

# Xpert<sup>®</sup> Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

**REF XP3COV2/FLU/RSV-10**

Инструкция по применению

Для применения с системами GeneXpert<sup>®</sup> Dx или

GeneXpert<sup>®</sup> Infinity

CE **IVD**

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

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

#### **© 2021–2023 Cepheid.**

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

Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

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

#### **© Cepheid, 2021–2023.**

Изменения описаны в разделе Раздел 24, «История изменений».

# Xpert<sup>®</sup> Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

---

## 1 Фирменное название

Xpert<sup>®</sup> Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

## 2 Наименование медицинского изделия

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

## 3 Назначение

Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, выполняемый на системах приборов GeneXpert, это тест на основе мультиплексной ОТ-ПЦР в реальном времени, предназначенный для одновременной качественной детекции и дифференциации в условиях *in vitro* РНК вирусов SARS-CoV-2, гриппа А, гриппа В и (или) респираторно-синцитиального вируса (РСВ) в материале мазков со слизистой носоглотки и переднего отдела полости носа, взятых у лиц с признаками и симптомами респираторной вирусной инфекции.

РНК вирусов SARS-CoV-2, гриппа А, гриппа В и РСВ, выявляемые при помощи этого теста, обычно можно обнаружить в образцах из верхних дыхательных путей в острой фазе инфекции. Положительные результаты указывают на присутствие идентифицированного вируса, но не исключают бактериальную инфекцию или коинфекцию другими патогенами, не обнаруженными тестом.

Для определения статуса инфицирования пациента необходимо клиническое сопоставление с его историей и другой диагностической информацией. Обнаруженный патоген не обязательно является причиной наблюдаемого заболевания.

Отрицательные результаты не исключают возможность инфицирования вирусом SARS-CoV-2, гриппа А, В и (или) РСВ и не должны использоваться как единственное основание для принятия терапевтических и других решений по ведению пациента. Отрицательные результаты следует сопоставлять с клиническими наблюдениями, историей пациента и (или) эпидемиологической информацией.

## 4 Краткие сведения и разъяснения

Сообщение о вспышке респираторного заболевания неясной этиологии в китайском городе Ухань провинции Хубэй впервые поступило во Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) 31 декабря 2019 г.<sup>1</sup> Китайские власти идентифицировали новый коронавирус (2019-nCoV), который с тех пор распространился по всему миру, что привело к пандемии коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). COVID-19 связан с множеством клинических исходов, включая бессимптомную инфекцию, легкую инфекцию верхних дыхательных путей, тяжелые заболевания нижних дыхательных путей, включая пневмонию и дыхательную недостаточность, а в некоторых случаях – смерть. Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) присвоил этому вирусу новое наименование SARS-CoV-2.<sup>2</sup>

Грипп — это вирусное инфекционное заболевание дыхательных путей. Грипп распространяется преимущественно через микрокапли аэрозолей (т. е. при чихании и кашле), а пик распространения обычно приходится на зимние месяцы. Симптомы, как правило, включают лихорадку, озноб, головную боль, недомогание, кашель и заложенность придаточных пазух носа. Могут также иметь место желудочно-кишечные симптомы (т. е. тошнота, рвота или понос), главным образом у детей, но эти симптомы встречаются реже. Как правило, симптомы появляются в течение двух дней после контакта с инфицированным человеком. В качестве осложнения гриппа может развиваться воспаление лёгких (пневмония), которое повышает заболеваемость и смертность у детей, пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом.<sup>3,4</sup>

Вирусы гриппа подразделяются на типы А, В и С, из которых первые два вызывают большинство инфекций у человека. Грипп А — самый распространённый тип вируса гриппа у человека; он обычно несет ответственность за сезонные эпидемии гриппа и, вероятно, за пандемии. Вирусы гриппа А могут также инфицировать животных, например, птиц, свиней и лошадей. Вирусом гриппа В обычно инфицируются только люди; этот вирус реже вызывает эпидемии.<sup>5</sup> Вирусы гриппа А делятся на подтипы на основе двух поверхностных белков: гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). Сезонный грипп обычно вызывается подтипами Н1, Н2, Н3, N1 и N2 вируса гриппа А.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), член семейства *Pneumoviridae* (ранее известен как *Paramyxoviridae*), состоит из двух штаммов (подгруппы А и В) и тоже является возбудителем инфекционного заболевания, поражающего преимущественно младенцев, пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом (например, пациентов с хроническими заболеваниями легких или проходящих лечение от состояний, снижающих их иммунитет).<sup>6</sup> Вирус может вызывать как инфекции верхних дыхательных путей (такие как простуды), так и инфекции нижних дыхательных путей (проявляющиеся в виде бронхолита и пневмонии).<sup>6</sup> К двум годам большинство детей уже инфицированы РСВ, и поскольку у них развивается только слабый иммунитет, как дети, так и взрослые могут быть повторно инфицированы.<sup>6</sup> РСВ остается ведущей причиной госпитализации младенцев по всему миру.<sup>7</sup> Симптомы появляются через 4–6 дней после инфицирования и, как правило, являются самоограничивающимися, сохраняясь приблизительно 1–2 недели у младенцев. У взрослых инфекция длится около 5 дней и проявляется симптомами, сопоставимыми с таковыми при простуде, в частности, насморком, утомляемостью, головной болью и лихорадкой. Сезон РСВ обычно повторяет грипп, и частота случаев инфекции начинает нарастать на протяжении осени вплоть до ранней весны.<sup>5,6</sup>

Симптомы инфекции, вызванной SARS-CoV-2, гриппом и РСВ, могут быть очень похожими, затрудняя клиническую дифференциальную диагностику между ними.<sup>8</sup> Программы активного эпидемиологического надзора в сочетании с мерами профилактики инфекций — важные компоненты предотвращения распространения вирусов SARS-CoV-2, гриппа и РСВ. Использование тестов, дающих экспресс-результаты для выявления пациентов, инфицированных этими сезонными вирусами, может быть важным фактором эффективного контроля, правильного выбора лечения и предотвращения ширококомасштабных вспышек заболеваний.

## 5 Принципы проведения процедуры

Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus представляет собой автоматизированный диагностический тест *in vitro* для одновременной качественной детекции и дифференциации РНК вирусов SARS-CoV-2, гриппа А, гриппа В и РСВ при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus выполняют в системах GeneXpert Instrument Systems (системы Dx и Infinity). Праймеры и зонды в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus предназначены для амплификации и детекции уникальных последовательностей: гена нуклеокапсидного белка (N), гена оболочечного белка (Е) и гена РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRP) генома вируса SARS-CoV-2, матричного белка гриппа А (М), базовой полимеразы гриппа А (PB2), кислого белка гриппа А (РА), матричного белка гриппа В (М), неструктурного белка гриппа В (NS) и нуклеокапсидного белка РСВ А и РСВ В.

В системах GeneXpert Instrument Systems выполняется автоматизированная и интегрированная подготовка образца, экстракция и амплификация нуклеиновых кислот и детекция целевых последовательностей в простых и сложных образцах с использованием ПЦР в реальном времени и тестов для ОТ-ПЦР. Система состоит из прибора, компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи, которые содержат реактивы для ПЦР/ОТ-ПЦР и в которых происходят процессы ПЦР/ОТ-ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, риск перекрестной контаминации образцов сведен к минимуму. Полное описание системы приводится в *GeneXpert Dx System Operator Manual* или *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus содержит реагенты для детекции вирусной РНК SARS-CoV-2, гриппа А, гриппа В и РСВ в материалах мазков со слизистой носоглотки или переднего отдела полости носа. Кроме того, в картридже, применяемом в приборе GeneXpert, содержится контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и контроль зондов (Probe Check Control, PCC). SPC служит для контроля правильности обработки образца и отслеживания присутствия возможных ингибиторов реакции ОТ-ПЦР. SPC также позволяет удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ОТ-ПЦР (температуры и времени) и в действенности реагентов для ОТ-ПЦР. PCC предназначен для проверки регидратации реагентов, наполнения пробирки для ПЦР, а также проверки наличия и функциональности в картридже всех компонентов реакции, в том числе проверки целостности зонда и стабильности красителей.

Образец собирают и помещают в транспортную пробирку, содержащую 3 мл транспортной среды для вирусов, 3 мл физиологического раствора или 2 мл среды eNAT™. Образец в течение непродолжительного времени перемешивают, переворачивая пробирку для сбора образцов 5 раз. При помощи входящей в набор пипетки для переноса образцов

переносят в камеру для образца картриджа Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Картридж GeneXpert загружают в систему GeneXpert, которая без участия оператора выполняет автоматизированную обработку образцов и ОТ-ПЦР в реальном времени для детекции вирусной РНК.а

## 6 Реагенты и приборы

### 6.1 Комплект поставки

Набор Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus содержит реагенты в количестве, достаточном для анализа 10 образцов или образцов контроля качества. В набор входят:

Картриджи <b>Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus со встроенными реакционными пробирками</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)</li> <li>Реагент для лизирования</li> <li>Реагент связывания</li> <li>Элюирующий реагент</li> <li>Реагент для промывки</li> </ul>	<p>по 1 каждого типа в одном картридже</p> <p>1,0 мл в каждом картридже</p> <p>1,0 мл в каждом картридже</p> <p>3,0 мл в каждом картридже</p> <p>0,4 мл в одном картридже</p>
<b>Одноразовые пипетки для переноса</b>	<b>10-12 в каждом наборе</b>
<b>Информационный листок</b>	<b>1 в каждом наборе</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Инструкции по поиску (и импорту) файла описания теста (ADF) и другая документация, например, инструкция по применению, доступны на сайте <a href="http://www.cepheid.com">www.cepheid.com</a>.</li> </ul>	
<b>Краткие справочные инструкции</b>	<b>2 в каждом наборе</b>
(Только для использования с системой GeneXpert Xpress)	

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

**Прим.** Для изготовления белкового стабилизатора, 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. В процессе обработки не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

## 7 Хранение и обращение

- Храните картриджи Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus при температуре 2–28 °С.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- Не используйте мокрые или протекающие картриджи.

## 8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Нейлоновый флоковый зонд-тампон (Сорап, каталожные номера 502CS01, 503CS01), или эквивалентный
- Транспортная среда для вирусов, 3 мл (Сорап, каталожный номер 330C), или эквивалентный
- 0,85–0,9%-й (масса/объем) физиологический раствор, 3 мл
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid, каталожный номер SWAB/B-100; Сорап, каталожный номер 305C) или эквивалентные

- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid, каталожный номер SWAB/B-100; Copan, каталожный номер 346C) или эквивалентные
- Системы GeneXpert Dx или GeneXpert Infinity (номер по каталогу зависит от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрихкодов и руководство оператора.
- Для GeneXpert Dx System: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.7b или выше
- Для систем GeneXpert Infinity-80 и Infinity-48s: программное обеспечение Xpertise версии 6.4b или выше

## 9 Доступные материалы, не входящие в комплект поставки

Внешние контроли в виде инактивированного вируса(-ов) доступны от производителя ZeptoMetrix (Буффало, Нью-Йорк).

- Внешний положительный контроль: Номер по каталогу: NATFRC-6C (NATrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Внешний отрицательный контроль: Номер по каталогу: #NATCV9-6C (NATrol Coxsackievirus A9)

Среда для сбора и сохранения для молекулярных тестов eNAT производства Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT):

- Среда для сбора и сохранения для молекулярных тестов eNAT, номер по каталогу 6U073S01
- Среда для сбора и сохранения для молекулярных тестов eNAT, номер по каталогу 6U074S01

## 10 Предупреждения и меры предосторожности

### 10.1 Общие положения

- Для использования при проведении диагностических тестов *in vitro*.
- Положительные результаты указывают на присутствие РНК вируса гриппа А, гриппа В, РСВ или SARS-CoV-2.
- 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 Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)<sup>9</sup> и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).<sup>10</sup>
- Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Информацию о безопасности и обращении см. во вкладыше-инструкции к упаковке Copan eNAT®.
- Избегайте прямого контакта тиоцианата гуанидина с гипохлоритом натрия (антисептиком) или другими высокореактивными веществами, такими как кислоты и основания. Эти смеси могут выделять вредные газы.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реагентов следуйте принятым в вашем учреждении правилам защиты окружающей среды при обращении с отходами. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых 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.

### 10.2 Образцы

- Соблюдайте надлежащие условия хранения при транспортировке образцов, чтобы обеспечить их сохранность (см. раздел 12, «Взятие, транспортировка и хранение образцов»). Не изучалась стабильность образца при транспортировке в условиях, отличных от рекомендованных.

### 10.3 Тест/реагент

- Крышку картриджа Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus разрешается открывать только для добавления образца.
- 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 неопределенных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрихкодом.
- Не используйте картридж с поврежденной штрих-кодовой этикеткой.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Не используйте реагенты после истечения их срока годности.
- Каждый одноразовый картридж Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus используется для выполнения только одного теста. Не использовать повторно уже применявшиеся для анализа картриджи.
- Каждая одноразовая пипетка используется для переноса одного образца. Не использовать повторно одноразовые пипетки.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Пользуйтесь чистым лабораторным халатом и перчатками. Меняйте перчатки, приступая к работе с последующим образцом.
- При разливе образцов или контролей наденьте перчатки и впитайте разлитую жидкость бумажными полотенцами. Затем тщательно очистите загрязненную область разбавленным 10%-ым свежеприготовленным раствором бытового хлорного отбеливателя. Продолжительность контакта поверхности с раствором отбеливателя должна составлять не менее двух минут. Высушите рабочую поверхность и затем удалите с нее остатки раствора отбеливателя при помощи 70 % денатурированного этилового спирта. Прежде чем продолжать, дождитесь полного высыхания поверхности. Также можно следовать стандартным процедурам, предусмотренным для случаев контаминации или разлива в вашем учреждении. При загрязнении оборудования следуйте рекомендациям по деконтаминации, предоставленным производителем этого оборудования.

## 11 Опасные химические факторы<sup>11, 12</sup>

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

## 12 Взятие, транспортировка и хранение образцов

Правильное взятие, хранение и транспортировка образцов имеют решающее значение для функциональных характеристик этого анализа! Неправильный сбор образцов, неправильное обращение с образцами и (или) транспортировка могут привести к ложному результату. Процедура сбора мазка из слизистой носоглотки представлена в Раздел 12.1, и мазка из переднего отдела носа — в Процедура взятия мазка из полости носа. Образцы мазков из слизистой носоглотки и мазков из полости носа можно хранить в транспортной среде для вирусов, физиологическом растворе или среде eNAT при комнатной температуре (15–30 °C) не более 48 часов перед выполнением теста на GeneXpert Instrument Systems. Также образцы мазков из носоглотки и мазков из полости

носа можно хранить в транспортной среде для вирусов или в физиологическом растворе в холодильнике (2–8 °С) не более семи дней, и в среде eNAT не более шести дней перед выполнением теста в системе GeneXpert Instrument Systems.

Образцы, собранные в физиологический раствор, не подлежат замораживанию. Обратитесь к руководству ВОЗ по биологической безопасности в лабораториях в связи с заболеванием, вызванным коронавирусом 2019 (COVID-19).

[https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

## 12.1 Процедура взятия мазка со слизистой носоглотки

1. Вставьте тампон в любую ноздрю, продвигая его в заднюю часть носоглотки (см. Рисунок 1).

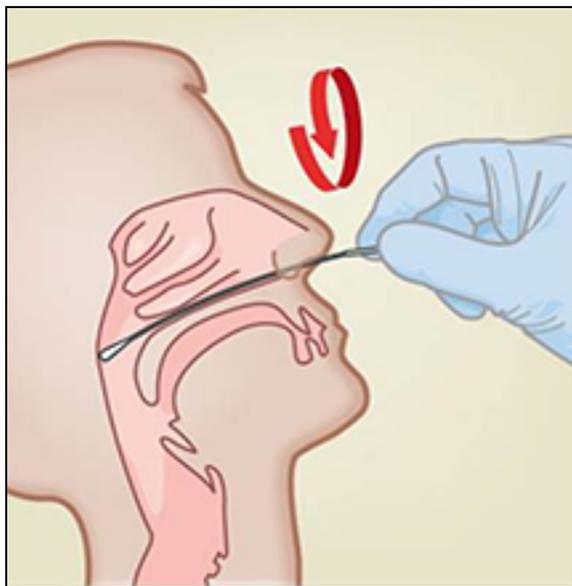


Рисунок 1. Взятие мазка со слизистой носоглотки

2. Вращайте тампон, несколько раз с нажимом проведя по стенкам носоглотки.
3. Извлеките зонд-тампон и поместите его в пробирку, содержащую 3 мл среды для транспортировки образцов, содержащих вирусы, 3 мл физиологического раствора или 2 мл среды eNAT.
4. Переломите зонд-тампон по линии разлома и плотно закройте пробирку для сбора образцов.

## 12.2 Процедура взятия мазка из полости носа

1. Введите зонд-тампон для взятия мазка из полости носа в ноздрю на глубину 1–1,5 см. Вращайте зонд-тампон в ноздре в течение 3 секунд, нажимая пальцем на ноздрю снаружи (см. Рисунок 2).



Рисунок 2. Взятие мазка из полости носа из первой ноздри

- Повторите эту процедуру тем же зондом-тампоном во второй ноздре, нажимая пальцем на другую ноздрю снаружи (см. Рисунок 3). Во избежание загрязнения образца не касайтесь кончиком зонда-тампона ничего, кроме внутренней поверхности ноздри.



Рисунок 3. Взятие мазка из полости носа из второй ноздри

- Извлеките зонд-тампон и поместите его в пробирку, содержащую 3 мл среды для транспортировки образцов, содержащих вирусы, 3 мл физиологического раствора или 2 мл среды eNAT. Переломите зонд-тампон по линии разлома и плотно закройте пробирку для сбора образцов.

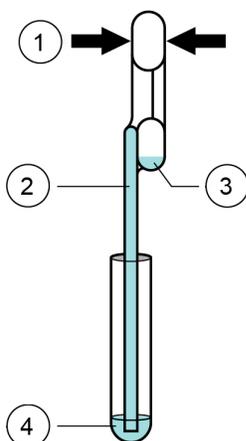
## 13 Процедура

### 13.1 Подготовка картриджа

**Важное замечание**

Тест следует начать не позднее чем через 30 минут после введения образца в картридж.

- Извлеките картридж из упаковки.
- Убедитесь, что пробирка для транспортировки образцов закрыта.
- Перемешайте образец, быстро перевернув пробирку для транспортировки образцов 5 раз. Откройте крышку пробирки для транспортировки образцов.
- Откройте крышку картриджа.
- Извлеките пипетку для переноса из упаковки.
- Полностью сожмите верхнюю грушу пипетки для переноса, пока она не станет полностью плоской. Удерживая грушу полностью сжатой, поместите кончик пипетки в пробирку для транспортировки образцов (см. Рисунок 4).



Количество	Описание
1	Сжимать здесь
2	Пипетка
3	Груша расширительного резервуара
4	Образец

Рисунок 4. Пипетка для переноса

7. Удерживая пипетку ниже уровня жидкости, медленно отпустите верхнюю грушу пипетки, чтобы перед извлечением пипетки из пробирки заполнить ее образцом. Ничего страшного, если жидкость попадет в расширительный резервуар (см. Рисунок 4). Убедитесь, что в пипетке нет пузырьков.
8. Чтобы перенести образец в картридж, снова полностью сожмите верхнюю грушу пипетки, слив таким образом содержимое пипетки (300 мкл) в большое отверстие (камера для образцов) картриджа, как показано на Рисунок 5. Некоторое количество жидкости может оставаться в расширительном резервуаре. Утилизируйте использованную пипетку.



**Рисунок 5. Картридж Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus (вид сверху)**

---

**Прим.** Позаботьтесь о том, чтобы весь объем жидкости попал в камеру для образцов. Если в картридж добавлен недостаточный объем образца, могут быть получены ложноотрицательные результаты.

---

9. Закройте крышку картриджа.

## 13.2 Внешние контроли

Внешние контроли, описанные в разделе 9, доступны в продаже, но не входят в комплект поставки. Их следует использовать согласно применимым требованиям местных, региональных и федеральных уполномоченных организаций.

Для использования контроля в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus выполните следующие действия:

1. Смешайте контроль, быстро переворачивая пробирку внешнего контроля 5 раз. Откройте крышку пробирки внешнего контроля.
2. Откройте крышку картриджа.
3. Чистой пипеткой для переноса внесите образец внешнего контроля в количестве одного объема пипетки (300 мкл) в большое отверстие (камера для образца) картриджа, как показано на Рисунок 5.
4. Закройте крышку картриджа.

### 13.3 Запуск теста

**Прим.** Перед началом теста убедитесь, что система содержит модули с программным обеспечением GeneXpert Dx версии 4.7b или выше или программным обеспечением Infinity Xpertise версии 6.4b или выше, и что файл описания теста (ADF) Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus импортирован в программное обеспечение.

В данном разделе описаны требуемые по умолчанию операции при использовании приборной системы GeneXpert. Подробные инструкции см. в *GeneXpert Dx System Operator Manual* или *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, в зависимости от используемой модели.

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

1. Включите систему приборов GeneXpert:

- **GeneXpert Dx:**

При использовании анализатора GeneXpert Dx следует сначала включать сам прибор, а затем компьютер. Войдите в операционную систему Windows. Программное обеспечение GeneXpert может запуститься автоматически, или же может потребоваться двойной щелчок по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx на рабочем столе Windows®.

или

- **GeneXpert Infinity System:**

При использовании прибора GeneXpert Infinity включите прибор, повернув выключатель питания по часовой стрелке в положение **ВКЛ**. На рабочем столе Windows дважды щелкните мышью по значку Xpertise Software, чтобы запустить программное обеспечение.

2. Выполните вход в ПО системы. Появляется экран входа. Введите свои имя пользователя и пароль.
3. В окне GeneXpert System щелкните **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или **Команды (Orders)**, а затем **Задать команду на проведение анализа (Order Test)** (для Infinity).
4. Отсканируйте или введите вручную идентификационный номер пациента (необязательно). Если вводится «ID пациента» (Patient ID), то проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID пациента» (Patient ID) указывается в левой части окна «Просмотреть результаты» (View Results) и связывается с результатом теста.
5. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID образца» (Sample ID) указывается в левой части окна «Просмотреть результаты» (View Results) и связывается с результатом анализа.
6. Отсканируйте штрихкод на картридже Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «ID партии реагента» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN), «Срок годности» (Expiration Date) и «Выбранный тест» (Selected Assay).

**Прим.** Если штрихкод картриджа Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus не сканируется, повторите анализ с новым картриджем.

7. Щелкните **«Начать анализ» (Start Test)** (GeneXpert Dx) или **«Отправить» (Submit)** (Infinity), если не включен режим автоматической отправки. В появляющемся диалоговом окне введите пароль, если это необходимо.

**Для прибора GeneXpert Dx:**

- a. Найдите модуль прибора с мигающим зеленым индикатором, откройте дверцу модуля и загрузите картридж.
- b. Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста свет выключается и дверца разблокируется. Извлеките картридж.
- c. Удаляйте в отходы использованные картриджи в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

или

**Для GeneXpert Infinity System:**

- a. После того, как вы щелкните **«Отправить» (Submit)**, появится запрос о необходимости поместить картридж на конвейерную ленту. Поместив картридж на ленту, щелкните ОК чтобы продолжить. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет помещен на площадку для отходов с целью последующего удаления.
- b. После загрузки всех образцов щелкните по значку **Завершить задание команд (End Order Test)**.

---

**Прим.** Не выключайте и не отсоединяйте приборы во время выполнения теста. Выключение или отсоединение прибора GeneXpert или компьютера приведет к остановке теста.

---

## 14 Просмотр и печать результатов

Подробные инструкции о просмотре и печати результатов приведены в *GeneXpert Dx System Operator Manual* или в *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

## 15 Контроль качества

### 15.1 Внутренние контроли

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

**Контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC)** — подтверждает правильную обработку образца. SPC позволяет 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 реагентов для ПЦР.

Результат для SPC должен быть положительным для отрицательного образца и может быть как положительным, так и отрицательным для положительного образца. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.

**Контроль зондов (Probe Check Control, PCC)** — перед запуском ПЦР система GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал от зондов для отслеживания регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.

### 15.2 Внешние контроли

Внешние контроли следует использовать в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных органов.

## 16 Интерпретация результатов

Результаты автоматически интерпретируются системой GeneXpert; они четко отображаются в окне **Просмотреть результаты (View Results)**. Тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus предоставляет результаты тестирования, основанные на детекции целевых генов в соответствии с алгоритмами.

Формат представленных результатов тестов будет меняться в зависимости от выбора пользователя в отношении проведения тестов Xpress SARS-CoV-2\_Flu\_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2\_Flu plus или Xpress SARS-CoV-2\_plus.

В Таблица 1 показаны возможные результаты, когда выбран режим теста Xpress SARS-CoV-2\_Flu\_RSV plus.

Таблица 1. Возможные результаты теста Xpress SARS-CoV-2\_Flu\_RSV plus и их интерпретация

Результат	Интерпретация
<b>SARS-CoV-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 POSITIVE)</b>	<p>Обнаружена РНК целевой последовательности SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сигнал SARS-CoV-2 имеет значение Ct в допустимом диапазоне и конечную точку выше минимального значения.</li> <li>• Контроль обработки образца (SPC): Неприменимо (NA); контроль обработки образца игнорируется, так как имела место амплификация целевой последовательности SARS-CoV-2.</li> <li>• Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE)</b>	<p>Обнаружена РНК целевой последовательности гриппа А.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сигнал гриппа А для РНК целевой последовательности гриппа А1 или РНК целевой последовательности гриппа А2, или сигналы для РНК обеих целевых последовательностей имеют Ct в допустимом диапазоне и конечную точку выше порогового значения.</li> <li>• Контроль обработки образца (SPC): Неприменимо (NA); контроль обработки образца игнорируется, потому что произошла амплификация целевой последовательности гриппа А.</li> <li>• Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE)</b>	<p>Целевая последовательность РНК гриппа В обнаружена.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сигнал гриппа В имеет Ct в действительном диапазоне, и конечная точка находится выше установленного минимума.</li> <li>• Контроль обработки образца (SPC): Неприменимо (NA); контроль обработки образца игнорируется, поскольку произошла амплификация целевой последовательности гриппа В.</li> <li>• Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>RSV ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (RSV POSITIVE)</b>	<p>Целевая РНК РСВ обнаружена.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сигнал РСВ имеет Ct в действительном диапазоне, и конечная точка находится выше установленного минимума.</li> <li>• Контроль обработки образца (SPC): Неприменимо (NA); контроль обработки образца игнорируется, поскольку произошла амплификация целевой последовательности РСВ.</li> <li>• Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>SARS-CoV-2 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 NEGATIVE)</b> <b>Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE)</b> <b>Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE)</b> <b>RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)</b>	<p>РНК целевой последовательности SARS-CoV-2 не обнаружена; РНК целевой последовательности гриппа А не обнаружена; РНК целевой последовательности гриппа В не обнаружена; РНК целевой последовательности РСВ не обнаружена.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• РНК целевых последовательностей SARS-CoV-2, гриппа А, гриппа В и РСВ не обнаружены.</li> <li>• Контроль обработки образца (SPC): ПРОЙДЕН (PASS); значение Ct контроля обработки образца находится в действительном диапазоне, и конечная точка выше минимального порогового значения.</li> <li>• Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>

Результат	Интерпретация
<b>НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)</b>	<p>Контроль обработки образца не соответствует критериям приемлемости, и все целевые последовательности не обнаруживаются. Повторите тест в соответствии с указаниями в разделе Раздел 17.2 инструкции по эксплуатации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Контроль обработки образца (SPC): НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); значения Ct сигналов контроля обработки образца и SARS-CoV-2, гриппа А, гриппа В и РСВ не находятся в пределах действительного диапазона; конечная точка находится ниже минимального значения.</li> <li>● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>ОШИБКА (ERROR)</b>	<p>Наличие или отсутствие РНК целевой последовательности SARS-CoV-2, гриппа А, гриппа В и РСВ установить невозможно. Повторите тест в соответствии с указаниями в разделе Раздел 17.2 инструкции по эксплуатации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● SARS-CoV-2: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>● Грипп А: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>● Грипп В: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>● РСВ: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>● Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>● Контроль зондов: НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)<sup>1</sup>; все или один из контролей зондов не пройдены.</li> </ul> <p><sup>1</sup>Если контроль зондов пройден, ошибка вызвана выходом за границы приемлемого диапазона предельного максимального давления, отсутствием образца или сбоем компонента системы.</p>
<b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b>	<p>Наличие или отсутствие РНК целевой последовательности SARS-CoV-2, гриппа А, гриппа В и РСВ установить невозможно. Повторите тест в соответствии с указаниями в разделе Раздел 17.2 инструкции по эксплуатации. Сообщение <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b> свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● SARS-CoV-2: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>● Грипп А: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>● Грипп В: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>● РСВ: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>● Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>● Контроль зондов: Н/П</li> </ul>

Если только одна вирусная целевая последовательность является положительной, но подозревается коинфекция с несколькими целевыми последовательностями, образец следует повторно протестировать с помощью другого одобренного или разрешенного FDA (Управление по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США) теста, если коинфекция влияет на клиническое ведение пациента.

В Таблица 2 показаны возможные результаты, когда выбран режим теста Xpress SARS-CoV-2\_Flu plus.

Таблица 2. Возможные результаты теста Xpress SARS-CoV-2\_Flu plus и их интерпретация

Результат	Интерпретация
<b>SARS-CoV-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 POSITIVE)</b>	<p>Обнаружена РНК целевой последовательности SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сигнал SARS-CoV-2 имеет значение Ct в допустимом диапазоне и конечную точку выше минимального значения.</li> <li>• Контроль обработки образца (SPC): Неприменимо (NA); контроль обработки образца игнорируется, так как имела место амплификация целевой последовательности SARS-CoV-2.</li> <li>• Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>Flu A ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu A POSITIVE)</b>	<p>Обнаружена РНК целевой последовательности гриппа А.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сигнал гриппа А для РНК целевой последовательности гриппа А1 или РНК целевой последовательности гриппа А2, или сигналы для РНК обеих целевых последовательностей имеют Ct в допустимом диапазоне и конечную точку выше порогового значения.</li> <li>• Контроль обработки образца (SPC): Неприменимо (NA); контроль обработки образца игнорируется, потому что произошла амплификация целевой последовательности гриппа А.</li> <li>• Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE)</b>	<p>Целевая последовательность РНК гриппа В обнаружена.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сигнал гриппа В имеет Ct в действительном диапазоне, и конечная точка находится выше установленного минимума.</li> <li>• Контроль обработки образца (SPC): Неприменимо (NA); контроль обработки образца игнорируется, поскольку произошла амплификация целевой последовательности гриппа В.</li> <li>• Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>SARS-CoV-2 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 NEGATIVE)</b> <b>Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE)</b> <b>Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE)</b>	<p>РНК целевой последовательности SARS-CoV-2 не обнаружена; РНК целевой последовательности гриппа А не обнаружена; РНК целевой последовательности гриппа В не обнаружена.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• РНК целевых последовательностей SARS-CoV-2, гриппа А и гриппа В не обнаружены.</li> <li>• Контроль обработки образца (SPC): ПРОЙДЕН (PASS); значение Ct контроля обработки образца находится в действительном диапазоне, и конечная точка выше минимального порогового значения.</li> <li>• Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)</b>	<p>Контроль обработки образца не соответствует критериям приемлемости, и все целевые последовательности не обнаруживаются. Повторите тест в соответствии с указаниями в разделе Раздел 17.2 инструкции по эксплуатации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Контроль обработки образца (SPC): НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); значения Ct сигналов контроля обработки образца и SARS-CoV-2, гриппа А и гриппа В не находятся в пределах действительного диапазона; конечная точка находится ниже минимального значения.</li> <li>• Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>

Результат	Интерпретация
<b>ОШИБКА (ERROR)</b>	<p>Наличие или отсутствие РНК целевой последовательности SARS-CoV-2, гриппа А и гриппа В установить невозможно. Повторите тест в соответствии с указаниями в разделе Раздел 17.2 инструкции по эксплуатации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● SARS-CoV-2: <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b></li> <li>● Грипп А: <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b></li> <li>● Грипп В: <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b></li> <li>● Контроль обработки образца (SPC): <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b></li> <li>● Контроль зондов: <b>НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)<sup>1</sup></b>; все или один из контролей зондов не пройдены.</li> </ul> <p><sup>1</sup> Если контроль зондов пройден, ошибка вызвана выходом за границы приемлемого диапазона предельного максимального давления, отсутствием образца или сбоем компонента системы.</p>
<b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b>	<p>Наличие или отсутствие РНК целевой последовательности SARS-CoV-2, гриппа А и гриппа В установить невозможно. Повторите тест в соответствии с указаниями в разделе Раздел 17.2 инструкции по эксплуатации. Сообщение <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b> свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● SARS-CoV-2: <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b></li> <li>● Грипп А: <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b></li> <li>● Грипп В: <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b></li> <li>● Контроль обработки образца (SPC): <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b></li> <li>● Контроль зондов: <b>Н/П</b></li> </ul>

Если контроль обработки образца отрицательный, а результаты для любой из целевых последовательностей положительны, результаты для всех целевых последовательностей считаются действительными.

Если только одна вирусная целевая последовательность является положительной, но подозревается коинфекция с несколькими целевыми последовательностями, образец следует повторно протестировать с помощью другого одобренного или разрешенного FDA (Управление по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США) теста, если коинфекция влияет на клиническое ведение пациента.

В Таблица 3 показаны возможные результаты, когда выбран режим теста Xpress SARS-CoV-2\_plus.

Таблица 3. Возможные результаты и интерпретация теста Xpress SARS-CoV-2\_plus

Результат	Интерпретация
<b>SARS-CoV-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 POSITIVE)</b>	<p>Обнаружена РНК целевой последовательности SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Сигнал SARS-CoV-2 имеет значение Ct в допустимом диапазоне и конечную точку выше минимального значения.</li> <li>Контроль обработки образца (SPC): Неприменимо (NA); контроль обработки образца игнорируется, так как имела место амплификация целевой последовательности SARS-CoV-2.</li> <li>Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>SARS-CoV-2 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 NEGATIVE)</b>	<p>РНК целевой последовательности SARS-CoV-2 не обнаружена.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>РНК целевой последовательности SARS-CoV-2 не обнаружена.</li> <li>Контроль обработки образца (SPC): ПРОЙДЕН (PASS); значение Ct контроля обработки образца находится в действительном диапазоне, и конечная точка выше минимального порогового значения.</li> <li>Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)</b>	<p>Контроль обработки образца не соответствует критериям приемлемости, и целевая последовательность SARS-CoV-2 не обнаруживаются. Повторите тест в соответствии с указаниями в разделе Раздел 17.2 инструкции по эксплуатации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Контроль обработки образца (SPC): НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); значения Ct сигналов контроля обработки образца и SARS-CoV-2 не находятся в пределах действительного диапазона; конечная точка находится ниже минимального значения.</li> <li>Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены.</li> </ul>
<b>ОШИБКА (ERROR)</b>	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие РНК SARS-CoV-2. Повторите тест в соответствии с указаниями в разделе Раздел 17.2 инструкции по эксплуатации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>Контроль зондов: НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)<sup>1</sup>; все или один из контролей зондов не пройдены.</li> </ul> <p><sup>1</sup> Если контроль зондов пройден, ошибка вызвана выходом за границы приемлемого диапазона предельного максимального давления, отсутствием образца или сбоем компонента системы.</p>
<b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b>	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие РНК SARS-CoV-2. Повторите тест в соответствии с указаниями в разделе Раздел 17.2 инструкции по эксплуатации. Сообщение <b>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</b> свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</li> <li>Контроль зондов: Н/П</li> </ul>

С помощью теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus можно обнаружить SARS-CoV-2, грипп и РСВ, выбрав режим Xpress SARS-CoV-2\_Flu\_RSV plus из меню «Выбрать анализ» (Select Test); только SARS-CoV-2 и грипп, выбрав режим Xpress SARS-CoV-2\_Flu plus; или только SARS-CoV-2, выбрав Xpress SARS-CoV-2\_plus. В тесте Xpress SARS-CoV-2\_plus имеется функция раннего завершения теста (Early Assay Termination, EAT), которая позволяет

досрочно получить результат исследования образцов с высокими титрами, если сигнал целевой последовательности SARS-CoV-2 достигнет заранее определенного порога до выполнения всех 45 циклов ПЦР. При титрах SARS-CoV-2, достаточно высоких для запуска функции EAT, кривая амплификации SPC может быть не видна и ее результаты могут отсутствовать в отчете.

## 17 Повторное выполнение теста

### 17.1 Причины повторного выполнения теста

При получении одного из следующих результатов повторите анализ в соответствии с указаниями Раздел 17.2, «Процедура повторного теста».

- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** означает, что не пройден контроль SPC. Процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом, ПЦР была ингибирована или не соблюдались правила взятия образца.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** мог быть обусловлен, помимо прочего, непрохождением контроля зондов, сбоем компонентов системы, отсутствием образца или превышением пределов максимального давления.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, картридж не прошел проверку целостности, 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 службу технической поддержки компании Cepheid.

### 17.2 Процедура повторного теста

Чтобы выполнить повторное тестирование при получении неопределенного результата (**НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** или **ОШИБКА (ERROR)**), используйте новый картридж.

Используйте остатки образца из оригинальной пробирки со средой для транспортировки образцов или новую пробирку внешнего контроля.

1. Наденьте чистую пару перчаток. Возьмите новый картридж Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus и новую пипетку для переноса.
2. Убедитесь, что пробирка для транспортировки образцов или пробирка внешнего контроля закрыты.
3. Перемешайте образец, 5 раз быстро перевернув пробирку со средой для транспортировки образца или пробирку внешнего контроля. Откройте крышку пробирки для транспортировки образцов или пробирки внешнего контроля.
4. Откройте крышку картриджа.
5. Чистой пипеткой для переноса (входит в комплект поставки) внесите образец (в количестве одного объема пипетки) в камеру для образца через большое отверстие картриджа.
6. Закройте крышку картриджа.

## 18 Ограничения

- Функциональные характеристики теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus подтверждены только на образцах мазков со слизистой носоглотки и мазков со слизистой переднего отдела полости носа. Использование теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus с другими типами образцов не оценивалось, и функциональные характеристики при работе с такими образцами неизвестны.
- Функциональные характеристики теста установлены с использованием ограниченного количества клинических образцов. Клинические функциональные характеристики не определяли для всех циркулирующих вариантов, однако ожидается, что они соответствуют преобладающим вариантам на момент и в месте клинической оценки. Функциональные характеристики на момент тестирования могут отличаться в зависимости от наличия тех или иных вариантов, включая новые штаммы SARS-CoV-2, и их распространенности, что меняется со временем.
- Функциональные характеристики этого устройства не оценивались в популяции, вакцинированной против COVID-19.
- Как и в случае любого молекулярного теста, мутации в целевых регионах теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus могут повлиять на связывание праймера и (или) зонда, что приведет к неспособности обнаружить присутствие вируса или же обнаружение вируса является менее предсказуемым.

- Этот тест не может исключить заболевания, вызываемые другими бактериальными или вирусными патогенами.
- Функциональные характеристики этого теста прошли валидацию только с использованием процедур, описанных в данной инструкции по применению. Модификации этих процедур могут повлиять на эффективность теста.
- Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, несоблюдением рекомендованной процедуры сбора образцов, инструкций по обращению и хранению, технической ошибкой, перемешиванием образцов. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать указания, представленные в данной инструкции по применению.
- Если уровень содержания вируса ниже аналитического порога обнаружения, то возможны ложноотрицательные результаты.
- Отрицательные результаты не исключают возможность инфицирования вирусом SARS-CoV-2, гриппа или РСВ и не должны использоваться как единственное основание для принятия терапевтических и других решений по ведению пациента.
- Результаты, полученные с использованием теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, должны быть соотнесены с историей болезни, эпидемиологическими данными и другими сведениями, находящимися в распоряжении клинициста, проводящего оценку пациента.
- Вирусная нуклеиновая кислота может сохраняться *in vivo*, независимо от инфицирующей способности вируса. Детекция целевой последовательности(-ей) анализируемого вещества не значит, что соответствующий(-ие) вирус(-ы) является(-ются) инфекционным(-ми) или является(-ются) причиной(-ами) клинических симптомов.
- Этот тест оценивался для использования только с материалом образцов человека.
- Этот тест является качественным и не дает количественного значения обнаруженного микроорганизма.
- Этот тест не оценивался у пациентов без признаков и симптомов инфекции дыхательных путей.
- Этот тест не оценивался для мониторинга лечения инфекции.
- Этот тест не оценивался для скрининга крови или препаратов крови на наличие вирусов SARS-CoV-2, гриппа или РСВ.
- Оценка влияния веществ, препятствующих проведению анализа, проведена только для веществ, перечисленных в инструкции по применению. Мешающее влияние веществ, отличных от описанных, может приводить к ошибочным результатам.
- Результаты аналитических исследований с искусственными коинфицированными образцами показали возможность конкурентной интерференции с вирусом гриппа В или РСВ А в низких концентрациях (~3X LoD), когда концентрация вируса гриппа А >1,7e5 копий РНК/мл или 1,7e6 копий РНК/мл соответственно. Кроме того, имеется потенциальная возможность конкурентной интерференции с вирусом гриппа В в низких концентрациях (~3X LoD), когда концентрация вируса SARS-CoV-2 составляет >1e5 копий РНК/мл.
- Перекрёстная реактивность с микроорганизмами дыхательных путей, отличными от описанных здесь, может приводить к ошибочным результатам.
- Недавнее воздействие на пациента вакцины FluMist® или других живых аттенуированных противогриппозных вакцин может приводить к некорректным положительным результатам.
- Препарат Zicam в концентрации 15 % (масса/объем) может влиять на возможность детекции вируса гриппа В и РСВ А в низких концентрациях.
- Поскольку тест Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus не позволяет различить целевые последовательности генов N2, RdRP и E, присутствие других коронавирусов линии В рода *Betacoronavirus*, в том числе SARS-CoV, может привести к ложноположительному результату. Ни один из этих других коронавирусов в настоящее время не известен как циркулирующий в человеческой популяции.
- Этот тест не предназначен для различения подтипов вируса РСВ, гриппа А или линий вируса гриппа В. Если необходима дифференциация специфических подтипов и штаммов вируса РСВ или гриппа, то потребуются дополнительный анализ по согласованию с государственными или местными управлениями здравоохранения.
- Функциональные характеристики теста не устанавливали для других сред, содержащих гуанидина тиоцианат, кроме среды eNAT.

## 19 Функциональные характеристики

### 19.1 Клиническая оценка

Оценка функциональных характеристик теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus была выполнена с применением архивных образцов мазков со слизистой носоглотки и мазков из полости носа в среде для транспортировки образцов, содержащих вирусы, или универсальной транспортной среде. Архивные образцы были отобраны последовательно по дате и ранее известному результату анализируемого вещества. В общей сложности в

рандомизированном слепом исследовании параллельно были протестированы 279 мазков из носоглотки и 239 мазков из носа с применением теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus и тестов на SARS-CoV-2 и грипп/PCB с маркировкой CE, работающих по принципу ОТ-ПЦР.

Процент совпадений положительных результатов (PPA), процент совпадений отрицательных результатов (NPA) и долю сомнительных результатов определяли путем сравнения результатов теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus с результатами теста для определения SARS-CoV-2 с маркировкой CE, работающего по принципу ОТ-ПЦР, для целевой последовательности SARS-CoV-2, и результатами теста с маркировкой CE, работающего по принципу ОТ-ПЦР, для целевых последовательностей вируса гриппа А, В и PCB соответственно.

При исследовании мазков из носоглотки при помощи теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus PPA и NPA составили 100,0 % и 100,0 % для SARS-CoV-2 соответственно; 100,0 % и 100,0 % для гриппа А соответственно; 100,0 % и 100,0 % для гриппа В соответственно; 100,0 % и 100,0 % для PCB соответственно (Таблица 4). Первоначальная доля сомнительных результатов в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus составила 0,7 % (2/279). При повторном анализе обоих (2) образцов были получены действительные результаты. Окончательная доля сомнительных результатов в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus составила 0,0 % (0/279).

**Таблица 4. Результаты эффективности детекции Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus с использованием образцов (мазков) из носоглотки**

Целевая последовательность	Количество образцов	ИП	ЛП	ИО	ЛО	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100,0 % (94,5–100,0 %)	100,0 % (98,2–100,0 %)
Грипп А	264	51	0	213	0	100,0 % (93,0–100,0 %)	100,0 % (98,2–100,0 %)
Грипп В	264	46	0	218	0	100,0 % (92,3–100,0 %)	100,0 % (98,3–100,0 %)
PCB	264	47	0	217	0	100,0 % (92,4–100,0 %)	100,0 % (98,3–100,0 %)

ИП: истинно положительные; ЛП: ложноположительные; ИО: истинно отрицательные; ЛО: ложноотрицательные; ДИ: доверительный интервал

При исследовании мазков из носоглотки при помощи теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus PPA и NPA составили 100,0 % и 100,0 % для SARS-CoV-2 соответственно; 100,0 % и 99,5 % для гриппа А соответственно; 100,0 % и 100,0 % для гриппа В соответственно; 100,0 % и 100,0 % для PCB соответственно (Таблица 5). Окончательная доля сомнительных результатов в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus составила 1,3 % (3/240). По двум (2) из трех (3) образцов при повторном анализе были получены действительные результаты. Один образец не анализировали повторно из-за недостаточного объема. Окончательная доля сомнительных результатов в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus составила 0,4 % (1/240).

**Таблица 5. Функциональные характеристики теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus при использовании мазков из носа**

Целевая последовательность	Количество образцов	ИП	ЛП	ИО	ЛО	PPA (95 % ДИ)	NPA (95 % ДИ)
SARS-CoV-2	239	47	0	192	0	100,0 % (92,4–100,0 %)	100,0 % (98,0–100,0 %)
Грипп А	239	48	1	191	0	100,0 % (92,6–100,0 %)	99,5 % (97,1–99,9 %)
Грипп В	239	48	0	191	0	100,0 % (92,6–100,0 %)	100,0 % (98,0–100,0 %)
PCB	239	47	0	192	0	100,0 % (92,4–100,0 %)	100,0 % (98,0–100,0 %)

ИП: истинно положительные; ЛП: ложноположительные; ИО: истинно отрицательные; ЛО: ложноотрицательные; ДИ: доверительный интервал

## 19.2 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения)

Аналитическая чувствительность теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus первоначально оценивалась с использованием двух партий реагентов и предельных разведений семи респираторных вирусов (NATrol SARS-CoV-2, вирус гриппа А Н1, вирус гриппа А Н3, вирус гриппа В линия Victoria, вирус гриппа В линия Yamagata, РСВ А и РСВ В) в объединенные отрицательные клинические матрицы мазков из носоглотки в соответствии с рекомендациями, приведенными в документе EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Расчетные значения порога обнаружения, определенные с помощью регрессионного пробит-анализа, были проверены с использованием двух партий реагентов Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Проверенные значения порога обнаружения для протестированных вирусов приведены в Таблица 6.

Таблица 6. Порог обнаружения Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Вирус/штамм	Концентрация порога обнаружения
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 копий/мл
Грипп A/Idaho/07/2018	0,007 TCID <sub>50</sub> /мл
Грипп A/Hong Kong/45/2019	0,44 ФОЕ/мл
Грипп B/Washington/2/2019	12,9 CEID <sub>50</sub> /мл
Грипп B/Wisconsin/10/2016	2,4 TCID <sub>50</sub> /мл
PCB A/2/Australia/61	0,33 TCID <sub>50</sub> /мл
PCB B/9320/MA/77	0,37 TCID <sub>50</sub> /мл

## 19.3 Аналитическая реактивность (инклюзивность)

Инклюзивность теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus оценивали 27 сентября 2021 г. при помощи анализа *in silico* (компьютерное моделирование) используемых в тесте ампликонов в сопоставлении с 2685478 последовательностями SARS-CoV-2, имеющимися в генетической базе данных GISAID для трех целевых последовательностей E, N2 и RdRP.

При анализе целевой последовательности E были исключены 3818 последовательностей из-за неоднозначности нуклеотидов, в связи с чем общее число последовательностей уменьшилось до 2681660. Из 2681660 последовательностей GISAID 2667594 (99,48 %) точно соответствовали целевому ампликону SARS-CoV-2 E, сгенерированному в ходе теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Несовпадение по одному нуклеотиду наблюдалось для 13 990 последовательностей и несовпадения по двум нуклеотидам наблюдались для 76 последовательностей. Из этих 76 последовательностей с двумя или более несовпадениями 43 последовательности содержали 2 или 3 несовпадения в области прямого праймера, одна последовательность содержала 3 несовпадения в области обратного праймера, и одна последовательность содержала 2 несовпадения в области прямого праймера и 2 несовпадения в области обратного праймера. Такие двойные и тройные несовпадения могут оказать неблагоприятное влияние на функциональные характеристики теста.

При анализе целевой последовательности N2 были исключены 4110 последовательностей из-за неоднозначности нуклеотидов, в связи с чем общее число последовательностей, использованных в оценке, уменьшилось до 2681368. Из 2681368 последовательностей GISAID 2608487 (97,3 %) точно соответствовали целевому ампликону SARS-CoV-2 N2, сгенерированному в ходе теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Несовпадение по одному нуклеотиду наблюдалось для 70212 последовательностей. Два или три несовпадения наблюдались для 2669 последовательностей. Из 31 последовательности с тремя позициями вариантов, в 5 последовательностях два несовпадающих нуклеотида находятся в области зонда и в 5 последовательностях два несовпадающих нуклеотида находятся в области обратного праймера. Такие двойные несовпадения могут оказать неблагоприятное влияние на связывание зонда или обратного праймера. Ни одно из других несовпадений не считается способным ухудшить функциональные характеристики теста.

Амплификация RdRP происходит с помощью набора полугнездовых праймеров и зонда; в данном анализе *in silico* использовали только внутренний ампликон. При анализе целевой последовательности RdRP были исключены 1374 последовательности из-за неоднозначности нуклеотидов, в связи с чем общее число последовательностей уменьшилось до 2684104. Из 2684104 последовательностей GISAID 2657136 (99,0 %) точно соответствовали целевому ампликону SARS-CoV-2 RdRP, сгенерированному в ходе теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Однонуклеотидное несовпадение наблюдалось для 26864 последовательностей и два несовпадения наблюдались

для 77 последовательностей. В двух последовательностях наблюдались 5 несовпадений, три находятся в области зонда и два в области обратного праймера; в 20 последовательностях наблюдалось два нуклеотидных несовпадения в области прямого праймера или зонда. Эти несовпадения могут оказать неблагоприятное влияние на связывание зонда или обратного праймера. Ни одно из других несовпадений не считается способным ухудшить функциональные характеристики теста.

Помимо анализа на инклюзивность *in silico* праймеров и зондов SARS-CoV-2, инклюзивность теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus определяли путем группового тестирования различных штаммов вируса SARS-CoV-2, гриппа А H1N1 (сезонный до 2009 г.), гриппа А H1N1 (пандемичный 2009 г.), гриппа А H3N2 (сезонный), птичьего гриппа А (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 и H9N2), гриппа В (представляющего штаммы из линий Victoria и Yamagata) и подгрупп А и В респираторно-синцитиального вируса (RSV А и RSV В) на уровнях, близких к аналитическому порогу обнаружения. Всего в исследовании тестировали 84 штаммов, а именно 5 штаммов вируса SARS-CoV-2, 4 РНК транскрипта SARS-CoV-2, представляющих варианты, 69 штаммов вируса гриппа (48 для гриппа А и 21 для гриппа В) и 6 штаммов РСВ (4 для РСВ А и 2 для РСВ В) с использованием теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Для каждого штамма были выполнены три повторных анализа. Для всех штаммов вирусов SARS-CoV-2, гриппа и РСВ были получены положительные результаты во всех трех повторных анализах. Результаты показаны в Таблица 7.

**Таблица 7. Аналитическая реактивность (инклюзивность) теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus**

Вирус	Штамм	Исследованные титры	SARS-CoV-2	Грипп А	Грипп В	РСВ
SARS-CoV-2	NATrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 копий/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0,5 TCID <sub>50</sub> /мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	SARS-CoV-2/Italy-INMI1	4 TCID <sub>50</sub> /мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020	0,2TCID <sub>50</sub> /мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	SARS-CoV-2/England/204820464/2020	0,5 TCID <sub>50</sub> /мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	PHK SARS-CoV-2 USA/WA2/2020(C09) <sup>a</sup>	100 копий/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	SARS-CoV-2RNA/England/205041766/2020(C14) <sup>a</sup>	100 копий/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	PHK SARS-CoV-2 /England/MILK-9E05B3/2020 (C15) <sup>a</sup>	200 копий/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	PHK SARS-CoV-2 /Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17) <sup>a</sup>	100 копий/мл	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Грипп А H1N1 (до 2009)	A/swine/Iowa/15/30	30 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/WS/33	5,0 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/PR/8/34	20 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Mal/302/54	0,156 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Denver/1/57	10 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/New Jersey/8/76	5,0 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/New Caledonia/20/1999	0,10 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/New York/55/2004	30 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ

Вирус	Штамм	Исследованные титры	SARS-CoV-2	Грипп А	Грипп В	РСВ
	A/Solomon Island/3/2006	0,0159 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Taiwan/42/06	0,0159 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Brisbane/59/2007	0,060 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Swine/NY/02/2009	20 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Грипп А Н1N1 (пандемия-2009)	A/Colorado/14/2012	0,13 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Michigan/45/2015	100 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Iowa/53/2015	100 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Michigan/272/2017	1,0 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Idaho/07/2018	0,0159 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Wisconsin/505/2018	0,25 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Hawaii/66/2019	100 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
A/Indiana/02/2020	Н/П <sup>b</sup>	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ	
Грипп А Н3N2 (сезонный)	A/Aichi/2/68	2,0 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Hong Kong/8/68	2,0 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Port Chalmers/1/73	100 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Hawaii/15/2001	100 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Wisconsin/67/05 <sup>c</sup>	0,22 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Brisbane/10/2007	0,025 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Minnesota/11/2010	30 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Indiana/08/2011	0,25 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Texas/50/2012	0,050 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Alaska/232/2015	20 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Singapore/ INFIMH-16-0019/2016	20 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Texas/71/2017	1,0 ФОЕ/мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Kansas/14/2017	1,0 ФОЕ/мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Wisconsin/04/2018	1,0 ФОЕ/мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Arizona/45/2018	2,0 ФОЕ/мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
A/Hong Kong/45/2019	2,0 ФОЕ/мл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ	
Птичий грипп А <sup>d</sup>	A/Mallard/NY/6750/78 (H2N2)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/duck/Hunan/ 795/2002 (H5N1)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Vietnam/1194/ 2004 (H5N1)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Anhui/01/ 2005 (H5N1)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ

Вирус	Штамм	Исследованные титры	SARS-CoV-2	Грипп А	Грипп В	РСВ
	A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/mallard/WI/34/75 (H5N2)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/chicken/CA431/00 (H6N2)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/duck/LTC-10-82743 (H7N2)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/chicken/New Jersey/15086/3 (H7N3)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 нг/мкл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	Н/П <sup>е</sup>	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
	A/chicken/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	<1 пг/мкл	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Вирус гриппа В	B/Lee/40	1,0 БОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Allen/45	0,25 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/GL/1739/54	0,50 CEID <sub>50</sub> /с	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Maryland/1/59	1,0 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Taiwan/2/62	1,0 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Hong Kong/5/72	1,0 CEID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
Вирус гриппа В, линия Victoria	B/Panama/45/90	1,0 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Malaysia/2506/04	0,025 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Florida/02/06	0,025 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Brisbane/60/2008	0,05 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Maryland/15/2016	0,25 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Colorado/6/2017	0,25 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Hawaii/01/2018	8,0 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Missouri/12/2018(NA D197E)	10 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Washington/02/2019	60 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
Вирус гриппа В, линия Yamagata	B/Florida/07/2004	0,50 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Florida/04/06	0,25 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Wisconsin/01/2010	0,50 CEID <sub>50</sub> /с	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Wisconsin/10/2016	20 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Indiana/17/2017	10 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
	B/Oklahoma/10/2018	10 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.	ОТРИЦ
РСВ А	РСВ-А/NY	0,386 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.
	РСВ-А/WI-629.8.2/2007	0,50 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.
	РСВ-А/WI/629-11-1_2008	0,50 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.

Вирус	Штамм	Исследованные титры	SARS-CoV-2	Грипп А	Грипп В	РСВ
	РСВ-А, штамм: 4/2015 изолят #1	0,25 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.
РСВ В	РСВ-В/WV14617/85	0,10 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.
	РСВ-В-CH93(18)-18-01	0,10 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ПОЛОЖ.

- a *in vitro* транскрипты РНК
- b Вирус A/Indiana/02/2020 не имел титра и для тестирования его разводили в соотношении 1:100000 в воспроизведенной фоновой матрице.
- c В одном из трех повторных анализов был получен результат ОШИБКА (ERROR). Цикл был повторен, и все три повторных анализа в нем были действительными.
- d Очищенную вирусную РНК в воспроизведенной фоновой матрице использовали для вирусов птичьего гриппа А в соответствии с правилами по биологической безопасности.
- e Инактивированные вирусы птичьего гриппа А (H7N9) без вирусного титра были разведены в соотношении 1:100000 в воспроизведенной фоновой матрице и протестированы в соответствии с правилами по биологической безопасности.

## 19.4 Аналитическая специфичность (эксклюзивность)

Анализ *in silico* на предмет возможных перекрестных реакций со всеми организмами, перечисленными в таблице Таблица 8, был проведен путем сопоставления праймеров и зондов SARS-CoV-2 в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus индивидуально с последовательностями, загруженными из базы данных GISAID. Праймеры и зонды E не специфичны для SARS-CoV-2 и позволяют обнаруживать коронавирус SARS человека и летучих мышей. Потенциальная непреднамеренная перекрестная реактивность с другими организмами, перечисленными в Таблица 8, на основании анализа *in silico* моделирования не прогнозируется.

**Таблица 8. Микроорганизмы, использованные в анализе *in silico* целевой последовательности SARS-CoV-2**

Микроорганизмы из одного генетического семейства	Микроорганизмы с высоким приоритетом
Коронавирус человека 229E	Аденовирус (например, С1 Ad. 71)
Коронавирус человека OC43	Метапневмовирус человека (hMPV)
Коронавирус человека HKU1	Вирус парагриппа, тип 1–4
Коронавирус человека NL63	Вирус гриппа А
SARS-коронавирус	Вирус гриппа В
MERS-коронавирус	Вирус гриппа С
Коронавирус летучих мышей	Энтеровирус (например, EV68)
	Респираторно-синцитиальный вирус
	Риновирус
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Микроорганизмы из одного генетического семейства	Микроорганизмы с высоким приоритетом
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	<i>Parechovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella</i> (все виды, не относящиеся к <i>L-pneumophila</i> )
	<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> и <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (квадрилатеральная лихорадка)
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Помимо анализа *in silico* на перекрестную реактивность праймеров и зондов SARS-CoV-2, аналитическую специфичность теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus оценивали путем группового тестирования панели из 48 микроорганизмов, представляющих собой 4 коронавируса человека, 1 коронавирус MERS и 43 широко распространенных респираторных патогенов или потенциально встречающихся в носоглотке. Тестирование панели проводилось с разделением на группы, состоящие из различных микроорганизмов; если результат для группы оказывался положительным, каждый компонент группы подлежал отдельному тестированию. Каждую группу тестировали в трех повторных анализах. Образец считался отрицательным, если все три повторных анализа были отрицательными. Штаммы бактерий и дрожжевых грибов анализировались в трех повторных анализах при концентрациях  $\geq 1 \times 10^6$  КОЕ/мл, за исключением *Chlamydia pneumoniae*, который тестировали при концентрации  $1,2 \times 10^6$  КОЕ/мл, и *Lactobacillus reuteri*, который тестировали при концентрации  $5 \times 10^7$  копий/мл геномной ДНК. Вирусы тестировали при концентрациях  $\geq 1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/мл. Аналитическая специфичность составила 100 %. Результаты показаны в Таблица 9.

**Таблица 9. Тестировавшиеся респираторные микроорганизмы и коронавирусы человека и результаты теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus**

Штамм	Концентрация, применявшаяся в анализе	SARS-CoV-2	Грипп А	Грипп В	РСВ
Отрицательный контроль	Н/П	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Положительный контроль	Н/П	ПОЛОЖ.	ПОЛОЖ.	ПОЛОЖ.	ПОЛОЖ.
Коронавирус человека NL63	1,17e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
MERS-коронавирус	1,17e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Коронавирус человека 229E	1,21e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Коронавирус человека OC43	1,02e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Коронавирус человека HKU1	1,23e6 копий/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Аденовирус типа 1	4,07e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ

Штамм	Концентрация, применявшаяся в анализе	SARS-CoV-2	Грипп А	Грипп В	РСВ
Аденовирус типа 7	1,14e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Цитомегаловирус	1,0e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Эховирус	1,14e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Энтеровирус	2,80e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Вирус Эпштейна-Барр	5,60e6 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
HSV (вирус простого герпеса)	1,97e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Метапневмовирус человека	4,07e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Вирус парагриппа человека, тип 1	1,0e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Вирус парагриппа человека, тип 2	1,2e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Вирус парагриппа человека, тип 3	1,2e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Вирус парагриппа человека, тип 4	1,19e6 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Возбудитель кори	1,2e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Вирус эпидемического паротита	1,2e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
Риновирус типа 1А	1,0e5 TCID <sub>50</sub> /мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,30e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Bordetella pertussis</i>	6,40e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,90e8 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Candida albicans</i>	6,30e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Candida parapsilosis</i>	1,45e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Citrobacter freundii</i>	1,73e8 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Corynebacterium sp.</i>	1,27e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,87e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Escherichia coli</i>	1,55e8 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,62e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5,0e7 копий/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Legionella spp.</i>	1,42e8 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,46e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,7e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Neisseria meningitidis</i>	4,2e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Neisseria mucosa</i>	1,0e8 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Propionibacterium acnes</i>	8,25e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,05e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ

Штамм	Концентрация, применявшаяся в анализе	SARS-CoV-2	Грипп А	Грипп В	РСВ
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,66e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,87e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,47e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,75e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,26e7 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,0e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,19e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8,67e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,20e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (авирулентная)	1,20e6 КОЕ/мл	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ	ОТРИЦ

## 19.5 Влияние микроорганизмов на функциональные характеристики (интерференция)

Влияние микроорганизмов на функциональные характеристики (интерференция) теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus в результате присутствия бактерий или вирусов, которые могут встречаться в образцах из верхних дыхательных путей, оценивали путем тестирования панели из 10 условно-патогенных микроорганизмов, представленной 7 штаммами вирусов и 3 штаммами бактерий. Искусственные образцы состояли из вирусов SARS-CoV-2, гриппа А, гриппа В, РСВ А или РСВ В, внесенных в количестве 3 x порога обнаружения (LoD) в воспроизведенную матрицу мазка со слизистой носоглотки/мазка из полости носа, в присутствии аденовируса типа 1С, коронавируса человека ОС43, риновируса типа 1А, метапневмовируса человека, вируса парагриппа человека типа 1, 2 и 3 (каждый внесен в количестве  $1 \times 10^5$  ед/мл), *Haemophilus influenzae* (внесен в количестве  $1 \times 10^6$  КОЕ/мл), *Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus epidermidis* (каждый внесен в количестве  $1 \times 10^7$  КОЕ/мл).

Положительные образцы исследовали в 8 повторных анализах для каждой комбинации целевого вируса (SARS-CoV-2, Flu А, Flu В, RSV А или RSV В) и каждого микроорганизма, способного влиять на функциональные характеристики теста. Все 8 из 8 повторных анализов для каждой целевой последовательности были идентифицированы правильно при помощи теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Не сообщалось об интерференции с условно-патогенными штаммами вирусов или бактерий.

## 19.6 Конкурентная интерференция

Конкурентная интерференция Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, вызванная коинфекциями, оценивалась путем тестирования искусственных образцов отдельных штаммов SARS-CoV-2, гриппа А, гриппа В или РСВ при концентрациях, равных 3-кратному значению порога обнаружения (LoD), в присутствии различных целевых штаммов в более высокой концентрации в воспроизведенной фоновой матрице. Концентрации при 3 X LoD составляла 414 копий/мл для SARS-CoV-2 (инактивированный USA-WA1/2020); 0,021 TCID<sub>50</sub>/мл для вируса гриппа А/Idaho/072018, 38,7 CEID<sub>50</sub>/мл для вируса гриппа В/Washington/2/2019; 0,99 TCID<sub>50</sub>/мл для РСВ А/2/Australia/61) и 1,11 TCID<sub>50</sub>/мл для РСВ В/9320/MA/77. Конкурентные штаммы исследовали при титре  $10^4$  или выше (копий/мл, TCID<sub>50</sub>/мл, CEID<sub>50</sub>/мл или БОЕ/мл). Соответствующую концентрацию РНК (копий/мл) для штаммов гриппа и РСВ определяли с помощью цифровой капельной ПЦР (ddPCR). Каждый целевой штамм и каждая конкурентная комбинация штаммов исследовали в 3 повторных анализах. Вирус в высокой концентрации не оказывал конкурентного ингибирующего эффекта, если в 3 повторных анализах из 3-х был получен положительный результат в отношении целевого штамма. Если результаты сообщались менее чем для 3 положительных повторных анализов из 3, концентрацию конкурирующего вируса снижали с шагом в 10 раз до тех пор, пока интерференция не обнаруживалась. Ниже приведена сводка результатов:

Таблица 10. Сводные данные исследования по изучению конкурентной интерференции с вирусом гриппа А в высокой концентрации

Исследованные вирусы при 3 X LoD	Вирус, оказывающий влияние	Правильные результаты (n/3)			
		при 1,7e8 копий РНК/мл	при 1,7e7 копий РНК/мл	при 1,7e6 копий РНК/мл	при 1,7e5 копий РНК/мл
Грипп В	Грипп А	0/3	0/3	2/3	3/3
PCB А		0/3	0/3	3/3	Не тестировалось
PCB В		3/3	Не тестировалось	Не тестировалось	Не тестировалось
SARS-CoV-2		3/3	Не тестировалось	Не тестировалось	Не тестировалось

Таблица 11. Сводные данные исследования по изучению конкурентной интерференции с вирусом гриппа В в высокой концентрации

Исследованные вирусы при 3 X LoD	Вирус, оказывающий влияние	Правильные результаты (n/3) при 1,4e5 копий РНК/мл
Грипп А	Грипп В	3/3
PCB А		3/3
PCB В		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Таблица 12. Сводные данные исследования по изучению конкурентной интерференции с PCB А в высокой концентрации

Исследованные вирусы при 3 X LoD	Вирус, оказывающий влияние	Правильные результаты (n/3) при 4,6e6 копий РНК/мл
Грипп А	PCB А	3/3
Грипп В		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Таблица 13. Сводные данные исследования по изучению конкурентной интерференции с PCB В в высокой концентрации

Исследованные вирусы при 3 X LoD	Вирус, оказывающий влияние	Правильные результаты (n/3) при 1,9e5 копий РНК/мл
Грипп А	PCB В	3/3
Грипп В		3/3
SARS-CoV-2		3/3

**Таблица 14. Сводные данные исследования по изучению конкурентной интерференции с SARS-CoV-2 в высокой концентрации**

Исследованные вирусы при 3 X LoD	Вирус, оказывающий влияние	Правильные результаты (n/3)	
		при 1e6 копий РНК/мл	при 1e5 копий РНК/мл
Грипп А	SARS-CoV-2	3/3	Не тестировалось
Грипп В		1/3	3/3
PCB А		3/3	Не тестировалось
PCB В		3/3	Не тестировалось

Исследование показало, что в присутствии вируса гриппа A/Idaho/07/2018 при концентрации выше 1,7e5 копий РНК/мл происходит ингибирование детекции вируса гриппа В при концентрации 3 X LoD, и в присутствии вируса гриппа A/Idaho/07/2018 при концентрации выше 1,7e6 копий РНК/мл происходит ингибирование детекции PCB А при концентрации 3 X LoD (Таблица 10). Кроме того, в присутствии SARS-CoV-2 при концентрации выше 1e5 копий РНК/мл происходит ингибирование детекции вируса гриппа В при концентрации 3 X LoD (Таблица 14). В исследовании не наблюдалось других вариантов конкурентной интерференции при исследованных концентрациях возможных возбудителей коинфекций.

### 19.7 Вещества, вероятно препятствующие проведению анализа

Вещества, которые могут присутствовать в носоглотке (или попасть во время сбора и обработки образцов) и возможно мешать точной детекции SARS-CoV-2, гриппа А, гриппа В и RSV, оценивали путем выборочного прямого тестирования с помощью Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Потенциально препятствующие проведению анализа вещества, присутствующие в носоглотке, включают, помимо прочего, следующее: кровь, носовой секрет или слизь и лекарственные средства для носа и горла, используемые для уменьшения заложенности, сухости в носу, раздражения или астматических и аллергических симптомов, а также антибиотики и противовирусные препараты. Положительные и отрицательные образцы были приготовлены в воспроизведенной матрице мазка со слизистой носоглотки/мазка из носа. Для каждого вещества тестировали отрицательные образцы (N = 8) в присутствии каждого вещества с целью определения влияния на функциональные характеристики контроля обработки образца (Sample Processing Control, SPC). Положительные образцы (N = 8) были протестированы для каждого вещества с добавлением вирусов в концентрации 3 X LoD, определенного для каждого штамма. При помощи теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus тестировали положительные образцы, содержавшие один штамм SARS-CoV-2, два штамма вируса гриппа А H1N1, один штамм вируса гриппа А H3N2, один штамм вируса гриппа В или два штамма PCB (PCB А или PCB В). Контроли представляли собой образцы с внесением вирусов в концентрации 3 X LoD в воспроизведенную матрицу мазка из носоглотки/мазка из носа, не содержащей веществ, потенциально препятствующих проведению анализа. Исследованные вещества, с указанием активных ингредиентов, перечислены в Таблица 15.

**Таблица 15. Вещества, вероятно препятствующие проведению анализа**

Вещество	Вещество/класс	Вещество/активный ингредиент
Альбутерола сульфат	Бета-адренергический бронхолитик	Альбутерола сульфат (5 мг/мл)
Африн	Назальный спрей	Оксиметазолин 0,05 %
Универсальная транспортная среда BD	Транспортная среда	Универсальная транспортная среда BD
Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)	Транспортная среда	Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)
Кровь	Кровь	Кровь (человеческая)
Флутиказона пропионат назальный спрей	Назальный кортикостероид	Флутиказона пропионат

Вещество	Вещество/класс	Вещество/активный ингредиент
Ментол	Леденцы для горла, пероральный анестетик и анальгетик	Бензокаин, ментол
Муцин	Муцин	Очищенный белок муцина (коровья или свиная подчелюстная железа)
Мупироцин	Антибиотиковая интраназальная мазь	Мупироцин (20 мг/г и 2 %)
PHNY	Капли в нос	Фенилэфрин, 1 %
Солевой раствор	Солевой раствор, назальный спрей	Натрия хлорид (0,65 %)
Remel M4RT	Транспортная среда	Remel M4RT
Remel M5	Транспортная среда	Remel M5
Тамифлю	Противовирусные препараты	Занамивир
Тобрамицин	Антибактериальные средства, системные	Тобрамицин
Zicam	Назальный гель	Luffa operculata, Galphimia glauca, гистамина гидрохлорид, сера (0,05 %)
Цинк	Пищевая добавка с цинком	Глюконат цинка

Результаты исследования (Таблица 16) показывают, что в большинстве случаев 8 из 8 повторных анализов давали положительные результаты для каждой комбинации вируса и вещества, и интерференции не наблюдалось. При первоначальном тестировании препарата Zicam при концентрации 15 % (масса/объем), наблюдалась интерференция в отношении детекции вируса гриппа В и РСВ А. Однако при использовании концентрации 7,5 % (масса/объем), интерференции не наблюдалось.

**Таблица 16. Средние значения Ct для Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus целевых последовательностей, тестируемых в присутствии веществ, потенциально препятствующих проведению анализа**

Вещество	Концентрация, применявшаяся в анализе	Количество положительных результатов/ количество протестированных					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Грипп А/ Idaho/07/ 2018	H3N2 грипп А/ Hong Kong/ 45/2019	Грипп В/ Washington /02/2019	PCB A/2/ Australia/61	PCB B/9320/ MA/77
Контроль, воспроизведенная матрица мазка из носоглотки/носа (без веществ)	100 % (по объему)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Африн	15 % (по объему)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Альбутерола сульфат	0,83 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Универсальная транспортная среда BD	Неприменимо	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

Вещество	Концентрация, применявшаяся в анализе	Количество положительных результатов/ количество протестированных					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Грипп A/ Idaho/07/2018	H3N2 грипп A/ Hong Kong/ 45/2019	Грипп B/ Washington /02/2019	PCB A/2/ Australia/61	PCB B/9320/ MA/77
Кровь	2 % (по объему)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Соран Swab M	Неприменимо	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Флутиказона пропионат назальный спрей	5 мкг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Ментол	1,7 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Муцин	0,1 % (масса/объем)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Мупироцин	10 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15 % (по объему)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	Неприменимо	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	Неприменимо	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Солевой раствор	15 % (по объему)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Тамифлю	7,5 мг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Тобрамицин	4 мкг/мл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15 % (масса/объем)	8/8	8/8	8/8	5/8 <sup>a</sup>	7/8 <sup>b</sup>	8/8
Цинк	0,1 мкг/дл	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

<sup>a</sup> При использовании препарата Zicam 15 % (масса/объем) наблюдалась статистически значимая разница между средними Ct контроля и тестируемого образца. Исследование было повторено с препаратом Zicam 7,5 % (масса/объем), и не наблюдалось клинически значимой разницы между средними значениями Ct вируса гриппа В контроля и тестируемого образца.

<sup>b</sup> При использовании препарата Zicam 15 % (масса/объем) наблюдалась статистически значимая разница между средними Ct контроля и тестируемого образца. Исследование было повторено с препаратом Zicam 7,5 % (масса/объем), и не наблюдалось клинически значимой разницы между средними значениями Ct РСВ А контроля и тестируемого образца.

## 19.8 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Было проведено исследование с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus позволяет предотвратить контаминацию образцами и ампликонами при тестировании отрицательного образца сразу после высокоположительного образца в одном и том же модуле GeneXpert. В качестве отрицательного образца в этом исследовании использовали воспроизведенную матрицу содержимого носовой полости и носоглотки, а положительный образец был получен путем внесения вирусов гриппа В и SARS-CoV-2 в высоких концентрациях (вирус гриппа В/Wisconsin/10/2016 при  $1,0 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/мл и инактивированный SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 при  $1 \times 10^4$  копий/мл) в отрицательную воспроизведенную матрицу содержимого носовой полости и носоглотки. Отрицательный образец тестировали в модуле GeneXpert в начале исследования. После первоначального тестирования отрицательного образца высокоположительный образец обрабатывали в том же модуле GeneXpert, после чего сразу же тестировали другой отрицательный образец. Последовательность повторяли 20 раз на одном модуле, в результате в модуле тестировали 20 положительных и 21 отрицательный образец. Процедуру повторили на втором модуле GeneXpert, и всего протестировали 40 положительных и 42 отрицательных образца. Для всех 40 положительных образцов были получены правильные результаты **SARS-CoV-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 POSITIVE); Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (Flu B POSITIVE); RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)**. Для всех 42 отрицательных образца были получены правильные результаты: **SARS-CoV-2 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Flu A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu A NEGATIVE); Flu B ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (Flu B NEGATIVE); RSV ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (RSV NEGATIVE)** в тесте Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. В исследовании не наблюдалось контаминация продуктами предыдущей реакции — образцом и ампликонами.

## 19.9 Воспроизводимость

Воспроизводимость теста Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus была установлена в трех исследовательских центрах с использованием 9-компонентной панели, включая один отрицательный образец, четыре слабоположительных (~ 1,5x LoD) и четыре умеренно положительных (~ 3x LoD) образца. Отрицательный образец был приготовлен из воспроизведенной матрицы без целевого микроорганизма или целевой РНК. Положительные образцы были искусственными образцами в воспроизведенной матрице с использованием инактивированных штаммов NATrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix), культивированных вирусов гриппа A/Idaho/07/2018, гриппа В/Wisconsin/10/2016 и РСВ В/Wash/18537/62.

Тестирование проводилось в течение 6 (шести) дней с использованием 3 (трех) партий картриджей Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus в 3 (трех) исследовательских центрах; в каждом исследовательском центре работали 2 (два) оператора, что дало в общей сложности 144 наблюдения на каждый компонент панели (3 исследовательских центра x 2 оператора x 3 партии x 2 дня/партия x 2 цикла x 2 повтора = 144 наблюдения на 1 компонент панели). Результаты этого исследования обобщены в Таблица 17.

Таблица 17. Обзор результатов по воспроизводимости — процент совпадения

Образец	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общий % совпадений [95 % ДИ]
	Оператор 1	Оператор 2	Центр	Оператор 1	Оператор 2	Центр	Оператор 1	Оператор 2	Центр	
Отрицательный	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	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]
SARS-CoV-2 низкополож	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	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]
SARS-CoV-2 умерен. полож	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	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]
Грипп А низкополож	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	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]
Грипп А умерен. полож	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	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]
Грипп В низкополож	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	95,8 % 23/24	95,8 % 23/24	95,8 % 46/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	98,6 % (142/144) [95,1–99,6]
Грипп В умерен. полож	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 23/23	95,8 % 23/24	97,9 % 46/47	99,3 % (142/143) [96,1–99,9]
РСВ низкополож	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	95,8 % 23/24	100 % 24/24	97,9 % 47/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	99,3 % (143/144) [96,2–99,9]
РСВ умерен. полож	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	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]

## 20 Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. По состоянию на 9 февраля 2020 г.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). По состоянию на 3 марта 2020 г.
3. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
4. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. По состоянию на 19 мая 2016 г.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. По состоянию на 14 марта 2013 г.
7. Acero-Bedoya, S., Wozniak, P. S., Sánchez, P. J., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *American journal of perinatology*, 36(S 02), S63-S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. *Jama*, 324(13), 1342-1343.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (см. последнюю редакцию). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Документ M29 (см. последнюю редакцию).
11. РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 1272/2008 ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И СОВЕТА от 16 декабря 2008 г. о классификации, маркировке и упаковке веществ и смесей, изменяющий и отменяющий Список мер предосторожности, Директивы 67/548/ЕЭС и 1999/45/ЕС (дополняющий Регламент (ЕС) № 1907/2006).
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 марта, 2012 г.) (29 C.F.R., пункт 1910, подпункт Z).

## 21 Расположение головных офисов корпорации Cephoid

### Corporate Headquarters

Cephoid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telephone: + 1 408 541 4191  
Fax: + 1 408 541 4192  
www.cephoid.com

### European Headquarters

Cephoid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telephone: + 33 563 825 300  
Fax: + 33 563 825 301  
www.cephoidinternational.com

## 22 Техническая поддержка

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

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

### Техническая поддержка – США

Телефон: + 1 888 838 3222 Электронный адрес: [techsupport@cephoid.com](mailto:techsupport@cephoid.com)

### Техническая поддержка – Франция

Телефон: + 33 563 825 319 Электронный адрес: [support@cephoideurope.com](mailto:support@cephoideurope.com)

Контактная информация всех офисов службы технической поддержки компании Cephoid доступна на нашем веб-сайте: [www.cephoid.com/en/support/contact-us](http://www.cephoid.com/en/support/contact-us).

## 23 Условные обозначения

Символ	Значение
	Номер по каталогу
	Марка CE – Европейское соответствие
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Не использовать повторно
	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно
	Производитель
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <i>n</i> тестов
	Контроль
	Срок годности
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Только по предписанию врача
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Телефон: + 1 408 541 4191

Факс: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Телефон: + 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



## 24 История изменений

**Описание изменений:** 302-7085-RU, от ред. D к ред. E

**Цель:** Обновление инструкции по применению в соответствии с изменениями в алгоритме ADF

Раздел	Описание изменения
16	Интерпретация результатов: Таблицы 1 и 2 обновлены в соответствии с интерпретацией результатов вследствие изменений в алгоритме ADF.
19.1	Указана первоначальная доля сомнительных результатов и добавлена окончательная доля сомнительных результатов.
19.7	«Субстанции, потенциально препятствующие проведению анализа» обновлены в соответствии с исправлением: Африн вместо Anefrin.
24	Обновлен раздел «История редакций документа».