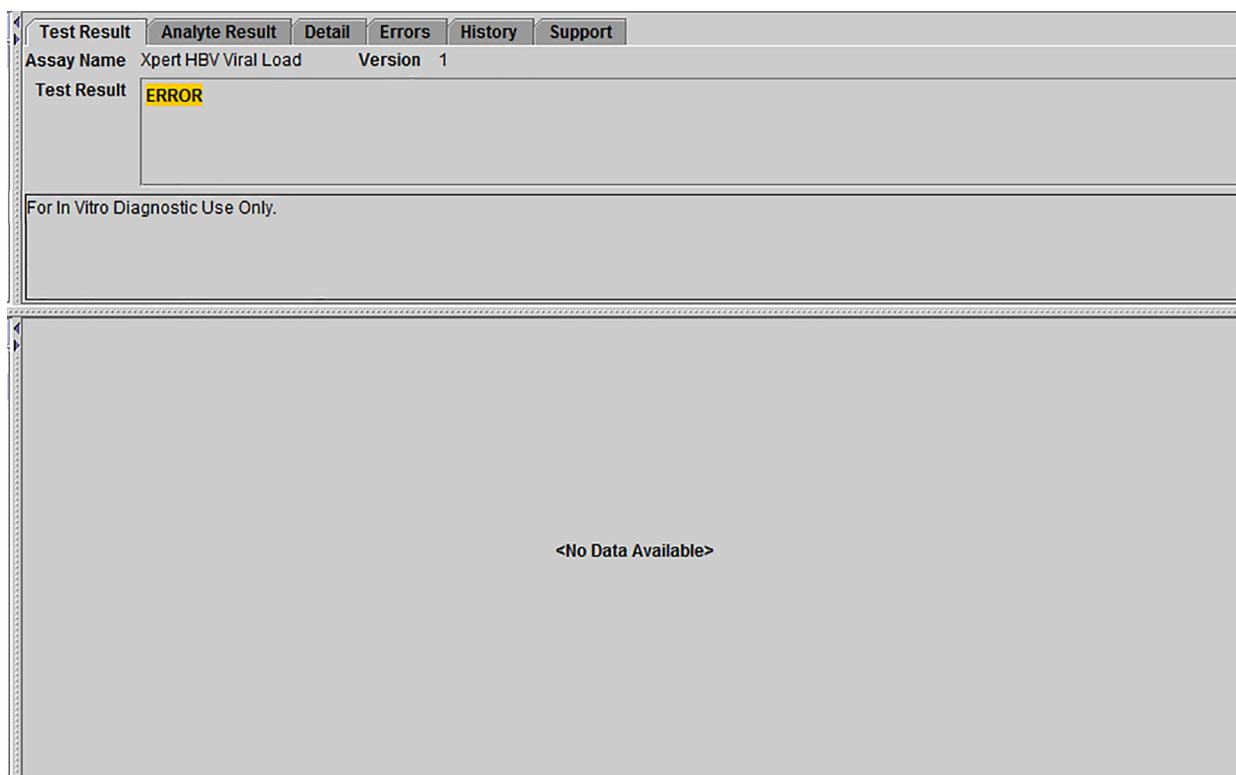


Рисунок 8. Результат: Ошибка

## 16 Повторное выполнение теста

### 16.1 Причины повторного выполнения теста

При получении любого из следующих результатов теста повторите тест в соответствии с указаниями, изложенными в Раздел 16.2. Процедура повторного теста.

- **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат может быть связан с одной или более следующих причин:
  - Значения Ct IQS-H и (или) IQS-L не находятся в действительном диапазоне.
  - Образец не был обработан надлежащим образом, или произошло ингибирование ПЦР.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** показывает, что тест был прерван. Возможные причины: внесен недостаточный объем образца, неправильное заполнение реакционной пробирки, обнаружена проблема целостности зонда реагента или превышен максимальный предел давления.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.

### 16.2 Процедура повторного теста

При получении результата **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, **ОШИБКА (ERROR)** или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** выполните повторное тестирование соответствующего образца с использованием нового картриджа (не допускайте повторного использования картриджа).

1. Извлеките новый картридж из набора.
2. Выполните действия, указанные в Раздел 12. Процедура, включая Раздел 12.2. Подготовка картриджа и Раздел 12.3. Запуск теста.

## 17 Ограничения

- Во избежание контаминации образцов и реагентов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило замены перчаток перед началом работы с каждым следующим образцом.
- Редкие мутации в целевом регионе теста Xpert HBV VL могут влиять на связывание праймера или зонда, в результате чего концентрация окажется заниженной или вирус не обнаружится.
- Данный тест был валидирован только для использования с образцами сыворотки и плазмы с ЭДТА. Тестирование других типов образцов может привести к получению неточных результатов.
- Отрицательные результаты теста не исключают наличия инфекции ВГВ. Поэтому тест Xpert HBV VL не следует использовать в качестве диагностического для подтверждения инфицирования ВГВ.

## 18 Функциональные характеристики

### 18.1 Порог обнаружения

Порог обнаружения теста Xpert HBV VL был определен для генотипа А вируса гепатита В путем тестирования серийных разведений 4<sup>-го</sup> международного стандарта ВОЗ для ДНК вируса гепатита В (код NIBSC 10/266),<sup>4</sup> разведенного в сыворотке и плазме с ЭДТА, отрицательных на ВГВ. Панели из образцов сыворотки или плазмы с ЭДТА шести уровней концентрации и отрицательного образца тестировали, соответственно, с использованием реагентов четырех или трех партий. Каждый компонент панели тестировали в течение трех дней, 24 повтора на партию реагентов. Всего каждый компонент панели образцов плазмы был исследован в 96 повторах, а панели образцов сыворотки — в 72 повторах.

Результаты для образцов сыворотки и плазмы с ЭДТА представлены в Таблица 2. Исследование показало, что тест Xpert HBV VL позволяет обнаруживать ДНК ВГВ в международном стандарте ВОЗ в концентрации 3,20 МЕ/мл при исследовании плазмы с ЭДТА и в концентрации 5,99 МЕ/мл при исследовании сыворотки с долей положительных результатов 95% по результатам регрессионного пробит-анализа.

**Таблица 2. Порог обнаружения теста Xpert HBV VL при использовании 4<sup>-го</sup> международного стандарта ВОЗ для ВГВ**

Генотип	Материал	Номинальная концентрация ВГВ (МЕ/мл)	Количество действительных повторов	Количество положительных результатов	Доля положительных результатов (%)	95 % LOD по пробит-анализу (95 % доверительный интервал)
А	Плазма	10	95	95	100	3,20 МЕ/мл (2,79–3,60 МЕ/мл)
		5	96	94	98	
		2,5	96	82	85	
		1,25	96	62	65	
		0,625	96	41	43	
		0	96	0	0	
А	Сыворотка	10	72	70	97	5,99 МЕ/мл (5,13–6,86 МЕ/мл)
		5	72	63	88	
		2,5	72	58	81	
		1,25	72	37	51	
		0,625	71	15	21	
		0	72	0	0	

Порог обнаружения для генотипов ВГВ от В до Н определяли путем тестирования панелей из шести или семи компонентов, приготовленных путем внесения ВГВ-положительных образцов, представляющих каждый генотип (генотипы от В до Г из международной референсной панели ВОЗ, код РЕ1: 5086/08, и генотипа Н в клиническом образце) в плазму с ЭДТА, отрицательную на ВГВ. Каждый компонент панели тестировали в течение трех дней, с использованием трех партий реагентов, всего по 24 повтора на компонент. Результаты представлены в Таблица 3.

Таблица 3. Порог обнаружения для ВГВ генотипов от В до Н в плазме с ЭДТА

Генотип	95 % LOD по пробит-анализу (МЕ/мл)	95 % доверительный интервал (МЕ/мл)
В	1,34	0,98–1,69
С	1,63	1,23–2,03
Д	3,96	3,01–4,92
Е	3,77	2,76–4,78
F	2,39	1,82–2,96
G	1,21	0,95–1,47
В	3,84	2,91–4,77

Порог обнаружения для ВГВ генотипов от В до Н подтверждали в образцах сыворотки согласно стандарту CLSI EP17-A2<sup>10</sup> в 24 повторях. Если не удавалось достичь доли положительных результатов > 85 %, тестировали образцы более высоких концентраций. Результаты представлены в Таблица 4.

Таблица 4. Подтверждение порога обнаружения (LOD) для генотипов от В до Н в сыворотке

Генотип	Номинальная концентрация ВГВ (МЕ/мл)	Доля положительных результатов (%)
В	1,34	88
С	3,25	96
Д	3,96	96
Е	3,77	96
F	2,39	92
G	1,21	88
В	3,84	100

Функциональные характеристики теста Хpert HBV VL также оценивали в отношении вируса гепатита В с мутацией в прекорковом участке. Для этого тестировали с одной партией реагентов секвенированный клинический образец ВГВ, включавший две мутации в прекорковом участке (С1858Т и G1896А) и две мутации основного корового промотора (А1762Т и G1764А), разведенный до концентрации 10 МЕ/мл в сыворотке и плазме с ЭДТА. Доля положительных результатов, равная 100 %, достигалась для всех 24 повторов для каждого материала.

## 18.2 Предел количественного определения

Нижний предел количественного определения (lower limit of quantitation LLOQ) — это наименьшая концентрация ДНК ВГВ, которая может быть количественно определена с приемлемой прецизионностью и правильностью, и устанавливаемая путем оценки общей аналитической ошибки (total analytical error, TAE) и подхода, основанного на разности двух измерений. LLOQ определяли с использованием четырех независимых образцов, представляющих генотипы ВГВ от А до D, в плазме с ЭДТА, при концентрации, близкой к порогу обнаружения теста. Каждый образец тестировали с четырьмя партиями реагентов, по 8–24 повтора на партию. Оценка TAE была получена в модели Вестгарда в соответствии с рекомендациями CLSI EP17-A2<sup>10</sup> с критерием, [(абсолютная систематическая ошибка) + 2 CO ≤ 1 log<sub>10</sub> МЕ/мл]. Подход с разностью двух измерений оценивался с использованием критерия [(2 × кв. корень (2) × CO) ≤ 1 log<sub>10</sub> МЕ/мл].

Результаты определения LLOQ для каждого образца представлены в Таблица 5.

Таблица 5. Определение LLoQ для теста Xpert HBV VL

Генотип ВГВ	Партия	N	Концентрация ВГВ (log <sub>10</sub> МЕ/мл)		Систематическая ошибка	Общее СО	Общая аналитическая ошибка (Total Analytical Error, TAE) <sup>a</sup>	Подход с двумя измерениями <sup>b</sup>
			Ожидаемая	Наблюдаемая				
A	1	24	1,00	1,02	0,02	0,20	0,42	0,57
	2	24	1,00	1,05	0,05	0,16	0,37	0,45
	3	24	1,00	0,94	-0,06	0,20	0,46	0,57
	4	23	1,00	1,02	0,02	0,14	0,30	0,40
B	1	16	1,00	1,18	0,18	0,11	0,39	0,30
	2	24	1,00	1,18	0,18	0,17	0,53	0,49
	3	8	1,00	1,17	0,17	0,19	0,54	0,53
	4	8	1,00	1,25	0,25	0,19	0,64	0,55
C	1	16	1,00	1,10	0,10	0,17	0,44	0,47
	2	24	1,00	1,11	0,11	0,22	0,55	0,61
	3	8	1,00	0,83	-0,17	0,24	0,65	0,68
	4	8	1,00	1,01	0,01	0,18	0,36	0,50
D	1	16	1,00	0,81	-0,19	0,28	0,74	0,78
	2	24	1,00	0,79	-0,21	0,27	0,75	0,76
	3	8	1,00	0,83	-0,14	0,14	0,42	0,39
	4	8	1,00	0,91	-0,09	0,11	0,31	0,32

<sup>a</sup> Значения общей аналитической ошибки, вычисленные в модели Вестгарда, где: [TAE = |систематическая ошибка| + (2×СО) ≤ 1 log<sub>10</sub> МЕ/мл], что обеспечивает 95 %-ную вероятность того, что измерение будет отличаться от истинного значения менее чем на 1 log<sub>10</sub> МЕ/мл.

<sup>b</sup> Подход с двумя измерениями [2 × (SQRT(2) × SD) ≤ 1 log<sub>10</sub> МЕ/мл] показал, что отличие менее 1 log<sub>10</sub> МЕ/мл может объясняться случайной ошибкой измерения.

Эти результаты показывают, что тест Xpert HBV VL позволяет определять ДНК ВГВ в концентрации 10 МЕ/мл с приемлемыми правильностью и прецизионностью.

### 18.3 Прецизионность/воспроизводимость

Прецизионность и воспроизводимость теста Xpert HBV VL определяли с использованием образцов плазмы с К<sub>2</sub>ЭДТА при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) для определения общей дисперсии.

Было проведено многоцентровое (3 центра; 2 внешних и 1 внутренний) слепое исследование с целью определения основных компонентов дисперсии теста Xpert HBV VL с применением восьмикомпонентной панели, состоящей из восьми ВГВ-положительных образцов. ВГВ-положительные компоненты панели готовили путем разведения ВГВ-плазмид с хорошо изученными характеристиками или ВГВ-положительного клинического образца в человеческой плазме с ЭДТА. По два оператора (один с опытом выполнения ПЦР, другой без такого опыта) в каждом из трех исследовательских центров исследовали одну панель в двух повторах два раза в день (что равноценно восьми повторам в день) на протяжении шести дней. Всего выполнено 144 повторов на каждый компонент панели. Были использованы три партии теста Xpert HBV VL, каждая на протяжении двух дней исследований. Прецизионность и воспроизводимость определяли в соответствии с CLSI EP05-A3<sup>11</sup> и CLSI EP15-A3.<sup>12</sup>

Прецизионность и воспроизводимость теста Xpert HBV VL оценивали методом иерархического дисперсионного анализа, где в качестве факторов использованы следующие: центр/анализатор, партия, день, оператор/серия, в пределах серии. Рассчитывали стандартное отклонение и процент вариабельности концентрации ВГВ, представленной в виде log<sub>10</sub>, под влиянием каждого фактора, как показано в Таблица 6.

Таблица 6. Прецизионность и воспроизводимость теста Xpert HBV VL

Концентрация ДНК ВГВ (log <sub>10</sub> МЕ/мл)			Влияние на СО общей вариабельности (КВ%)										Общая прецизионность	
			Центр/прибор		Партия		День		Оператор/серия		В пределах цикла			
Ожидаемая	Наблюдаемая	N	СО	(%) <sup>a</sup>	СО	(%) <sup>a</sup>	СО	(%) <sup>a</sup>	СО	(%) <sup>a</sup>	СО	(%) <sup>a</sup>	СО	КВ (%) <sup>b</sup>
9,00	9,13 <sup>c</sup>	144	<0,01	<0,01	0,04	23,4	<0,01	<0,01	0,02	4,9	0,07	71,7	0,08	19,7
8,00	8,17	144	<0,01	<0,01	0,04	26,7	<0,01	<0,01	0,02	5,4	0,06	67,9	0,07	16,9
7,00	7,15	144	0,01	2,2	0,03	12,2	0,01	3,9	<0,01	<0,01	0,07	81,8	0,07	16,8
6,00	6,18	144	<0,01	<0,01	0,04	32,1	0,01	4,3	<0,01	<0,01	0,05	63,6	0,06	14,7
4,70	4,87	144	0,02	4,5	0,03	15,3	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,07	80,2	0,07	17,1
3,00	3,19	144	<0,01	<0,01	0,03	28,8	<0,01	<0,01	0,02	11,5	0,04	59,7	0,06	13,2
2,00	2,17	144	<0,01	<0,01	0,02	8,6	<0,01	<0,01	0,01	1,0	0,08	90,5	0,08	19,0
1,00	1,13	144	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,05	11,0	0,01	0,3	0,15	88,8	0,16	37,7

<sup>a</sup> (%) представляет собой влияние компонента дисперсии на общую дисперсию

<sup>b</sup>

$$\text{Lognormal CV(\%)} = 100 * \sqrt{10^{(\ln(10) * \sigma_{\log_{10, data}}^2)} - 1}$$

«КВ» является логнормальным КВ, полученным по формуле:

<sup>c</sup> Наблюдавшееся значение превышает диапазон количественного определения теста Xpert HBV VL.

## 18.4 Линейный диапазон

### Генотип А

Линейный диапазон теста Xpert HBV VL определяли путем анализа панелей из восьми образцов, включавших диапазон концентраций от 1,00 до 9,00 log<sub>10</sub> МЕ/мл. Панели готовили путем внесения клинического образца, содержащего ВГВ генотипа А, или архивной ДНК-плазмиды ВГВ в высоком титре, в отрицательную на ВГВ сыворотку и плазму с ЭДТА. Каждый компонент панели исследовали в восьми повторах на партию реагентов, за исключением самых низких разведений, которые исследовали в шестнадцати повторах на партию реагентов. Использовали две партии реагентов. Результаты представлены в Рисунок 9 и Рисунок 10.

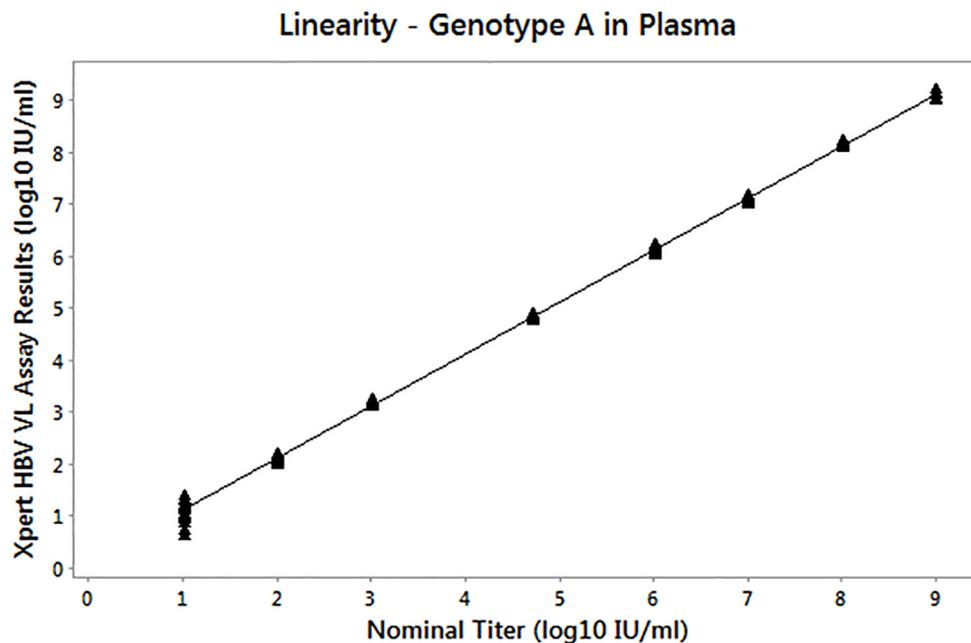


Рисунок 9. Линейность теста Xpert BV VL при исследовании образцов плазмы с ЭДТА

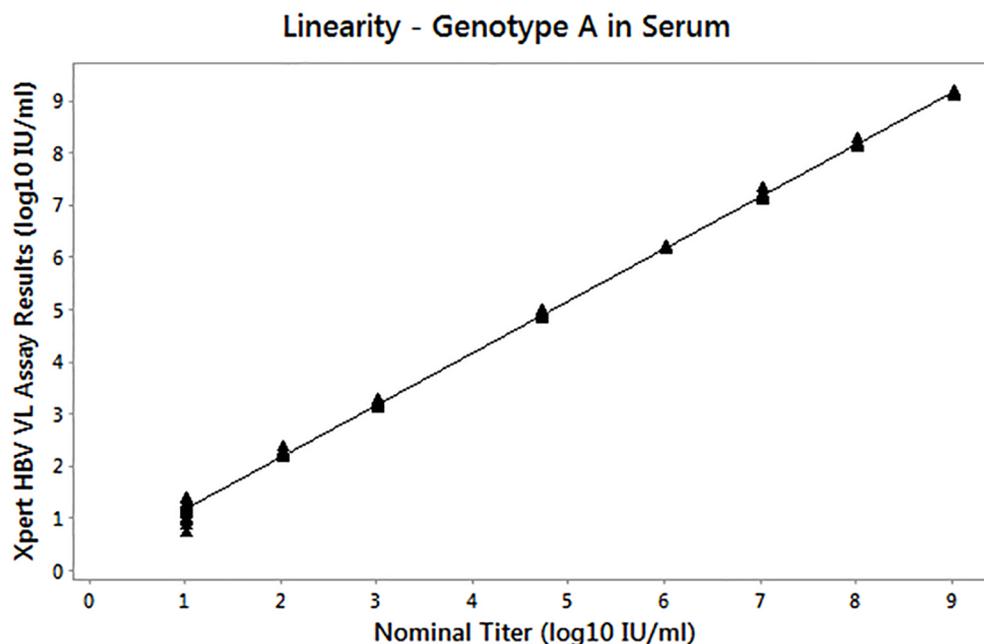


Рисунок 10. Линейность теста Xpert BV VL при исследовании образцов сыворотки с ЭДТА

#### Генотипы В-Н

Для подтверждения линейности были приготовлены панели разведения с генотипами ВГВ от В до Н, с целью включить как можно более широкий диапазон измерений. Для этого клинические образцы, соответствующие каждому генотипу ВГВ, разводили в отрицательной на ВГВ плазме с ЭДТА. Компоненты панели тестировали с использованием одной партии реагентов, количество повторов на каждый компонент было таким же, как и для ВГВ генотипа А.

Была продемонстрирована линейность в соответствии с рекомендациями CLSI EP06-A<sup>13</sup> для генотипов А-Н со значением R<sup>2</sup> >0,99. Тест Xpert HBV VL дает линейные результаты в диапазоне 1,00–9,00 log<sub>10</sub> МЕ/мл для генотипа А и во всем исследованном диапазоне для генотипов от В до Н (см. Таблица 7).

**Таблица 7. Линейность теста Xpert HBV VL по генотипу**

Генотип	Уравнение линейной регрессии	R <sup>2</sup>	Исследованный диапазон титров (log <sub>10</sub> МЕ/мл)
А (плазма)	$y = 1,005x + 0,093$	0,999	1,00–9,00
А (сыворотка)	$y = 1,000x + 0,167$	0,999	1,00–9,00
В	$y = 0,998x - 0,027$	0,995	1,00–6,83
С	$y = 0,998x - 0,119$	0,998	1,00–7,69
Д	$y = 0,993x + 0,101$	0,998	1,00–7,41
Е	$y = 1,010x - 0,149$	0,999	1,00–8,14
F	$y = 0,994x - 0,068$	0,999	1,00–7,96
G	$y = 0,990x + 0,538$	0,999	1,00–8,61
В	$y = 0,991x + 0,122$	0,999	1,00–6,35

### 18.5 Аналитическая специфичность (эксклюзивность)

Аналитическую специфичность теста Xpert HBV VL оценивали путем внесения микроорганизмов и вирусов, способных давать перекрестные реакции, в концентрации  $1 \times 10^6$  КОЕ/мл для микроорганизмов и  $1 \times 10^5$  копий/мл или ЦПД<sub>50</sub>/мл для вирусов в ВГВ-отрицательную плазму с ЭДТА и в плазму с ЭДТА, содержащую около 30 МЕ/мл эталонного материала ВГВ (4-й международный стандарт ВОЗ для ВГВ, код NIBSC: 10/266)<sup>4</sup>. Исследованные микроорганизмы перечислены в Таблица 8. Ни один из исследованных организмов не дал перекрестной реакции и не препятствовал количественному определению в тесте Xpert HBV VL.

**Таблица 8. Аналитическая специфичность, микроорганизмы**

Вирусы		Бактерии	Дрожжи
Вирус полиомы человека ВК	Вирус иммунодефицита человека 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida albicans</i>
Цитомегаловирус	Вирус иммунодефицита человека 2	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Вирус Эпштейна-Барр	Вирус папилломы человека типа 16		
Вирус гепатита А	Вирус папилломы человека типа 18		
Вирус гепатита С	Т-лимфотропный вирус человека, тип 1		
Вирус простого герпеса, тип 1	Т-лимфотропный вирус человека, тип 2		
Вирус простого герпеса, тип 2	Вирус ветряной оспы		
Вирус герпеса человека 6 типа	Вирус осповакцины		
Вирус герпеса человека типа 8			

## 18.6 Субстанции, вероятно препятствующие проведению анализа

Оценивали подверженность теста Xpert HBV VL влиянию повышенных уровней эндогенных веществ, маркеров аутоиммунных заболеваний и назначаемых ВГВ-инфицированным пациентам лекарств. Ингибирующий эффект изучали в отсутствие и присутствии около 30 МЕ/мл эталонного материала ДНК ВГВ (4-й международный стандарт ВОЗ для ВГВ, код NIBSC: 10/266).<sup>4</sup>

Было установлено, что повышенные уровни эндогенных веществ, перечисленных в Таблица 9, не препятствуют количественной оценке теста Xpert HBV VL со средним титром  $\log_{10}$  каждого из положительных образцов ВГВ, содержащих потенциально мешающие вещества в пределах  $\pm 0,10 \log_{10}$  МЕ/мл от значения положительного контроля. Отрицательные результаты были получены для всех образцов, не содержащих ВГВ, что указывает на отсутствие влияния на специфичность теста.

### Эндогенные вещества

Таблица 9. Эндогенные субстанции и применявшиеся в анализе концентрации

Субстанция	Концентрация, применявшаяся в анализе
Альбумин	9 г/дл
Билирубин	20 мг/дл
Гемоглобин	500 мг/дл
ДНК человека	0,4 мг/дл
Триглицериды	3000 мг/дл

### Лекарственные препараты

Установлено, что перечисленные в Таблица 10 лекарственные препараты в концентрациях, в 3 раза превышающих максимальную концентрацию в плазме ( $C_{\max}$ ), в присутствии или отсутствии ДНК ВГВ, не оказывают влияния на количественные показатели, получаемые при помощи теста Xpert HBV VL, или на его специфичность.

Таблица 10. Пулы препаратов, применявшиеся в анализе

Пул	Лекарственные препараты
1	Зидовудин, саквинавир кларитромицин, интерферон-альфа-2b, ритонавир, омбитасвир, паритапревир, дасабувир, диданозин
2	Абакавира сульфат, фосампренавир, пегинтерферон-альфа-2a, рибавирин, энтекавир, адефовира дипивоксил
3	Тенофовира дизопроксила фумарат, ламивудин, индинавира сульфат, ганцикловир, валганцикловира гидрохлорид, ацикловир, пароксетин, телбивудин
4	Ставудин, эфавиренз, лопинавир, энфувиртид, ципрофлоксацин, флуоксетин
5	Невирапин, нелфинавир, азитромицин, валацикловир, сертралин, тенофовира алафенамид

### Маркеры аутоиммунных заболеваний

При исследовании образцов плазмы с  $K_2$ ЭДТА, содержащих маркеры аутоиммунных заболеваний (каждый маркер был взят у пяти положительных пациентов), не было выявлено влияния на функциональные характеристики теста Xpert HBV VL маркеров системной красной волчанки (СКВ), антинуклеарных антител (АНА) или ревматоидного фактора (РФ). Средняя концентрация ДНК ВГВ (представленная в виде  $\log_{10}$ ), которая вносилась в образцы, находилась в пределах  $\pm 0,10 \log_{10}$  МЕ/мл относительно положительного контроля. Отрицательные результаты были получены для всех образцов, не содержащих ВГВ, что указывает на отсутствие влияния на специфичность теста.

## 18.7 Эквивалентность материалов (плазма с K<sub>2</sub>ЭДТА, PPT-ЭДТА и сыворотка)

Исследование эквивалентности материалов для теста Xpert HBV VL было проведено с использованием 32 соответствующих по характеристикам ВГВ-положительных клинических образцов и 23 соответствующих по характеристикам ВГВ-отрицательных клинических образцов, собранных в пробирки для сбора плазмы с K<sub>2</sub>-ЭДТА, пробирки для сбора плазмы PPT-ЭДТА и пробирки для сбора сыворотки. В 23 соответствующих по характеристикам ВГВ-отрицательных клинических образцах внесли клинические образцы с ВГВ, соответствующие генотипам от В до G, а также ДНК-плазмиды, экспрессирующие целевую последовательность генома генотипа А, в титрах по всему линейному диапазону.

На исследованных образцах была продемонстрирована эквивалентность материалов (см. Рисунок 11 и Рисунок 12).

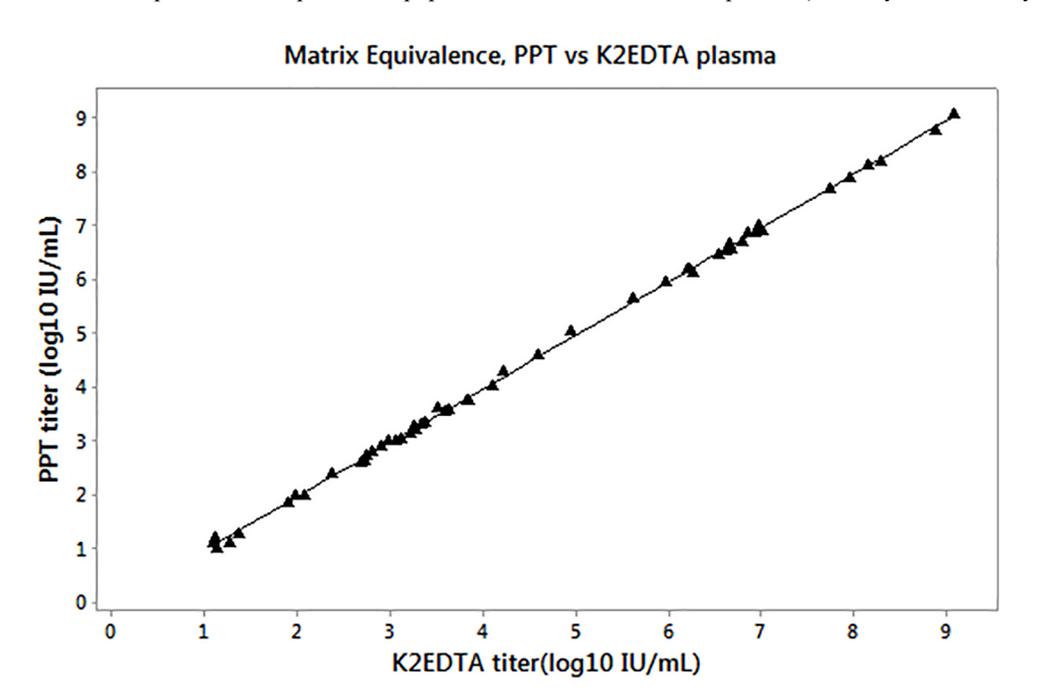
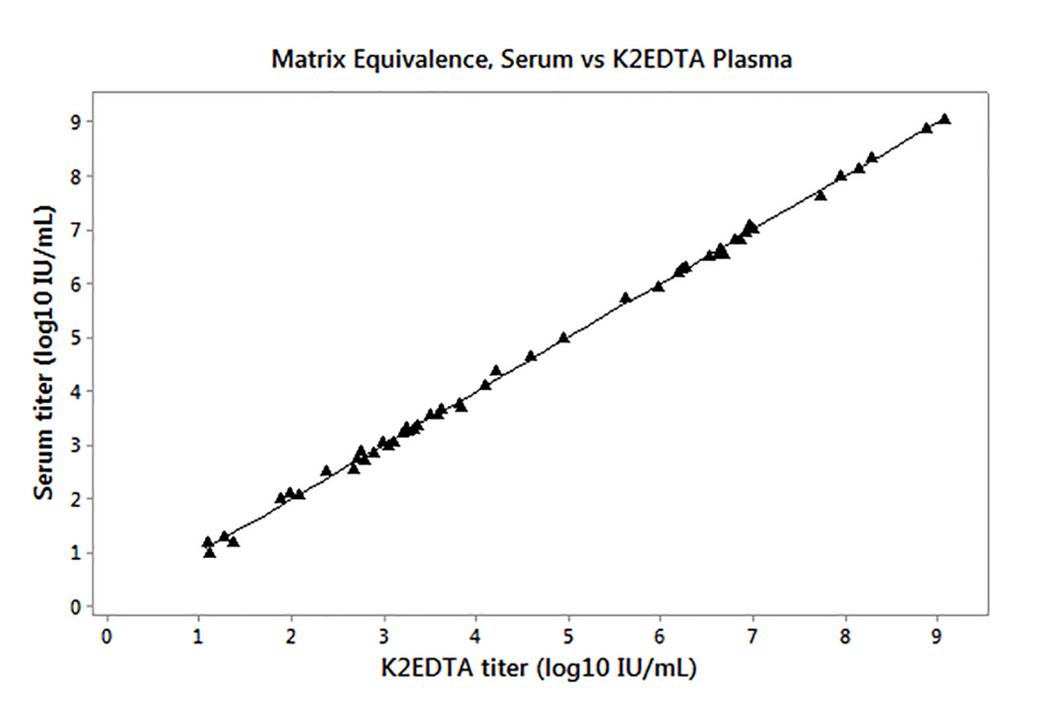


Рисунок 11. График линейной регрессии, плазма в пробирках PPT-ЭДТА по сравнению с плазмой в пробирках с K<sub>2</sub>-ЭДТА



**Рисунок 12. График линейной регрессии, сыворотка по сравнению с плазмой в пробирках с К<sub>2</sub>-ЭДТА**

Результаты показывают, что тест Xpert HBV VL эквивалентно работает в плазме К<sub>2</sub>-ЭДТА, плазме PPT-ЭДТА и сыворотке для образцов в диапазоне приблизительно 1,0–9,0 log<sub>10</sub> МЕ/мл.

## 18.8 Отказ всей системы

Частоту отказа всей системы для теста HBV VL определяли путем тестирования в 100 повторах образца плазмы с ЭДТА, в который был внесен ВГВ генотипа А в виде 4-го международного стандарта ВОЗ для ДНК ВГВ (код NIBSC 10/266)<sup>4</sup>. Тестировали образцы с внесенной вирусной ДНК в концентрации около 3 x LLOQ (30 МЕ/мл).

Результаты исследования показали, что все повторы были действительными, с положительным результатом в отношении целевой последовательности ВГВ, а частота отказа всей системы составила 0,0 %

## 18.9 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Выполняли тестирование ВГВ-положительного образца с высоким титром (>1 x 10<sup>7</sup> МЕ/мл) и сразу после этого тестировали ВГВ-отрицательный образец на том же модуле GeneXpert. Процедуру повторяли двадцать (20) раз на двух модулях. Частота контаминации продуктами предыдущей реакции в тесте Xpert HBV VL составила 0 %.

# 19 Клинические функциональные характеристики

## 19.1 Специфичность у здоровых доноров крови

Специфичность теста Xpert HBV VL оценивали с использованием 99 образцов сыворотки и 100 образцов плазмы с ЭДТА, полученных от ВГВ-отрицательных доноров крови. Специфичность теста Xpert HBV VL составила 100,0 % [95 % ДИ: 98,1–100,0 (199/199)].

## 19.2 Корреляция между методами

Было проведено многоцентровое исследование для сравнения функциональных характеристик теста Xpert HBV VL с методом сравнения, предназначенным для количественного определения ДНК ВГВ. Для этого были использованы оставшиеся образцы сыворотки и плазмы с ЭДТА, полученные в рамках оказания стандартной медицинской помощи у лиц, инфицированных ВГВ.

Из 876 пригодных к анализу пациентов 351 (40,1 %) были женского пола и 489 (55,8%) были мужского пола. Средний возраст составил  $47,2 \pm 15,9$  лет, диапазон возраста — от 18 до 89 лет. Из 876 образцов 560 содержали ДНК ВГВ в диапазоне количественного определения обоих тестов — Xpert HBV VL и метода сравнения. Результаты анализа с использованием регрессии Деминга и обычной линейной регрессии представлены в Рисунок 13.

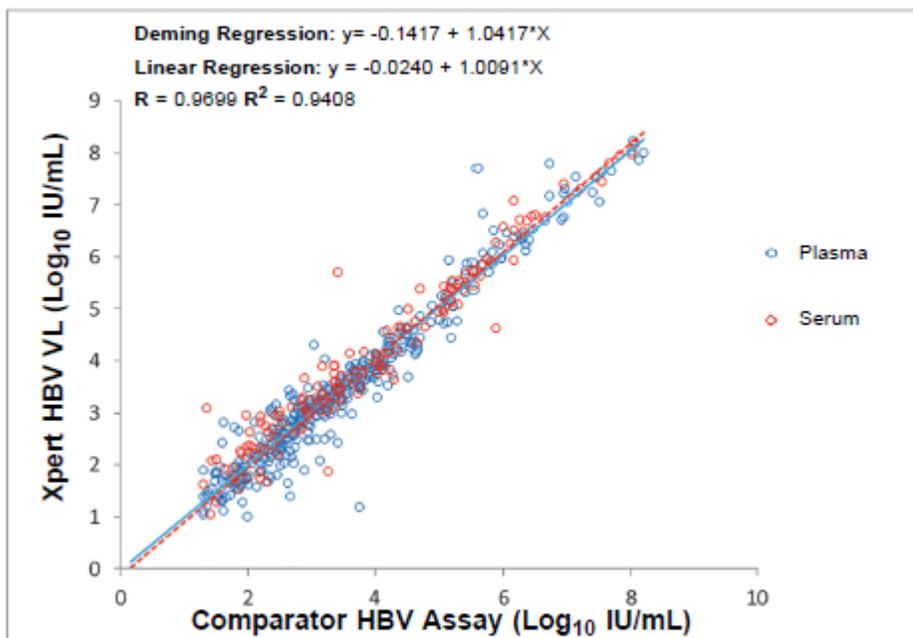


Рисунок 13. Корреляция между результатами теста Xpert HBV VL и метода сравнения при использовании образцов сыворотки и плазмы с ЭДТА

## 20 Литература

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. March 2015. Accessed March 14, 2018 at: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepat.* 2012; 57:167-185. Available at: <http://dxdoi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.
3. World Health Organisation. Global hepatitis report, 2017. WHO. April 2017.
4. The 4th WHO International Standard for Hepatitis B Virus DNA for Nucleic Acid Amplification Techniques (NIBSC code: 10/266). National Institute for Biological Standards and Control; 2016.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (5th edition), по состоянию на 5 марта 2018 г. на <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline*. Документ M29 (см. последнюю редакцию).
7. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. 2nd Edition. WHO, 2014. По состоянию на 20 апреля 2018 г. на [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/wastemanag/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/wastemanag/en/).
8. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures*; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures*; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2014.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. *User Verification of Precision and Estimation of Bias*; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP15-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2014.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach*. Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2003.

## 21 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

### Головной офис

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Телефон: + 1 408 541 4191  
Факс: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Европейский офис

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Телефон: + 33 563 825 300  
Факс: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 22 Техническая поддержка

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

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

### Контактная информация

США

Телефон: + 1 888 838 3222

Электронный адрес: [techsupport@cepheid.com](mailto:techsupport@cepheid.com)

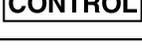
Франция

Телефон: + 33 563 825 319

Электронный адрес: [support@cepheideurope.com](mailto:support@cepheideurope.com)

Контактная информация всех офисов службы технической поддержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: [www.cepheid.com/en/CustomerSupport](http://www.cepheid.com/en/CustomerSupport).

## 23 Условные обозначения

Символ	Значение
	Номер по каталогу
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Не использовать повторно
	Код партии
	См. инструкцию по применению
	Производитель
	Страна производства
	Содержит достаточное количество для <i>n</i> тестов
	Контроль
	Срок годности
	Маркировка CE – Европейское соответствие
	Температурные ограничения
	Биологические риски
	Предупреждение
	Предупреждение
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna,  
Sweden



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



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

