

Xpert® MTB/RIF



GXMTB/RIF-10



GXMTB/RIF-50

Інструкція із застосування

Хpert MTB/RIF тест для виявлення
ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу
(*Mycobacterium tuberculosis* complex) та
визначення стійкості до рифампіцину,
набір на 10 тестів

Хpert MTB/RIF тест для виявлення
ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу
(*Mycobacterium tuberculosis* complex) та
визначення стійкості до рифампіцину,
набір на 50 тестів

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid.
Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

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

Copyright © 2011-2023 Cepheid. All rights reserved.

Заяви про торговельні марки, патенти та авторське право

Cepheid[®], логотип Cepheid, GeneXpert[®] і Xpert[®] є торговельними марками компанії Cepheid.
Windows[®] є торговельною маркою корпорації Майкрософт.

У РЕЗУЛЬТАТІ ПРИДБАННЯ ЦЬОГО ПРОДУКТУ ПОКУПЕЦЬ ОТРИМУЄ ПРАВО НА ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ ВІДПОВІДНО ДО ЦІЄЇ ІНСТРУКЦІЇ-ВКЛАДИША, ЯКЕ НЕ ПІДЛЯГАЄ ПЕРЕДАЧІ. ЖОДНІ ІНШІ ПРАВА НЕ НАДАЮТЬСЯ ПРЯМО, ОПОСЕРЕДКОВАНО АБО НА ПІДСТАВІ ПРАВОВОЇ ПРЕЗУМПЦІЇ. ПРИДБАННЯ ЦЬОГО ПРОДУКТУ НЕ ПЕРЕДБАЧАЄ НАДАННЯ ПРАВА НА ЙОГО ПЕРЕПРОДАЖ.

Авторське право © 2011-2023 Cepheid. Усі права захищено.



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Тел.: +46 8 6843 7000
Факс: +46 8 6843 7010

Технічна підтримка: TechSupport@cepheid.com

Xpert® MTB/RIF

In Vitro Медичний виріб для діагностики

Патентована назва

Тест Xpert® MTB/RIF

Загальна або звичайна назва

Xpert MTB/RIF тест для виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (*Mycobacterium tuberculosis* complex) та визначення стійкості до рифампіцину, набір на 10 тестів

Xpert MTB/RIF тест для виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (*Mycobacterium tuberculosis* complex) та визначення стійкості до рифампіцину, набір на 50 тестів

A. Цільове призначення

Xpert MTB/RIF тест для виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (*Mycobacterium tuberculosis* complex) та визначення стійкості до рифампіцину, набір на 10 тестів, та Xpert MTB/RIF тест для виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (*Mycobacterium tuberculosis* complex) та визначення стійкості до рифампіцину, набір на 50 тестів (далі по тексті - Xpert MTB/RIF), що використовується з системами Cepheid GeneXpert®, — це напівкількісний вбудований діагностичний *in-vitro* ПЛР-тест у режимі реального часу для виявлення:

- ДНК мікобактерій *туберкульозного комплексу* у зразках мокротиння або концентрованого осаду, отриманого зі зразків індукованого або відведеного мокротиння, що дають в результаті позитивний або негативний результат на кислотостійкі бактерії (AFB)
- Мутацій гену *rpoB*, пов'язаних зі стійкістю до рифампіцину, у зразках пацієнтів із ризиком такої стійкості

Тест Xpert MTB/RIF призначений для проб пацієнтів, яким не призначено курсу лікування та в яких підозрюють туберкульоз (ТБ). Використання тесту Xpert MTB/RIF для виявлення *M. tuberculosis* (МТБ) або визначення стійкості до рифампіцину у пацієнтів, які проходять курс лікування від туберкульозу, не затверджено.

B. Короткі відомості та пояснення

Близько 2 мільярдів людей в усьому світі інфіковані МТБ¹. Щороку хвороба починає активно розвиватися майже у 9 мільйонів людей, а 2 мільйони від неї помирають. Активні МТБ, які переважно вражають легені, — гостре інфекційне захворювання, що передається повітряно-крапельним шляхом. З огляду на інфекційну природу МТБ важливим елементом лікування та контролю захворювання є швидка та точна діагностика.

Лікування полягає в тривалому прийомі кількох лікарських засобів, і, зазвичай, таке лікування високоефективне. Однак штами МТБ можуть набувати стійкість до одного або кількох препаратів, що суттєво ускладнює процес лікування.

Чотири препарати першого ряду, що застосовуються в ході лікування від туберкульозу:

- Ізоніазид (INH)
- Рифампін (RIF або рифампіцин)
- Етамбутол (EMB)
- Піразинамід (PZA)

Стійкість до RIF як така зустрічається рідко та зазвичай вказує на стійкість до ряду інших препаратів від туберкульозу². RIF-стійкість частіше спостерігається у штамів з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ), і у таких випадках її частота становить більше 95 %^{3,4,5}. МЛС-ТБ визначають як туберкульозне захворювання, спричинене бактеріальним штамом, стійким, щонайменше, до INH і RIF. Стійкість до RIF та інших препаратів першого ряду зазвичай вказує на потребу в повному тесті на сприйнятливість, включно з тестом на стійкість до препаратів другого ряду.

Виявлення МТБ і мутацій гену *rpoB*, пов'язаних зі стійкістю до рифампіцину, за допомогою молекулярних методів істотно прискорює діагностування туберкульозу, викликаного чутливими до препаратів мікобактеріями, а також МЛС-ТБ. Завдяки аналізу Xpert MTB/RIF це можна зробити менш ніж за 2,5 h (год), використовуючи зразки необробленого мокротиння або підготовлені зразки осаду мокротиння. Швидке виявлення МТБ і стійкості до RIF дозволяє лікарю приймати найважливіші рішення щодо лікування невдовзі після початку обстеження пацієнта.

C. Принцип виконання аналізу

У приладах системи GeneXpert об'єднані та автоматично виконуються такі процеси: підготовка проб, ампліфікація нуклеїнових кислот і виявлення цільових послідовностей у простих і складних пробах із використанням ПЛР у режимі реального часу та зворотної транскриптази ПЛР. Система складається з аналізатора, персонального комп'ютера, сканера штрих-кодів і попередньо завантаженого програмного забезпечення для керування процесом аналізу проб пацієнтів і перегляду результатів. Для роботи із системою потрібні одноразові картриджі GeneXpert, які містять реактиви для ПЛР і в яких відбувається ПЛР. Оскільки картриджі є замкнутими системами, ймовірність перехресної контамінації між зразками усунута. Повний опис системи див. в *керівництві оператора системи GeneXpert Dx* або *керівництві оператора системи GeneXpert Infinity*.

Тест Xpert MTB/RIF містить реактиви для виявлення МТБ та стійкості до RIF, а також Контроль обробки зразка (Sample Processing Control, SPC), призначений для контролю належності обробки цільових бактерій і виявлення інгібіторів у середовищі, де відбувається ПЛР. Контроль перевірки зразка (Probe Check Control, PCC) призначений для перевірки регідрації реактивів, заповнення пробірки для проведення ПЛР у картриджі, цілісності зразків і стабільності барвника.

Праймери аналізу Xpert MTB/RIF розширюють порцію гену *rpoB*, що містить 81 основну пару «центрального» регіону. За допомогою зразків можна відрізнити стандартну послідовність мікобактерії «дикого типу» від мутацій центрального регіону, пов'язаних зі стійкістю до RIF.

D. Реактиви та прилади

D.1 Матеріали, що входять до комплекту поставки



Реагентів набору Xpert MTB/RIF (GXMTB/RIF-10) достатньо для обробки 10 проб, взятих у пацієнтів, або проб контролю якості. Реагентів набору Xpert MTB/RIF (GXMTB/RIF-50) достатньо для обробки 50 проб, взятих у пацієнтів, або проб контролю якості. Набір Xpert MTB/RIF містить наступні компоненти:

Картриджі тесту Xpert MTB/RIF із вбудованими реакційними пробірками

- Гранули 1 і 2 (ліофілізовані)
- Гранули 3 (ліофілізовані)
- Реактив 1
- Реактив 2

10 у кожному наборі

- 2 кожного типу в одному картриджі
- 1 у кожному картриджі
- 4,0 mL (мл) в одному картриджі
- 4,0 mL (мл) в одному картриджі

50 у кожному наборі

- 2 кожного типу в одному картриджі
- 1 у кожному картриджі
- 4,0 mL (мл) в одному картриджі
- 4,0 mL (мл) в одному картриджі

Флакони реактиву для проб

- Реактив для проб (Sample Reagent, SR)
 - Гідроксид натрію
 - Ізопропіловий спирт

10 у кожному наборі

- 8 mL (мл) у кожному флаконі

50 у кожному наборі

- 8 mL (мл) у кожному флаконі

Одноразові піпетки для перенесення

CD

- Файл з описом тесту (Assay Definition File, ADF)
- Інструкція з імпортування файлу ADF у програмне забезпечення
- Інструкція із застосування (інструкція-вкладиш)

12 у кожному наборі

1 у наборі

60 у кожному наборі

1 у наборі

Примітка

Колір реагента для пробних аналізів може варіювати від безбарвного до жовтого або бурштинового. З часом колір може ставати інтенсивнішим, але він не впливає на робочі характеристики реагента.

Примітка

Паспорти безпеки речовини (Safety Data Sheet, SDS) можна знайти на сайті www.cepheid.com або www.cepheidinternational.com на вкладці **ПІДТРИМКА (ПОДДЕРЖКА)**.

Примітка

Для виготовлення бичачого сироваткового альбуміну (БСА), що входить до складу гранул цього продукту, використовувалася лише плазма крові биків, вирощених у Сполучених Штатах Америки. У їжу биків не додавали білків, отриманих із тканин жуйних тварин, а також інші білки тваринного походження. Усіх тварин обстежили до та після забою. Під час виробництва не відбувалося змішування сировини з іншими матеріалами тваринного походження.

Примітка

На піпетки для перенесення нанесено одну поділку, що вказує мінімальний об'єм проби, який необхідно перенести в картридж. Піпетки потрібно використовувати лише з цією метою. Усі інші піпетки мають надаватися лабораторією.

D.2 Зберігання та поводження

- Зберігайте вміст набору Xpert MTB/RIF при температурі 2–28 °С.
- Не використовуйте реактиви або картриджі з вичерпаним терміном придатності.
- Не відкривайте кришку картриджа доти, доки не будете готові почати виконання тесту.
- Після відкриття мішків картриджі можна стабільно використовувати до 6 тижнів при температурі 2–45 °С.

E. Необхідні матеріали, що не входять до комплекту поставки

- Система GeneXpert Dx або Система GeneXpert Infinity (номер у каталозі залежить від конфігурації): прилад GeneXpert, комп'ютер, сканер штрих-кодів і керівництво оператора
 - Для системи GeneXpert Dx: програмне забезпечення версії 4.0 або вище
 - Для системи GeneXpert Infinity-48: програмне забезпечення версії Xpertise 4.3 або вище
 - Для системи GeneXpert Infinity-80 та Infinity-48: програмне забезпечення версії Xpertise 6.0 або вище
- Принтер. Якщо потрібен принтер, зверніться до торгового представника Serheid для придбання рекомендованого принтера.
- Герметичні стерильні контейнери для збору з кришкою, що загвинчується
- Одноразові рукавички та засоби захисту для очей
- Етикетки та (або) перманентний маркер
- Стерильні піпетки для обробки проби

F. Попередження, заходи безпеки та небезпечні хімічні фактори**F.1 Застереження та запобіжні заходи**

- Усі біологічні зразки, зокрема використані картриджі, слід вважати можливими переносниками збудників інфекційних захворювань. Оскільки часто неможливо передбачити, що може переносити інфекцію, під час поводження зі всіма біологічними зразками потрібно дотримуватися стандартних запобіжних заходів. Методичні рекомендації щодо поводження зі зразками надаються Центрами з контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)⁶ та Інститутом клінічних і лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁷.
- Під час роботи з пробами та реактивами необхідно одягати одноразові захисні рукавички, лабораторні халати та засоби індивідуального захисту очей. Після роботи з пробами та реактивами тесту потрібно ретельно вимити руки.
- Дотримуйтеся правил техніки безпеки з роботи з хімічними речовинами та поводження з біологічними зразками.
- Використання тесту Xpert MTB/RIF для виявлення МТБ не призначене для інших проб окрім респіраторної системи, наприклад аналізу крові, спинномозкової рідини, посіву чи сечі. Використання тесту Xpert MTB/RIF для обробки проб за допомогою методів, що не вказані у цій інструкції-вкладиші, не оцінюється.
- У разі одночасної роботи з кількома пробами потрібно відкрити лише один картридж, помістити реактив для проб і підготовлену пробу, закрити кришку картриджа і тільки потім переходити до обробки наступної проби. Рукавички потрібно замінювати перед обробкою кожної наступної проби.
- Відкривайте кришку картриджа Xpert MTB/RIF лише для того, щоб помістити підготовлену пробу.
- Не використовуйте картридж, якщо після вилучення з набору він упав.
- Не використовуйте картридж, який падав або який струшували чи вміст якого розлився після внесення підготовленої проби. Струшування або падіння картриджа після відкриття кришки може призвести до отримання невизначених результатів.
- Не використовуйте картридж із вологою поверхнею або з імовірно порушеною герметичністю кришки.



- Не використовуйте картридж із пошкодженою реакційною пробіркою.
- Кожний картридж Xpert MTB/RIF застосовується для виконання одного тесту. Не застосовуйте повторно вже використані картриджі.
- Перевірте свої регіональні/державні вимоги щодо утилізації небезпечних і медичних відходів. Якщо у правилах нема жодних чітких вказівок щодо належної утилізації проб або використаних картриджів, то їх потрібно розглядати як такі, що здатні переносити інфекційні захворювання. Утилізуйте використані картриджі як хімічно небезпечні для здоров'я відходи у надійних контейнерах для відходів, рекомендованих ВООЗ (Всесвітньою організацією охорони здоров'я) для роботи з медичними відходами та їх утилізації.

F.2 Небезпечні хімічні фактори^{8, 9}



Реактив для проб:

Реактив для проб містить гідроксид натрію (pH > 12,5) й ізопропіловий спирт.

- Символи безпеки УГС ООН:
- Сигнальне слово: НЕБЕЗПЕЧНО
- **Заяви про безпеку УГС ООН**
 - Займиста рідина та пара
 - Викликає серйозні опіки шкіри та пошкодження очей
 - Викликає серйозне пошкодження очей
 - Імовірно, викликає генетичні дефекти.
 - Імовірно, несприятливо впливає на здатність до дітородіння або на плід, що розвивається.
 - Може викликати ушкодження органів у разі тривалого або повторного впливу
- **Заяви про заходи безпеки УГС ООН**
 - Профілактика
 - Перед використанням отримати спеціальні інструкції.
 - Перед використанням ознайомитися з інструкціями з техніки безпеки.
 - Тримати від джерел нагрівання, іскор, відкритого вогню та (або) гарячих поверхонь. Не палити.
 - Тримати контейнер щільно закритим.
 - Уникати вдихання туману, пари та (або) речовини в розпиленому стані.
 - Після використання ретельно вимити.
 - Користуватися захисними рукавичками, захисним одягом, засобами захисту очей і обличчя.
 - Використовувати відповідні індивідуальні засоби захисту.
 - Заходи реагування
 - Дії в разі пожежі: використовувати відповідні засоби пожежогасіння.
 - ДІЇ В РАЗІ ВДИХАННЯ: винести потерпілого на свіже повітря та забезпечити йому повний спокій у зручному для дихання положенні.
 - негайно звернутися в ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР або до лікаря-фахівця чи терапевта.
 - ДІЇ В РАЗІ ПОТРАПЛЯННЯ НА ШКІРУ (або волосся): негайно зняти весь забруднений одяг. Промити шкіру водою або прийняти душ.
 - Випрати забруднений одяг перед повторним використанням.
 - Потрібне спеціальне лікування. Див. додаткову інформацію про першу допомогу.
 - ДІЇ В РАЗІ ПОТРАПЛЯННЯ В ОЧІ: обережно промити водою протягом кількох min (хв). Зняти контактні лінзи, якщо ви ними користуєтесь та якщо це легко зробити. Продовжити промивання.
 - ДІЇ В РАЗІ КОВТАННЯ: прополоскати рот. НЕ викликати блювоту.
 - Дії в разі впливу або підозри на можливість впливу: звернутися за медичною консультацією або по допомогу.
 - У разі поганого самопочуття зверніться по допомогу або за консультацією до лікаря.

- Зберігання/утилізація
 - Утилізацію тари та (або) вмісту потрібно виконувати відповідно до місцевих, регіональних, державних і (або) міжнародних норм.

G. Збір, транспортування та зберігання зразка



У цьому тесті ви можете обробляти ресуспендований осад або свіже мокротиння. Відомості щодо необхідного об'єму зразка див. в Таблиця 1.

Таблиця 1. Необхідний об'єм зразка

Тип зразка	Мінімальний об'єм для одного тесту	Мінімальний об'єм для тесту і повторного тесту
Осад мокротиння	0,5 mL (мл)	1 mL (мл)
Свіже мокротиння	1 mL (мл)	2 mL (мл)

Примітка

Щоб отримати належно зібрані зразки, ретельно дотримуйтесь інструкцій, наведених у цьому розділі. Пацієнт повинен сидіти або стояти.

G.1 Зберігання та транспортування



За можливості перед обробкою зберігайте та транспортуйте зразки при 2–8 °C. Проте, за необхідності, зразки можуть зберігатися при максимальній температурі 35 °C протягом ≤ 3 d (д), а при 2–8 °C — протягом 4-10 d (д).

G.2 Процедура збору зразка

1. Пацієнту потрібно двічі прополоскати ротову порожнину водою.
2. Відкрийте кришку контейнера для збору мокротиння.
3. Пацієнту потрібно глибоко вдихнути, сильно покашляти і виплюнути мокротиння у контейнер. Уникайте потрапляння за межі контейнера.
4. Закрийте кришку контейнера і віддайте його для подальшої обробки.

H. Процедури тесту

H.1 Підготовка зразка мокротиння

Примітка

Забракуйте зразки, що містять явно видимі частки їжі або інші тверді частинки.

Вимоги до об'єму: За допомогою тесту Xpert MTB/RIF можна досліджувати осад мокротиння, підготовлений за методом Кента та Кубіца10 і ресуспендований у 67 mmol (ммоль) фосфатного буферного водного розчину. Після розведення залиште не менше 0,5 mL (мл) ресуспендованого осаду для проведення тесту Xpert MTB/RIF.

1. Нанесіть на кожен картридж Xpert MTB/RIF ідентифікатор проби. Див. Малюнок 1.

Примітка

Наклейте на картридж етикетку з ідентифікатором або напишіть його маркером на боковій частині картриджа. Не наклеюйте етикетку на кришку картриджа та не закривайте нею двовимірний штрих-код на картриджі.

2. Для проведення тесту Xpert MTB/RIF перенесіть стерильною піпеткою не менше 0,5 mL (мл) загального обсягу ресуспендованого осаду в конічну пробірку з кришкою, що загвинчується. Увесь зразок можна обробити в первинній пробірці (як альтернатива).



Примітка

Ресуспендований осад, який не буде відразу використовуватися для аналізу, потрібно зберігати при температурі 2–8 °C. Не зберігайте більше 12 h (год).

3. Налийте 1,5 mL (мл) реактиву для проб Xpert MTB/RIF у пробірку з 0,5 mL (мл) ресуспендованого осаду за допомогою піпетки для перенесення.
4. Енергійно струсіть пробірку 10–20 разів або обробіть у вихровій мішалці не менше 10 s (с).

Примітка

Одне струшування — це один рух колбою вперед і назад.

5. Інкубуйте протягом 10 min (хв) за кімнатної температури, а потім енергійно струсіть пробірку 10–20 разів або обробіть у вихровій мішалці не менше 10 s (с).
6. Інкубуйте пробу за кімнатної температури ще 5 min (хв).

Н.2 Підготовка зразка відведеного мокротиння

Примітка Забракуйте зразки, що містять явно видимі частки їжі або інші тверді частинки.

1. Нанесіть на кожен картридж Хpert МТВ/РИФ ідентифікатор проби. Див. Малюнок 1.

Примітка Наклейте на картридж етикетку з ідентифікатором або напишіть його маркером на боковій частині картриджа. Не наклеюйте етикетку на кришку картриджа та не закривайте етикеткою двовимірний штрих-код на картриджі.



Малюнок 1. Запис на картриджі за допомогою перманентного маркера

2. Герметичний контейнер для збору мокротиння:
 - А. Обережно відкрийте кришку контейнера для збору мокротиння.



Малюнок 2. Відкривання зразка контейнера

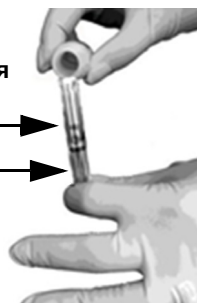
- В. Влийте в пробу мокротиння реактив для проб в об'ємі, що приблизно у 2 рази перевищує об'єм мокротиння (співвідношення реактиву до мокротиння має становити 2:1).

Примітка Видаліть залишок реактиву для проб і флакон у контейнер для хімічних відходів.



Приклад 1
8 mL (мл) реактиву для
проб: 4 mL (мл) мокротиння

Позначка 3 mL (мл) →
1 mL (мл) мокротиння →



Приклад 2
2 mL (мл) реактиву
для проб: 1 mL (мл)
мокротиння

Малюнок 3. Приклади розведень 2:1

- C. Щільно закрийте контейнер кришкою.
- D. Енергійно струсіть пробірку 10–20 разів або обробіть у вихровій мішалці не менше 10 s (с).

Примітка Одне струшування — це один рух колбою вперед і назад.

- 3. Інкубуйте протягом 10 min (хв) за кімнатної температури, а потім енергійно струсіть пробірку 10–20 разів або обробіть у вихровій мішалці не менше 10 s (с).
- 4. Інкубуйте пробу за кімнатної температури ще 5 min (хв).

Н.3 Підготовка картриджа

Примітка

Почніть тест за 4 h (год), зібравши зразок в картридж, використовуючи систему GeneXpert Dx. У разі використання системи GeneXpert Infinity необхідно почати тест і встановити картридж на конвейерну стрічку протягом 30 min (хв) після внесення проби, обробленої реактивом для проб. Термін зберігання, що залишився, відстежується програмним забезпеченням Xpertise. Тести буде виконано до закінчення допустимого чотиригодинного терміну перебування картриджів у системі.

- 1. Відкрийте кришку картриджа, а потім відкрийте контейнер із пробною.
- 2. Візьміть піпетку для перенесення та наберіть розріджену пробу до рівня позначки на піпетці. Якщо об'єм зразка недостатній, не використовуйте для аналізу цей зразок. Див. Малюнок 4.



Малюнок 4. Аспірація до позначки на піпетці

- 3. Перенесіть пробу в камеру для проби картриджа Xpert MTB/RIF. Повільно виливайте пробу з піпетки, щоб звести до мінімуму ризик утворення аерозолі. Див. Малюнок 5.



Малюнок 5. Розміщення деконтамінованої розрідженої проби в камеру для проби картриджа

- 4. Щільно закрийте кришку картриджа.

Важливо	<p>Якщо ви використовуєте систему GeneXpert Dx, то завантажте картридж у прилад і виконайте тест протягом 4 h (год) після його підготовки. У разі використання системи GeneXpert Infinity необхідно почати тест і встановити картридж на конвейерну стрічку протягом 30 min (хв) після внесення проби, обробленої реактивом для проб. Термін зберігання, що залишився, відстежується програмним забезпеченням Хpertise. Тести буде виконано до закінчення допустимого чотиригодинного терміну перебування картриджів у системі.</p>
Н.4	<p>Запуск тесту</p>
Важливо	<p>Переконайтеся в тому, що файл визначення тесту (Assay Definition File, ADF) Хpert МТВ/РИF імпортовано в програмне забезпечення. У цьому розділі перераховуються основні дії під час виконання тесту. Докладні інструкції див. в <i>керівництві оператора системи GeneXpert Dx</i> або <i>керівництві оператора системи GeneXpert Infinity</i>.</p>
Примітка	<p>Дії, які ви виконуватимете, можуть відрізнятися, якщо системний адміністратор змінить установлений за замовчуванням порядок роботи системи.</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Увімкніть прилад GeneXpert. <ul style="list-style-type: none"> • Якщо використовується прилад GeneXpert Dx, спочатку слід увімкнути його, а потім комп'ютер. Програмне забезпечення GeneXpert запуститься автоматично або після того, як ви двічі клацнете ярлик програмного забезпечення GeneXpert Dx, що на робочому столі Windows®. <li style="text-align: center;">або • Якщо використовується прилад GeneXpert Infinity, потрібно спочатку увімкнути його. Програмне забезпечення GeneXpert запуститься автоматично або після того, як ви двічі клацнете ярлик програмного забезпечення Хpertise, що на робочому столі Windows. 2. Увійдіть у програмне забезпечення системи приладів GeneXpert, використовуючи своє ім'я користувача та пароль. 3. У вікні системи GeneXpert виберіть пункт Створити аналіз (Создать анализ) (для GeneXpert Dx) або пункт Створити аналіз (Создать анализ), а потім Замовити тест (Заказать тест) (для Infinity). З'явиться вікно Створити аналіз (Создать анализ). 4. Відскануйте або введіть вручну ID пацієнта (ID пациента). Переконайтеся в правильності введеного вручну ID пацієнта (ID пациента). ID пацієнта (ID пациента) пов'язується з результатами тесту та вказується у вікні View Results (Переглянути результати) і в усіх звітах. 5. Відскануйте або введіть вручну ID зразка (ID образца). Переконайтеся в правильності введеного вручну ID зразка (ID образца). ID зразка (ID образца) пов'язується з результатами тесту та вказується у вікні Переглянути результати (Просмотреть результаты) і в усіх звітах. 6. Відскануйте штрих-код на картриджі Хpert МТВ/РИF. На основі інформації, прочитаної зі штрих-коду, програмне забезпечення автоматично заповнює такі поля: Вибрати тест (Выбрать тест), ID партії реактиву (ID партии реактива), С/Н картриджа (С/Н картриджа) і Термін придатності (Срок годности). 7. Виберіть пункт Почати аналіз (Начать анализ) (для GeneXpert Dx) або Надіслати (Отправить) (для Infinity). У діалоговому вікні за потреби введіть пароль. 8. У разі використання системи GeneXpert Infinity помістіть картридж на конвейерну стрічку. Завантаження картриджа відбудеться автоматично, буде виконано тест, а потім використаний картридж буде переміщено в контейнер для відходів. <ul style="list-style-type: none"> або <p>Для приладу GeneXpert Dx:</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Відкрийте дверцята модуля приладу з миготливим зеленим індикатором і завантажте картридж. B. Закрийте дверцята. Потім тест починається й зелений індикатор перестає блимати. Після завершення тесту світловий індикатор вимикається. C. Перш ніж відкрити модуль і витягти картридж, дочекайтеся розблокування системою замка дверцят. D. Використані картриджі слід викидати у відповідні контейнери для збору відходів зразків згідно зі стандартними правилами, прийнятими у вашому закладі.

Н.5 Утилізація використаних картриджів

1. Утилізуйте використані картриджі у контейнері для біологічно небезпечних відходів, що має товсті стінки, згідно зі стандартною практикою вашої установи. Див. Малюнок 6.



Малюнок 6. Належна утилізація використаних картриджів

2. Використані картриджі не можна спалювати. Див. Малюнок 7.



Малюнок 7. Використані картриджі не можна спалювати

3. Не викидайте використані картриджі на смітник до відходів. Див. Малюнок 8.



Малюнок 8. Не викидайте використані картриджі на смітник до відходів

Н.6 Перегляд і друк результатів

У цьому розділі перелічено основні дії для перегляду та друку результатів. Докладні інструкції щодо друку та перегляду результатів див. в *керівництві оператора системи GeneXpert Dx* або *керівництві оператора системи GeneXpert Infinity*, залежно від моделі, що використовується.

Примітка

У разі повідомлення результатів за допомогою LIS впевніться, що результати системи відповідають результатам у LIS у полі ID пацієнта. В іншому разі використовуйте лише результати системи.

- Щоб переглянути результати, клацніть піктограму **Переглянути результати (Просмотреть результаты)**.
- Коли тест буде завершено, натисніть кнопку **Звіт (Отчет)** у вікні Переглянути результати (Просмотреть результаты), щоб переглянути звіт і (або) отримати його у форматі PDF.

I. Контроль якості

CONTROL

До кожного тесту входить контроль обробки зразка (Sample Processing Control, SPC) і контроль перевірки зразка (Probe Check Control, PCC).

SPC (контроль обробки зразка): забезпечує правильність обробки зразка. SPC містить спори, що не переносять інфекцію, у вигляді сухої пластинки, яка є в кожному картриджі для перевірки адекватності обробки МТВ. SPC дає змогу підтвердити лізис МТВ (якщо вони присутні в зразку) і переконаватися в правильності обробки зразка. Крім того, цей контроль дає змогу виявити пов'язане зі зразком інгібування реакції під час використання методу ПЛР у реальному часі.

Результат SPC має бути позитивним для негативної проби та може бути як позитивним, так і негативним для позитивної проби. Контроль SPC вважається пройденим, якщо його результат відповідає затвердженим критеріям прийнятності. Якщо SPC не виявляється в разі отримання негативного результату тесту, то результат буде **НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)**.

PCC (контроль перевірки зразка): перед початком ПЛР система GeneXpert вимірює флуоресцентний сигнал зразків для перевірки регідрації гранул, заповнення реакційної пробірки, цілісності зразка та стабільності барвника. Контроль PCC вважається пройденим, якщо його результат відповідає затвердженим критеріям прийнятності.

J. Інтерпретація результатів

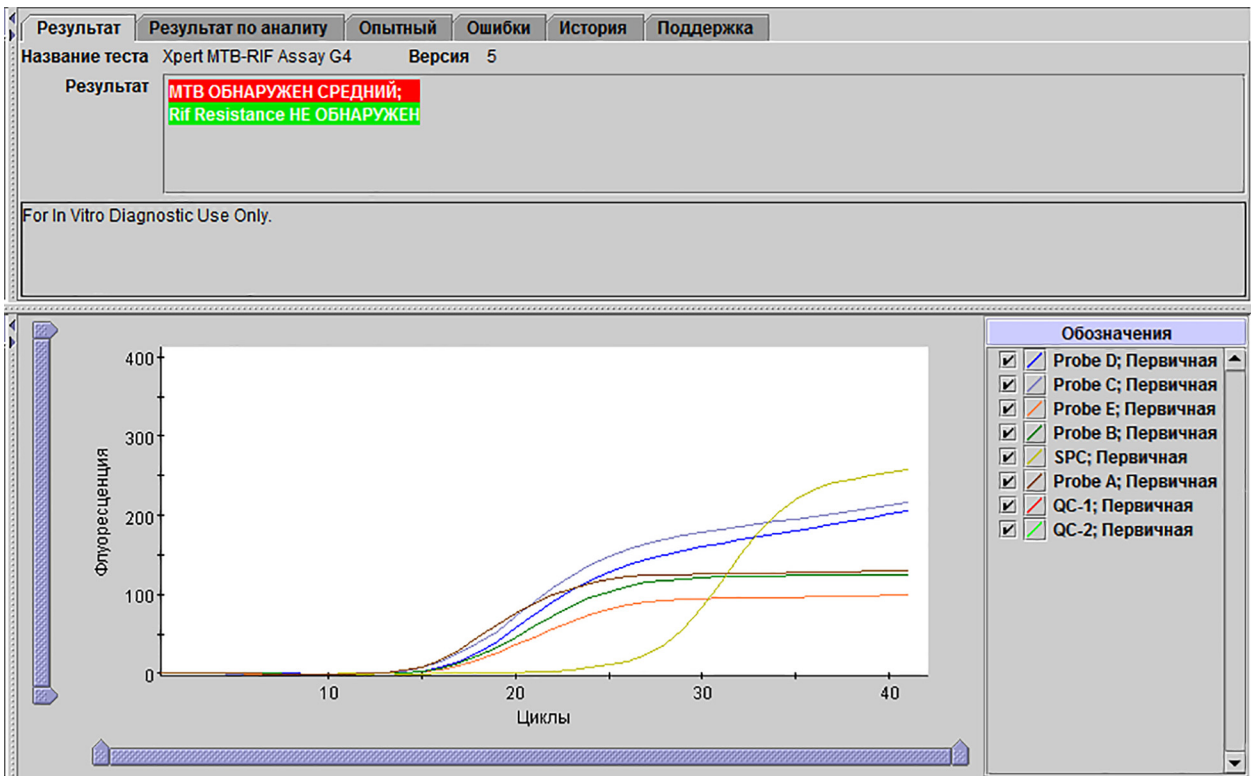
Результати видаються системою GeneXpert на підставі вимірів флуоресцентних сигналів і вбудованих алгоритмів розрахунку. Результати відображаються у вікні View Results (Переглянути результати). Див. конкретні приклади на Малюнок 9, Малюнок 10 і Малюнок 11. Перелік усіх можливих результатів наведено в Таблиця 2.

Таблиця 2. Результати тесту Хpert МТВ/RIF та їх інтерпретація

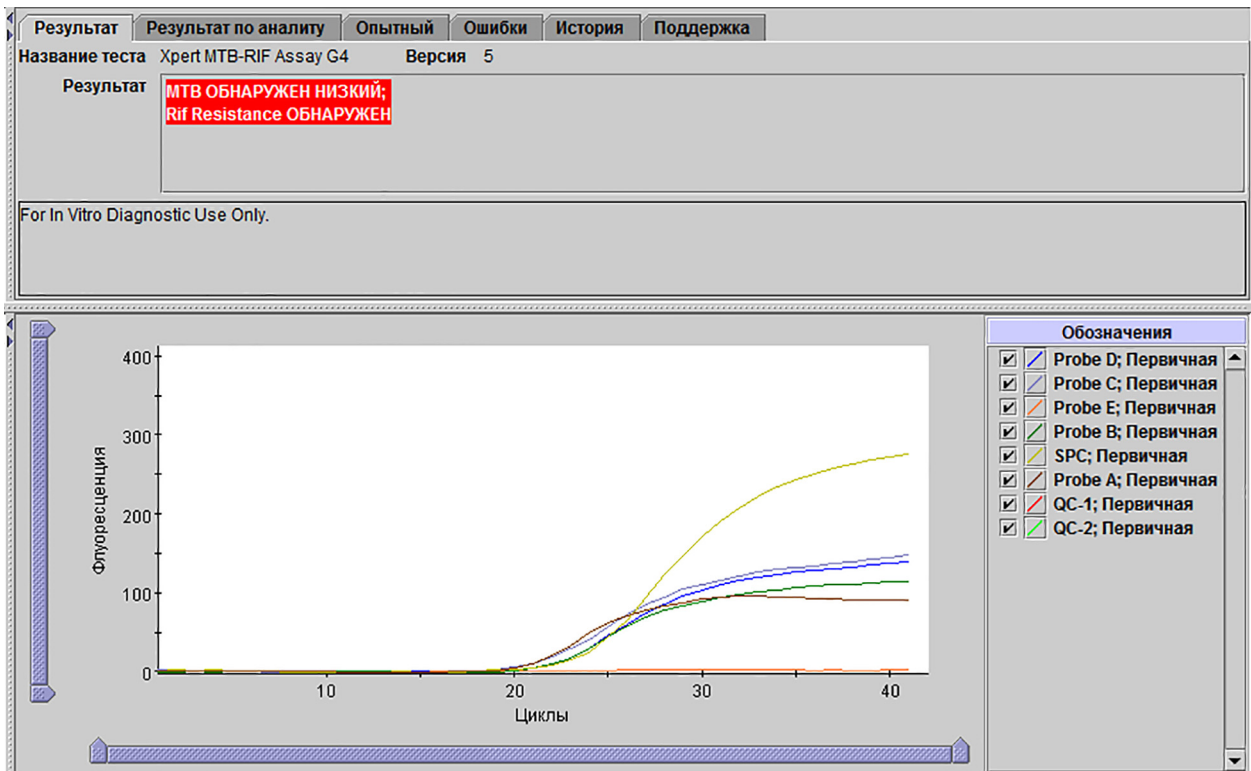
Результат	Інтерпретація
МТВ ВІЯВЛЕНО, СЕРЕДНІЙ (МТВ ОБНАРУЖЕН, СРЕДНИЙ); Rif Resistance НЕ ВІЯВЛЕНО (Rif Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН) Див. Малюнок 9.	У зразку присутня цільова послідовність МТВ: <ul style="list-style-type: none"> Не виявлено мутації цільової послідовності гена groV. SPC: не застосовується. Сигнал контролю SPC не потрібен, оскільки можлива конкуренція ампліфікації МТВ з цим контролем. Контроль перевірки зразка: ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН). Усі перевірки зразка пройдено.
МТВ ВІЯВЛЕНО, НИЗЬКИЙ (МТВ ОБНАРУЖЕН, НИЗКИЙ); Rif Resistance ВІЯВЛЕНО (Rif Resistance ОБНАРУЖЕН) Див. Малюнок 10.	У зразку присутня цільова послідовність МТВ: <ul style="list-style-type: none"> В гені groV виявлено мутацію, що вказана у налаштуваннях St. SPC: не застосовується. Сигнал контролю SPC не потрібен, оскільки можлива конкуренція ампліфікації МТВ з цим контролем. Контроль перевірки зразка: ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН). Усі перевірки зразка пройдено.

Таблиця 2. Результати тесту Хpert MTB/RIF та їх інтерпретація (Продовження)

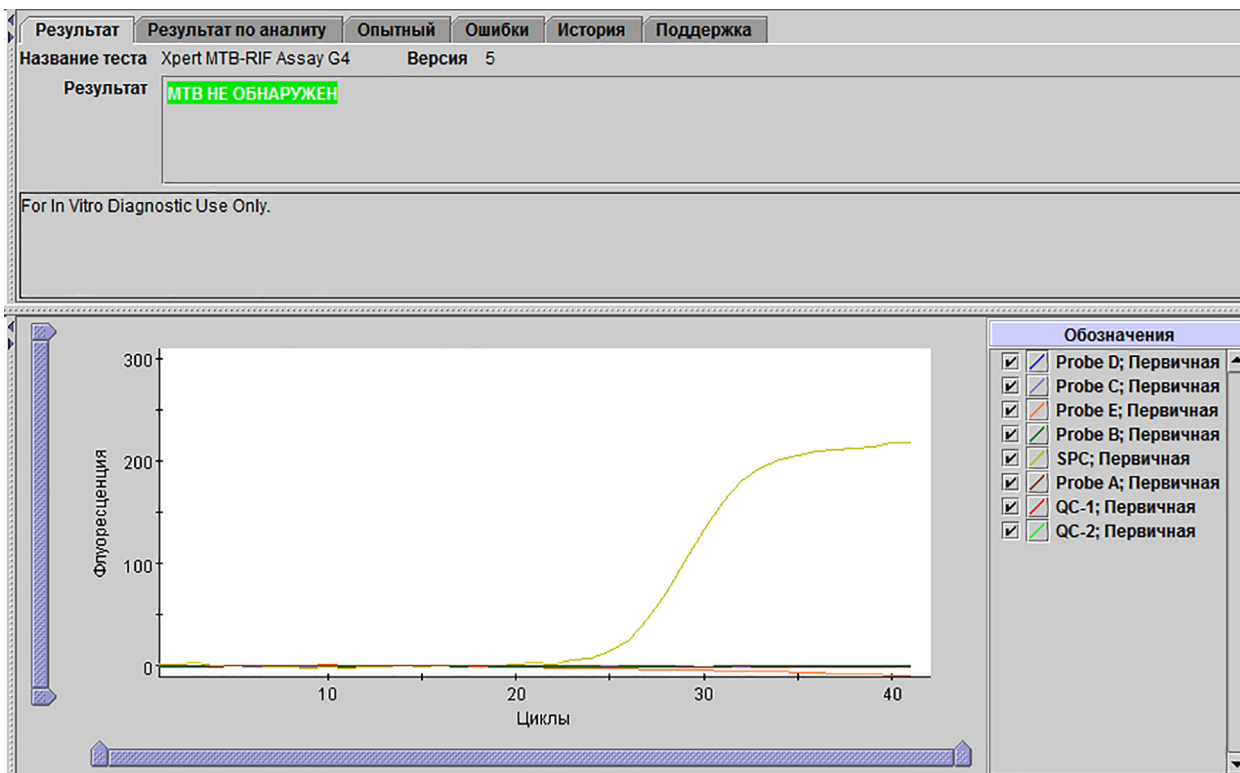
Результат	Інтерпретація
MTB ВІЯВЛЕНО (MTB ОБНАРУЖЕН); Rif Resistance НЕВИЗНАЧЕНИЙ (Rif Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ)	У зразку присутня цільова послідовність MTБ: <ul style="list-style-type: none"> Не вдалося встановити наявності або відсутності стійкості до рифампіцину через недостатню інтенсивність отриманого сигналу. SPC: не застосовується. Сигнал контролю SPC не потрібен, оскільки можлива конкуренція ампліфікації MTБ з цим контролем. Контроль перевірки зразка: ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН). Усі перевірки зразка пройдено.
MTB не виявлено (MTB не обнаружен) Див. Малюнок 11.	У зразку відсутня цільова послідовність MTБ: <ul style="list-style-type: none"> SPC: ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН). Результат SPC відповідає критеріям прийнятності. Контроль перевірки зразка: ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН). Усі перевірки зразка пройдено.
НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)	Присутність або відсутність MTБ у зразку встановити неможливо. Результат SPC не відповідає критеріям прийнятності, процес обробки зразка було здійснено неналежним чином або ПЛР було інгібовано. Повторіть тест. Див. Розділ J.2, Процедура повторного тестування. <ul style="list-style-type: none"> MTB НЕДІЙСНИЙ (MTB НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ): Присутність або відсутність ДНК MTБ у зразку встановити неможливо. SPC: НЕ ПРОЙДЕНО (НЕ ПРОЙДЕН). Результат аналізу на цільову послідовність MTБ негативний, а результат для SPC перебуває за межами прийнятної діапазону. Контроль перевірки зразка: ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН). Усі перевірки зразка пройдено.
ПОМИЛКА (ОШИБКА)	Присутність або відсутність MTБ у зразку встановити неможливо. Повторіть аналіз. Див. Розділ J.2, Процедура повторного тестування. <ul style="list-style-type: none"> MTБ: НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) SPC: НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) Контроль перевірки зразка: НЕ ПРОЙДЕНО (НЕ ПРОЙДЕН). Усі або одну з перевірок у межах контролю перевірки зразка не пройдено. Примітка: Якщо перевірку зразків пройдено, помилка сталася через збій компонента системи.
НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)	Присутність або відсутність MTБ у зразку встановити неможливо. Повторіть аналіз. Див. Розділ J.2, Процедура повторного тестування. Повідомлення NO RESULT (НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ) означає, що зібрано недостатньо даних. Таке повідомлення може з'являтися, наприклад, якщо оператор перервав поточний процес аналізу. <ul style="list-style-type: none"> MTБ: НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) SPC: НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) Контроль перевірки зразка: не застосовується.



Малюнок 9. MTB ВІЯВЛЕНО, СЕРЕДНІЙ; RIF Resistance НЕ ВІЯВЛЕНО
(подання для користувача GeneXpert Dx із розширеними повноваженнями)



Малюнок 10. MTB ВІЯВЛЕНО НИЗЬКИЙ; RIF Resistance ВІЯВЛЕНО
(подання для користувача GeneXpert Dx із розширеними повноваженнями)



Малюнок 11. МТВ НЕ ВИЯВЛЕНО
(подання для користувача GeneXpert Dx із розширеними повноваженнями)

J.1 Причини повторного виконання тесту

Виконайте тест повторно з використанням нового картриджа, якщо отримано один із наведених нижче результатів.

- Результат **НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)** означає, що контроль SPC не пройдено. Зразок не оброблено належним чином, або ПЛР інгібовано.
- Результат **ПОМИЛКА (ОШИБКА)** означає, що контроль PSS не пройдено, а тест було перервано через такі можливі причини: реакційну пробірку заповнено неналежним чином, виявлено порушення цілісності зонда, перевищено максимально допустимий тиск або стався збій модуля GeneXpert.
- Повідомлення **НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)** свідчить про те, що зібрано недостатньо даних. Таке повідомлення може з'являтися, наприклад, якщо оператор перервав поточний тест.

J.2 Процедура повторного тестування

За наявності невикористаного свіжого мокротиння або відновленого осаду завжди слід використовувати новий реактив для проб із метою деконтамінації та розрідження мокроти перед проведенням тесту. Див. Розділ Н.1, Підготовка зразка мокротиння або Розділ Н.2, Підготовка зразка відведеного мокротиння.

Якщо наявний достатній обсяг невикористаної проби, підготовленої за допомогою реактиву для проб, і минуло не більше 4 h (год) після першого додавання реактиву, то пробу, що залишилася, можна використовувати для підготовки нового картриджа та проведення тесту. Під час проведення повторного тестування завжди використовуйте новий картридж. Див. Розділ Н.3, Підготовка картриджа.

Примітка

Якщо ви використовуєте пристрій Infinity, то повторне тестування слід розпочати з модулів, що визначені як зарезервовані модулі STAT.

К. Обмеження

Функціональні характеристики тесту Xpert MTB/RIF дійсні за умови, що його проведено за допомогою тільки тих процедур, що наведені у цій інструкції-вкладиші. Модифікації цих процедур можуть змінити функціональні характеристики тесту. Результати тесту Xpert MTB/RIF слід інтерпретувати разом з іншими лабораторними та клінічними даними, доступними лікарю.

Оскільки можливість виявлення МТБ залежить від кількості присутніх у зразку мікроорганізмів, достовірність результатів залежить від того, наскільки правильно було взято пробу, умов її зберігання тощо. Помилкові результати тесту можуть бути пов'язані з неправильним збором проби, її неналежною обробкою або неналежним зберіганням, технічною помилкою, змішуванням проб або недостатньою концентрацією вихідного матеріалу. Щоб уникнути отримання помилкових результатів, необхідно ретельно дотримуватися наданих тут інструкцій.

Позитивний результат тесту не завжди означає присутність життєздатних мікроорганізмів. Він припускає наявність МТБ та стійкості до рифампіцину.

На результати тесту може впливати попередня або поточна терапія антибіотиками. Тому, використовуючи цей тест, неможливо оцінити терапевтичний успіх або провал, оскільки ДНК може далі продовжувати проведення антимікробної терапії.

Мутації або поліморфізм у ділянках зв'язування праймера або зразка можуть вплинути на можливість виявлення нових або невідомих штамів МЛС-МТБ або штамів зі стійкістю до RIF, що в результаті призводить до хибного негативного результату.

Для напівкількісних результатів **МТБ ВІЯВЛЕНО НИЗЬКИЙ (МБТ ОБНАРУЖЕНА, НИЗЬКИЙ)** або **МТБ ВІЯВЛЕНО ДУЖЕ НИЗЬКИЙ (МБТ ОБНАРУЖЕНА, ОЧЕНЬ НИЗЬКИЙ)** з **Резистентність до RIF ВІЯВЛЕНО (Устойчивость к рифампицину ОБНАРУЖЕНА)** може знадобитися підтвердження результатів резистентності до рифампіцину за допомогою аналізу чутливості до лікарських препаратів (DST) або іншим методом, особливо коли клінічна підозра на MDR-TB низька.

L. Функціональні характеристики

У цьому розділі перераховуються функціональні характеристики тесту Xpert MTB/RIF.

L.1 Функціональні випробування — клінічні

Функціональні характеристики аналізу Xpert MTB/RIF для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину оцінювалися 5 установами в Азії, Європі, Африці та Південній Америці¹¹.

Дослідження проводилося згідно з протоколом Фонду інноваційної діагностики (FIND) *Оцінка Xpert MTB: Оцінка тесту FIND/Cepheid Xpert MTB для виявлення легеневого туберкульозу в мокротинні дорослих, що мають його симптоми.*

До суб'єктів належали особи зі симптомами легеневого туберкульозу та ризиком стійкості до різних ліків. Суб'єкти, що відповідають вимогам, здали для тестування за допомогою методу Xpert MTB/RIF та рекомендованого тестування три зразки мокротиння.

Результати тесту Xpert MTB/RIF порівняли з:

- Мікроскопією мокротиння за Цілем–Нельсеном¹²
- Рідкою (Becton Dickinson VASTECTM 960 MGITM) і твердою (Левенштейна–Йенсена, L-J) культурами¹³
- Тестуванням сприйнятливості ліків (DST) на пропорції L-J або на MGIT (індикаторної трубки росту мікобактерій), що охоплює щонайменше чотири препарати першої лінії¹⁴
- Стандартними тестами NAAT (методу ампліфікації нуклеїнових кислот) (прямого тесту ампліфікації генетичного локусу мікобактерій туберкульозу і тесту Roche AMPLICOR® на МТБ)

Зразки містять проби мокротиння, зібрані для проведення планових тестів у пацієнтів, у яких підозрюється туберкульозна інфекція та/або ризик МЛС-ТБ.

L.2 Загальні результати

Загалом, тестування на МТБ та стійкість до RIF за допомогою Xpert MTB/RIF, а також на мікроскопію та бактеріальну культуру пройшло 1448 зразків мокротиння. Зразки трьох сторін-учасників також оцінювали, використовуючи тест на МБТ AMPLICOR (Університет Кейптауну, Південно-Африканська Республіка та Індія) або прямий тест ампліфікації генетичного локусу мікобактерій туберкульозу (Азербайджан). З 1448 зразків, у 563 виявили позитивний результат мазків і проби на бактерії (S+C+), 170 мали туберкульоз із негативним мазком і позитивною пробом на бактерії (S-C+), а в 618 зразків туберкульозу не виявлено. Решта 97 пацієнтів лікувалися від туберкульозу на основі клінічних симптомів і відчували покращення після такого лікування, але у них не перевіряли на мікроскопію мазка або пробу на бактерії. Цих пацієнтів нема в аналізі даних, що в таблицях.

L.3 Результати виявлення МТБ

Загалом, розглядаючи комбінований результат трьох зразків мокротиння кожного пацієнта, тест Xpert MTB/RIF серед позитивних зразків культури показав чутливість 97,3 % (713/733). У пацієнтів з S+C+ тест Xpert MTB/RIF чутливість становила 99,5 % (560/563). У пацієнтів S-C+ чутливість становила 90,0 % (153/170). Результат тесту Xpert MTB/RIF у пацієнтів, що не хворіють на туберкульоз, становив 97,9 % (605/618). Див. Таблиця 3.

Таблиця 3. Функціональність тесту Xpert MTB/RIF зі зразками мокротиння^{a,b}

Центр	Чутливість S+C+	Чутливість S-C+	Специфічність
Перу	100 % (199/199) [98,1 %-100 %]	83,3 % (10/12) [55,2 %-95,3 %]	100 % (102/102) [96,4 %-100 %]
Азербайджан	100 % (76/76) [95,2 %-100 %]	92,3 % (60/65) [83,2 %-96,7 %]	95,8 % (69/72) [88,5 %-98,6 %]
Південна Африка-1	99,0 % (95/96) [94,3 %-99,8 %]	90,4 % (47/52) [79,4 %-95,8 %]	98,4 % (186/189) [95,4 %-99,5 %]
Південна Африка-2	100 % (30/30) [88,6 %-100 %]	86,7 % (13/15) [62,1 %-96,3 %]	97,3 % (213/219) [94,2 %-98,7 %]
Індія	98,8 % (160/162) [95,6 %-99,7 %]	88,5 % (23/26) [71,0 %-96,0 %]	97,2 % (35/36) [85,8 %-99,5 %]
Загалом	99,5 % (560/563) [98,4 %-99,8 %]	90,0 % (153/170) [84,6 %-93,7 %]	97,9 % (605/618) [96,4 %-98,8 %]

a. Результати 3 тестів Xpert, 3 мазків і 4 бактерій.

b. S=мазок; C=бактерії

В ході розгляду лише одного прямого зразка мокротиння, тест Xpert MTB/RIF показав чутливість 97,8 % (545/557) у пацієнтів S+C+ і 73,1 % (122/167) у пацієнтів S-C+. Специфічність у пацієнтів, що не хворіють на туберкульоз, становила 99,0 % (605/611).

L.4 Стійкість до RIF

Загалом, розглядаючи комбінований результат трьох зразків мокротиння кожного пацієнта, тест Xpert MTB/RIF показав чутливість визначення стійкості до RIF у фенотипних пацієнтів зі стійкістю до RIF, що становила 96,1 % (195/203). Специфічність тесту Xpert MTB/RIF у фенотипних пацієнтів, що чутливі RIF, склала 98,6 % (502/509). Див. Таблиця 4.

Таблиця 4. Функціональність тесту Xpert MTB/RIF зі зразками мокротиння^a

Центр	Чутливість у випадках зі стійкістю до RIF	Специфічність у випадках зі стійкістю до RIF
Перу	100 % (16/16) [80,6 %-100 %]	98,4 % (190/193) [95,5 %-99,5 %]
Азербайджан	95,5 % (42/44) [84,9 %-98,7 %]	98,9 % (90/91) [94,0 %-99,8 %]
Південна Африка-1	93,8 % (15/16) [71,7 %-98,9 %]	100 % (126/126) [97,0 %-100 %]

Таблиця 4. Функціональність тесту Хpert MTB/RIF зі зразками мокротиння^а (Продовження)

Центр	Чутливість у випадках зі стійкістю до RIF	Специфічність у випадках зі стійкістю до RIF
Південна Африка-2	100 % (3/3) [43,8 %-100 %]	100 % (38/38) [90,8 %-100 %]
Індія	96,0 % (119/124) [90,9 %-98,3 %]	95,1 % (58/61) [86,5 %-98,3 %]
Загалом	96,1 % (195/203) [92,4 %-98,0 %]	98,6 % (502/509) [97,2 %-99,3 %]

а. Результати 3 тестів Хpert, 3 мазків і 4 бактерій.

В ході розгляду лише одного прямого зразка мокротиння тест Хpert MTB/RIF показав чутливість стійкості до RIF 97,2 % (141/145) у пацієнтів зі стійкістю до RIF. Специфічність випадків стійкості до RIF становила 98,3 % (412/419). Див. Таблиця 5.

Таблиця 5. Функціональність тесту Хpert MTB/RIF зі зразками мокротиння^а

Центр	Чутливість у випадках зі стійкістю до RIF	Специфічність у випадках зі стійкістю до RIF
Перу	100 % (16/16) [80,6 %-100 %]	98,4 % (180/183) [95,3 %-99,4 %]
Азербайджан	97,4 % (38/39) [86,8 %-99,5 %]	98,7 % (74/75) [92,8 %-99,8 %]
Південна Африка-1	90,9 % (10/11) [62,3 %-98,4 %]	98,1 % (102/104) [93,3 %-99,5 %]
Південна Африка-2	100 % (1/1) [20,7 %-100 %]	100 % (23/23) [85,7 %-100 %]
Індія	97,4 % (76/78) [91,1 %-99,3 %]	97,1 % (33/34) [85,1 %-99,5 %]
Загалом	97,2 % (141/145) [93,1 %-98,9 %]	98,3 % (412/419) [96,6 %-99,2 %]

а. Результати 1 прямого тесту Хpert, 3 мазків і 4 бактерій.

Результати тесту Xpert MTB/RIF зі зразками тих сторін, де також виконувався тест NAAT (метод ампліфікації нуклеїнових кислот), показані в Таблиця 6. Результат тесту NAAT (методу ампліфікації нуклеїнових кислот) наведено для порівняння.

Таблиця 6. Порівняння результатів тесту Xpert MTB/RIF і альтернативного тесту NAAT (методу ампліфікації нуклеїнових кислот) зразків мокротиння

Статистика	Тест ^a	Азербайджан	Південна Африка-1	Індія	Загалом
Чутливість S+C+	Xpert(3)	100 % (76/76) [95,2 %-100 %]	99,0 % (95/96) [94,3 %-99,8 %]	98,8 % (160/162) [95,6 %-99,7 %]	99,1 % (331/334) [97,4 %-99,8 %]
	Xpert(1)	97,3 % (73/75) [90,8 %-99,3 %]	96,8 % (92/95) [91,1 %-98,9 %]	98,8 % (159/161) [95,6 %-99,7 %]	97,9 % (324/331) [95,7 %-99,2 %]
	NAAT	100 % (76/76) [95,2 %-100 %]	93,7 % (89/95) [86,9 %-97,1 %]	94,2 % (147/156) [89,4 %-96,9 %]	95,4 % (312/327) [92,3 %-97,4 %]
Чутливість S-C+	Xpert(3)	92,3 % (60/65) [83,2 %-96,7 %]	90,4 % (47/52) [79,4 %-95,8 %]	88,5 % (23/26) [71,0 %-96,0 %]	90,9 % (130/143) [85,0 %-95,1 %]
	Xpert(1)	68,8 % (44/64) [56,6 %-78,8 %]	86,3 % (44/51) [74,3 %-93,2 %]	69,2 % (18/26) [50,0 %-83,5 %]	75,2 % (106/141) [67,2 %-82,1 %]
	NAAT	66,2 % (43/65) [54,0 %-76,5 %]	45,7 % (16/35) [30,5 %-61,8 %]	72,0 % (18/25) [52,4 %-85,7 %]	61,6 % (77/125) [52,5 %-70,2 %]
Специфічність	Xpert(3)	95,8 % (69/72) [88,5 %-98,6 %]	98,4 % (186/189) [95,4 %-99,5 %]	97,2 % (35/36) [85,8 %-99,5 %]	97,6 % (290/297) [95,2 %-99,1 %]
	Xpert(1)	97,2 % (69/71) [90,3 %-99,2 %]	99,5 % (185/186) [97,0 %-99,9 %]	100 % (35/35) [90,1 %-100 %]	99,0 % (289/292) [97,0 %-99,8 %]
	NAAT	95,8 % (69/72) [88,5 %-98,6 %]	100 % (187/187) [98,0 %-100 %]	100 % (36/36) [90,4 %-100 %]	99,0 % (292/295) [97,1 %-99,8 %]

a. Xpert(3) = результати 3 тестів Xpert, 3 мазків і 4 бактерій; Xpert (1) = результат 1 прямого тесту Xpert, 3 мазків і 4 бактерій; NAAT = ProbeТес (Азербайджан) і AMPLICOR (Південна Африка та Індія); NAAT «на межі» розглядається як негативний.

Тести Xpert MTB/RIF, виконані в ході цього дослідження, були успішними з першої спроби в 96,5 % випадків (4327/4484). Решта 157 під час першої спроби принесли невизначені результати. 108 із 157 зразків при повторному тестуванні дали дійсні результати. Загальний показник успішності тесту склав 98,9 % (4435/4484).

L.5 Речовини, що перешкоджають проведенню аналізу

Щоб оцінити потенційний інгібуючий вплив речовин, які можуть бути присутніми в мокротинні, що обробляється в ході тесту Xpert MTB/RIF, було проведено дослідження. До таких речовин відносяться, але не обмежуються ними: кров, гній, клітини ссавців і гемоглобін. У кінцевій концентрації зразків ці речовини становили 5 % (кров, гній, клітини ссавців) або 0,2 % (гемоглобін) з метою визначення ефекту, якщо такий є, на ефективність тесту Xpert MTB/RIF. Кожну речовину додавали до зразка, що містить приблизно в 5 разів більшу межу виявлення (LoD) цільових БЦЖ клітин. Цей тест проводився двічі.

Для жодної з досліджених речовин, потенційно здатних перешкоджати проведенню тесту, не було виявлено інгібуючого впливу.

L.6 Аналітична чутливість

Для визначення довірчого інтервалу 95 % для аналітичної межі виявлення (LoD) цього тесту було проведено додаткові дослідження. Межа виявлення визначається як найменша кількість колонієутворюючих одиниць (CFU (КУО)) у зразку, яка може в разі відтворення за допомогою тесту відрізнитися від зразків, у яких МТБ не було виявлено, з довірчим інтервалом 95 %. Аналітична межа виявлення (LoD) встановлювалася шляхом тестування 20 проб із різними концентраціями клітин *M. tuberculosis*. Бактерії додавали до клінічних проб мокротиння, у яких не було виявлено МТБ. За результатами цього дослідження точкова оцінка межі виявлення (LoD) для *M. tuberculosis* становить 131 CFU/mL (КУО/мл) із довірчим інтервалом 106,2–176,4 CFU (КУО). Значення межі виявлення та межі довірчого інтервалу визначалися за допомогою логістичної регресії та даних (позитивних результатів серед усіх тестів, проведених на кожному рівні) для різних концентрацій.

Довірчі інтервали визначалися за допомогою оцінки максимальної можливості згідно з параметрами логістичної моделі, використовуючи приклад матриці дисперсій і коваріацій.

L.7 Аналітична специфічність (ексклюзивність)

Тест Xpert MTB/RIF застосовували для дослідження матеріалів, що містять культури 18 штамів нетуберкульозних мікобактерій (НТМ). Дві або більше реплікацій кожного ізоляту вводили в негативні зразки мокротиння та перевіряли в концентрації 10⁶ CFU/mL (КУО/мл). Див. Таблиця 7.

Таблиця 7. Штами НТМ, які використовували для оцінки специфічності

Штами НТМ, що пройшли перевірку (10 ⁶ CFU/mL (КУО/мл))			
1	<i>M. avium</i> , SmT Mc2, 2500	10	<i>M. genevenses</i> , #51233
2	<i>M. avium</i> , SmD Mc2, 2501	11	<i>M. xenopi</i> , #2278
3	<i>M. intracellulare</i> , #35790	12	<i>M. szulgai</i> , Cap E9-1997
4	<i>M. intracellulare</i> , #35771	13	<i>M. celatum</i> , #51131
5	<i>M. kansasii</i> , #12478	14	<i>M. marinum</i> , Cap E10
6	<i>M. scrofulaceum</i> , Cap E5-1985	15	<i>M. simiae</i> , #25275
7	<i>M. malmoense</i> , #29571	16	<i>M. asiaticum</i> , E1-1985
8	<i>M. fortuitum</i> , #35754	17	<i>M. thermoresistable</i> , e22-1985
9	<i>M. chelonae</i> , #35749	18	<i>M. flavescens</i> , PoH 193D

У цьому дослідженні в жодному зі зразків, що містять ізоляти НТМ, не було виявлено МТБ.

Крім того, щоб установити, чи перешкоджають високі концентрації НТМ виявленню МТБ, наявних у пробі в невеликій кількості, штами, вказані в Таблиця 7, змішували зі штамом туберкульозу H37Rv в мокротинні. Кінцева концентрація НТМ становила 10⁶ CFU/mL (КУО/мл), а штаму H37Rv — 200 CFU/mL (КУО/мл).

Штами НТМ, які були перевірені на здатність перешкоджати виявленню туберкульозу:

- *M. avium*, SmT Mc2, 2500
- *M. avium*, SmD Mc2, 2501
- *M. intracellulare*, #35790
- *M. intracellulare*, #35771
- *M. kansasii*, #12478
- *M. malmoense*, #29571

5 із 6 штамів не перешкоджали виявленню *M. tuberculosis* у концентрації 200 CFU/mL (КУО/мл), тобто отриманий сигнал був таким же, як під час використання штаму H37Rv. Шостий штам, *M. malmoense*, показав слабе перешкоджання в концентрації 10⁶ CFU/mL (КУО/мл) та жодного перешкоджання в концентрації 10⁵ CFU/mL (КУО/мл) або менше. Тому, виявленню *M. tuberculosis* ніщо не перешкоджає, навіть коли концентрація НТМ становить 10⁵ CFU/mL (КУО/мл).

Немікобактеріальні організми (n = 59), що представляють широкий спектр патогенних мікроорганізмів, поширених забруднювачів та мікрофлори, що часто присутні в мокротинні або роті, протестували в концентрації 10⁶ копій ДНК на остаточний об'єм реакції. Тест Xpert MTB/RIF правильно визначив усі організми як ті, що мають негативний результат на МТБ. У дослідженні використовували позитивні та негативні контролю. Специфічність тесту становила 100 %.

L.8 Види або штами, які використовували для оцінки специфічності

У Таблиця 8 вказано види та штами, які використовували для оцінки специфічності.

Таблиця 8. Види та штами, які використовували для оцінки специфічності

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Haemophilus parahemolyticus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Actinomyces meyeri</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Shigella boydii</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Listeria grayi</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Streptococcus equi</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Streptococcus constellatus</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Escherichia coli</i> (штам типу 2)	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Escherichia coli</i> O157H7 (штам типу 1)	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

L.9 Аналітична інклюзивність

Зразки ДНК, отримані загалом від 79 штамів МТБ, було досліджено на системі GeneXpert за протоколом Xpert MTB/RIF, модифікованим для аналізу ДНК. Складові кінцевого етапу реакції та умови проведення циклів ПЛР відповідали протоколу, розробленому для аналізу зразків, отриманих від пацієнтів. BOO3/TDR (спеціальна програма з наукових досліджень і підготовки фахівців в області тропічних хвороб) надала 70 штамів зі своєї колекції, а інші 9 — лабораторія Університету медицини та стоматології Нью-Джерсі (UMDNJ). Загалом ці штами були представлені ізолятами з 31 країни і містили 37 стійких до RIF ізолятів із 13 унікальними мутаціями центрального регіону гена *rpoB*. Представлено всі унікальні мутації гена *rpoB*, знайдені в базі даних TDR (спеціальної програми з наукових досліджень і підготовки фахівців в області тропічних хвороб). У негативних реакціях зразком була вода.

Фінальна реакційна суміш містила 90 геномних копій ізолятів, загальний об'єм яких складав 100 µL (мкл).

Таблиця 9 показує, що Xpert MTB/RIF правильно визначив усі штами МТБ і стійкі до RIF ізоляти.

Таблиця 9. Виявлення всіх штамів МТБ і стійких до RIF ізолятів

			Результати GeneXpert		
			МТБ-позитивний		МТБ-негативний
			RIF виявлений	RIF не виявлений	
Довідкова література	МТБ +	Стійкі до RIF	37	0	0
		Сприйнятливі до RIF	0	42	0
	МТБ -		0	0	52

L.10 Аналітична інактивація мікобактерій у зразках мокротиння

Можливість дезінфекції реагенту зразка Xpert MTB/RIF із використанням стандартизованого кількісного методу туберкульозної культури¹⁵. До зразків мокротиння додано високу концентрацію життєздатної *M. bovis*, змішаної з реагентом зразка у співвідношенні 2:1, та інкубовано протягом 15 min (хв). Після інкубації суміш реагенту/мокротиння було нейтралізовано шляхом розведення та фільтрації, а потім культивовано. Життєздатність *M. bovis* в обробленому мокротинні зменшилася щонайменш у 6 разів відносно результату контролю без проведення обробки.

Кожна лабораторія має самостійно визначати дезінфекційну ефективність реактиву для проб із застосуванням власних стандартизованих методів і відповідати всім нормативним вимогам із біологічної безпеки.

M. Довідкова література

1. WHO report 2008. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008
2. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394
3. Morris SL, Bai G, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. *Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Dis 1995; 171:954-60.
4. Ashok Rattan, Awdhesh Kalia, and Nishat Ahmad. *Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular Perspectives*, Emerging Infectious Diseases, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>
5. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: *Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians*, Second Edition.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to the latest version).
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 (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
10. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—*A Guide for Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
11. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, et al. *Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance*. N Engl J Med 2010;363:1005-15.
12. Laboratory Services in Tuberculosis Control: Part II, Microscopy WHO/TB/98.258; p 1-61.
13. Laboratory Services in Tuberculosis control: Part III Culture. WHO/TB/98.258. p 1- 74.
14. NCCLS, Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardia, and other Aerobic Actinomycetes: Approved Standard. NCCLS document M24-A (ISBN 1- 56238-500-3). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 – 1898, USA. 2003.
15. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point-of-Care Settings. Journal of Clinical Microbiology. 2010. 48:10. 3551-3557.

N. Розташування штаб-квартир корпорації Serheid**Корпоративна штаб-квартира**

Serheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Сполучені Штати Америки
Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Європейська штаб-квартира

Serheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франція
Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

O. Технічна підтримка

Перш ніж звертатися у службу технічної підтримки корпорації Serheid, підготуйте таку інформацію:

- Назва продукції
- Номер партії
- Серійний номер аналізатора
- Повідомлення про помилки (якщо є)
- Версія програмного забезпечення та, якщо наявний, номер тегу комп'ютерної служби





















Контактна інформація

Сполучені Штати Америки
Телефон: + 1 888 838 3222
Ел. пошта: techsupport@cepheid.com

Франція
Телефон: + 33 563 825 319
Ел. пошта: support@cepheideurope.com

Контактна інформація усіх відділів служби технічної підтримки компанії Serheid вказана на нашому веб-сайті: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

Р. Умовні позначення

Символ	Значення
	Номер за каталогом
	Медичний виріб для діагностики <i>In Vitro</i>
	Маркування CE — відповідність європейським нормам
	Не використовуйте повторно
	Код серії
	Зверніться до інструкцій із застосування
	Увага
	Виробник
	Країна виробник
	Вмісту достатньо для проведення <n> аналізів
	Контроль
	Термін придатності
	Температурні обмеження
	Біологічна небезпека
	Легкозаймисті рідини
	Роз'їдаючий вплив на шкіру
	Репродуктивна та органогенна токсичність
	Попередження
	Уповноважений представник у Швейцарії
	Імпортер

Виробник:

Сефеїд АБ, Ронтгенваген 5, СЕ-171 54, Солна, Швеція
Cepheid AB, Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden

Уповноважений представник в Україні:

ТОВ «КРАТІЯ МЕДТЕХНІКА»,
вул. Багговутівська, буд. 17-21, м. Київ, 04107, Україна
Тел.: 0 800 21-52-32, Електронна пошта: uaep@cratia.ua



Cepheid AB

Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden
Тел.: +46 8 6843 7000
Факс: +46 8 6843 7010



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



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



