

Тест Xpert[®] Carba-R

REF **GXCARBARP-CE-10**

GXCARBARP-CE-120

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®] and Xpert[®] are trademarks of Cepheid.

Remel[™] is a trademark of Remel.

BBL[™] and Sensi-Disc[™] are trademarks of Becton Dickinson.

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 © Cepheid 2018-2023. All rights reserved.

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

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

Remel[™] является товарным знаком компании Remel.

BBL[™] и Sensi-Disc[™] являются товарными знаками компании Becton Dickinson.

Windows[®] является товарным знаком корпорации Microsoft Corporation.

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

Copyright © Cepheid 2018-2023. Все права защищены.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Phone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France
Phone: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301

Тест Хpert® Carba-R

Применение только для диагностических тестов *in vitro*

1 Фирменное название

Тест Хpert® Carba-R

2 Общепринятое название

Тест Хpert Carba-R

3 Назначение устройства

Тест Хpert Carba-R, выполняемый на системе Система GeneХpert®, представляет собой качественный диагностический тест *in vitro* для обнаружения и дифференциации нуклеотидных последовательностей генов *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} и *bla*_{IMP}, связанных с нечувствительностью к карбапенемам. В данном тесте используется автоматизированная технология полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Тест Хpert Carba-R предназначен для содействия инфекционному контролю путем обнаружения колонизации бактериями, нечувствительными к карбапенемам, у пациентов, находящихся в медицинских учреждениях. Отрицательный результат теста Хpert Carba-R не исключает наличия устойчивости вследствие других механизмов.

Тест Хpert Carba-R предназначен для исследования следующих типов образцов:

Чистые колонии

Тест выполняется на нечувствительных к карбапенемам колониях *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* или *Pseudomonas aeruginosa*, выращенных на кровяном агаре или агаре МакКонки. При использовании чистых колоний результаты теста Хpert Carba-R следует оценивать в сочетании с результатами других лабораторных тестов, включая исследование фенотипической чувствительности к антибактериальным препаратам.

Идентификация гена *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM} или *bla*_{VIM} металло-беталактамаз (то есть генов, кодирующих металло-беталактамазы IMP, NDM и VIM, соответственно) может использоваться в качестве вспомогательного средства при выборе способов лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.

Образцы, полученные путем ректального и перианального соскоба

Для тестирования используют образцы, полученные путем ректального или перианального соскоба от пациентов, которые подвержены риску колонизации кишечника бактериями, нечувствительными к карбапенемам. Одновременно необходимо выполнить посев материала с целью выделения микроорганизмов для эпидемиологического типирования, определения чувствительности к антибактериальным препаратам и дальнейшей подтверждающей идентификации бактерий.

Исследование ректальных или перианальных образцов при помощи теста Хpert Carba-R не предназначено для выбора лечения или контроля над ходом лечения инфекций, вызванных бактериями, нечувствительными к карбапенемам, или для диагностики таких инфекций.

4 Краткие сведения и разъяснения

Повсеместное распространение видов бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter*, продуцирующих карбапенемазы (т.е. микроорганизмов, нечувствительных к карбапенемам [carbapenem non-susceptible organisms, CNSO]), является серьезнейшей проблемой для медицины и здравоохранения.^{1,2} Эти бактерии зачастую бывают устойчивыми ко всем бета-лактамам препаратами и одновременно устойчивыми ко многим другим классам антибактериальных средств, что существенно ограничивает возможности лечения.³ Прослеживание распространения CNSO затруднено вследствие возникшего разнообразия ферментов, гидролизующих карбапенемы, и способности генов устойчивости к распространению среди различных видов бактерий. Некоторые из этих генов устойчивости, например, детерминанты, отвечающие за образование карбапенемаз *Klebsiella pneumoniae* (KPC), характерны для успешных клональных линий бактерий (например, *K. pneumoniae* ST258)⁴, которые обладают селекционным преимуществом в больничных условиях, где имеет место широкое использование антибактериальных препаратов.

Возможности таких микроорганизмов к распространению зачастую высоки, а дальнейшее распространение генов устойчивости происходит посредством трансмиссивных плазмид и интегронов. Штамм *K. pneumoniae* ST258 многократно вызывал эпидемические вспышки по всему миру, особенно в США¹ и Израиле.⁵ Микроорганизмы, содержащие ген, кодирующий металло-беталактамазу из Нью-Дели (NDM), в большинстве случаев были занесены в Европу лицами, посетившими Индию или Пакистан.⁶ Третий механизм устойчивости к карбапенемам, связанный с интегрон-опосредованной металло-беталактамазой из Вероны (VIM), уже несколько лет является проблемой в странах Европы. Что касается других металло-беталактамаз: ферменты класса имипенемаз (IMP) уже давно известны в Японии и других странах азиатского региона, а теперь распространяются по всему миру,³ тогда как оксациллиназа класса D (OXA-48), наличие которой часто является причиной устойчивости низкого уровня к карбапенемам, но не к беталактамамным антимикробным препаратам широкого спектра действия, в настоящее время с высокой скоростью распространяется в Европе.^{7,8} В настоящее время стандартным методом выявления пациентов с колонизацией микроорганизмами, нечувствительными к карбапенемам, является посев материала, взятого при ректальном или периректальном соскобе, на чашки Петри с неселективным агаром (например, агаром МакКонки) и последующее определение чувствительности к антибактериальным препаратам колоний, ферментирующих лактозу, либо посев на селективный агар для скрининга.⁹ Первый способ является трудоемким; для получения окончательного результата может потребоваться несколько дней. Для второго способа характерна высокая вариабельность чувствительности и специфичности в зависимости от используемой селективной среды.

Быстрый и точный метод обнаружения генов устойчивости к карбапенемам одного из этих пяти типов в образцах, полученных путем ректального или периректального соскоба, либо в изолятах бактерий, нечувствительных к карбапенемам, может в существенной степени содействовать реализации программ инфекционного контроля, особенно во время вспышек инфекции, так как он позволяет: 1) выявлять присутствие определенного гена устойчивости в микроорганизме, и 2) отличать микроорганизмы, содержащие самые распространенные трансмиссивные гены устойчивости к карбапенемам, кодирующие карбапенемазы, от микроорганизмов, устойчивость которых связана с другими бета-лактамазами или изменениями в стенке микроорганизма, что может не требовать контактной изоляции пациентов.

Терапевтические сложности, связанные с устойчивыми к карбапенемам бактериями семейства Enterobacteriaceae, требуют быстрого обнаружения возбудителя и реализации эффективных мер ограничения распространения инфекции. Антибактериальные препараты, такие как новые комбинации бета-лактамных антибиотиков и ингибиторов бета-лактамаз, обладают различной активностью против бактерий, продуцирующих разные типы бета-лактамаз. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} и *bla*_{NDM} в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения, включающих комбинации бета-лактамный антибиотик/ингибитор бета-лактамазы.^{10,11,12,13,14}

5 Принципы выполнения анализа

В приборах системы GeneXpert объединены и автоматически выполняются следующие процессы: подготовка образцов, экстракция и амплификация нуклеиновых кислот и выявление целевой последовательности в простых и сложных образцах с использованием ПЦР в реальном времени. Система состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи, которые содержат реактивы для ПЦР и в которых происходит ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между образцами сводится к минимуму. Полное описание системы представлено в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

Тест Xpert Carba-R содержит реактивы для обнаружения нуклеотидных последовательностей генов *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48}, и *bla*_{IMP}, а также контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC), предназначенный для контроля правильности обработки целевых бактерий и выявления ингибиторов в среде, где происходит ПЦР. SPC также позволяет удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ПЦР (температуры и времени) и в действенности реактивов для ПЦР. Дополнительный внутренний контроль — контроль зондов (Probe Check Control, PCC) — предназначен для проверки правильности регидратации реактивов, заполнения пробирки для проведения ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя.

Праймеры и зонды теста Xpert Carba-R позволяют обнаружить патентованные нуклеотидные последовательности генов *bla*_{KPC} (KPC), *bla*_{NDM} (NDM), *bla*_{VIM} (VIM), *bla*_{OXA-48} (OXA-48) и *bla*_{IMP} (IMP), связанные с наличием нечувствительности к карбапенемам у грамотрицательных бактерий.

6 Реактивы и приборы

6.1 Материалы, входящие в комплект поставки



Набор теста Carba-R (GXCARBARP-CE-10) содержит реактивы в количестве, достаточном для анализа 10 образцов, а набор теста Xpert Carba-R (GXCARBARP-CE-120) содержит реактивы в количестве, достаточном для анализа 120 образцов. В наборы входят указанные ниже компоненты.

Картриджи теста Xpert Carba-R со встроенными реакционными пробирками

	10	120
• Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)	1 каждого из типов в одном картридже	1 каждого из типов в одном картридже
• Реактив 1	3 мл в одном картридже	3 мл в одном картридже
• Реактив 2 (хлорид гуанидина)	2,5 мл в одном картридже	2,5 мл в одном картридже

Флаконы реактива для проб теста Xpert Carba-R

	10	120
• Реактив для проб	5,0 мл в одном флаконе	5,0 мл в одном флаконе

Одноразовые пипетки для переноса (1,7 мл)

	10	120
Компакт-диск	1	1

Компакт-диск

- Файлы с описанием теста (Assay Definition File, ADF)
- Инструкция по импортированию файла ADF в программное обеспечение
- Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)

Примечание.

Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cephheid.com или www.cephheidinternational.com, на вкладке **ПОДДЕРЖКА (SUPPORT)**.

Примечание.

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

6.2 Хранение и обращение



- Храните картриджи теста Xpert Carba-R при температуре 2–28 °С.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.



- Не используйте реактивы или картриджи с истекшим сроком годности.
- Реактив для проб является прозрачной бесцветной жидкостью. Не используйте помутневший или изменивший свой цвет реактив для проб.
- Используйте картридж в течение 30 минут после открывания крышки.
- Не используйте картриджи с вытекшими реактивами.

6.3 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Прибор GeneXpert DX или системы GeneXpert Infinity (номер по каталогу зависит от конфигурации): Прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора.
 - Для системы GeneXpert Dx: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.3 или выше
- Устройство для сбора образца: каталожный номер Cepheid 900-0370
- Кровяной агар (например, кровяной агар Remel™: каталожный номер R01200 или эквивалентный)
- Агар МакКонки (например, агар МакКонки Remel™: каталожный номер R01550 или эквивалентный)

- Диски с меропенемом 10 мкг (например, диски для определения чувствительности к антибактериальным препаратам BD BBL™ Sensi-Disc™ с меропенемом, каталожный номер 231704 или эквивалентный)
- Стерильный пинцет
- Одноразовые стерильные инокуляционные петли 10 мкл (например, Sorap: каталожный номер COPS-10, или Hardy Diagnostics: каталожный номер L2002A или эквивалентный)
- Вихревая мешалка
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.

7 Предупреждения и меры предосторожности

- Для диагностических тестов *in vitro*.
- Только по предписанию врача.



- 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)^{15, 16} и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).¹⁷
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами/чашками Петри с агаровой средой, на которых находятся чистые колонии.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, и они требуют соблюдения стандартных мер предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реактивов выполняйте принятые в вашем учреждении правила защиты окружающей среды. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.
- С целью избежать контаминации образцов и реактивов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило замены перчаток перед началом работы с образцом следующего пациента.
- Не заменяйте реактив для проб теста Xpert Carba-R другими реактивами.
- Не открывайте крышку картриджа Xpert Carba-R 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 размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрих-кодом.
- ② • Каждый одноразовый картридж теста Xpert Carba-R применяется для проведения одного теста. Не использовать повторно уже применявшиеся картриджи.
- Не использовать картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Пользуйтесь чистыми лабораторными халатами и перчатками. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждого следующего образца.
- В случае загрязнения рабочей зоны или оборудования образцами или контролями тщательно протрите контаминированный участок разбавленным в соотношении 1:10 хлорсодержащим хозяйственным отбеливателем, а затем повторно очистите рабочую зону 70 % этиловым спиртом. Прежде чем продолжать, протрите рабочие поверхности насухо.

8 Опасные химические факторы^{18, 19}

- Символ опасности СГС ООН: 
- Сигнальное слово: ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ!
- Меры предосторожности СГС ООН
 - **Профилактика**
 - После использования тщательно вымыть.
 - Пользуйтесь защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
 - **Реагирование**
 - ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом.
 - Требуется специальное лечение. См. дополнительную информацию о первой помощи.
 - Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием.
 - При раздражении кожи: обратиться за медицинской консультацией/помощью.
 - ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА. Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание.
 - Если раздражение глаз не проходит: обратиться за медицинской консультацией/помощью.
 - При плохом самочувствии обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.

9 Подготовка и хранение образца

Образцы, полученные путем ректального или периректального соскоба:

Сведения о подлежащих применению зонды-тампоны приводятся в Раздел 6.3, Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки.

- Выполнение двойного ректального соскоба: аккуратно введите кончики обоих зондов-тампонов примерно на 1 см от уровня анального сфинктера и осторожно поверните их вокруг своей оси. В разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки» указано, какой зонд-тампон необходимо использовать. См. Рисунок 1 и Рисунок 2, на которых представлены примеры образцов на зондах-тампонах, пригодных и непригодных для теста Хpert Carba-R.
- Выполнение двойного периректального соскоба: аккуратно введите кончики обоих зондов-тампонов в анальное отверстие (расстояние должно составлять не более 1 см до уровня анального сфинктера) и осторожно поверните их вокруг своей оси.
- Зонды-тампоны в транспортной пробирке могут храниться в течение до пяти дней при температуре 15–28 °С.
- См. рисунок Рисунок 1 ниже, где представлены примеры образцов на зондах-тампонах, пригодных для использования в тесте Хpert Carba-R, а также рисунок Рисунок 2, содержащий пример чрезмерно загрязненных каловыми массами зондов-тампонов, которые непригодны для использования в тесте Хpert Carba-R.



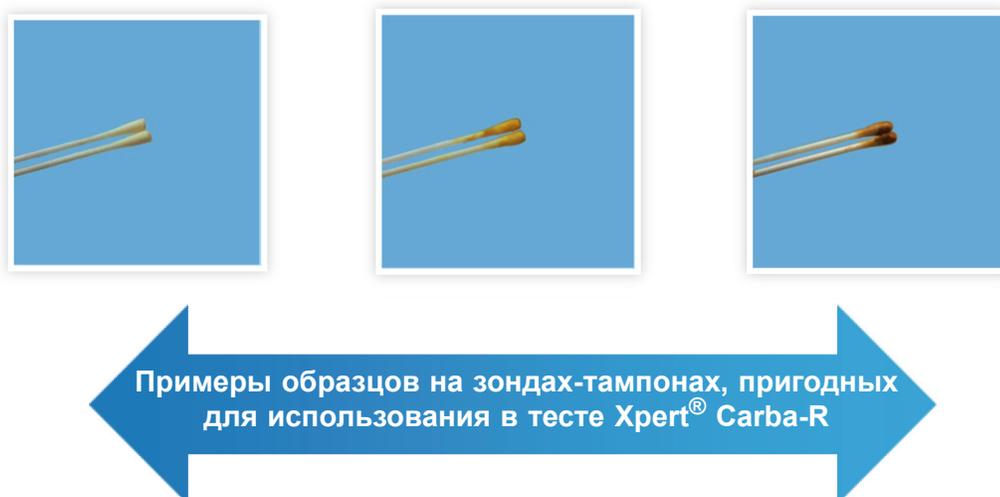


Рисунок 1. Примеры образцов на зондах-тампонах, пригодных для использования в тесте Xpert Carba-R



Рисунок 2. Примеры образцов на зондах-тампонах, не пригодных для использования в тесте Xpert Carba-R

Бактериальные изоляты:

1. Должна быть выполнена идентификация микроорганизмов, и определен статус нечувствительности к карбапенемам, согласно одобренному Управлением FDA вкладышу-инструкции и последней редакции рекомендаций CLSI M100,²⁰ прежде чем приступать к анализу при помощи теста Xpert Carba-R.
2. Штриховым методом для изоляции микроорганизмов выполните посев на чашку Петри с кровяным агаром или агаром МакКонки, и поместите диск с 10 мкг меропенема на квадрант, с которого начат посев. Это позволит подтвердить сохранность нечувствительности изолята к карбапенемам.
3. Инкубируйте чашку Петри 18–24 часов при температуре 35 °C в условиях обычной атмосферы.

4. Для приготовления суспензии бактериального изолята мутностью 0,5 ед. по МакФарланду следует использовать прямой метод суспендирования колоний, касаясь колоний изолята зондом-тампоном или петлей, в соответствии с утвержденным стандартом CLSI M07.²¹ Эти действия также описываются далее.
 - А. Приготовьте суспензию из изолированных колоний, выбранных на чашке Петри с агаром (например, с неселективной средой, такой как кровяной агар, которая инкубировалась в течение 18–24 часов), непосредственно в бульоне или физиологическом растворе.
 - В. Суспензия должна иметь мутность, эквивалентную 0,5 ед. по стандарту МакФарланда. Это соответствует суспензии, содержащей примерно $1-2 \times 10^8$ КОЕ/мл для *E. coli* Американской коллекции типовых культур (American Type Culture Collection, ATCC) 25922.
 - С. При помощи фотометрического устройства или визуально, при адекватном освещении, сравните пробирку с полученной суспензией и стандарт МакФарланда 0,5 ед. на белом фоне с контрастными черными полосами.

10 Процедура

10.1 Подготовка картриджа

Важно! Картридж следует загружать в прибор GeneXpert не позднее чем через 30 минут после внесения образца в картридж.

1. Извлеките из набора картридж Xpert Carba-R, флакон реактива для проб и пипетку для переноса. Откройте флакон реактива для проб.
2. Порядок внесения образца в картридж:
 - Внесение в картридж образца на зонде-тампоне, полученного при ректальном и периректальном соскобе:
 - Поместите во флакон с реактивом для проб один из парных зондов-тампонов. Неиспользованный зонд-тампон поместите обратно в транспортную пробирку на хранение.

Примечание. Условия хранения ректальных и периректальных образцов на зондах-тампонах см. в Раздел 9. Оставшийся второй зонд-тампон может быть использован для повторного анализа.

Примечание. Чтобы выполнить повторное тестирование ректальных или периректальных образцов, ознакомьтесь с Раздел 14, Процедура повторного тестирования.

- Удерживая зонд-тампон за стержень возле края горлышка флакона, приподнимите зонд-тампон на несколько миллиметров от дна флакона и, перегнув стержень через край флакона, разломите стержень на уровне риски. Оставшаяся часть зонда-тампона должна быть достаточно короткой, чтобы уместиться во флаконе и позволить плотно закрыть флакон колпачком.
- Порядок внесения суспензии мутностью 0,5 ед. по МакФарланду с бактериальным изолятом:
 - Перемешайте суспензию мутностью 0,5 ед. по МакФарланду на вихревой мешалке. Петлей на 10 мкл перенесите 10 мкл суспензии мутностью 0,5 ед. по МакФарланду во флакон с реактивом для проб объемом 5 мл. Выполните не менее трех вращательных движений петлей, находящейся в реактиве для проб. После выполнения первоначального тестирования оставшийся образец в реактиве для проб можно хранить при температуре 2–28 °С до пяти дней на случай необходимости в повторном тестировании.

Примечание. В Раздел 14, Процедура повторного тестирования приводятся инструкции по проведению повторного тестирования образцов бактериальных изолятов.

Примечание. Петля объемом 10 мкл должна быть заполнена образцом, и при переносе суспензии мутностью 0,5 ед. по МакФарланду во флакон с реактивом для проб следует избегать разбрызгивания.

3. Плотно закройте флакон реактива для проб и перемешайте содержимое флакона на вихревой мешалке в течение 10 секунд на высокой скорости.
4. Откройте крышку картриджа. Откройте колпачок флакона реактива для проб. Пипеткой для переноса наберите подготовленный образец (реактив для проб, содержащий образец, полученный в Действие 2) до отметки на пипетке (что составляет около 1,7 мл; см. Рисунок 3) и затем перенесите материал в большое отверстие камеры для образца (см. рисунок 4) картриджа Xpert Carba-R.

5. Закройте крышку картриджа и загрузите его в прибор GeneXpert не позднее чем через 30 минут после внесения образца в картридж.



Рисунок 3. Пипетка для переноса образца в картридж

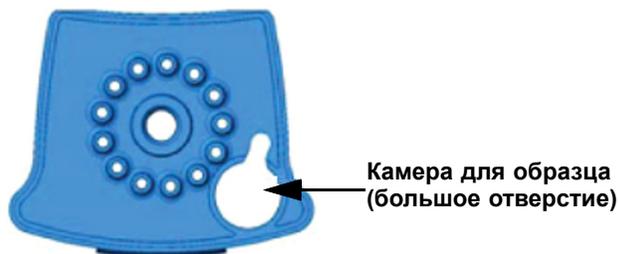


Рисунок 4. Картридж теста Xpert Carba-R (вид сверху)

10.2 Запуск теста

Важно!

Прежде чем начинать анализ, убедитесь, что файл с описанием теста (Assay Definition File, ADF) Xpert Carba-R импортирован в программное обеспечение. В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

Примечание.

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

1. Включите анализатор GeneXpert:
 - При использовании GeneXpert Dx вначале следует включить прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения GeneXpert Dx, находящегося на рабочем столе Windows®.
 - или
 - При использовании GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение Xpertise запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows.
2. Войдите в программное обеспечение системы GeneXpert под своим именем пользователя и паролем.
3. В окне системы GeneXpert выберите пункт **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Команды (Orders)**, а затем **Заказать тест (Order Test)** (для Infinity).
4. Отсканируйте «ID пациента» (Patient ID) (не обязательно). Удостоверьтесь в правильности введенного вручную «ID пациента» (Patient ID). «ID пациента» (Patient ID) связывается с результатом теста и указывается в окне «Просмотреть результаты» (View Results).

5. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Удостоверьтесь в правильности введенного вручную «ID образца» (Sample ID). «ID образца» (Sample ID) связывается с результатами анализа и указывается в окне «Просмотреть результаты» (View Results).
6. Отсканируйте штрих-код на картридже теста Xpert Carba-R. На основе информации, считанной со штрих-кода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

Примечание. Если штрих-код картриджа Xpert Carba-R не сканируется, начните новый анализ, следуя процедуре повторного тестирования (Раздел 14).

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

или

Для прибора GeneXpert Dx:

- A. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
- B. Закройте дверцу. После этого начинается анализ, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса анализа индикаторная лампа выключается.
- C. Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Затем извлеките картридж.
- D. Использованные картриджи следует удалять в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

10.3 Просмотр и печать результатов

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

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

11 Контроль качества

CONTROL Встроенные контроли качества

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

- **Контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC)** — контроль, подтверждающий правильную обработку образца. SPC содержит споры *Bacillus globigii* в виде высушенных гранул; они имеются в каждом картридже для подтверждения правильности обработки образца. SPC позволяет верифицировать лизис бактерий (если они присутствуют) и убедиться в правильности обработки образца. Кроме того, этот контроль позволяет выявить связанное с образцом ингибирование реакции ПЦР в реальном времени, удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ПЦР (температура и время) и в действенности реактивов для ПЦР.

Результат для контроля SPC должен быть положительным при отрицательном результате анализа образца и может быть как положительным, так и отрицательным при положительном результате анализа образца. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.

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

Внешние контроли

Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных органов..

12 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются системой GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета; они отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results). В данном документе не представлены снимки с экрана и интерпретации всех возможных комбинаций результатов для пяти целевых анализируемых веществ теста Xpert Carba-R, однако указанные далее примеры являются характерными для ожидаемых типов результатов.

Примечание. В таблице и на рисунках ниже находятся только типичные примеры результатов, которых можно ожидать при использовании теста Xpert Carba-R. Показаны не все возможные комбинации результатов для данных пяти целевых анализируемых веществ.

Таблица 1. Типичные результаты теста Xpert Carba-R и их интерпретация

Результат	Интерпретация
<p>IMP ОБНАРУЖЕН (IMP DETECTED); VIM НЕ ОБНАРУЖЕН (VIM NOT DETECTED); NDM НЕ ОБНАРУЖЕН (NDM NOT DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН (OXA48 NOT DETECTED)</p> <p>См. Рисунок 5.</p>	<p>Обнаружена целевая последовательность ДНК IMP, целевые последовательности ДНК VIM, NDM, KPC и OXA-48 не обнаружены.</p> <ul style="list-style-type: none"> В результате ПЦР-амплификации целевой ДНК IMP получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения; целевые последовательности ДНК VIM, NDM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК IMP с данным контролем. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактаманного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} и <i>bla</i>_{NDM} в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.
<p>IMP НЕ ОБНАРУЖЕН (IMP NOT DETECTED); VIM ОБНАРУЖЕН (VIM DETECTED); NDM НЕ ОБНАРУЖЕН (NDM NOT DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН (OXA48 NOT DETECTED)</p> <p>См. Рисунок 6.</p>	<p>Обнаружена целевая последовательность ДНК VIM, целевые последовательности ДНК IMP, NDM, KPC и OXA-48 не обнаружены.</p> <ul style="list-style-type: none"> В результате ПЦР-амплификации целевой ДНК VIM получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения; целевые последовательности ДНК IMP, NDM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК VIM с данным контролем. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактаманного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} и <i>bla</i>_{NDM} в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.

Таблица 1. Типичные результаты теста Xpert Carba-R и их интерпретация (продолжение)

Результат	Интерпретация
<p>IMP НЕ ОБНАРУЖЕН (IMP NOT DETECTED); VIM ОБНАРУЖЕН (VIM DETECTED); NDM ОБНАРУЖЕН (NDM DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН (OXA48 NOT DETECTED)</p> <p>См. Рисунок 7.</p>	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК VIM и NDM, целевые последовательности ДНК IMP, KPC и OXA-48 не обнаружены.</p> <ul style="list-style-type: none"> В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК VIM и NDM получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевые последовательности ДНК IMP, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК VIM и NDM с данным контролем. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактаманного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> и <i>bla_{NDM}</i> в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.
<p>IMP ОБНАРУЖЕН (IMP DETECTED); VIM НЕ ОБНАРУЖЕН (VIM NOT DETECTED); NDM ОБНАРУЖЕН (NDM DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН (OXA48 NOT DETECTED)</p> <p>См. Рисунок 8.</p>	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP и NDM, целевые последовательности ДНК VIM, KPC и OXA-48 не обнаружены.</p> <ul style="list-style-type: none"> В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP и NDM получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевые последовательности ДНК VIM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP и NDM с данным контролем. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактаманного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> и <i>bla_{NDM}</i> в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.
<p>IMP ОБНАРУЖЕН (IMP DETECTED); VIM ОБНАРУЖЕН (VIM DETECTED); NDM НЕ ОБНАРУЖЕН (NDM NOT DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 ОБНАРУЖЕН (OXA48 DETECTED)</p> <p>См. Рисунок 9.</p>	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP, VIM и OXA-48, целевые последовательности ДНК NDM и KPC не обнаружены.</p> <ul style="list-style-type: none"> В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP, VIM и OXA-48 получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевые последовательности ДНК KPC и NDM отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP, VIM и OXA-48 с данным контролем. РСС: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактаманного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> и <i>bla_{NDM}</i> в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.

Таблица 1. Типичные результаты теста Xpert Carba-R и их интерпретация (продолжение)

Результат	Интерпретация
IMP ОБНАРУЖЕН (IMP DETECTED); VIM ОБНАРУЖЕН (VIM DETECTED); NDM ОБНАРУЖЕН (NDM DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 ОБНАРУЖЕН (OXA48 DETECTED) См. Рисунок 10.	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP, VIM, NDM и OXA-48, целевая последовательность ДНК KPC не обнаружена.</p> <ul style="list-style-type: none"> В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP, VIM, NDM и OXA-48 получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевая последовательность ДНК KPC отсутствует или ее количество ниже предела обнаружения данного теста. SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP, VIM, NDM и OXA-48 с данным контролем. PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактаминового антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> и <i>bla_{NDM}</i> в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.
IMP ОБНАРУЖЕН (IMP DETECTED); VIM ОБНАРУЖЕН (VIM DETECTED); NDM ОБНАРУЖЕН (NDM DETECTED); KPC ОБНАРУЖЕН (KPC DETECTED); OXA48 ОБНАРУЖЕН (OXA48 DETECTED) См. Рисунок 11.	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48.</p> <ul style="list-style-type: none"> В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48 получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений. SPC: Неприменимо. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48 с данным контролем. PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены. Схемы лечения, включающие антибактериальные препараты (такие как комбинация бета-лактаминового антибиотика и ингибитора бета-лактамазы) с ограниченной активностью или неактивные в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, следует использовать с осторожностью. Результаты теста Xpert Carba-R, указывающие на присутствие генов металло-беталактамаз <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> и <i>bla_{NDM}</i> в микроорганизмах чистых колоний, могут содействовать выбору схем лечения пациентов с инфекциями, которые вызваны бактериями с известной или предполагаемой нечувствительностью к карбапенемам.
IMP НЕ ОБНАРУЖЕН (IMP NOT DETECTED); VIM НЕ ОБНАРУЖЕН (VIM NOT DETECTED); NDM НЕ ОБНАРУЖЕН (NDM NOT DETECTED); KPC НЕ ОБНАРУЖЕН (KPC NOT DETECTED); OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН (OXA48 NOT DETECTED) См. Рисунок 12.	<p>Целевые последовательности ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48 не обнаружены.</p> <ul style="list-style-type: none"> Целевые последовательности ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. SPC: ПРОЙДЕН (PASS); значение Ct, полученное в результате ПЦР-амплификации ДНК-последовательности SPC, находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) См. Рисунок 13.	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевых последовательностей ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 14, Процедура повторного тестирования.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); отсутствует ПЦР-амплификация ДНК-последовательности SPC или Ct SPC не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. PCC: ПРОЙДЕН (PASS); все проверки качества зондов пройдены.

Таблица 1. Типичные результаты теста Xpert Carba-R и их интерпретация (продолжение)

Результат	Интерпретация
ОШИБКА (ERROR)	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевых последовательностей ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 14, Процедура повторного тестирования.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • PCC: НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)*; одна (или более) проверка в рамках контроля зондов не пройдена (-ы). Возможно, что проверка PCC не пройдена из-за ненадлежащего заполнения реакционной пробирки или обнаружена проблема целостности зонда. <p>* Если проверка качества зондов пройдена, ошибка вызвана сбоем компонента системы.</p>
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевых последовательностей ДНК IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 14, Процедура повторного тестирования. Для предоставления результата собрано недостаточно данных (например, оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • PCC: Неприменимо

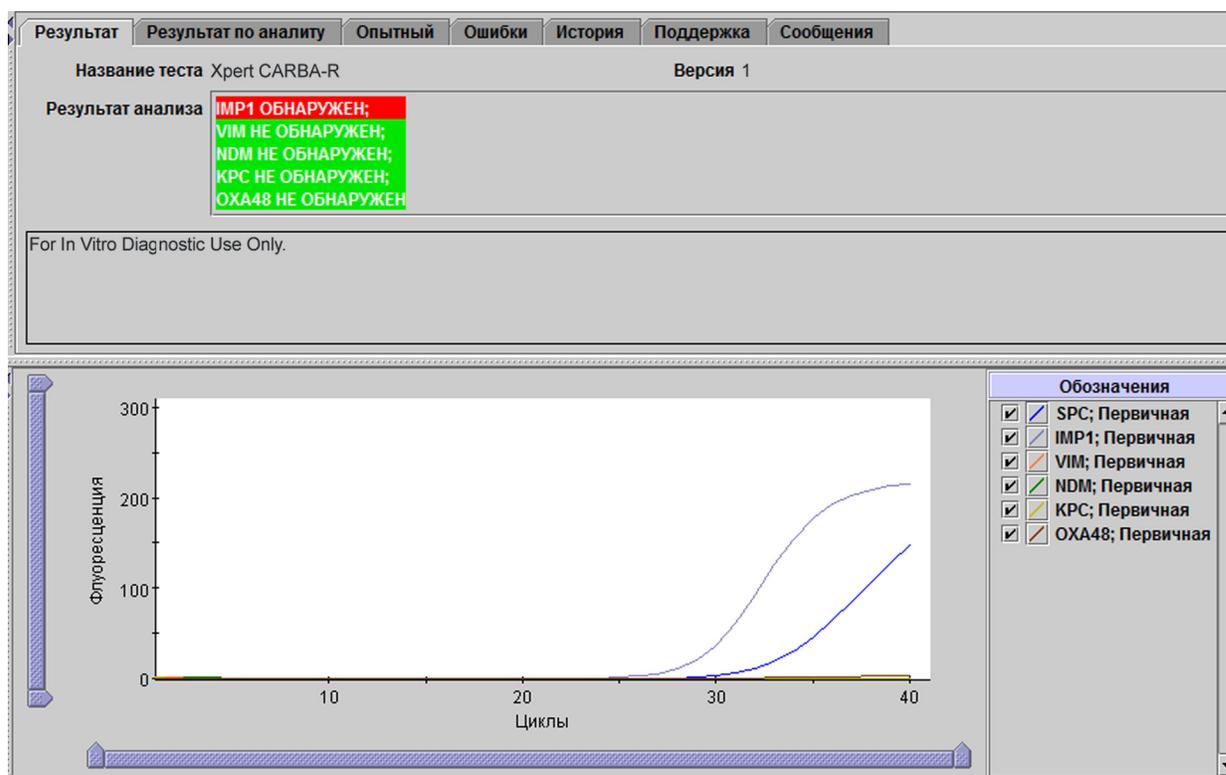


Рисунок 5. Тест Carba-R — обнаружен IMP

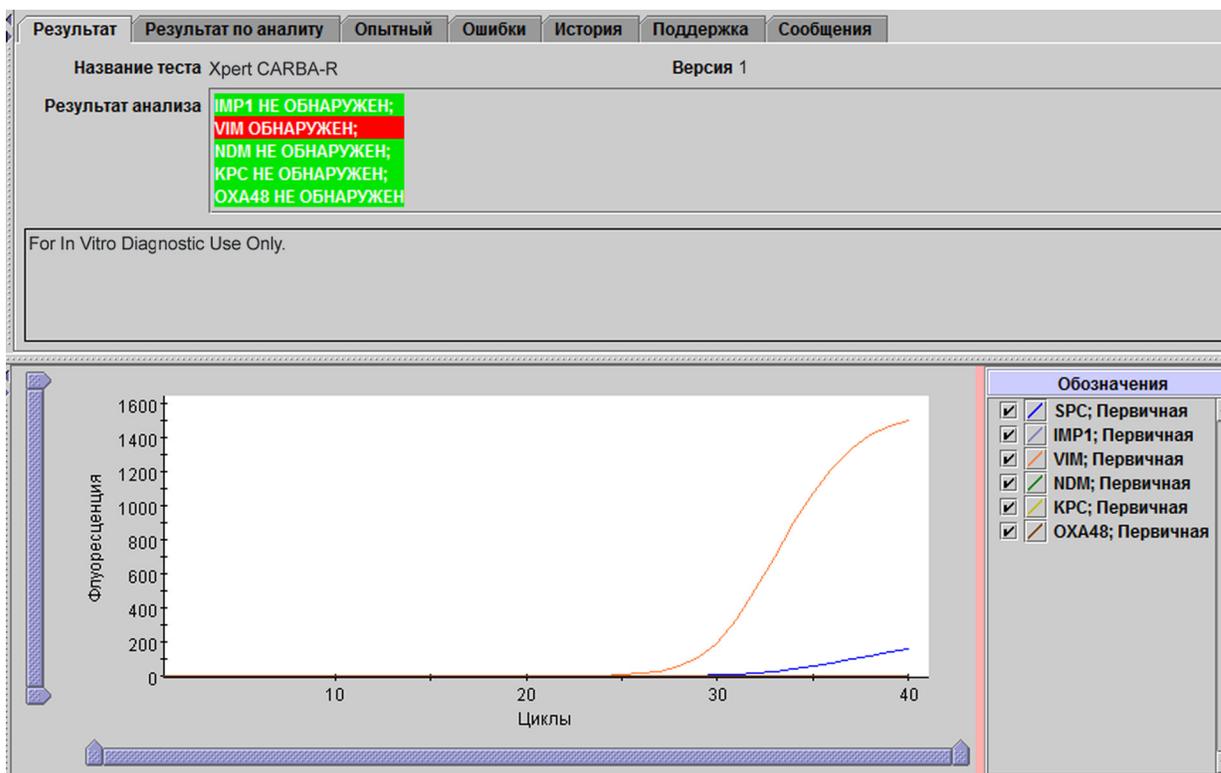


Рисунок 6. Тест Carba-R — обнаружен VIM

Примечание. Примеры для образцов, положительных на NDM, KPC и OXA, не показаны.

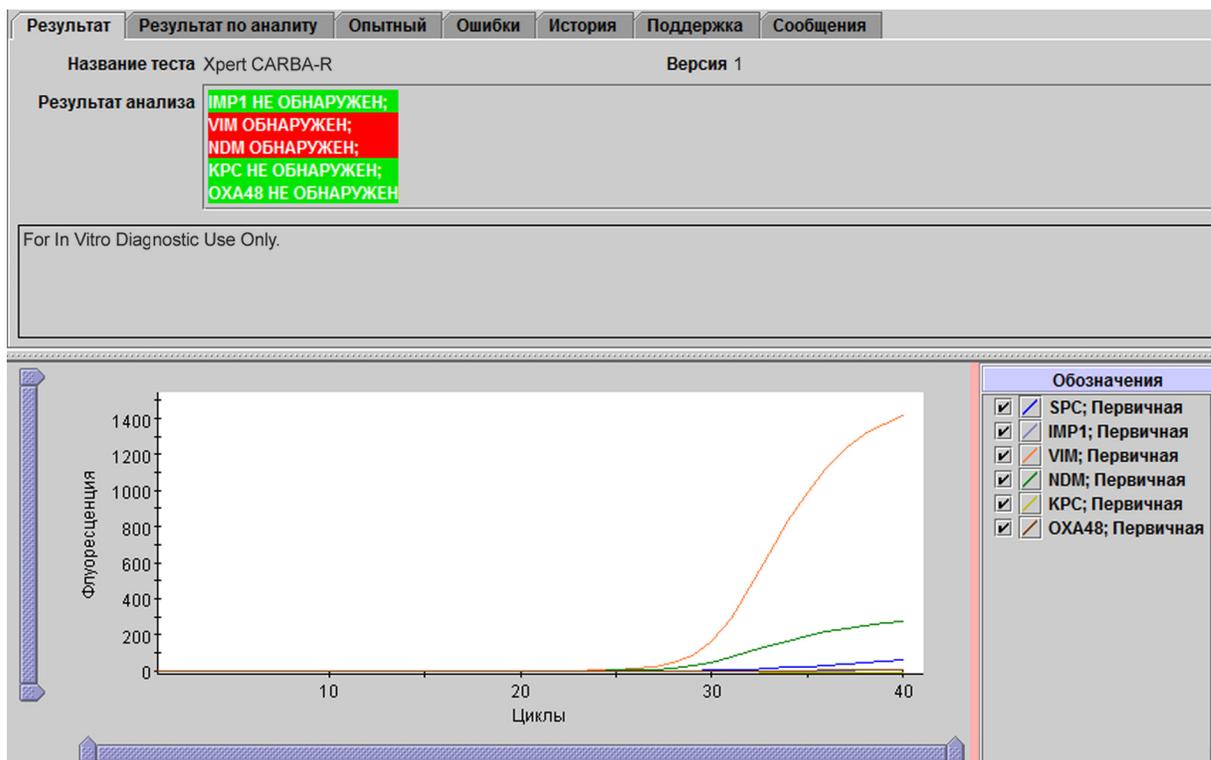


Рисунок 7. Тест Carba-R — обнаружены VIM и NDM

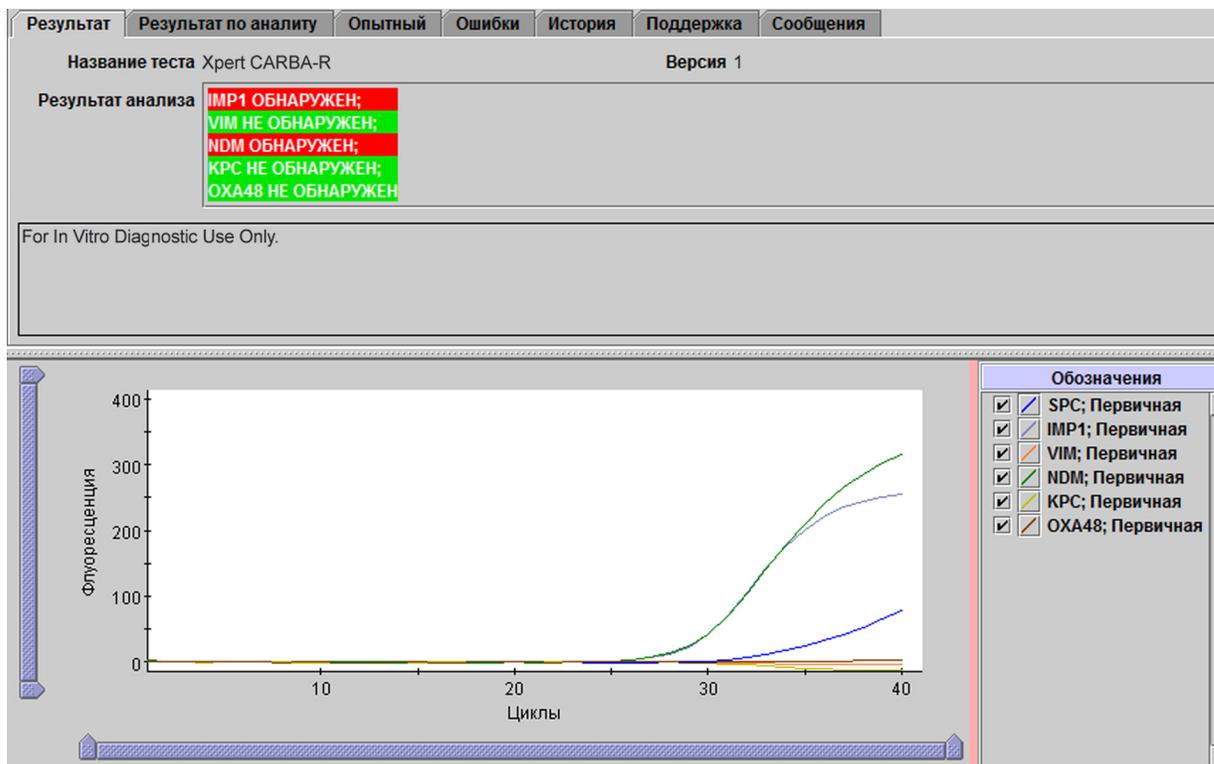


Рисунок 8. Тест Carba-R — обнаружены IMP и NDM

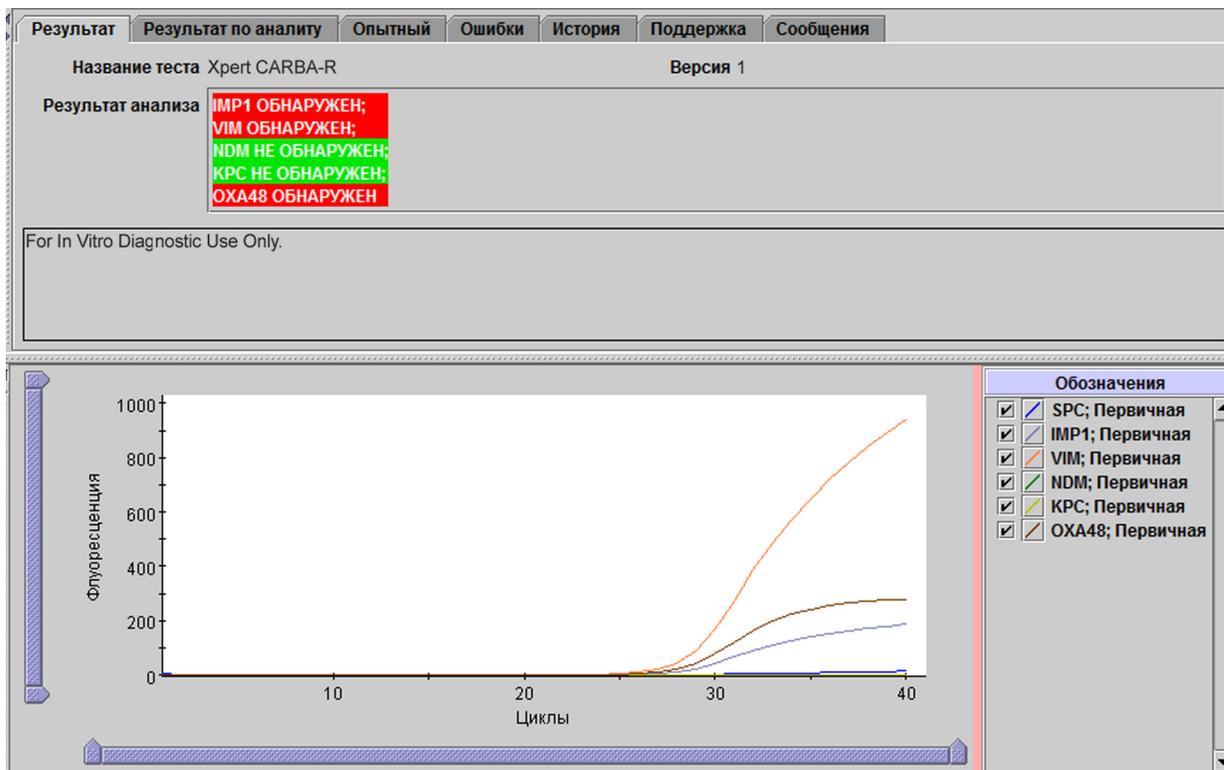


Рисунок 9. Тест Carba-R — обнаружены IMP, VIM и OXA-48

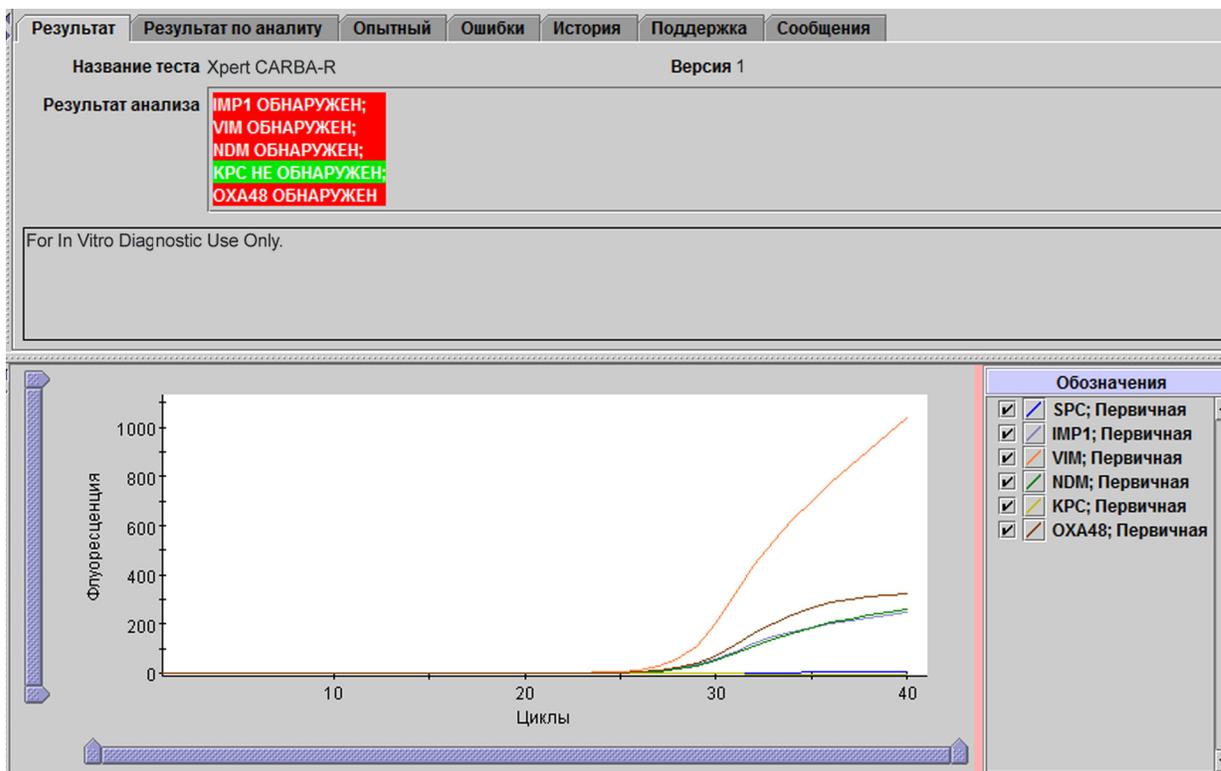


Рисунок 10. Тест Carba-R — обнаружены IMP, VIM, NDM и OXA-48

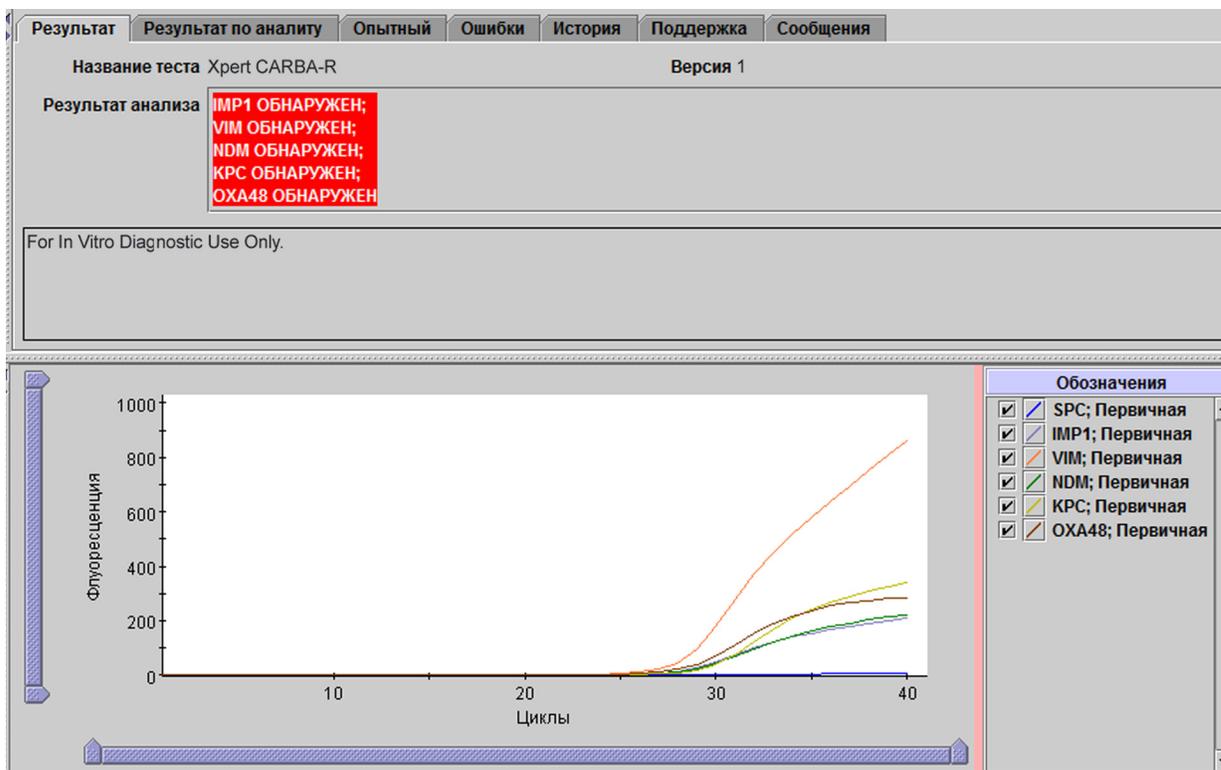


Рисунок 11. Тест Carba-R — обнаружены IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48

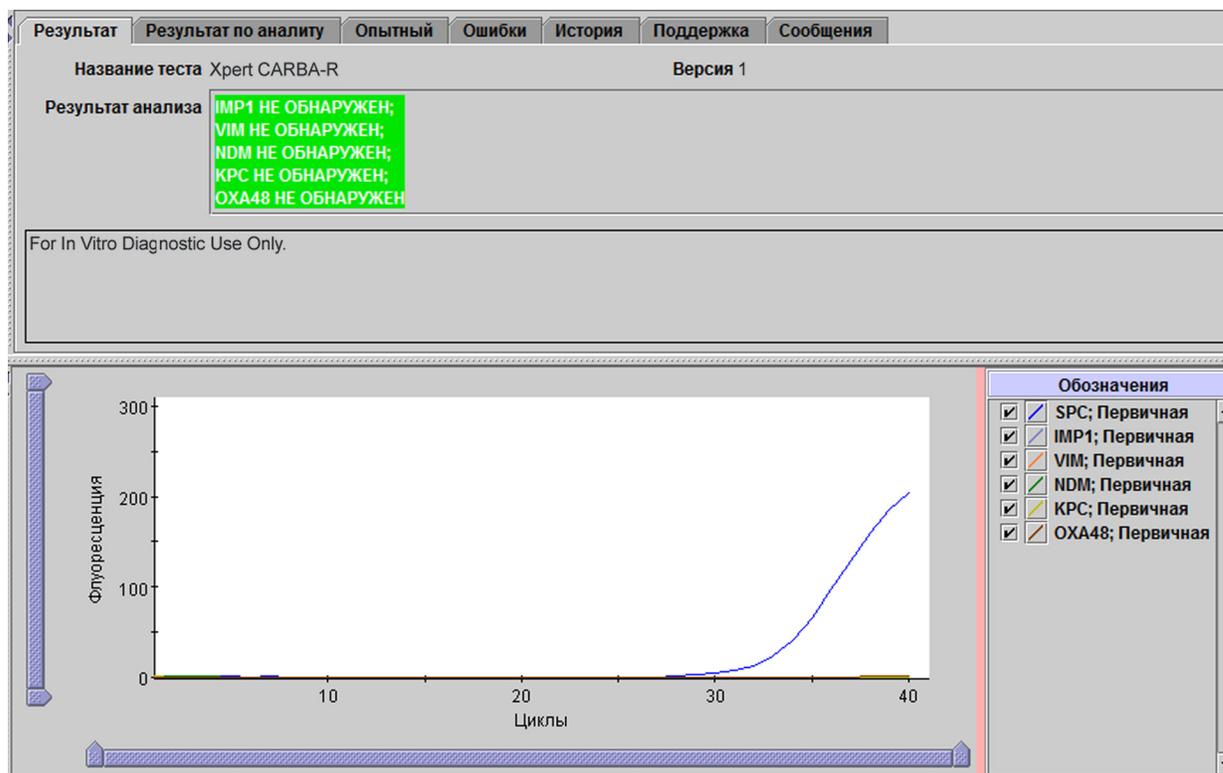


Рисунок 12. Тест Carba-R — не обнаружены IMP, VIM, NDM, KPC и OXA-48

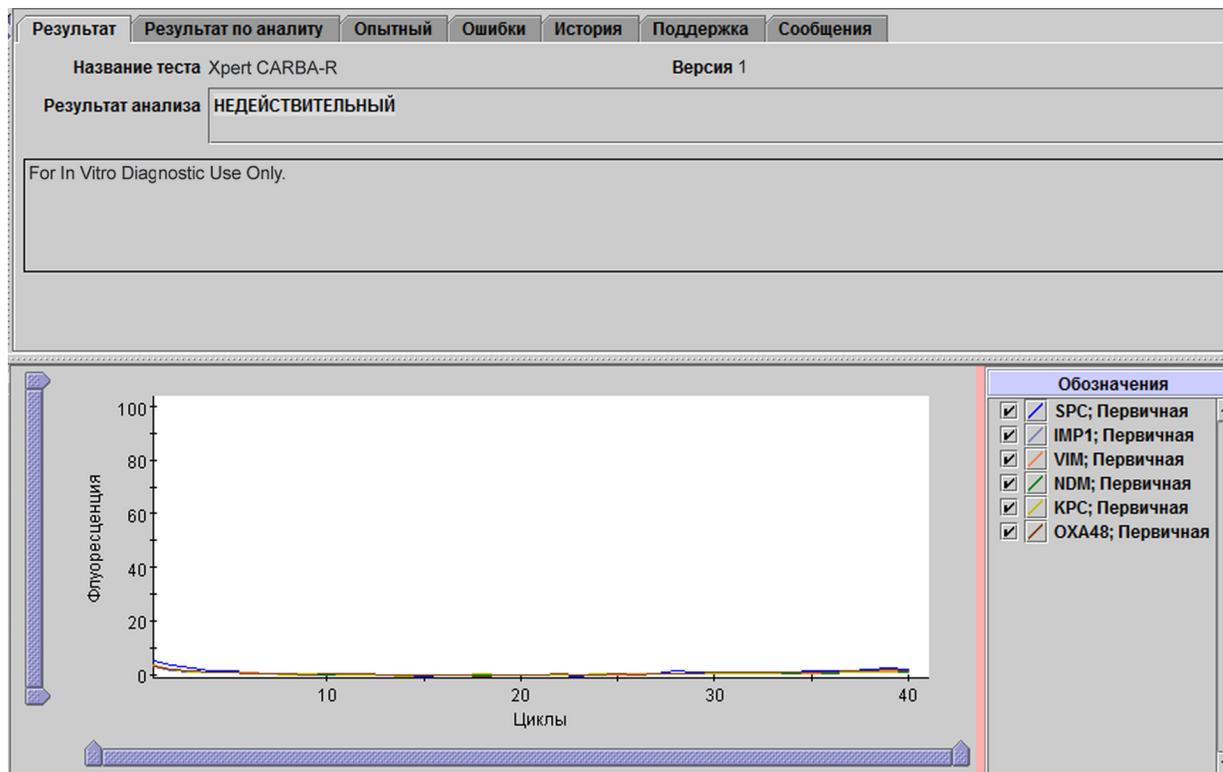


Рисунок 13. Тест Carba-R — недействительный результат

13 Причины повторного выполнения анализа

Повторите анализ еще раз с новым картриджем (не используйте картридж повторно), воспользовавшись новым флаконом реактива для проб. Чтобы ознакомиться с процедурой повторного тестирования, см. Раздел 14, Процедура повторного тестирования.

- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** означает, что не пройден контроль SPC. Процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или произошло ингибирование ПЦР или был внесен недостаточный объем образца.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** означает, что не пройден контроль зондов (PCC) и анализ был прерван, по следующим возможным причинам: ненадлежащим образом была заполнена реакционная пробирка, выявлено нарушение целостности зонда, превышено максимально допустимое давление или обнаружена ошибка позиционирования клапана.
- 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.
- Если для внешнего контроля не получены ожидаемые результаты, повторите анализ с внешним контролем и (или) обратитесь за помощью в Служба технической поддержки компании Cepheid.

14 Процедура повторного тестирования

14.1 Процедура повторного тестирования образцов, полученных путем ректального или периректального соскоба

1. Извлеките новый картридж, новый флакон реактива для проб и новую пипетку для переноса из набора.
2. Извлеките оставшийся зонд-тампон из транспортного контейнера.
3. Введите зонд-тампон в новый флакон реактива для проб. Удерживая зонд-тампон за стержень возле края горлышка флакона, приподнимите зонд-тампон на несколько миллиметров от дна флакона и, перегнув стержень через край флакона, разломите стержень на уровне риски. Оставшаяся часть зонда-тампона должна быть достаточно короткой, чтобы уместиться во флаконе и позволить плотно закрыть флакон колпачком.
4. Плотно закройте новый флакон реактива для проб и перемешайте содержимое флакона на вихревой мешалке в течение 10 секунд на высокой скорости.
5. Откройте крышку картриджа. Пипеткой для переноса, входящей в комплект, наберите реактив для проб до отметки на пипетке и затем перенесите материал в камеру для образца картриджа теста Xpert Carba-R.
6. Закройте крышку картриджа и не позднее чем через 30 минут поместите его в прибор GeneXpert. Следуйте указаниям Раздел 10.2, Запуск теста.

14.2 Процедура повторного тестирования бактериальных изолятов

1. Извлеките новый картридж, новый флакон реактива для проб и новую пипетку для переноса из набора.
2. Перенесите весь образец, оставшийся во флаконе реактива для проб, в новый флакон реактива для проб.
3. Плотно закройте новый флакон реактива для проб и перемешайте содержимое флакона на вихревой мешалке в течение 10 секунд на высокой скорости.
4. Откройте крышку картриджа. Пипеткой для переноса, входящей в комплект, наберите реактив для проб до отметки на пипетке и затем перенесите материал в камеру для образца картриджа теста Xpert Carba-R.
5. Закройте крышку картриджа и не позднее чем через 30 минут поместите его в прибор GeneXpert. Следуйте указаниям Раздел 10.2, Запуск теста.

Примечание.

Не выполняйте повторно тестирование образцов бактериальных изолятов более одного раза, так как дополнительное разведение может привести к получению ложно-отрицательных результатов.

15 Ограничения

15.1 Общие ограничения

- Тест Xpert Carba-R позволяет обнаруживать нуклеотидные последовательности генов *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} и *bla*_{IMP} в образцах, полученных путем ректального и периректального соскоба, а также в чистых колониях. Он не предназначен для идентификации бактерий. Обнаружение данных нуклеотидных последовательностей генов не указывает на присутствие жизнеспособных микроорганизмов.
- Тест Xpert Carba-R не предназначен для определения подтипов и не обнаруживает варианты генов *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{KPC} или *bla*_{OXA-48}.
- Установлено, что определенные виды бактерий, такие как *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, обладают устойчивостью к карбапенемам за счет собственных механизмов устойчивости.
- Не изучалась возможность обнаружения других генов OXA-карбапенемазы, помимо *bla*_{OXA-48} и *bla*_{OXA-181}.
- Компьютерный анализ *in silico*, который применяли для прогнозирования возможности теста обнаруживать те или иные варианты, основан на сравнении целевых нуклеотидных последовательностей генов, имеющихся в базе GenBank, с олигонуклеотидными последовательностями праймеров/зондов теста Xpert Carba-R и ампликонов для каждого целевого гена. Поиск в системе BLAST в целях анализа *in silico* выполняли в 2014–2015 гг. Анализ *in silico* для нуклеотидных последовательностей генов новых вариантов пяти целевых генов, сохраненных в базе данных после 2015 г., не проводился.
- Мутации или полиморфизм в участках связывания праймера или зонда могут повлиять на возможность обнаружения известных, новых или неизвестных вариантов *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} и *bla*_{IMP}, и привести к получению ложно-отрицательных результатов.
- Результат теста Xpert Carba-R будет отрицательным в отношении IMP, при анализе образцов, содержащих нуклеотидные последовательности генов IMP-7, IMP-13 или IMP-14.
- Неизвестно, каковы функциональные характеристики теста Xpert Carba-R в отношении нецелевых генов карбапенемаз, помимо *bla*_{SPM}, *bla*_{SME} и *bla*_{IMI}.
- Так как возможность обнаружения нуклеотидных последовательностей генов *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} и *bla*_{IMP} зависит от количества присутствующих в образце микроорганизмов, достоверность результатов зависит от правильности сбора образца, обращения с ним и его хранения.
- Анализ с использованием теста Xpert Carba-R следует использовать в качестве дополнения к другим доступным методам.
- При анализе с использованием теста Xpert Carba-R иногда можно получить результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, когда контроль SPC оказывается непройденным, или такие результаты как **ОШИБКА (ERROR)** или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**, что требует проведения повторного тестирования и может приводить к задержке получения окончательных результатов.

15.2 Ограничения при тестировании ректальных и периректальных образцов.

- Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R не изучались на образцах, полученных путем ректального и периректального соскоба у детей и подростков.
- Результаты аналитических исследований с использованием двух популяций бактерий в искусственных образцах на основе материала соскобов показывают, что при введении одного из видов бактерий, продуцирующих карбапенемазы, в концентрации почти на уровне порога обнаружения (LoD), и другого вида бактерий, продуцирующих карбапенемазы, в концентрации 5×10^6 КОЕ/зонд-тампон или выше, целевой ген в низкой концентрации может не обнаруживаться. При использовании теста Xpert Carba-R сообщалось об обнаружении сопутствующей колонизации двумя или более микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы, однако такие случаи были редкими. Необнаружение второго целевого гена не должно оказать особого влияния на лечение пациента, так как при получении любого положительного результата на микроорганизм, продуцирующий карбапенемазу, пациента требуется изолировать.
- Влияние на результаты теста Xpert Carba-R может наблюдаться в присутствии сульфата бария при $> 0,1$ % вес/объем, а также в присутствии препарата Pepto-Bismol при $> 0,01$ % вес/объем в ректальных образцах.
- Влияние на результаты теста Xpert Carba-R может наблюдаться в присутствии сульфата бария при $> 0,1$ % вес/объем, а также в присутствии препарата Pepto-Bismol при $> 0,025$ % вес/объем в периректальных образцах.
- В ректальных образцах, полученных путем соскоба и содержащих целевой ген VIM, присутствие фекального жира в концентрации $0,25$ % вес/объем может влиять на результаты теста, а именно приводить к задержке в получении пороговых значений цикла.

- Помимо *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, в исследовании с применением искусственных образцов оценивали также и другие микроорганизмы, не относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae*: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzae* (1), *Pseudomonas putida* (2) и *Empedobacter brevis* (1). Функциональные характеристики теста Хpert Carba-R в отношении других бактерий, не входящих в семейство *Enterobacteriaceae*, помимо данных шести видов, не изучались и, следовательно, неизвестны.
- При тестировании ректальных образцов был ниже процент совпадения положительных результатов (ППА) теста Хpert Carba-R, который составил 55,6 %, в отношении обнаружения нуклеотидной последовательности гена *bla_{VIM}* *Pseudomonas aeruginosa*. Наблюдалось 4 ложно-отрицательных результата при тестировании образцов, в которых *Pseudomonas aeruginosa*, имеющие нуклеотидную последовательность *bla_{VIM}*, обнаруживались референсным методом.
- При тестировании искусственных ректальных образцов был ниже процент совпадения положительных результатов (ППА) теста Хpert Carba-R, который составил 85,7 %, в отношении обнаружения нуклеотидной последовательности гена *bla_{IMP}* *Acinetobacter baumannii*. Кроме этого, наблюдался низкий общий процент совпадений (86,1 %) по всем исследовательским центрам в исследовании воспроизводимости для образцов, которые содержали низкие концентрации микроорганизмов, имеющих нуклеотидную последовательность гена *bla_{IMP}*.
- Возможность обнаружения анаэробных микроорганизмов, устойчивых к карбапенемам, которые могут присутствовать в образцах кала, не изучалась при помощи теста Хpert Carba-R.
- Гены *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{OXA-48}* и (или) *bla_{IMP}* могут обнаруживаться в ректальных и периректальных образцах, полученных путем соскоба, за счет присутствия других микроорганизмов, не относящихся к *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*.
- Функциональные характеристики теста Хpert Carba-R с чувствительными изолятами, содержащими нуклеотидные последовательности генов *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{OXA-48}* и (или) *bla_{IMP}* полностью не изучены.

15.3 Ограничения при тестировании чистых колоний

- Функциональные характеристики теста Хpert Carba-R не изучались в отношении чистых колоний других бактерий, помимо *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter baumannii*. Прежде чем исследовать чистые колонии при помощи теста Хpert Carba-R, должна быть выполнена идентификация микроорганизмов, и определен статус нечувствительности к карбапенемам.
- Ошибочные результаты анализа могут быть связаны с неправильной техникой культивирования, несоблюдением рекомендаций по приготовлению суспензии со степенью мутности 0,5 ед. по МакФарланду, неправильным обращением и хранением, технической ошибкой, перемешиванием образцов или недостаточным для обнаружения при помощи данного теста количеством микроорганизмов в образце. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данном листке-вкладыше.

16 Ожидаемые значения

В клиническом исследовании теста Хpert Carba-R изучали 2543 образца (полученные путем ректального или периректального соскоба, а также искусственные) в 8 исследовательских центрах в США и за их пределами. Сравнение результатов теста Хpert Carba-R и культурального метода с двунаправленным секвенированием ДНК по целевому гену для проспективных, комбинированных и искусственных образцов, представлены в Таблица 2.

В отдельном клиническом исследовании теста Хpert Carba-R изучали всего 467 бактериальных изолятов в 4 исследовательских центрах в США и за их пределами. Сравнение результатов теста Хpert Carba-R и двунаправленного секвенирования ДНК по целевому гену для каждого из двух типов агара представлено в Таблица 8, Таблица 9, Таблица 10, Таблица 11 и Таблица 12.

17 Функциональные характеристики

17.1 Клинические функциональные характеристики — образцы, полученные путем ректального и периректального соскоба

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R при исследовании образцов, полученных путем ректального и периректального соскоба, изучали в многоцентровом исследовании. Процент совпадения положительных результатов (PPA) и отрицательных результатов (NPA) теста Xpert Carba-R изучали в сравнении с референсным методом — культуральный метод (посев накопительной культуры в бульоне МакКонки) с ПЦР/двунаправленным секвенированием ДНК.

В восьми центрах с различным географическим местоположением (шесть в разных частях США и два в Европе) выполняли проспективный сбор ректальных или периректальных соскобов на парные зонды-тампоны у лиц, госпитализированных в учреждение длительного пребывания. Из исследования исключали зонды-тампоны, чрезмерно загрязненные каловыми массами, согласно указаниям, представленным в разделе 9 (Подготовка и хранение образца). В связи с низкой распространенностью каждого из целевых генов теста Xpert Carba-R в отсутствие эпидемической вспышки в исследование также включали искусственные образцы.

Один зонд-тампон из пары использовали для исследования при помощи теста Xpert Carba-R. Второй зонд-тампон инокулировали в накопительный бульон МакКонки и тестировали референсным методом. В референсной микробиологической лаборатории определяли присутствие микроорганизмов, нечувствительных к карбапенемам, путем культивирования в накопительном бульоне МакКонки каждого образца. Сначала выполняли скрининг культур в накопительном бульоне МакКонки на присутствие микроорганизмов, нечувствительных к карбапенему, выполняя посев бульона на чашки Петри с агаром МакКонки с меропенемовым диском. Для образцов с ростом грамотрицательных бактерий вокруг меропенемового диска проводили подтверждение нечувствительности к карбапенемам на изолированных колониях диско-диффузионным методом (согласно документам CLSI M02 и CLSI M100).²⁰ ДНК, экстрагированная из изолятов, нечувствительных к карбапенемам, очищалась, и выполнялось количественное определение и амплификация при помощи праймеров, специфичных ко всем пяти целевым генам; амплифицированные регионы включали большее число оснований, чем регионы, амплифицируемые в тесте Xpert Carba-R. Образование продуктов амплификации надлежащего размера подтверждали на анализаторе Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, США).

Если полосы, наблюдаемые на анализаторе Bioanalyzer, соответствовали ожидаемому размеру ампликона для любого из пяти целевых генов, обнаруживаемых в тесте Xpert Carba-R, ампликон для данного изолята отправляли в независимую лабораторию для тестирования референсным методом двунаправленного секвенирования, который был валидирован для детекции пяти целевых генов теста Xpert Carba-R. Если на анализаторе Bioanalyzer не обнаруживали полосы ни для одного из пяти целевых генов, изолят не направлялся на секвенирование и результат тестирования референсным методом считался отрицательным для пяти целевых генов.

Результаты для проспективных образцов, полученные в тесте Xpert Carba-R — сравнение с референсным методом

Всего в данном клиническом исследовании первоначально было получено 802 проспективных ректальных образца, из которых 785 оказались пригодными для включения в исследование. Из этих 785 пригодных образцов в итоговый набор данных были включены 755 образцов, после исключения образцов в связи с отклонениями от протокола (включая 16 образцов с *Stenotrophomonas maltophilia*, которые исключались в связи с собственной устойчивостью бактерий к использовавшимся в исследовании карбапенемам).

Всего в данном клиническом исследовании первоначально было получено 963 проспективных периректальных образца, из которых 947 оказались пригодными для включения в исследование. Из этих 947 пригодных образцов в итоговый набор данных были включены 924 образца, после исключения образцов в связи с отклонениями от протокола (включая 10 образцов с *Stenotrophomonas maltophilia*, один образец с *Pseudomonas putida* и один образец с *Pseudomonas stutzeri*, которые исключались в связи с критериями дизайна исследования).

Значение PPA теста Xpert Carba-R при исследовании проспективных ректальных образцов составило от 60,0 % до 100 % для четырех целевых генов (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} и bla_{OXA-48}), по сравнению с референсным методом (Таблица 2). Значение NPA для нуклеотидных последовательностей генов bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} и bla_{IMP} составило от 98,6 % до 99,9 % по сравнению с референсным методом (Таблица 2).

Значение PPA теста Xpert Carba-R при исследовании проспективных периректальных образцов составило 100 % для трех целевых генов (bla_{NDM} , bla_{KPC} и bla_{OXA-48}), по сравнению с референсным методом. Значение NPA для нуклеотидных последовательностей генов bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} и bla_{IMP} составило от 99,6 % до 100 % по сравнению с референсным методом (Таблица 2).

Значение PPA теста Xpert Carba-R при объединении результатов для проспективных ректальных и перианальных образцов составило от 60,0 % до 100 % для четырех целевых генов (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM} и *bla*_{OXA-48}), по сравнению с референсным методом (таблица 2). Значение NPA для нуклеотидных последовательностей генов *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48}, и *bla*_{IMP} составило от 99,3 % до 99,9 %, по сравнению с референсным методом (Таблица 2).

Для образцов с несоответствующими результатами (положительный результат на целевой ген в тесте Xpert Carba-R, при этом нечувствительный к карбапенемам микроорганизм не выделен при использовании референсного культурального метода), выполнен дополнительный анализ при помощи двунаправленного секвенирования ДНК, выделенной непосредственно из накопительного бульона МакКонки. Результаты дополнительного тестирования образцов с несоответствующими результатами представлены в сноске (Таблица 2).

Таблица 2. Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R по сравнению с референсным культуральным методом + секвенированием — проспективные образцы

Тип образца	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
Ректальные ^a	IMP	755	0	1 ^b	754	0	Неприменимо	99,9 % (99,3-100)
	VIM	755	6	8 ^c	737	4	60,0 % (31,3-83,2)	98,9 % (97,9-99,5)
	NDM	755	7	3 ^d	745	0	100 % (64,6-100)	99,6 % (98,8-99,9)
	KPC	755	29	6 ^{e,f}	720	0	100 % (88,3-100)	99,2 % (98,2-99,6)
	OXA-48	755	29	10 ^g	715	1	96,7 % (83,3-99,4)	98,6 % (97,5-99,2)
Перианальные ^h	IMP	924	0	0	924	0	Неприменимо	100 % (99,6-100)
	VIM	924	0	0	924	0	Неприменимо	100 % (99,6-100)
	NDM	924	1	0	923	0	100 % (20,7-100)	100 % (99,6-100)
	KPC	924	2	4 ⁱ	918	0	100 % (34,2-100)	99,6 % (98,9-99,8)
	OXA-48	924	1	1 ^j	922	0	100 % (20,7-100)	99,9 % (99,4-100)

Таблица 2. Функциональные характеристики теста Хpert Carba-R по сравнению с референсным культуральным методом + секвенированием — проспективные образцы (продолжение)

Тип образца	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
Комбинированные ^{a,h}	IMP	1679	0	1 ^b	1678	0	Неприменимо	99,9 % (99,7-100)
	VIM	1679	6	8 ^c	1661	4	60,0 % (31,3-83,2)	99,5 % (99,1-99,8)
	NDM	1679	8	3 ^d	1668	0	100 % (67,6-100)	99,8 % (99,5-99,9)
	KPC	1679	31	10 ^k	1638	0	100 % (89,0-100)	99,4 % (98,9-99,7)
	OXA-48	1679	30	11 ^l	1637	1	96,8 % (83,8-99,4)	99,3 % (98,8-99,6)

N = количество, истинноположит. = истинно-положительный, ложноположит. = ложно-положительный, истинноотрицат. = истинно-отрицательный, ложноотриц.= ложно-отрицательный

- a. Из 755 ректальных образцов, собранных проспективно, изоляты культур при посеве не были получены для 636 образцов. Из оставшихся 119 образцов, референсным культуральным методом в 112 случаях обнаружены нечувствительные к карбапенемам микроорганизмы, и в 7 случаях — чувствительные к карбапенемам микроорганизмы [*Pseudomonas aeruginosa* (5); *Escherichia coli* (1) и *Enterobacter cloacae* (1)].
- b. Результаты секвенирования: 1 образец (из 1) был отрицательным на IMP.
- c. Результаты секвенирования: 2 образца (из 8) были положительными на VIM; 6 образцов (из 8) были отрицательными на VIM.
- d. Результаты секвенирования: 1 образец (из 3) был положительными на NDM; 2 образца (из 3) были отрицательными на NDM.
- e. Результаты секвенирования: 1 образец (из 6) был положительными на KPC; 5 образцов (из 6) были отрицательными на KPC.
- f. Сотрудники центра сообщили, что сбор образца выполнялся в тот период, когда участник получал эртапенем.
- g. Результаты секвенирования: 3 образца (из 10) были положительными на OXA-48; 7 образцов (из 10) были отрицательными на OXA-48.
- h. Из 924 перианальных образцов, собранных проспективно, изоляты культур при посеве не были получены для 891 образца. Из оставшихся 33 образцов, референсным культуральным методом в 31 случае обнаружены нечувствительные к карбапенемам микроорганизмы, и в двух случаях — чувствительные к карбапенемам микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*).
- i. Результаты тестирования путем секвенирования: 4 образца (из 4) были отрицательными на KPC.
- j. Результаты секвенирования: 1 образец (из 1) был отрицательным на OXA-48.
- k. Результаты секвенирования: 1 образец (из 10) был положительными на KPC; 9 образцов (из 10) были отрицательными на KPC.
- l. Результаты секвенирования: 3 образца (из 11) был положительными на OXA-48; 8 образцов (из 11) были отрицательными на OXA-48.

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R при исследовании проспективных ректальных и перианальных образцов (объединенные данные) представлены в Таблица 3 по виду микроорганизмов. В Таблица 3 включены только микроорганизмы, в отношении которых был получен хотя бы один положительный образец.

Таблица 3. Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R по сравнению с референсным культуральным методом + секвенированием, по типу микроорганизма — проспективные ректальные и перианальные образцы

Виды ^a	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	IMP	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	KPC	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	Н/П
	OXA-48	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP	4	0	0	4	0	Н/П	100 % (51,0-100)
	VIM	4	1	0	3	0	100 % (20,7-100)	100 % (43,9-100)
	NDM	4	0	0	4	0	Н/П	100 % (51,0-100)
	KPC	4	0	0	4	0	Н/П	100 % (51,0-100)
	OXA-48	4	1	0	3	0	100 % (20,7-100)	100 % (43,9-100)
<i>E. coli</i>	IMP	10	0	0	10	0	Н/П	100 % (72,3-100)
	VIM	10	0	0	10	0	Н/П	100 % (72,3-100)
	NDM	10	3	0	7	0	100 % (43,9-100)	100 % (67,6-100)
	KPC	10	2	0	8	0	100 % (34,2-100)	100 % (64,6-100)
	OXA-48	10	3	0	7	0	100 % (43,9-100)	100 % (64,6-100)

Таблица 3. Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R по сравнению с референсным культуральным методом + секвенированием, по типу микроорганизма — проспективные ректальные и периректальные образцы (продолжение)

Виды ^а	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	IMP	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	KPC	1	0	0	1	0	Н/П	100 % (20,7-100)
	OXA-48	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	Н/П
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP	63	0	1	62	0	Н/П	98,4 % (91,5-99,7)
	VIM	63	0	1	62	0	Н/П	98,4 % (91,5-99,7)
	NDM	63	5	1	57	0	100 % (56,6-100)	98,3 % (90,9-99,7)
	KPC	63	28	1	34	0	100 % (87,9-100)	97,1 % (85,5-99,5)
	OXA-48	63	25	3	34	1	96,2 % (81,1-99,3)	91,9 % (78,7-97,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	58	0	0	58	0	Н/П	100 % (93,8-100)
	VIM	58	5	0	49	4	55,6 % (26,7-81,1)	100 % (92,7-100)
	NDM	58	0	1	57	0	Н/П	98,3 % (90,9-99,7)
	KPC	58	0	2	56	0	Н/П	96,6 % (88,3-99,1)
	OXA-48	58	0	0	58	0	Н/П	100 % (93,8-100)

а. *Acinetobacter baumannii* (14) и *Enterobacter amnigenus* (1) обнаруживались, но не содержали целевых последовательностей по результатам референсного метода или теста Xpert Carba-R.

Несколько целевых генов обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R в девяти проспективных образцах. Более подробные сведения, включая результаты дополнительного анализа образцов с несовпадающими результатами, представлены в Таблица 4.

Таблица 4. Проспективные ректальные и периректальные образцы, в которых обнаружено несколько целевых генов

Образец	Целевые гены, обнаруженные при помощи теста Xpert Carba-R	Целевые гены, обнаруженные при помощи референсного метода секвенирования	Результаты дополнительного анализа образцов с несовпадающими результатами — целевые гены, обнаруженные при помощи референсного метода секвенирования
1	KPC, OXA-48	ОТРИЦ.	ОТРИЦ.
2	VIM, KPC	ОТРИЦ. ^a	ОТРИЦ. ^a
3	VIM, OXA-48	OXA-48	OXA-48
4	KPC, OXA-48	KPC	KPC, OXA-48
5	NDM, OXA-48	NDM	NDM, OXA-48
6	VIM, NDM	ОТРИЦ. ^a	ОТРИЦ.
7	NDM, KPC	KPC	NDM, KPC
8	VIM, KPC	VIM	VIM, KPC
9	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48	Н/П

а. При посеве (референсный метод) микроорганизм не был изолирован, поэтому референсное секвенирование не выполнялось.

Результаты для искусственных образцов, полученные в тесте Xpert Carba-R — сравнение с референсным методом

Также в рамках данного клинического исследования выполняли анализ 864 искусственных образцов (432 были приготовлены из материала, полученного путем ректального, и 432 — периректального соскоба).

В образцы добавляли микроорганизмы групп *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, а также 5 других штаммов, не относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzae* (1), *Pseudomonas putida* (2) и *Empedobacter brevis* (1).

Значения PPA теста Xpert Carba-R при исследовании искусственных образцов составили от 95 % до 100 % в отношении целевых генов (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} и *bla*_{IMP}). Значение NPA для нуклеотидных последовательностей генов *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} и *bla*_{IMP} составило 100 % по сравнению с референсным методом (Таблица 5).

Таблица 5. Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R в сравнении с референсным методом — искусственные образцы

Материал	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
Ректальный	IMP	432	76	0	352	4	95,0 % (87,8-98,0)	100 % (98,9-100)
	VIM	432	81	0	350	1	98,8 % (93,4-99,8)	100 % (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	OXA-48	432	79	0	352	1	98,8 % (93,3-99,8)	100 % (98,9-100)
Периректальный	IMP	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	VIM	432	82	0	350	0	100 % (95,5-100)	100 % (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	OXA-48	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
Объединенный	IMP	864	156	0	704	4	97,5 % (93,7-99,0)	100 % (99,5-100)
	VIM	864	163	0	700	1	99,4 % (96,6-99,9)	100 % (99,5-100)
	NDM	864	160	0	704	0	100 % (97,7-100)	100 % (99,5-100)
	KPC	864	160	0	704	0	100 % (97,7-100)	100 % (99,5-100)
	OXA-48	864	159	0	704	1	99,4 % (96,5-99,9)	100 % (99,5-100)

Исследование по оценке эквивалентности образцов, полученных путем ректального и периректального соскоба

В одном из центров было проведено исследование с целью показать эквивалентность образцов, полученных путем ректального и периректального соскоба. Для этого использовали свежие собираемые проспективно образцы обоих типов у лиц, принятых на стационарное лечение и давших свое согласие.

Для получения образцов у каждого участника использовали парные зонды-тампоны из устройства для сбора образца Serheid. Один парный зонд-тампон применяли для периректального соскоба, а второй — для ректального. Сначала получали периректальный образец, а потом у того же пациента брали ректальный образец. Один зонд-тампон из каждой пары использовали для анализа в тесте Хpert Carba-R. Второй зонд-тампон из каждой пары использовали для посева и определения чувствительности, если один или оба образца (периректальный и ректальный) были положительными в отношении одного или более целевых генов по результатам теста Хpert Carba-R. Посев не выполнялся, если оба образца (ректальный и периректальный) были отрицательными по результатам теста Хpert.

Если результаты посева были отрицательными, а результат теста Хpert Carba-R был положительным, выполняли двунаправленное секвенирование ДНК с использованием ДНК, экстрагированной из изолированных колоний, которые показали нечувствительность к карбапенемам при исследовании диско-диффузионным методом по CLSI или исследовании культуры на бульоне МакКонки с меропенемовым диском. Результаты, полученные референсным методом, не использовали для оценки функциональных характеристик в этом исследовании эквивалентности образцов.

Всего в данном клиническом исследовании первоначально было получено 207 образцов, все из которых оказались пригодными. Из этих 207 пригодных образцов в итоговый набор данных для анализа был включен 201 образец. Шесть образцов (4 из них были получены путем периректального соскоба и 2 — путем ректального соскоба) были исключены из анализа, так как результаты теста Хpert Carba-R оказались неопределенными.

Из 201 образца, включенного в набор данных для анализа, 92 (45,8 %) были взяты у женщин и 109 (54,2 %) — у мужчин. Из всего числа образцов 45,8 % (92/201) были получены у участников в возрасте от 21 до 65 лет, и 54,2 % (109/201) — у участников в возрасте >65 лет.

Функциональные характеристики теста Хpert Carba-R (PPA и NPA) при исследовании периректальных образцов определяли в сравнении с результатами теста Хpert Carba-R при исследовании ректальных образцов, полученных у того же участника. Оценочные показатели PPA и NPA представлены в таблице 6. В сравнении с результатами исследования ректальных образцов в тесте Хpert Carba-R, общие значения PPA и NPA для периректальных образцов составили 94,7 % (95 % ДИ: 75,4–99,1) и 97,8 % (95 % ДИ: 94,5–99,1) соответственно.

Таблица 6. Тест Хpert Carba-R — сравнение периректальных и ректальных образцов

Тест Хpert Carba-R — ректальные образцы				
Тест Хpert Carba-R — периректальные образцы		Полож.	Отриц.	Всего
	Полож.	18 ^a	4 ^b	22
	Отриц.	1 ^c	178	179
	Всего	19	182	201
PPA			94,7 % (95 % ДИ: 75,4-99,1)	
NPA			97,8 % (95 % ДИ: 94,5-99,1)	

- В одном случае результат теста Хpert при исследовании ректального образца был положительным на КРС и ОХА-48, а при исследовании периректального образца — только на ОХА-48. Результаты посева в этом случае были отрицательными как для ректального, так и для периректального образца. Секвенирование культур, выращенных на бульоне МакКонки, дало отрицательный результат для периректального образца и положительный результат в отношении ОХА-48 для ректального образца.
- В 2 из 4 случаев результаты посева были положительными для ректальных и периректальных образцов, результаты секвенирования изолятов в обоих случаях были положительными на ОХА-48, в 1 из 4 случаев результаты посева были отрицательными для ректальных и периректальных образцов, результаты секвенирования недоступны, так как изоляты не были сохранены; периректальный изолят был расценен как чувствительный к карбапенемам, и исследование методом секвенирования не требовалось согласно протоколу.
- Результаты посева отрицательные как для ректального, так и для периректального образца, результаты секвенирования культур, выращенных на бульоне МакКонки, были в обоих случаях положительными в отношении ОХА-48.

17.2 Клинические функциональные характеристики — бактериальные изоляты

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R при использовании бактериальных изолятов определяли во многоцентровом исследовании путем сравнения результатов теста Xpert Carba-R и референсного метода двунаправленного секвенирования амплифицированной ДНК-мишени. Исследуемые образцы включали бактериальные изоляты, выращенные на кровяном агаре и агаре МакКонки.

Для включения изолятов в исследование должно быть ранее установлено, что они состоят из микроорганизмов *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter baumannii*. Для определения чувствительности изоляты должны были иметь промежуточную устойчивость, либо быть устойчивыми к меропенему, эртапенему и (или) имипенему согласно CLSI M100-S24.²² Изоляты, состоящие из *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter baumannii*, должны были либо иметь промежуточную устойчивость, либо быть устойчивы к меропенему к имипенему или меропенему. Указанные микроорганизмы имеют собственные механизмы устойчивости к эртапенему. Для оценки специфичности изоляты должны были быть чувствительными либо устойчивыми к меропенему, эртапенему и имипенему согласно CLSI M100-S24.²² Изоляты *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* должны были быть чувствительными как к имипенему, так и меропенему. Изоляты в данном исследовании тестировали только однократно.

Всего в исследование первоначально было включено 489 бактериальных изолятов (431 клинический сохраненный изолят и 58 свежих изолятов), из них 485 оказались пригодными. К непригодным изолятам относились четыре изолята, которые до этого уже были включены в исследование.

Из 485 пригодных изолятов в итоговый набор данных для анализа, представленный в данном отчете, были включены 467 изолятов (410 клинических сохраненных изолятов и 57 свежих изолятов); два изолята были исключены, так как не было выполнено тестирование референсным методом; шестнадцать изолятов были исключены, так как они не были идентифицированы как бактерии *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* или *P. aeruginosa*.

Для исследования при помощи теста Xpert Carba-R хорошо изолированные колонии, выросшие на каждом из типов агара, разбавляли до эквивалента стандартной суспензии МакФарланда 0,5 ед. при помощи прямого метода суспендирования колоний по CLSI M07-A9.²³

Для секвенирования референсным методом ДНК из изолятов культур очищалась, проводилось количественное определение и амплификация при помощи праймеров, специфичным ко всем 5 целевым генам. Праймеры были предназначены для амплификации более крупных регионов целевых последовательностей, чем праймеры, включенные в тест Xpert Carba-R. Образование продуктов амплификации надлежащего размера подтверждалось на анализаторе Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, США).

Если полосы, наблюдаемые на анализаторе Bioanalyzer, соответствовали ожидаемому размеру ампликона для любого из пяти целевых генов, обнаруживаемых в тесте Xpert Carba-R, ампликон для данного изолята отправляли в независимую лабораторию для тестирования референсным методом двунаправленного секвенирования, который был валидирован для детекции пяти целевых генов теста Xpert Carba-R. Если на анализаторе Bioanalyzer не обнаруживали полосы ни для одного из пяти целевых генов, изолят не направлялся на секвенирование и результат тестирования референсным методом считался отрицательным для пяти целевых генов.

Несколько целевых генов обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R в образцах из десяти изолятов. Более подробные сведения, и результаты, полученные референсным методом секвенирования, представлены в Таблица 7.

Таблица 7. Изоляты, в которых обнаружено несколько целевых генов

Изолят	Тип агара ^a	Целевые гены, обнаруженные при помощи теста Xpert Carba-R	Целевые гены, обнаруженные при помощи референсного метода секвенирования
1	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
2	КА	VIM, KPC	VIM
3	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
4	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
5	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
6	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
7	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
8	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48

Таблица 7. Изоляты, в которых обнаружено несколько целевых генов (продолжение)

Изолят	Тип агара ^а	Целевые гены, обнаруженные при помощи теста Xpert Carba-R	Целевые гены, обнаруженные при помощи референсного метода секвенирования
9	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
10	КА, МК	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48

а. КА = кровяной агар; МК = агар МакКонки

При исследовании изолятов культур на кровяном агаре общая чувствительность и специфичность теста Xpert Carba-R составили 100,0 % (95 % ДИ: 99,0–100) и 98,1 % (95 % ДИ: 93,2–99,5) соответственно, по сравнению с референсным методом секвенирования изолятов культур на кровяном агаре (Таблица 8). Объединенный результат считался положительным в тесте Xpert Carba-R, если был получен положительный результат для любого из целевых генов, и отрицательным, если все целевые гены не обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R.

Таблица 8. Тест Xpert Carba-R (кровяной агар) по сравнению с референсным методом секвенирования (изоляты, выращенные на кровяном агаре) — объединенные результаты

Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
Объединенные	467	364 ^а	2 ^а	101	0	100 % (99,0-100)	98,1 % (93,2-99,5)

а. Объединенные результаты соответствуют результатам для изолятов. Для некоторых изолятов были получены положительные результаты в отношении нескольких целевых генов.

При исследовании изолятов, выращенных на кровяном агаре, чувствительность и специфичность теста Xpert Carba-R составили >99 % для каждого из пяти целевых генов теста, по сравнению с референсным методом секвенирования изолятов, выращенных на кровяном агаре (Таблица 9).

Изоляты, для которых результаты теста Xpert Carba-R и референсного метода секвенирования не совпадали, выполнен дополнительный анализ методом двунаправленного секвенирования изолятов, выращенных на чашках Петри с агаром МакКонки. Информация о результатах дополнительного анализа изолятов с несовпадающими результатами представлены в сносках Таблица 9 и Таблица 11.

Таблица 9. Тест Xpert Carba-R (кровяной агар) по сравнению с референсным методом секвенирования (изоляты, выращенные на кровяном агаре) — по целевым генам

Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
IMP	467	40	1 ^а	426	0	100 % (91,2-100)	99,8 % (98,7-100)
VIM	467	82	1 ^б	384	0	100 % (95,5-100)	99,7 % (98,5-100)
NDM	467	78	0	389	0	100 % (95,3-100)	100 % (99,0-100)

Таблица 9. Тест Xpert Carba-R (кровяной агар) по сравнению с референсным методом секвенирования (изоляты, выращенные на кровяном агаре) — по целевым генам (продолжение)

Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинноотрицат.	Ложноотриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
КРС	467	84	1 ^c	382	0	100 % (95,6-100)	99,7 % (98,5-100)
ОХА-48	467	89	0	378	0	100 % (95,9-100)	100 % (99,0-100)

- При двунаправленном секвенировании ДНК изолята, для которого получен ложно-положительный результат на IMP, наблюдалась 92,95 % гомология последовательностей, что несколько ниже порогового критерия диагностики, составляющего 95 %. Дополнительное тестирование образца, для которого получены несовпадающие результаты, не проводилось.
- Результаты дополнительного тестирования образца, для которого получены несовпадающие результаты: 1 образец (из 1) оказался положительным на VIM.
- Данный изолят вероятнее всего оказался ложно-положительным из-за перекрестной контаминации КРС на этапе подготовки образца. При дополнительном тестировании образца, для которого получены несовпадающие результаты, не обнаружена последовательность, соответствующая целевому гену КРС. При дополнительном тестировании образца, для которого получены несовпадающие результаты, обнаружена последовательность, соответствующая целевому гену VIM, и, таким образом, данный изолят был отнесен к истинно-положительным в объединенной оценке, представленной выше (Таблица 8).

При исследовании изолятов культур на агаре МакКонки общая чувствительность и специфичность теста Xpert Carba-R составили 100 % (95 % ДИ: 99,0–100) и 97,1 % (95 % ДИ: 91,8–99,0) соответственно, по сравнению с референсным методом секвенирования изолятов культур на кровяном агаре (Таблица 10). Объединенный результат считался положительным в тесте Xpert Carba-R, если был получен положительный результат для любого из целевых генов, и отрицательным, если все целевые гены не обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R.

Таблица 10. Тест Xpert Carba-R (агар МакКонки) по сравнению с референсным методом секвенирования (изоляты, выращенные на кровяном агаре) — объединенные результаты

Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинноотрицат.	Ложноотриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
Объединенные	467	364 ^a	3	100	0	100 % (99,0-100)	97,1 % (91,8-99,0)

- Объединенные результаты соответствуют результатам для изолятов. Для некоторых изолятов были получены положительные результаты в отношении нескольких целевых генов.

При исследовании изолятов, выращенных на агаре МакКонки, чувствительность и специфичность теста Xpert Carba-R составили >99 % для каждого из пяти целевых генов теста, по сравнению с референсным методом секвенирования материала, полученного из изолятов, выращенных на кровяном агаре (Таблица 11).

Таблица 11. Тест Xpert Carba-R (агар МакКонки) по сравнению с референсным методом секвенирования (изоляты, выращенные на кровяном агаре) — по целевым генам

Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
IMP	467	40	1 ^a	426	0	100 % (91,2-100)	99,8 % (98,7-100)
VIM	467	82	1 ^b	384	0	100 % (95,5-100)	99,7 % (98,5-100)
NDM	467	78	1 ^c	388	0	100 % (95,3-100)	99,7 % (98,6-100)
KPC	467	84	0	383	0	100 % (95,6-100)	100 % (99,0-100)
OXA-48	467	89	0	378	0	100 % (95,9-100)	100 % (99,0-100)

- При двунаправленном секвенировании ДНК изолята, для которого получен ложно-положительный результат на IMP, наблюдалась 92,95 % гомология последовательностей, что несколько ниже порогового критерия диагностики, составляющего 95 %. Дополнительное тестирование образца, для которого получены несовпадающие результаты, не проводилось.
- Результаты дополнительного тестирования образца, для которого получены несовпадающие результаты: 1 образец (из 1) оказался положительным на VIM.
- Исследовательский центр сообщил, что до выполнения тестирования данного ложно-положительного изолята в рамках исследования, был получен собственный положительный результат в отношении целевого гена NDM. При дополнительном тестировании образца, для которого получены несовпадающие результаты, не обнаружено соответствия последовательности ни одному из 5 целевых генов.

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R в отношении конкретных групп микроорганизмов представлены в Таблица 12, при использовании как кровяного агара, так и агара МакКонки. Общий результат считался положительным в тесте Xpert Carba-R, если был получен положительный результат для любого из целевых генов, и отрицательным, если все целевые гены не обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R.

Таблица 12. Сравнение теста Хpert Carba-R и референсного метода секвенирования

Культуральная среда	Микроорганизмы	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
Кровяной агар	<i>Enterobacteriaceae</i>	IMP	343	4	0	339	0	100 % (51,0-100)	100 % (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100 % (93,0-100)	99,7 % (98,1-99,9)
		NDM	343	73	0	270	0	100 % (95,0-100)	100 % (98,6-100)
		KPC	343	83	1	259	0	100 % (95,6-100)	99,6 % (97,9-99,9)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100 % (95,9-100)	100 % (98,5-100)
		Общий результат	343	291 ^a	1 ^a	51	0	100 % (98,7-100)	98,1 % (89,9-99,7)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	80	16	1	63	0	100 % (80,6-100)	98,4 % (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100 % (89,0-100)	100 % (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	Н/П	100 % (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100 % (20,7-100)	100 % (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	Н/П	100 % (95,4-100)
		Общий результат	80	48	1	31	0	100 % (92,6-100)	96,9 % (84,3-99,5)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP	44	20	0	24	0	100 % (83,9-100)	100 % (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		Общий результат	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

Таблица 12. Сравнение теста Хpert Carba-R и референсного метода секвенирования (продолжение)

Культуральная среда	Микроорганизмы	Целевая последовательность	N	Истинно-положит.	Ложно-положит.	Истинно-отрицат.	Ложно-отриц.	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
Агар МакКонки	<i>Enterobacteriaceae</i>	IMP	343	4	0	339	0	100 % (51,0-100)	100 % (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100 % (93,0-100)	99,7 % (98,1-99,9)
		NDM	343	73	1	269	0	100 % (95,0-100)	99,6 % (97,9-99,9)
		KPC	343	83	0	260	0	100 % (95,6-100)	100 % (98,5-100)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100 % (95,9-100)	100 % (98,5-100)
		Общий результат	343	291 ^a	2	50	0	100 % (98,7-100)	96,2 % (87,0-98,9)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	80	16	1	63	0	100 % (80,6-100)	98,4 % (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100 % (89,0-100)	100 % (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	Н/П	100 % (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100 % (20,7-100)	100 % (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	Н/П	100 % (95,4-100)
		Общий результат	80	48	1	31	0	100 % (92,6-100)	96,9 % (84,3-99,5)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP	44	20	0	24	0	100 % (83,9-100)	100 % (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	Н/П	100 % (92,0-100)
		Общий результат	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

а. Общие результаты соответствуют результатам для изолятов. Для некоторых изолятов были получены положительные результаты в отношении нескольких целевых генов.

Результаты теста Xpert Carba-R с распределением по фенотипам представлены ниже (Таблица 13 и Таблица 14). Результаты фенотипирования основаны на идентификации микроорганизма и результатах определения чувствительности для каждого изолята. Объединенный результат считался положительным в тесте Xpert Carba-R, если был получен положительный результат для любого из пяти целевых генов, и отрицательным, если все пять целевых генов не обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R. Нечувствительный фенотип означал, что изолят имеет промежуточную устойчивость либо устойчив как минимум к одному карбапенему. Чувствительный фенотип означал, что изолят чувствителен к имипенему, меропенему и эртапенему.

Таблица 13. Тест Xpert Carba-R (кровяной агар) по сравнению с фенотипированием — объединенные результаты

		Результаты фенотипирования		
Xpert Carba-R		Нечувствительные	Чувствительные	Всего
	Ген обнаружен	356	10	366
	Ген не обнаружен	95	6	101
	Всего	451	16	467

Таблица 14. Тест Xpert Carba-R (агар МакКонки) по сравнению с фенотипированием — объединенные результаты

		Результаты фенотипирования		
Xpert Carba-R		Нечувствительные	Чувствительные	Всего
	Ген обнаружен	357	10 ^a	367
	Ген не обнаружен	94 ^b	6	100
	Всего	451	16	467

- a. Десять (10) изолятов, фенотипически чувствительных к карбапенемам, но положительных по результатам теста Xpert Carba-R, могут иметь мутации, которые инактивируют или подавляют экспрессию гена устойчивости к карбапенемам, обнаруживаемого в тесте Xpert Carba-R.
- b. Девяносто четыре (94) изолята, фенотипически нечувствительных к карбапенемам, но отрицательных по результатам теста Xpert Carba-R, могут иметь другие механизмы устойчивости к карбапенемам, такие как бета-лактамазы AmpC или бета-лактамазы расширенного спектра, в комбинации с мутациями порина, либо другие гены устойчивости к карбапенемам, не обнаруживаемые в тесте Xpert Carba-R.

В одном из 934 выполненных тестов (467 изолятов x 2 типа агара) был первоначально получен показатель **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** (0,10 %, 95 % ДИ 0,00-0,58). При повторном тестировании для данного изолята получен действительный результат. Общая частота получения действительных результатов теста составила 100 % (934/934).

18 Аналитические функциональные характеристики

18.1 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения) — ректальные и периректальные образцы

Аналитическая чувствительность или порог обнаружения (Limit of Detection, LoD) теста Xpert Carba-R оценивали с использованием микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, которые высевали в объединенный человеческий материал отрицательных образцов, полученных путем ректального соскоба, и в объединенный человеческий материал отрицательных образцов, полученных путем периректального соскоба. Порог обнаружения по каждому анализируемому веществу, т.е. гену, кодирующему KPC, NDM, VIM, OXA-48 и IMP, определяли с использованием двух бактерий, продуцирующих карбапенемазы. Титрование бактерий выполняли путем подсчета количества колоний чашечным методом. Бактерии наносили на чистые зонды-тампоны. Зонды-тампоны помещали в объединенный материал отрицательных ректальных образцов или в объединенный материал отрицательных периректальных образцов, и тестировали в 20 повторях, используя минимум пять различных концентраций, в течение четырех дней. Порог обнаружения (LoD) для каждого из десяти микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, оценивали путем пробит-анализа. Для данного исследования порог обнаружения определялся как наименьшая концентрация целевых клеток (КОЕ/зонд-тампон), которая может воспроизводимо различаться при помощи теста от отрицательных образцов с 95 % доверительным интервалом.

Исследование проводили с двумя различными партиями реактивов Xpert Carba-R, и в качестве заявленного порога обнаружения принят наибольший результат из этих двух измерений. Для верификации расчетных значений предела обнаружения подготавливали образцы из двух независимых разведений каждой бактерии для каждого расчетного показателя предела обнаружения, и каждый образец тестировали в 10 повторах.

Заявленные значения порога обнаружения (LoD) для каждого микроорганизма, продуцирующего карбапенемазы, в материалах, полученных путем ректального и периректального соскоба, для каждого из двух зондов-тампонов, представлены в Таблица 15 и Таблица 16.

Таблица 15. Оценочные значения LoD и верификация присутствия микроорганизмов, содержащих гены карбапенемаз, тест Xpert Carba-R, материал, полученный путем ректального соскоба

Целевой ген и микроорганизм	Оценочное значение LoD (пробит-анализ) КОЕ/зонд-тампон		Заявленное значение LoD КОЕ/зонд-тампон	Оценочное значение LoD в реактиве для проб (КОЭ/мл)	Верификация (положительных из 20)
	Партия 1	Партия 2			
IMP-1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	174	141	174	35	20/20
IMP-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	303	306	306	61	20/20
VIM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	247	305	305	61	20/20
VIM-4 <i>Escherichia coli</i>	815	468	815	163	20/20
NDM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	117	251	251	50	20/20
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	74	57	74	15	19/20
KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13438	373	292	373	75	20/20
KPC <i>Enterobacter cloacae</i>	779	537	779	156	20/20
OXA-48 <i>Enterobacter cloacae</i>	154	109	154	31	20/20
OXA-48 <i>Escherichia coli</i>	104	99	104	21	20/20

Таблица 16. Оценочные значения LoD и верификация присутствия микроорганизмов, содержащих гены карбапенемаз, тест Xpert Carba-R, материал, полученный путем периректального соскоба

Целевой ген и микроорганизм	Оценочное значение LoD (пробит-анализ) КОЕ/зонд-тампон		Заявленное значение LoD КОЕ/зонд-тампон	Оценочное значение LoD в реактиве для проб (КОЭ/мл)	Верификация (положительных из 20)
	Партия 1	Партия 2			
IMP-1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	90	118	118	24	19/20
IMP-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	269	635	635	127	20/20
VIM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	901	514	901	180	20/20
VIM-4 <i>Escherichia coli</i>	446	403	446	89	20/20
NDM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	133	113	133	27	20/20
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	56	54	56	11	20/20
KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13438	358	292	358	72	20/20
KPC <i>Enterobacter cloacae</i>	1259	1303	1303	261	20/20
OXA-48 <i>Enterobacter cloacae</i>	223	166	223	45	20/20
OXA-48 <i>Escherichia coli</i>	126	137	137	27	20/20

18.2 Аналитическая реактивность (инклюзивность)**18.2.1 Исследование с применением материала, полученного путем ректального и периректального соскоба**

Аналитическую реактивность теста Xpert Carba-R при использовании материала, полученного путем ректального и периректального соскоба, оценивали путем тестирования панели из 72 образцов. Панель состояла из хорошо изученных бактериальных штаммов — 11 *bla*_{KPC} (KPC), 11 *bla*_{VIM} (VIM), 8 *bla*_{OXA-48} (OXA-48), 5 *bla*_{NDM/bla}_{OXA-181} (NDM/OXA-181), 6 *bla*_{OXA-181} (OXA-181), 17 *bla*_{IMP} (IMP) и одного штамма *bla*_{KPC/bla}_{VIM} (KPC/VIM). Штаммы тестировали в материале, полученном путем ректальных и периректальных соскобов, использовавшиеся концентрации представлены в Таблица 17.

Для тестирования в материале, полученном путем ректальных и периректальных соскобов, микроорганизмы высевались в объединенный материал отрицательных ректальных образцов или объединенный материал отрицательных периректальных образцов. Все бактериальные штаммы тестировали в трех повторах в обоих материалах. Целевые гены теста Xpert Carba-R обнаружены у 69 из 72 бактериальных штаммов, продуцирующих карбапенемазы, однако ген IMP-4 обнаружен только при использовании высокой концентрации (Таблица 17). Целевые последовательности ДНК теста Xpert Carba-R не обнаруживались в образцах трех бактериальных штаммов (Таблица 17). В одном из этих трех бактериальных штаммов ген IMP-13 не был обнаружен при помощи теста Xpert Carba-R, хотя возможность обнаружения этого гена прогнозировалась по результатам анализа *in silico* (т. е. методом компьютерного моделирования). В двух других штаммах возможность обнаружения генов IMP-7 и IMP-14 не прогнозировалась в анализе *in silico*, и эти гены не были обнаружены при помощи теста Xpert Carba-R. См. раздел Раздел 15, Ограничения вкладыша-инструкции.

Таблица 17. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R при исследовании материала, полученного путем ректальных и периректальных соскобов

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте	Использовавшиеся при тестировании концентрации в материале ректальных и периректальных образцов (КОЕ/мл)
NCTC 13438	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	153
31551	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-4	50
ATCC BAA-1705	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	130
PA-Col	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KPC-2	250
KBM18	<i>Enterobacter aerogenes</i>	KPC-2	250
BM9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	330
PA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	100
CGNC	<i>Serratia marcescens</i>	KPC-2	300
CFVL	<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC-2	160
COL	<i>Escherichia coli</i>	KPC-2	147
GR-04/KP-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2, VIM	80
164-3	<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC	70
NCTC 13437	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-10	500
NCTC 13439	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1	130
NCTC 13440	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1	70
758	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM	250
PA-87	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM	200

Таблица 17. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R при исследовании материала, полученного путем ректальных и периректальных соскобов (продолжение)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте	Использовавшиеся при тестировании концентрации в материале ректальных и периректальных образцов (КОЕ/мл)
B92A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM	2000
Col1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2	500
BM19	<i>Serratia marcescens</i>	VIM-2	250
KOW7	<i>Escherichia coli</i>	VIM-4	250
DIH	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-19	250
MSH2014-3	<i>Enterobacter cloacae</i>	VIM	500
NCTC 13443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1	80
ATCC BAA-2146	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1	80
34262	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	80
GEN	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-1	130
3047	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1	70
7892	<i>Proteus mirabilis</i>	NDM-1	30
CAN	<i>Salmonella spp.</i>	NDM-1	70
EGY	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-2	40
I5	<i>Escherichia coli</i>	NDM-4	30
405	<i>Escherichia coli</i>	NDM-5	30
CF-ABE	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM	30
73999	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM	50
39365	<i>Providencia rettgeri</i>	NDM-1	70
NCTC 13442	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	40
OM11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	60
501	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	80
DUW	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	120
OM22	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48	80
BOU	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	80
TUR	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	120
11670	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48	100
166643	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	20
42194	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	20
MSH2014-64	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	280
MSH2014-72	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	100
74	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	100

Таблица 17. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R при исследовании материала, полученного путем ректальных и периректальных соскобов (продолжение)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте	Использовавшиеся при тестировании концентрации в материале ректальных и периректальных образцов (КОЕ/мл)
CDC0051	<i>Klebsiella ozaenae</i> ^a	OXA-181	250
B108A	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	10
C10192-DISCS	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NDM, OXA-181	10
KP-OMA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	60
1300920	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	15
MSH2014-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	20
NCTC 13476	<i>Escherichia coli</i>	IMP-1	250
695	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	1720
2340	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP-1	250
IMPBMI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1	100
Yonsei_1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	1000
Yonsei_2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	500
6852	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1	100
MKAM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	500
70450-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	250
3994	<i>Pseudomonas spp.</i>	IMP-10	250
CDC0161	<i>Enterobacter aerogenes</i> ^a	IMP-4	5,00E+04
5344	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-2	60
3985	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-11	2000
4032	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-6	80
3424	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-7 ^{b,c}	1,00E+06
32443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13 ^c	1,00E+06
92	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-14 ^{b,c}	1,00E+06

a. Эти микроорганизмы не тестировались как бактериальные изоляты.

b. Гены IMP-7 и IMP-14 (*Pseudomonas aeruginosa*) не обнаружены по результатам тестирования; их обнаружение не прогнозировалось в анализе *in silico* (см. Раздел 15, Ограничения).

c. Ген IMP-13 (*Klebsiella pneumoniae*): несмотря на то, что возможность обнаружения этого гена прогнозировалось в анализе *in silico*, IMP-13 не был обнаружен по результатам тестирования (см. Раздел 15, Ограничения).

18.2.2 Исследование с бактериальными изолятами

Оценку аналитической чувствительности теста Xpert Carba-R с использованием бактериальных изолятов также выполняли путем исследования панели из 71 образцов, включающих хорошо изученные бактериальные штаммы — 11 *bla*_{KPC} (KPC), 13 *bla*_{NDM} (NDM), 11 *bla*_{VIM} (VIM), 8 *bla*_{OXA-48} (OXA-48), 5 *bla*_{NDM/bla}_{OXA-181} (NDM/OXA-181), 5 *bla*_{OXA-181} (OXA-181), 17 *bla*_{IMP} (IMP) и один штамм *bla*_{KPC/bla}_{VIM} (KPC/VIM). Штаммы, тестируемые как бактериальные изоляты, представлены в Таблица 18.

Для этого микроорганизмы тестировали в четырех повторах. Образцы готовили путем разведения 10 мкл клеточной суспензии мутностью 0,5 ед. по МакФарланду, приготовленной из каждого бактериального штамма, в 5 мл реактива для проб. Для тестирования использовали изоляты, выращенные в чашках Петри с кровавым агаром и агаром МакКонки. Целевые гены теста Xpert Carba-R были обнаружены в 68 из 71 бактериальных штаммов в обоих типах сред. Целевые нуклеотидные последовательности ДНК теста Xpert Carba-R не были обнаружены в трех бактериальных штаммах, см. сноску к Таблица 18. В одном из этих трех бактериальных штаммов ген IMP-13 не был обнаружен при помощи теста, хотя возможность обнаружения этого гена прогнозировалась по результатам анализа *in silico* (т. е. методом компьютерного моделирования). В двух из трех бактериальных штаммов гены IMP-7 и IMP-14 не обнаружены при помощи теста; их обнаружение не прогнозировалось в анализе *in silico*. См. раздел «Ограничения» вкладыша-инструкции.

Таблица 18. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R — бактериальные изоляты

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте
NCTC 13438	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3
31551	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-4
ATCC BAA-1705	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2
PA-Col	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KPC-2
KBM18	<i>Enterobacter aerogenes</i>	KPC-2
BM9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3
PA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2
CGNC	<i>Serratia marcescens</i>	KPC-2
CFVL	<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC-2
COL	<i>Escherichia coli</i>	KPC-2
GR-04/KP-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2, VIM
164-3	<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC
NCTC 13437	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-10
NCTC 13439	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1
NCTC 13440	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1
758	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM
PA-87	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM
B92A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM
Col1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2
BM19	<i>Serratia marcescens</i>	VIM-2
KOW7	<i>Escherichia coli</i>	VIM-4
DIH	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-19
MSH2014-3	<i>Enterobacter cloacae</i>	VIM
NCTC 13443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1
ATCC BAA-2146	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1

Таблица 18. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R — бактериальные изоляты (продолжение)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте
34262	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM
GEN	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-1
3047	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1
7892	<i>Proteus mirabilis</i>	NDM-1
CAN	<i>Salmonella spp.</i>	NDM-1
EGY	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-2
I5	<i>Escherichia coli</i>	NDM-4
405	<i>Escherichia coli</i>	NDM-5
CF-ABE	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM
73999	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM
39365	<i>Providencia rettgeri</i>	NDM-1
NCTC 13442	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
OM11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
501	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
DUW	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
OM22	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48
BOU	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
TUR	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
11670	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48
MSH2014-64	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
MSH2014-72	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181
B108A	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
C10192-DISCS	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NDM, OXA-181
KP-OMA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1, OXA-181
166643	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
42194	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
1300920	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
MSH2014-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
74	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181
NCTC 13476	<i>Escherichia coli</i>	IMP-1
695	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
2340	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP-1
IMPBMI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1
6852	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1
Yonsei_1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
Yonsei_2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
70450-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1

Таблица 18. Аналитическая реактивность теста Xpert Carba-R — бактериальные изоляты (продолжение)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Маркер устойчивости и информация о варианте
3994	<i>Pseudomonas spp.</i>	IMP-10
МКАМ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1
5344	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-2
G029	<i>Salmonella spp</i>	IMP-4
3985	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-11
4032	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-6
3424	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-7 ^{a,b}
32443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13 ^a
92	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-14 ^{a,b}

- а. Не обнаруживался в тесте Xpert Carba-R (см. Раздел 15, Ограничения).
 б. Гены IMP-7 и IMP-14 не обнаружены по результатам тестирования; их обнаружение не прогнозировалось в анализе *in silico* (см. Раздел 15, Ограничения).

Обнаруженные варианты и прогнозируемая возможность обнаружения для других подтипов каждого из генов устойчивости на основе анализа *in silico* представлены в Таблица 19 (результаты исследования с использованием материала ректальных соскобов и исследования бактериальных изолятов).

Таблица 19. Обобщенные данные по вариантам, обнаруженным при лабораторном тестировании, или обнаружение которых прогнозируется по результатам анализа *in silico*

Маркер (или традиционная под-группа)	Лабораторное тестирование			Тестирование не выполнялось, возможность обнаружения прогнозировалась в анализе <i>in silico</i>
	Количество образцов	Обнаруженные типы	Необнаруженные типы	
KPC	12	KPC-2,3,4	--	KPC-5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
NDM	18	NDM-1,2,4,5	--	NDM-3, 6, 7, 8, 9
VIM	12	VIM-1,2,4,10,19	--	VIM-5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38
OXA-48	18	OXA-48, 181 (вариант OXA-48)	--	OXA-162, 163, 204, 232, 244, 245, 247
IMP	17	IMP-1 (9 штаммов), IMP-2, 4, 6, 10, 11	IMP-7 ^a , 13 ^b , 14 ^a	IMP-3, 8, 9, 13 ^b , 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 37, 40, 42

- а. Гены IMP-7 и IMP-14 (*Pseudomonas aeruginosa*) не обнаружены по результатам тестирования; их обнаружение не прогнозировалось в анализе *in silico* (см. Раздел 15, Ограничения).
 б. Выполнялось тестирование на ген IMP-13 (*Klebsiella pneumoniae*): несмотря на то, что возможность обнаружения этого гена прогнозировалась в анализе *in silico*, IMP-13 не был обнаружен по результатам тестирования (см. Раздел 15, Ограничения).

18.3 Аналитическая специфичность (перекрестная реактивность)

Аналитическую специфичность теста Xpert Carba-R оценивали в отношении бактериальных изолятов; микроорганизмы высевали в материал, полученный путем ректального соскоба, и в материал, полученный путем периректального соскоба. Для всех трех типов образцов использовали панель из 62 хорошо изученных штаммов бактерий, чувствительных к карбапенемам или нечувствительных к карбапенемам, имевших другой механизм устойчивости или другие гены устойчивости, не относящиеся к целевым генам теста Xpert Carba-R (Таблица 20 и Таблица 21). Также в исследовании использовали 24 условно-патогенных штаммов бактерий и другие кишечные микроорганизмы (Таблица 22). Кроме того, в материале, полученном путем ректального или периректального соскоба, тестировали клетки человека (Таблица 23). Механизмы устойчивости определяли путем применения отдельных тестов ПЦР, секвенирования ДНК или микроматричный анализ Check-Points версии СТ102.

Для образцов из материала, полученного путем ректального и периректального соскоба, тестировали 62 штамма в концентрации $>1 \times 10^6$ КОЕ/мл, за исключением *Peptostreptococcus anaerobius*, который тестировали в концентрации 5×10^5 КОЕ/мл. Вирусы тестировали в концентрации $>1 \times 10^5$ TCID₅₀/мл или более чем $2,5 \times 10^7$ копий РНК/мл. Линию клеток мочевого пузыря (геномная ДНК человека) использовали для анализа в концентрации 1×10^5 клеток в 1 мл. Микроорганизмы разводили в объединенном отрицательном материале, полученном путем ректального соскоба, или в объединенном отрицательном материале, полученном путем периректального соскоба, и тестировали в трех повторах. При помощи теста Xpert Carba-R не обнаруживались какие-либо из 94 использовавшихся в анализе потенциально перекрестно-реактивных микроорганизмов и нуклеиновых кислот.

Бактериальные изоляты выращивали в аэробных условиях на чашках Петри с кровавым агаром или агаром МакКонки. Из изолированных колоний на каждом типе культуральной среды готовили по две клеточных суспензии, эквивалентных клеточной суспензии МакФарланда 0,5 ед. Каждый микроорганизм тестировали всего четыре раза (по два повтора на каждую из двух клеточных суспензий 0,5 ед. по МакФарланду на микроорганизм) из каждой чашки Петри.

Отсутствовала перекрестная реактивность теста Xpert Carba-R с каким-либо из тестируемых микроорганизмов (Таблица 20, Таблица 21, Таблица 22 и Таблица 23). Аналитическая специфичность теста составила 100 %.

Таблица 20. Количество микроорганизмов, чувствительных и нечувствительных к карбапенемам, для каждого антибиотика

	Эртапенем	Имипенем	Меропенем
Чувствительные	19	30	24
Промежуточная устойчивость	0	8	4
Устойчивые	43	24	34

Таблица 21. Панель перекрестной реактивности

Микроорганизм	Идентификатор штамма	Подтвержденные механизмы устойчивости	Чувствительность к карбапенемам (Ч/Пр/У) ^a		
			ЕТР ^a	ИМР ^a	МЕМ ^a
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 13441	CTX-M (-1, -подобный 15); TEM	Ч	Ч	Ч
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13465	CTX-M (25)	Ч	Ч	Ч
<i>Enterobacter aerogenes</i>	810	Дефицит OmpC/OmpF; TEM	У	У	У
<i>Citrobacter freundii</i>	1698	TEM (WT+164S)	Ч	Ч	Ч
<i>Enterobacter cloacae</i>	5557	AmpC (ACT/MIR)	У	У	У
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	kpn5	CTX-M-2	У	Ч	У
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	kpn12	TEM; SHV; CTX-M	У	У	У
<i>Escherichia coli</i>	eco1	TEM; CTX-M-2	У	У	У
<i>Escherichia coli</i>	eco2	CTX-M (2); TEM; OXA-2	У	Ч	Ч

Таблица 21. Панель перекрестной реактивности (продолжение)

Микроорганизм	Идентификатор штамма	Подтвержденные механизмы устойчивости	Чувствительность к карбапенемам (Ч/Пр/У) ^а		
			ЕТР ^а	ІМР ^а	МЕМ ^а
<i>Enterobacter cloacae</i>	cor1	CTX-M (2); TEM	У	У	У
<i>Serratia marcescens</i>	hpp21	CTX-M (2); TEM	Ч	Ч	Ч
<i>Morganella morganii</i>	fer29	CTX-M (2); TEM	Ч	У	Ч
<i>Proteus mirabilis</i>	gut25	CTX-M (2); TEM	Ч	У	Ч
<i>Salmonella spp.</i>	3209	CTX-M (2); TEM	Ч	Ч	Ч
<i>Shigella flexnerii</i>	3331	CTX-M (2); TEM	Ч	Ч	Ч
<i>Enterobacter cloacae</i>	PA_3	AmpC; CTX-M-15; TEM	Ч	Ч	Ч
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32189	SHV	Ч	Ч	Ч
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32443	CTX-M (1, -подобный 15); SHV	Ч	Ч	Ч
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32598	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV; TEM	У	Пр	У
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33560	CTX-M (15); SHV-11; TEM-1	Ч	Ч	Ч
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33603	SHV-2	У	Пр	У
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33617	SHV-27	Ч	Ч	Ч
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33643	SHV (-5, -55); TEM	Ч	Ч	Ч
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34430	SHV; TEM; CTX-M-15	Ч	Ч	Ч
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34680	TEM; CTX-M-2	У	Ч	У
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34732	CTX-M (15); SHV; TEM	У	Ч	Ч
<i>Enterobacter cloacae</i>	PA_174	GX-/Culture+; SHV; TEM	Ч	Ч	Ч
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STU 645	SHV (WT+238S+240K)	У	Ч	У
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STU 669	SHV (WT+238S+240K)	У	У	У
<i>Escherichia coli</i>	C3015	AmpC (CMY II); TEM	У	У	У
<i>Enterobacter aerogenes</i>	RI_100	AmpC (DHA); SHV	У	У	У
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B4A	SHV (WT + 238S +240K)	У	У	У
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B13A	SHV (WT + 238S +240K)	У	Ч	Ч
<i>Enterobacter cloacae</i>	RI_474	AmpC (ACT/MIR)	У	Пр	Пр
<i>Enterobacter amnigenus</i>	B71	AmpC (ACT/MIR)	У	У	У
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DD82A	SHV (WT + 238S + 240K)	У	Ч	У
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B100	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV (WT+238S); TEM	У	Ч	У
<i>Enterobacter cloacae</i>	135B	TEM	Ч	Ч	Ч
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B157	SHV; TEM	У	У	У
<i>Escherichia coli</i>	T2914280	CTX-M (-1, -15); TEM	У	Ч	У
<i>Providencia stuartii</i>	DD188	TEM (104K + 164S)	У	Пр	Пр
<i>Enterobacter cloacae</i>	DD189	AmpC (ACT/MIR)	У	Ч	Ч
<i>Escherichia coli</i>	B198B	CTX-M (-1, -подобный 15); TEM	У	Ч	У

Таблица 21. Панель перекрестной реактивности (продолжение)

Микроорганизм	Идентификатор штамма	Подтвержденные механизмы устойчивости	Чувствительность к карбапенемам (Ч/Пр/У) ^а		
			ЕТР ^а	ІМР ^а	МЕМ ^а
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-1	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV	У	Пр	У
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-2	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV	У	Ч	У
<i>Enterobacter cloacae</i>	ENC-THAI14	VEB-1, TEM	Ч	Ч	Ч
<i>Escherichia coli</i>	CB154006	CTX-M (9); TEM	У	Пр	Пр
<i>Enterobacter cloacae</i>	S35766	AmpC (ACT/MIR)	Ч	Ч	Ч
<i>Enterobacter cloacae</i>	X1856910	AmpC (ACT/MIR); TEM	У	Пр	Пр
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	W3758164	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV; TEM	У	Пр	У
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X2135758	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV	У	Ч	Ч
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	W3809535	CTX-M (-1, -подобный 15); SHV	У	У	У
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CDC0064	SPM	У	У	У
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0099	SME	У	У	У
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0121	SME	У	У	У
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0122	SME	У	У	У
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0123	SME	У	У	У
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0124	SME	У	У	У
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0130	SME	У	У	У
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0131	SME	У	У	У
Группа <i>Enterobacter cloacae</i>	CDC0132	IMI	У	У	У
<i>Enterobacter cloacae</i> комплекс	CDC0164	IMI	У	У	У

а. Ч/Пр/У = чувствительный/промежуточная устойчивость/устойчивый, ЕТР = эртапенем, ІМР = имипенем, МЕМ = меропенем

Таблица 22. Панель перекрестной реактивности (условно-патогенные и другие кишечные микроорганизмы)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Использовавшиеся при тестировании концентрации (КОЕ/мл, если не указано иное)
ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i>	2,67E+06
ATCC 29212	<i>Enterococcus faecalis</i>	3,15E+06
ATCC 700603	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,20E+06
ATCC 35218	<i>Escherichia coli</i>	2,47E+06
ATCC 25923	<i>Staphylococcus aureus</i>	4,53E+06

Таблица 22. Панель перекрестной реактивности (условно-патогенные и другие кишечные микроорганизмы) (продолжение)

Идентификатор штамма	Микроорганизм	Использовавшиеся при тестировании концентрации (КОЕ/мл, если не указано иное)
ATCC 27853	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,17E+06
ATCC 9689	<i>Clostridium difficile</i> ^a	1,80E+07
ATCC 700621	<i>Enterobacter cloacae</i>	8,95E+06
ATCC 9756	<i>Enterococcus faecium</i>	6,54E+06
ATCC 13182	<i>Klebsiella oxytoca</i>	4,76E+06
ATCC ВАА-747	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2,27E+06
ATCC 33128	<i>Citrobacter freundii</i>	2,01E+06
ATCC 49948	<i>Morganella morganii</i>	8,19E+06
ATCC 51331	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,15E+06
ATCC 27028	<i>Citrobacter koseri</i>	5,05E+06
ATCC 49809	<i>Providencia stuartii</i>	3,01E+06
ATCC 49037	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ^a	5,00E+05
CCUG 29780 / ATCC 12401	<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,21E+06
ATCC 15703	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ^a	1,10E+08
ATCC 51697	<i>Enterobacter aerogenes</i>	3,19E+06
ATCC 43071	<i>Proteus mirabilis</i>	1,78E+06
CCUG 34787	<i>Acinetobacter spp.</i>	2,40E+06
CCUG 418	<i>Citrobacter freundii</i>	2,95E+06
CCUG 33629	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	4,48E+06
CCUG 17874	<i>Helicobacter pylori</i>	1,61E+06
CCUG 33548	<i>Listeria monocytogenes</i>	4,77E+06
CCUG 6325	<i>Providencia alcalifaciens</i>	4,91E+06
CCUG 43594 / ATCC 33560	<i>Campylobacter jejuni</i> ^a	3,27E+06
MRVP/ZeptoMetrix	Аденовирус В типа 7A/NY ^a	1,40E+05 TCID ₅₀ /мл
MRVP/ZeptoMetrix	Энтеровирус типа 71/NY ^a	4,40E+05 TCID ₅₀ /мл
Клинический образец — Сепheid	Норовирус GI ^a	2,5 x 10 ⁷ копий РНК в 1 мл

а. Эти микроорганизмы тестировали в материале, полученном при ректальном и периректальном соскобе.

Таблица 23. Клеточная линия, содержащая геномную ДНК человека

Название микроорганизма	Источник
Клетки карциномы мочевого пузыря (геномн. ДНК челов.)	ATCC HTB-4

18.4 Конкурентная интерференция

Исследование конкурентной интерференции проводилось с целью определить, будет ли присутствие одного или более микроорганизма, продуцирующего карбапенемазу, в высоком титре, препятствовать обнаружению второго целевого микроорганизма, продуцирующего карбапенемазу, титр которого ниже. Образцы с высоким титром имели концентрацию 5×10^6 КОЕ/зонд-тампон, а образцы с низким титром целевой последовательности содержали примерно $2 \times \text{LoD}$ соответствующего штамма в материале, полученном путем ректального или периректального соскоба. Для исследования использовали по одному штамму бактерий, продуцирующих карбапенемазы, для каждого анализируемого гена, кодирующего KPC, NDM, VIM, OXA-48 и IMP. Каждый тип штаммов бактерий, продуцирующих карбапенемазы, тестировали в низком титре с добавлением в образец другого одного или двух типов штаммов бактерий, продуцирующих карбапенемазы в высоком титре, и так с каждым типом штаммов (Таблица 24). Образцы тестировали в восьми повторах.

Ингибирующий эффект в материале ректальных образцов наблюдался для трех из пяти целевых генов (IMP, VIM и OXA-48), когда низкой концентрации каждого целевого гена сопутствовала высокая концентрация одного или двух других целевых генов. Эти три целевых гена (IMP, VIM и OXA-48) тестировали в более высокой концентрации ($4 \times \text{LoD}$) в материале ректальных образцов и в присутствии высокой концентрации одного или двух других целевых генов. Не наблюдалось ингибирующего эффекта в отношении трех целевых генов (IMP, VIM и OXA-48) при $4 \times \text{LoD}$ в присутствии клинически значимых возбудителей коинфекции при использовании теста Xpert Carba-R.

Ингибирующий эффект в материале периректальных образцов наблюдался в отношении двух из пяти целевых генов (NDM и IMP), когда низкой концентрации каждого целевого гена сопутствовала высокая концентрация одного или двух других целевых генов. Эти два целевых гена (NDM и IMP) тестировали в более высокой концентрации ($4 \times \text{LoD}$) в материале периректальных образцов и в присутствии высокой концентрации одного или двух других целевых генов. Не наблюдалось ингибирующего эффекта в отношении двух целевых генов (NDM и IMP) при $4 \times \text{LoD}$ в присутствии клинически значимых возбудителей коинфекции при использовании теста Xpert Carba-R.

Эффект конкурентного ингибирования целевых генов (NDM, IMP, VIM и OXA-48) рассматривается в разделе Раздел 15, Ограничения вкладыша-инструкции.

Таблица 24. Комбинации бактерий, продуцирующих карбапенемазы, исследовавшиеся с использованием теста Xpert Carba-R

Комбинация
Высокая концентрация KPC/ высокая концентрация NDM/ низкая концентрация VIM
Высокая концентрация KPC/ высокая концентрация NDM/ низкая концентрация OXA
Высокая концентрация KPC/ высокая концентрация NDM/ низкая концентрация IMP
Высокая концентрация VIM/ высокая концентрация OXA/ низкая концентрация KPC
Высокая концентрация VIM/ высокая концентрация OXA/ низкая концентрация NDM
Высокая концентрация VIM/ высокая концентрация OXA/ низкая концентрация IMP
Высокая концентрация IMP/ низкая концентрация KPC
Высокая концентрация IMP/ низкая концентрация NDM

Таблица 24. Комбинации бактерий, продуцирующих карбапенемазы, исследовавшиеся с использованием теста Xpert Carba-R (продолжение)

Комбинация
Высокая концентрация IMP/ низкая концентрация VIM
Высокая концентрация IMP/ низкая концентрация OXA
Высокая концентрация OXA/ низкая концентрация VIM
Высокая концентрация VIM/ низкая концентрация OXA
Высокая концентрация KPC/ низкая концентрация NDM
Отрицательные

18.5 Субстанции, потенциально способные препятствовать проведению анализа

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R оценивали с использованием 24 субстанций, потенциально способных препятствовать проведению анализа, которые могут присутствовать в ректальных и периректальных образцах, получаемых путем соскоба. Растворы таких субстанций подготавливали и тестировали в концентрациях, указанных в Таблица 25. В исследовании применялись положительные и отрицательные образцы. Положительные образцы представляли собой смесь из пяти микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, которые содержат нуклеотидные последовательности генов KPC, NDM, VIM, IMP-1 и OXA-48. Микроорганизмы высевали в объединенный материал отрицательных ректальных образцов или объединенный материал отрицательных периректальных образцов, полученных путем соскоба, в концентрации около 3 x LoD. Положительные образцы тестировали в восьми повторах на каждую субстанцию. Отрицательные образцы представляли собой объединенный материал отрицательных ректальных образцов или объединенный материал отрицательных периректальных образцов, полученных путем соскоба, в которые не вносили микроорганизмы, продуцирующие карбапенемазы. Тестировали по восемь повторов отрицательных образцов на каждую субстанцию для определения влияния на функциональные характеристики контроля обработки образца (sample processing control, SPC). Контроли представляли собой положительные и отрицательные образцы, не содержащие субстанций, способные препятствовать проведению анализа. Влияние каждой субстанции, потенциально способной препятствовать проведению анализа на результаты, полученные для положительных и отрицательных образцов, оценивали путем сравнения значений порога цикла (Ct), получаемых в присутствии субстанции, со значениями Ct для контролей без субстанции. Положительные и отрицательные образцы-повторы для каждого из 22 веществ, потенциально способных препятствовать проведению анализа, были идентифицированы верно в тесте Xpert Carba-R. Влияние на результаты теста Xpert Carba-R может наблюдаться в присутствии сульфата бария при > 0,1 % вес/объем, а также в присутствии препарата Pepto-Bismol при > 0,01 % вес/объем в ректальных образцах. См. раздел Раздел 15, Ограничения вкладыша-инструкции. Образцы из материала, полученного путем ректального соскоба, содержащие смесь из пяти микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы и несущие нуклеотидные последовательности генов KPC, NDM, VIM, IMP-1 и OXA-48, тестировали в присутствии фекального жира 0,25 % вес/объем. Ложно-отрицательные результаты отсутствовали, однако отмечалась задержка в получении пороговых значений цикла для целевого гена VIM. Сведения о возможном влиянии на результаты теста в присутствии фекального жира 0,25 % вес/объем представлены в разделе «Ограничения» вкладыша-инструкции. Влияние на результаты теста Xpert Carba-R может наблюдаться в присутствии сульфата бария при > 0,1 % вес/объем, а также в присутствии препарата Pepto-Bismol при > 0,025 % вес/объем в периректальных образцах. См. Раздел 15, Ограничения.

Таблица 25. Исследовавшиеся субстанции, потенциально способные препятствовать проведению анализа

Субстанция/класс	Активный ингредиент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Нестероидный противовоспалительный препарат	Напроксен	0,25 % вес/объем
Контрастное вещество	Бария сульфат	0,25 % и 0,1 % вес/объем
Антибиотик (для перорального приема)	Цефалексин	0,25 % вес/объем
Антибиотик (для перорального приема)	Ципрофлоксацин	0,25 % вес/объем
Презерватив со спермицидным лубрикантом	Ноноксинол-9	1 презерватив ^a
Кремы/мази/суппозитории	Гидрокортизон	0,25 % вес/объем
Слабительное	Сеннозиды	0,25 % вес/объем
Липиды	Стеариновая кислота/пальмитиновая кислота/холестерин (фекальный жир)	0,25 % вес/объем
Препарат против диареи	Лоперамида гидрохлорид/висмута субсалицилат (Imodium)	0,25 % вес/объем
Препарат против диареи	Лоперамида гидрохлорид/висмута субсалицилат (Kaorectate)	0,25 % вес/объем
Местный крем	К-Y Jelly	0,25 % вес/объем
Антациды	Кальция карбонат/алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон (гидроокись магния)	0,25 % вес/объем
Клизмы	Вазелиновое масло	0,25 % вес/объем
Антибиотик (местного применения)	Полимиксин В/ неомицин/ бацитрацин (Neosporin)	0,25 % вес/объем
Вагинальный препарат противогрибковый/ вагинальный препарат против зуда	Нистатин	0,25 % вес/объем
Антацид	Фамотидин (Pepcid)	0,25 % вес/объем
Препарат против диареи	Лоперамида гидрохлорид/висмута субсалицилат (Pepto-Bismol)	0,25 %, 0,1 %, 0,05 %, 0,025 %, 0,01 % вес/объем
Местный крем	Вазелин	0,25 % вес/объем

Таблица 25. Исследовавшиеся субстанции, потенциально способные препятствовать проведению анализа (продолжение)

Субстанция/класс	Активный ингредиент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Антигеморроидальные кремы/мази	Фенилэфрин (Preparation H)	0,25 % вес/объем
Препарат, снижающий кислотность; антацид	Омепразол (Prilosec)	0,25 % вес/объем
Клизмы	Солевая клизма	0,25 % вес/объем
Антацид	Циметидин (Tagamet)	0,25 % вес/объем
Вагинальный препарат противогрибковый/против зуда	Бензокаин, резорцинол (Vagisil)	0,25 % вес/объем
Влажные салфетки	Бензалкония хлорид, этиловый спирт (Wet Ones)	1 салфетка ^b

a. В 40 мл материала, полученного путем соскоба, вносили 1 презерватив.

b. В 40 мл материала, полученного путем соскоба, вносили 1 салфетку (12,7 см x 19,05 см).

18.6 Исследование контаминации продуктами предыдущей реакции

Исследование проводилось с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет предотвратить контаминацию отрицательных образцов продуктами предыдущей реакции с использованием высокоположительных результатов. Суть данного исследования состояла в том, что после анализа высокоположительного образца в том же модуле GeneXpert обрабатывались отрицательные образцы. В состав высокоположительного образца входили инактивированные клетки *E. coli*, содержащие плазмиды со вставкой из синтетического олигонуклеотида ампликонных последовательностей пяти генов — целевых анализируемых веществ теста Xpert Carba-R (KPC, NDM, VIM, IMP и OXA-48). Положительные клетки разводили в объединенном материале отрицательных ректальных и периректальных соскобов до концентрации 1×10^6 КОЕ/мл. Схему тестирования повторяли 25 раз на двух модулях GeneXpert, всего выполнено 102 тестов (по 25 высокоположительных и 26 отрицательных образцов на модуль) для ректального и периректального материала. Для всех 50 положительных образцов получены правильные результаты в отношении целевых генов теста Xpert Carba-R (**ОБНАРУЖЕН (DETECTED)**), и для всех 52 отрицательных образцов получены правильные результаты в отношении целевых генов теста Xpert Carba-R (**НЕ ОБНАРУЖЕН (NOT DETECTED)**) для каждого из типов исследованного материала.

19 Воспроизводимость

19.1 Исследование с применением материала, полученного путем ректального и периректального соскоба

Воспроизводимость теста Хpert Carba-R оценивали с использованием двух панелей из 11 образцов, которые готовили из объединенного материала отрицательных ректальных образцов и объединенного материала отрицательных периректальных образцов. Два оператора в каждом из трех исследовательских центров тестировали одну панель из 11 образцов в четырех повторах за день, в течение шести дней (11 образцов x 2 повтора x 2 раза в день x 6 дня x 2 оператора x 3 центра). В каждом из 3 центров использовали три партии картриджей теста Хpert Carba-R. Тестирование выполняли согласно процедуре проведения теста Хpert Carba-R. Результаты обобщены в Таблица 26.

Таблица 26. Сводные данные по воспроизводимости — процент совпадения, ректальный и периректальный материал

Образец	Материал ^a	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общий % совпадений на образец
		Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	
Отриц.	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
умеренно-положит. IMP	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. IMP	P	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	89,5 % (43/48)	83,3 % (20/24)	87,5 % (21/24)	85,4 % (41/48)	87,5 % (21/24)	79,2 % (19/24)	83,3 % (40/48)	86,1 % (124/144)
умеренно-положит. VIM	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. VIM	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
умеренно-положит. NDM	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. NDM	P	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	95,1 % (137/144)
умеренно-положит. KPC	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. KPC	P	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	96,5 % (139/144)
умеренно-положит. OXA-48	P	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. OXA-48	P	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	97,2 % (140/144)
Отриц.	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
умеренно-положит. IMP	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. IMP	ПР	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	93,8 % (45/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	96,5 % (139/144)

Таблица 26. Сводные данные по воспроизводимости — процент совпадения, ректальный и периректальный материал (продолжение)

Образец	Материал ^а	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общий % совпадений на образец
		Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	
умеренно-положит. VIM	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. VIM	ПР	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	95,8 % (23/24)	83,3 % (20/24)	89,6 % (43/48)	92,4 % (133/144)
умеренно-положит. NDM	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. NDM	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	87,5 % (21/24)	100 % (24/24)	93,8 % (45/48)	97,9 % (141/144)
умеренно-положит. KPC	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. KPC	ПР	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	93,8 % (135/144)
умеренно-положит. OXA-48	ПР	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
слабоположит. OXA-48	ПР	87,5 % (21/24)	87,5 % (21/24)	87,5 % (42/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	93,8 % (135/144)

а. Р=ректальный, ПР=периректальный

Воспроизводимость теста Xpert Carba-R также оценивали по флуоресцентному сигналу, выраженному в Ct, для каждой обнаруживаемой цели. Средние значения, а также стандартное отклонение (СО) и коэффициент вариации (КВ) между центрами, партиями, днями и операторами, и в пределах тестов для каждого компонента панели представлены в Таблица 27.

Таблица 27. Сводные данные по воспроизводимости, ректальный и периректальный материал

Образец	Материал ^а	Канал теста (анализируемое вещество)	N ^b	Среднее Ct	Между центрами		Между партиями		Между днями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
					СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)
Отриц.	Р	SPC	144	32,9	0,2	0,5	0,2	0,7	0,0	0,1	0,0	0	0,6	1,8	0,7	2,0
умеренно-положит. IMP	Р	IMP	144	34,5	0,0	0,0	0,2	0,5	0	0,0	0,1	0,2	0,7	2,0	0,7	2,1
слабоположит. IMP	Р	IMP	140	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,0	0	1,2	3,3	1,2	3,4
умеренно-положит. VIM	Р	VIM	144	31,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,6	0,6	1,9
слабоположит. VIM	Р	VIM	144	33,8	0,0	0,0	0,6	1,8	0,3	0,9	0,3	1,0	1,4	4,0	1,6	4,6

Таблица 27. Сводные данные по воспроизводимости, ректальный и периректальный материал (продолжение)

Образец	Материал ^а	Канал теста (анализируемое вещество)	№ ^б	Среднее St	Между центрами		Между партиями		Между днями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
					СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)
умеренноположит. NDM	Р	NDM	144	33,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,6	1,7	0,6	1,7
слабоположит. NDM	Р	NDM	143	36,2	0,2	0,7	0,0	0,0	0,3	0,7	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,5
умеренноположит. КРС	Р	КРС	144	34,2	0,0	0,0	0,3	0,8	0,2	0,6	0,0	0,0	0,4	1,2	0,6	1,6
слабоположит. КРС	Р	КРС	141	35,8	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,3	0,9	0,7	1,9	0,9	2,6
умеренноположит. ОХА-48	Р	ОХА-48	144	34,3	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,1	0,3	0,5	1,6	0,6	1,7
слабоположит. ОХА-48	Р	ОХА-48	143	36,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,4
Отриц.	ПР	SPC	144	32,7	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
умеренноположит. IMP	ПР	IMP	144	33,7	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,5	1,6
слабоположит. IMP	ПР	IMP	142	36,0	0,2	0,5	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,5	0,8	2,1	0,8	2,3
умеренноположит. VIM	ПР	VIM	144	31,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,0	0,1	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5
слабоположит. VIM	ПР	VIM	142	35,0	0,0	0,0	0,6	1,6	0,0	0,0	0,6	1,7	1,4	4,1	1,6	4,7
умеренноположит. NDM	ПР	NDM	144	33,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
слабоположит. NDM	ПР	NDM	143	35,7	0,2	0,5	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,9	2,4	0,9	2,5
умеренноположит. КРС	ПР	КРС	144	34,6	0,0	0,0	0,3	1,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,6	1,7
слабоположит. КРС	ПР	КРС	143	36,4	0,0	0,0	0,5	1,3	0,1	0,4	0,0	0,0	0,7	2,0	0,9	2,4
умеренноположит. ОХА-48	ПР	ОХА-48	144	34,4	0,1	0,2	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,6	1,7
слабоположит. ОХА-48	ПР	ОХА-48	144	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,2	0,0	0,0	1,0	2,7	1,1	2,9

а. Р=ректальный, ПР=периректальный

б. Результаты с ненулевым значением St из 144 результатов.

19.2 Исследование с бактериальными изолятами

Воспроизводимость теста Хpert Carba-R оценивали с использованием панели из 13 бактериальных образцов, которые включали: два различных микроорганизма на каждый из пяти целевых генов устойчивости, обнаруживаемых в тесте Хpert Carba-R; два архивных образца, содержащих два целевых гена, и один архивный образец, отрицательный на все пять целевых генов. Два оператора в каждом из трех исследовательских центров тестировали одну панель из 13 образцов в четырех повторах за день. Каждый образец использовали для приготовления двух суспензий, эквивалентных по степени мутности 0,5 ед. по МакФарланду, которые тестировали в двух повторах в течение шести дней (13 образцов x 2 повтора x 2 раза в день x 6 дней x 2 оператора x 3 центра). В каждом из 3 центров использовали три партии картриджей теста Хpert Carba-R. Исследование при помощи Хpert Carba-R выполняли согласно процедуре проведения теста Хpert Carba-R. По завершению тестирования 25 циклов на одном модуле прибора были исключены, и всего в анализ были включены 1847 образцов. Результаты обобщены в Таблица 28.

Таблица 28. Сводные данные по воспроизводимости — процент совпадения, бактериальные изоляты

Ген устойчивости (кол-во образцов)	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общий % совпадений на образец
	Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	Операт. 1	Операт. 2	Исследовательский центр	
KPC (1)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
KPC (2)	100 % (23/23)	100 % (22/22)	100 % (45/45)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (140/141)
VIM (1)	100 % (22/22)	100 % (23/23)	100 % (45/45)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (141/141)
VIM (2)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)
IMP (1)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
IMP (2)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)
OXA (1)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	98,6 % (140/142)
OXA (2)	100 % (23/23)	100 % (22/22)	100 % (45/45)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (141/141)
NDM (1)	100 % (22/22)	100 % (21/21)	100 % (43/43)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (139/139)
NDM (2)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	98,6 % (140/142)
OXA,NDM (1)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
OXA,NDM (2)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
Отриц.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)

Воспроизводимость теста Xpert Carba-R также оценивали по флуоресцентному сигналу, выраженному в Ct, для каждой обнаруживаемой цели. Средние значения, а также стандартное отклонение (СО) и коэффициент вариации (КВ) между центрами, днями, партиями и операторами, и в пределах тестов для каждого компонента панели представлены в Таблица 29.

Таблица 29. Сводные данные по воспроизводимости — бактериальные изоляты

Ген устойчивости (кол-во образцов)	Канал теста (анализируемое вещество)	№ ^a	Между центрами		Между партиями		Между днями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
			СО	КВ	СО	КВ	СО	КВ	СО	КВ	СО	КВ	СО	КВ
KPC (1)	KPC	144	1,1	4,4	0	0	0	0	0,6	2,6	0,6	2,6	1,4	5,8
KPC (2)	KPC	143	0,8	3,1	0,1	0,2	0,2	0,9	0,5	2,0	0,8	3,1	1,2	4,9
VIM (1)	VIM	141	1,1	5,1	0	0	0	0	0,5	2,3	0,8	3,7	1,5	6,7
VIM (2)	VIM	142	0,3	1,3	0,2	0,8	0	0	0,8	3,8	0,7	3,1	1,1	5,1
IMP (1)	IMP	143	0,3	1,0	0	0	0,3	1,2	0,6	2,3	0,8	3,1	1,0	4,2
IMP (2)	IMP	142	1,4	6,3	0,1	0,5	0	0	0,6	2,8	0,7	3,2	1,7	7,6
OXA (1)	OXA48	140	0,6	2,6	0	0	0	0	0,7	2,8	0,8	3,5	1,2	5,2
OXA (2)	OXA48	141	1,1	4,9	0,3	1,5	0	0	0,5	2,0	0,7	3,3	1,5	6,4
NDM (1)	NDM	139	1,2	5,3	0	0	0	0	0,6	2,4	0,7	3,1	1,5	6,6
NDM (2)	NDM	140	0,9	4,0	0,3	1,4	0	0	0,8	3,3	0,8	3,3	1,5	6,3
NDM/OXA (1)	NDM	143	1,3	5,4	0,2	0,8	0	0	0,6	2,5	0,7	3,1	1,6	6,8
	OXA48	143	1,2	6,2	0,3	1,4	0	0	0,5	2,4	0,7	3,7	1,5	7,7
NDM/OXA (2)	NDM	143	1,2	5,3	0,2	1,1	0	0	0,5	2,4	0,8	3,5	1,6	6,9
	OXA48	143	1,2	6,0	0,2	1,2	0	0	0,5	2,5	0,7	3,8	1,5	7,6
ОТРИЦ.	SPC	144	0,1	0,3	0,1	0,3	0	0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5

а. Результаты с ненулевым значением Ct из 144 результатов.

20 Справочная литература

1. Kallen AJ, et al. 2010. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31 Suppl 1: S51–54.
2. Nordmann P, et al. 2012. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a call for action! *Clin Microbiol Infect.* 18: 411–412.
3. Cornaglia G, et al. 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis.* 11: 381–393.
4. Kitchel B, et al. 2009. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the United States: Clonal expansion of MLST sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 53:3365–3370.
5. Schwaber MJ, et al. 2011. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 52: 848–855.
6. Kumarasamy KK, et al. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 10: 597–602.
7. Cuzon G, et al. 2008. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3463–3464.
8. Nordmann P, et al. 2011. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 17: 1791–1798.
9. Grundmann H, et al. 2010. Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 15:1-13.
10. van Duin D, et al. 2016. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis.* 63(2):234-241.
11. Falcone M, Paterson D. 2016. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR gram-negative infections. *J Antimicrob.* 71(10):2713-2722.
12. Navas, M and Jacobs M. 2016. Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* - A review for laboratorians. American Association for Clinical Chemistry (AACC) Clinical Laboratory News.
13. Vasoo S, et al. 2015. In vitro activities of ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, and a panel of older and contemporary antimicrobial agents against carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(12):7842-7846.
14. Avycaz package insert. Section 14.2 Microbiology.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
16. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed January 20, 2016. Healthcare-associated Infections (HAIs). <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html>
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
18. 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).
19. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
20. CLSI M100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA (refer to latest edition).
21. CLSI M07-A10. 2015. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Tenth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
22. CLSI M100-S24. 2014. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
23. CLSI M07-A9. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Ninth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.

21 Расположение штаб-квартир корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Соединенные Штаты Америки
Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Европейский офис

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

22 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в Служба 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

Соединенные Штаты Америки
Телефон: + 1 888 838 3222
Адрес электронной почты:
techsupport@cepheid.com

Франция
Телефон: + 33 563 825 319
Адрес электронной почты:
support@cepheideurope.com

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

23 Условные обозначения

Символ	Значение
	Каталожный номер
	Медицинское устройство для диагностики in vitro
	Не использовать повторно
	Уполномоченный представитель в Европейском Союзе
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер
	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно!
	Производитель
	Страна-изготовитель
	Содержимого достаточно для проведения <n> анализов
	Контроль
	Срок годности
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Предостережение
	Марка CE – Европейское соответствие



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA (США)
Тел.: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe S.A.S.
Vira Soleih
81470 Maurens-Scopont
Франция
Тел.: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301



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



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



