

Xpert[®] Carba-R

REF GXCARBAR-CE-10

Инструкция по применению

“Набор реагентов для быстрой идентификации генов лекарственной устойчивости к карбапенемам (blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaOXA-48, и blaIMP-1) Xpert Carba-R”

This document is a translation of the English document 301-2437, Rev. H.

Данная инструкция по применению представляет собой перевод с английского языка инструкции по применению 301-2437, ред. H.



Медицинское изделие для
диагностики *in vitro*



301-2437-RU-RU, Ред. М 2024-04 г.

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

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

Copyright © 2014-2024 Cepheid. All rights reserved.

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании «Сефид».

Windows® – это зарегистрированный товарный знак корпорации Microsoft.

ПОСЛЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗДЕЛИЯ ПОКУПАТЕЛЮ ПРЕДОСТАВЛЯЕТСЯ НЕПЕРЕДАВАЕМОЕ ПРАВО ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИХ ДРУГИХ ПРАВ ПОКУПАТЕЛЮ НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЕТСЯ, БУДЬ ТО ЯВНО, КОСВЕННО ЛИБО В СИЛУ КОНКЛЮДЕНТНЫХ ДЕЙСТВИЙ ПАТЕНТООБЛАДАТЕЛЯ. КРОМЕ ТОГО, УКАЗАННОЕ ИЗДЕЛИЕ ПРОДАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА ЕГО ПЕРЕПРОДАЖИ.

Авторское право © «Сефид», 2014-2024 г. Все права защищены.



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



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

Xpert® Carba-R

Для диагностического применения *in vitro*.

1 Фирменное название

Xpert® Carba-R

2 Наименование медицинского изделия

Набор реагентов для быстрой идентификации генов лекарственной устойчивости к карбапенемам (blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaOXA-48, и blaIMP-1) Xpert Carba-R (далее по тексту тест Xpert Carba-R).

3 Назначение

Набор реагентов для быстрой идентификации генов лекарственной устойчивости к карбапенемам (blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaOXA-48, и blaIMP-1) Xpert Carba-R, выполняемый на системе GeneXpert, представляет собой качественный тест для диагностики *in vitro*, предназначенный для быстрого детектирования и дифференциации генетических последовательностей blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaOXA-48, и blaIMP-1, связанных с отсутствием чувствительности к карбапенемам у грамотрицательных бактерий в образцах, полученных из ректального соскоба пациентов с риском кишечной колонизации нечувствительными к карбапенемам бактериями методом ПЦР.

В данном тесте используется автоматизированная технология полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Тест Xpert Carba-R предназначен для обнаружения бактерий, нечувствительных к карбапенемам, колонизирующих пациентов, находящихся в медицинских учреждениях.

Тест Xpert Carba-R не предназначен для использования с целью выбора лечения или контроля над ходом лечения инфекций, вызванных бактериями, нечувствительными к карбапенемам. Необходимо одновременно выполнить посев материала с целью выделения микроорганизмов для эпидемиологического типирования, определения чувствительности к антимикробным препаратам и дальнейшей подтверждающей идентификации бактерий, нечувствительных к карбапенемам.

4 Краткие сведения и разъяснения

Повсеместное распространение видов бактерий семейств Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter*, продуцирующих карбапенемазы (т.е. микроорганизмов, нечувствительных к карбапенемам [carbapenem non-susceptible organisms, CNSO]), является серьезнейшей проблемой для медицины и здравоохранения.^{1,2} Эти бактерии часто резистентны ко всем бета-лактамам и часто одновременно резистентны ко многим другим классам антимикробных средств, что существенно ограничивает возможности лечения.³ Прослеживание распространения CNSO затруднено вследствие возникшего разнообразия ферментов, гидролизующих карбапенемы, и способности генов резистентности к распространению среди различных видов бактерий. Некоторые из этих генов резистентности, например, детерминанты, отвечающие за образование карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae* (KPC), характерны для успешных клональных линий бактерий (например, *K. pneumoniae* ST258)⁴, которые обладают селекционным преимуществом в больничных условиях, где имеет место широкое использование противомикробных препаратов. Возможности таких микроорганизмов к распространению зачастую высоки, а дальнейшее распространение генов резистентности происходит посредством трансмиссивных плазмид и интегронов. Штамм ST258 *K. pneumoniae* многократно вызывал эпидемические вспышки по всему миру, особенно в США¹ и Израиле.⁵ Сходным образом, микроорганизмы, содержащие ген, кодирующий металло-беталактамазу из Нью-Дели (NDM), в большинстве случаев были занесены в Европу лицами, посещавшими Индию или Пакистан.⁶ Третий механизм резистентности к карбапенемам, связанный с интегрон-опосредованной металло-беталактамазой из Вероны (VIM), уже несколько лет является проблемой в странах Европы. Что касается других металло-беталактамаз: ферменты класса иминопеназа (IMP) уже давно известны в Японии и других странах азиатского региона, а теперь распространяются по всему миру,³ тогда как оксациллиназы класса D (OXA-48), наличие которых часто является причиной резистентности низкого уровня к карбапенемам, но не к бета-лактамам антимикробным препаратам широкого спектра действия, в настоящее время с высокой скоростью распространяются в Европе.^{7,8} В настоящее время стандартным методом выявления пациентов с колонизацией микроорганизмами, нечувствительными к карбапенемам, является посев материала, взятого при ректальном или перианальном соскобе, на чашки Петри с неселективным агаром (например, агаром МакКонки) и последующее определение чувствительности к антибактериальным препаратам колоний, ферментирующих лактозу,

либо посев на селективный агар для скрининга.⁹ Первый способ является трудоемким; для получения окончательного результата может потребоваться несколько дней. Для второго способа характерна высокая вариабельность чувствительности и специфичности в зависимости от используемой селективной среды. Быстрый и точный метод скрининга пациентов на колонизацию CNSO расширит возможности программ инфекционного контроля прерывать распространение CNSO в больницах и других медицинских учреждениях. В США скрининг пациентов на колонизацию CNSO рекомендуется агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний» США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) во всех случаях выявления в больничном учреждении штамма Enterobacteriaceae, резистентного к карбапенемам.¹⁰ Во многих странах Европы, в том числе Соединенном Королевстве, Франции и Нидерландах, также приняты государственные нормативные документы, согласно которым при госпитализации рекомендуется выполнять скрининг пациентов на CNSO, особенно если они ранее находились на стационарном лечении в другой стране.⁹

5 Принципы выполнения анализа

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

Тест Хpert Carba-R содержит реактивы для обнаружения нуклеотидных последовательностей генов *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48}, и *bla*_{IMP-1}, а также контроль обработки образца (sample processing control, SPC), предназначенный для контроля правильности обработки целевых бактерий и выявления ингибиторов в среде, где происходит ПЦР. SPC также позволяет удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ПЦР (температуры и времени) и в действенности реактивов для ПЦР. Дополнительный внутренний контроль — контроль качества зондов (Probe Check Control, PCC) — предназначен для проверки правильности регидратации реактивов, заполнения пробирки для проведения ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя.

Праймеры и зонды теста Хpert Carba-R позволяют обнаружить патентованные нуклеотидные последовательности генов *bla*_{KPC} (KPC), *bla*_{NDM} (NDM), *bla*_{VIM} (VIM), *bla*_{OXA-48} (OXA-48) и *bla*_{IMP-1} (IMP-1), связанные с наличием нечувствительности к карбапенемам у грамотрицательных бактерий.

6 Реактивы и приборы

6.1 Материалы, входящие в комплект поставки



Набор реагентов Хpert Carba-R содержит реактивы в количестве, достаточном для анализа 10 проб. В наборы входят указанные ниже компоненты:

1. Картриджи Хpert Carba-R со встроенными реакционными пробирками

- Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные)

10 в каждом наборе

- Реактив 1
- Реактив 2 (хлорид гуанидина)

1 каждого из типов в одном картридже

3,0 мл в одном картридже

2,5 мл в одном картридже

2. Флаконы реактива для проб Хpert Carba-R

- Реактив для проб

10 в каждом наборе

5,0 мл в одном флаконе

3. Одноразовые пипетки для переноса (1,7 мл)

10 в каждом наборе

4. Компакт-диск

- Инструкция по применению
- Файлы с описанием теста (ADF)
- Инструкция по импортированию файла ADF в программное обеспечение GeneXpert

1 в каждом наборе

5. Инструкция по применению

1 в каждом наб

Примечание

Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com, на вкладке **SUPPORT** (Поддержка).

Примечание

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

6.2 Хранение и обращение

- Храните картриджи и реактивы теста Xpert Carba-R при температуре от 2 °C до 28 °C.

- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.



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

Срок годности

Срок годности 18 месяцев.

Хранение (стабильность) после открытия

Не применимо. Используйте картридж в течение 30 минут после открывания крышки.

Хранение (стабильность) (имитация условий транспортировки)

- Следует перевозить в оригинальной упаковке производителя, защищающей продукцию от внешних воздействий, на всех видах транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида при температуре от 2 °C до 28 ° в течение всего срока годности.

6.3 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Прибор GeneXpert DX или системы GeneXpert Infinity (номер по каталогу зависит от конфигурации): Прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора. Для системы GeneXpert Dx: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.3 или выше
- Устройство для сбора образца: каталожный номер Cepheid 900-0370 (представляет собой Сваб-систему Стюарт, производства Soran Italia S.p.A., РУ № ФСЗ 2010/07660 от 05.10.2011).
- Устройство для сбора образца: каталожный номер Cepheid 900-0370
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Вихревая мешалка

7 Предупреждения и меры предосторожности

- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний» США (Centers for Disease Control and Prevention)¹¹ и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) [панель — Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам (National Committee for Clinical Laboratory Standards)].¹²
- Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.

- По вопросам надлежащего удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реактивов обратитесь к сотруднику по защите окружающей среды и удалению отходов вашего учреждения. Ознакомьтесь с местными и региональными нормативами, поскольку они могут отличаться от федеральных нормативов утилизации. Некоторые материалы могут подпадать под определение «опасные отходы», на которые распространяются особые требования по удалению в отходы. Учреждениям следует соблюдать действующие в их стране требования по удалению опасных отходов.
- С целью избежать контаминации образцов и реактивов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило замены перчаток перед началом работы с образцом следующего пациента.
- Не заменяйте реактив для проб теста Хpert Carba-R другими реактивами.
- Не следует открывать крышку картриджа Хpert Carba-R, пока оператор не будет готов к внесению пробы, элюированной с зонда-тампона.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.
- Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недействительных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрих-кодом.
- ② • Каждый одноразовый картридж Хpert Carba-R применяется для проведения одного анализа. Не использовать повторно уже применявшиеся картриджи.
- Не использовать картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Пользуйтесь чистыми лабораторными халатами и перчатками. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждой следующей пробы.
- В случае загрязнения рабочей зоны или оборудования пробами или контролями тщательно протрите контаминированный участок разбавленным в соотношении 1:10 хлорсодержащим хозяйственным отбеливателем, а затем 70% этиловым или 70% изопропиловым спиртом. Прежде чем продолжать, протрите рабочие поверхности насухо.
- ⚠ • Реактив 2 содержит хлорид гуанидина (Н302, опасен при приеме внутрь; Н315, вызывает раздражение кожи; и Н319, вызывает тяжелое раздражение глаз).

8 Сбор, транспортировка и хранение образца

1. Выполните двойной ректальный соскоб: аккуратно введите кончики обоих зондов-тампонов примерно на 1 см от уровня анального сфинктера и осторожно поверните их вокруг своей оси.
2. Поместите оба зонда-тампона обратно в исходную транспортную пробирку.
3. Зонды-тампоны можно хранить в транспортной пробирке до шести часов при температуре 15 °С – 28 °С, а затем в течение семи дней при температуре 2 °С – 28 °С.
4. Материал, полученный при ректальном соскобе и помещенный в реактив для проб в день сбора, можно хранить при температуре 2 °С – 28 °С до четырех дней.

9 Процедура

9.1 Подготовка картриджа

Важно Картридж следует загружать в прибор GeneХpert не позднее чем через 30 минут после внесения пробы в картридж.

Порядок внесения пробы на зонде-тампоне в картридж:

1. Извлеките картридж и флакон реактива для проб из набора.
2. Вскройте один флакон входящего в набор реактива для проб и поместите в него один зонд-тампон.
3. Неиспользованный зонд-тампон поместите обратно в транспортную пробирку и храните при температуре 2 °С – 28 °С. См. раздел 8.

Примечание

Оберните стерильной марлевой салфеткой стержень зонда-тампона и горлышко пробирки, чтобы свести к минимуму риск контаминации.



4. Удерживая зонд-тампон за стержень возле края горлышка флакона, приподнимите зонд-тампон на несколько миллиметров от дна флакона и, перегнув стержень через край флакона, разломите стержень на уровне риски. Оставшаяся часть зонда-тампона должна быть достаточно короткой, чтобы уместиться во флаконе и позволить плотно закрыть флакон колпачком.
5. Закройте флакон реактива для проб колпачком и перемешайте содержимое флакона на вихревой мешалке в течение 10 секунд на высокой скорости.
6. Откройте крышку картриджа. Пипеткой для переноса наберите реактив для проб до отметки на пипетке (что составляет около 1,7 мл; см. рисунок 1) и затем перенесите материал в камеру для пробы картриджа Xpert Carba-R. См. рисунок 2. Остаток пробы во флаконе с реактивом для проб можно хранить при температуре 2 °С – 28 °С в течение четырех дней после дня сбора пробы на случай необходимости повторного анализа.

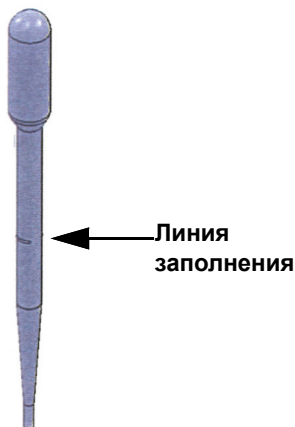


Рисунок 1. Пипетка для переноса пробы в картридж

7. Закройте крышку картриджа и не позднее чем через 30 минут поместите его в прибор GeneXpert.

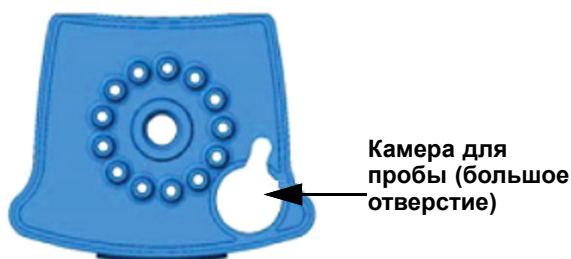


Рисунок 2. Картридж Xpert Carba-R (вид сверху)

9.2 Запуск теста

Важно

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

Примечание

Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменит установленный по умолчанию порядок работы системы.

1. Включите анализатор GeneXpert:
 - При использовании GeneXpert Dx вначале следует включить прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения GeneXpert Dx, находящегося на рабочем столе Windows®.

или

- При использовании GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение Xpertise запустится автоматически либо после двойного щелчка на ярлыке программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows.
2. Войдите в программное обеспечение GeneXpert System под своим именем пользователя и паролем.
 3. В окне GeneXpert System выберите пункт **Создать анализ** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Orders (Команды)**, а затем **Order Test** (Заказать тест) (для Infinity).
 4. Отсканируйте идентификационный номер пациента (не обязательно). Удостоверьтесь в правильности введенного вручную идентификационного номера пациента. Идентификационный номер пациента связывается с результатом теста и указывается в окне «Просмотреть результаты».
 5. Отсканируйте или введите вручную идентификационный номер образца. Удостоверьтесь в правильности введенного вручную идентификационного номера образца. Идентификационный номер образца связывается с результатами анализа и указывается в окне «Просмотреть результаты».
 6. Отсканируйте штрих-код на картридже Xpert Carba-R. На основе информации, считанной со штрих-кода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест», «ID партии реактива», «С/Н картриджа» и «Срок годности».

Примечание

Если штрих-код картриджа Xpert Carba-R не сканируется, начните новый анализ, следуя процедуре повторного анализа, описанной в раздел 13.

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

или

Для прибора GeneXpert Dx:

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

9.3 Просмотр и печать результатов

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

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

10 Контроль качества**CONTROL****Встроенные контроли качества**

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

- **Контроль обработки образца (SPC)**—позволяет удостовериться в правильности обработки образца в процессе анализа. SPC содержит споры *Bacillus globigii* в виде высушенных гранул; они имеются в каждом картридже для подтверждения правильности обработки пробы. SPC позволяет верифицировать лизис бактерий (если они присутствуют в образце) и убедиться в правильности обработки пробы. Кроме того, этот контроль позволяет выявить связанное с пробой ингибирование реакции ПЦР в реальном времени, удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ПЦР (температура и время) и в действенности реактивов для ПЦР. Результат для контроля SPC должен быть положительным при отрицательном результате анализа образца и может быть как положительным, так и отрицательным при положительном результате анализа образца. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.

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

Внешние контроли

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

11 Интерпретация результатов

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

Примечание

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

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

Результат	Интерпретация
IMP1 ОБНАРУЖЕН; VIM НЕ ОБНАРУЖЕН; NDM НЕ ОБНАРУЖЕН; KPC НЕ ОБНАРУЖЕН; OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН См. рисунок 3.	Обнаружена целевая последовательность ДНК IMP-1, целевые последовательности ДНК VIM, NDM, KPC и OXA-48 не обнаружены. <ul style="list-style-type: none"> • В результате ПЦР-амплификации целевой ДНК IMP-1 получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения; целевые последовательности ДНК VIM, NDM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. • SPC: Не применяется. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК IMP-1 с данным контролем. • РСС: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
IMP1 НЕ ОБНАРУЖЕН; VIM ОБНАРУЖЕН; NDM НЕ ОБНАРУЖЕН; KPC НЕ ОБНАРУЖЕН; OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН См. рисунок 4.	Обнаружена целевая последовательность ДНК VIM, целевые последовательности ДНК IMP-1, NDM, KPC и OXA-48 не обнаружены. <ul style="list-style-type: none"> • В результате ПЦР-амплификации целевой ДНК VIM получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения; целевые последовательности ДНК IMP-1, NDM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. • SPC: Не применяется. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК VIM с данным контролем. • РСС: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
IMP1 НЕ ОБНАРУЖЕН; VIM ОБНАРУЖЕН; NDM ОБНАРУЖЕН; KPC НЕ ОБНАРУЖЕН; OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН См. рисунок 5.	Обнаружены целевые последовательности ДНК VIM и NDM, целевые последовательности ДНК IMP-1, KPC и OXA-48 не обнаружены. <ul style="list-style-type: none"> • В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК VIM и NDM получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевые последовательности ДНК IMP-1, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. • SPC: Не применяется. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК VIM и NDM с данным контролем. • РСС: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.

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

Результат	Интерпретация
<p>IMP1 ОБНАРУЖЕН; VIM НЕ ОБНАРУЖЕН; NDM ОБНАРУЖЕН; KPC НЕ ОБНАРУЖЕН; OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН</p> <p>См. рисунок 6.</p>	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP-1 и NDM, целевые последовательности ДНК VIM, KPC и OXA-48 не обнаружены.</p> <ul style="list-style-type: none"> В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP-1 и NDM получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевые последовательности ДНК VIM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. SPC: Не применяется. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP-1 и NDM с данным контролем. PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
<p>IMP1 ОБНАРУЖЕН; VIM ОБНАРУЖЕН; NDM НЕ ОБНАРУЖЕН; KPC НЕ ОБНАРУЖЕН; OXA48 ОБНАРУЖЕН</p> <p>См. рисунок 7.</p>	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP-1, VIM и OXA-48, целевые последовательности ДНК NDM и KPC не обнаружены.</p> <ul style="list-style-type: none"> В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP-1, VIM и OXA-48 получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевые последовательности ДНК NDM и KPC отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. SPC: Не применяется. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP-1, VIM и OXA-48 с данным контролем. PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
<p>IMP1 ОБНАРУЖЕН; VIM ОБНАРУЖЕН; NDM ОБНАРУЖЕН; KPC НЕ ОБНАРУЖЕН; OXA48 ОБНАРУЖЕН</p> <p>См. рисунок 8.</p>	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP-1, VIM, NDM и OXA-48, целевая последовательность ДНК KPC не обнаружена.</p> <ul style="list-style-type: none"> В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP-1, VIM, NDM и OXA-48 получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений; целевая последовательность ДНК KPC отсутствует или ее количество ниже предела обнаружения данного теста. SPC: Не применяется. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP-1, VIM, NDM и OXA-48 с данным контролем. PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
<p>IMP1 ОБНАРУЖЕН; VIM ОБНАРУЖЕН; NDM ОБНАРУЖЕН; KPC ОБНАРУЖЕН; OXA48 ОБНАРУЖЕН</p> <p>См. рисунок 9.</p>	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК IMP-1, VIM, NDM, KPC и OXA-48.</p> <ul style="list-style-type: none"> В результате ПЦР-амплификации целевых ДНК IMP-1, VIM, NDM, KPC и OXA-48 получены значения Ct в действительном диапазоне и конечные точки флуоресценции выше пороговых значений. SPC: Не применяется. SPC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевых ДНК IMP-1, VIM, NDM, KPC и OXA-48 с данным контролем. PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
<p>IMP1 НЕ ОБНАРУЖЕН; VIM НЕ ОБНАРУЖЕН; NDM НЕ ОБНАРУЖЕН; KPC НЕ ОБНАРУЖЕН; OXA48 НЕ ОБНАРУЖЕН</p> <p>См. рисунок 10.</p>	<p>Целевые последовательности ДНК IMP-1, VIM, NDM, KPC и OXA-48 не обнаружены.</p> <ul style="list-style-type: none"> Целевые последовательности ДНК IMP-1, VIM, NDM, KPC и OXA-48 отсутствуют или их количество ниже предела обнаружения данного теста. SPC: ПРОЙДЕН; значение Ct, полученное в результате амплификации ДНК-последовательности SPC, находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.
<p>НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ</p> <p>См. рисунок 11.</p>	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевых последовательностей ДНК IMP-1, VIM, NDM, KPC и OXA-48. См. указания раздела 13, «Повторный анализ», для выполнения повторного анализа.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: НЕ ПРОЙДЕН; отсутствует ПЦР-амплификация ДНК-последовательности SPC или Ct SPC не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. PCC: ПРОЙДЕН; все проверки качества зондов пройдены.

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

Результат	Интерпретация
ОШИБКА	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевых последовательностей ДНК IMP-1, VIM, NDM, KPC и OXA-48. См. указания раздела 13, «Повторный анализ», для выполнения повторного анализа.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА • PCC: НЕ ПРОЙДЕН*; одна (или более) проверка в рамках контроля качества зондов не пройдена (-ы). Возможно, что проверка PCC не пройдена из-за ненадлежащего заполнения реакционной пробирки или обнаружена проблема целостности зонда. <p>* Если проверка качества зондов пройдена, ошибка вызвана сбоем компонента системы.</p>
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевых последовательностей ДНК IMP-1, VIM, NDM, KPC и OXA-48. См. указания раздела 13, «Повторный анализ», для выполнения повторного анализа. Для предоставления результата собрано недостаточно данных (например, оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА • PCC: Не применяется

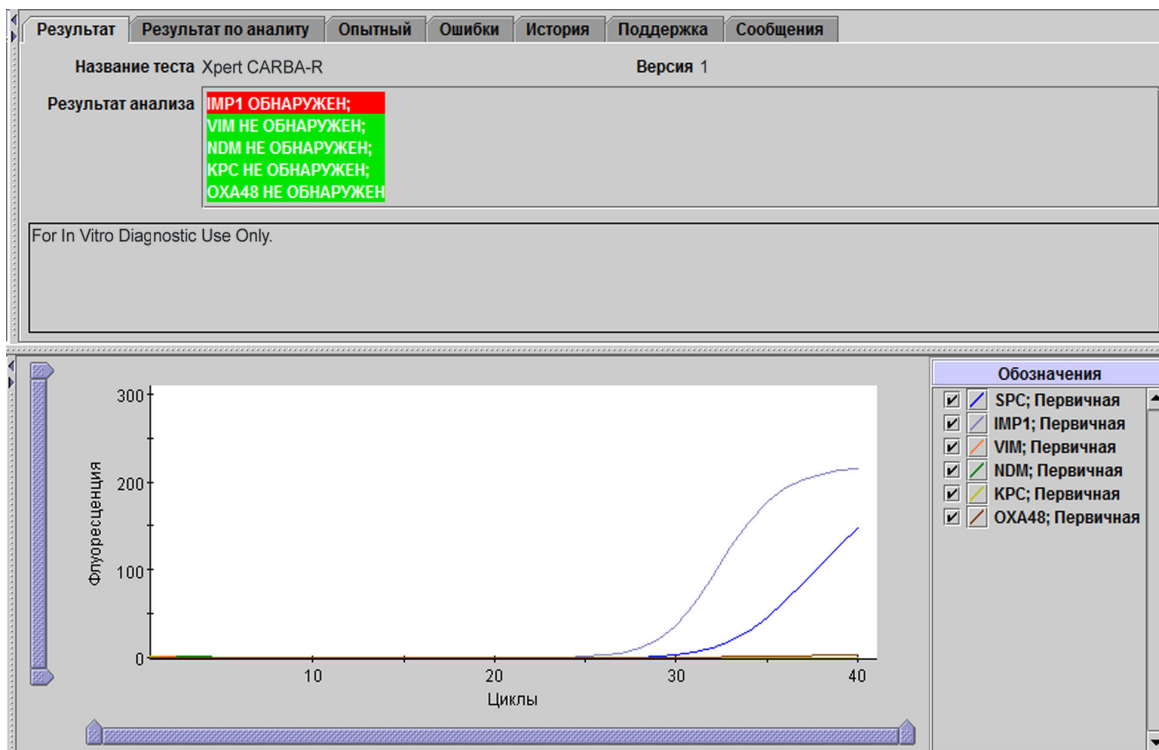


Рисунок 3. Carba-R — обнаружен IMP-1

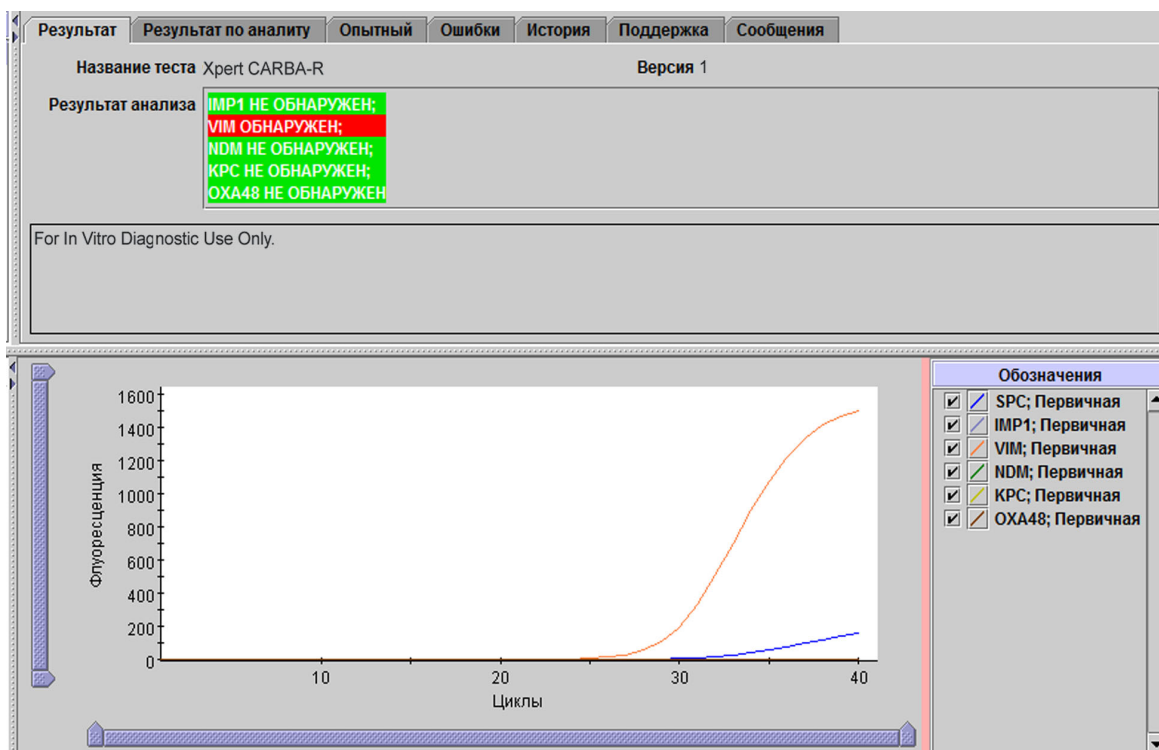


Рисунок 4. Carba-R — обнаружен VIM

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

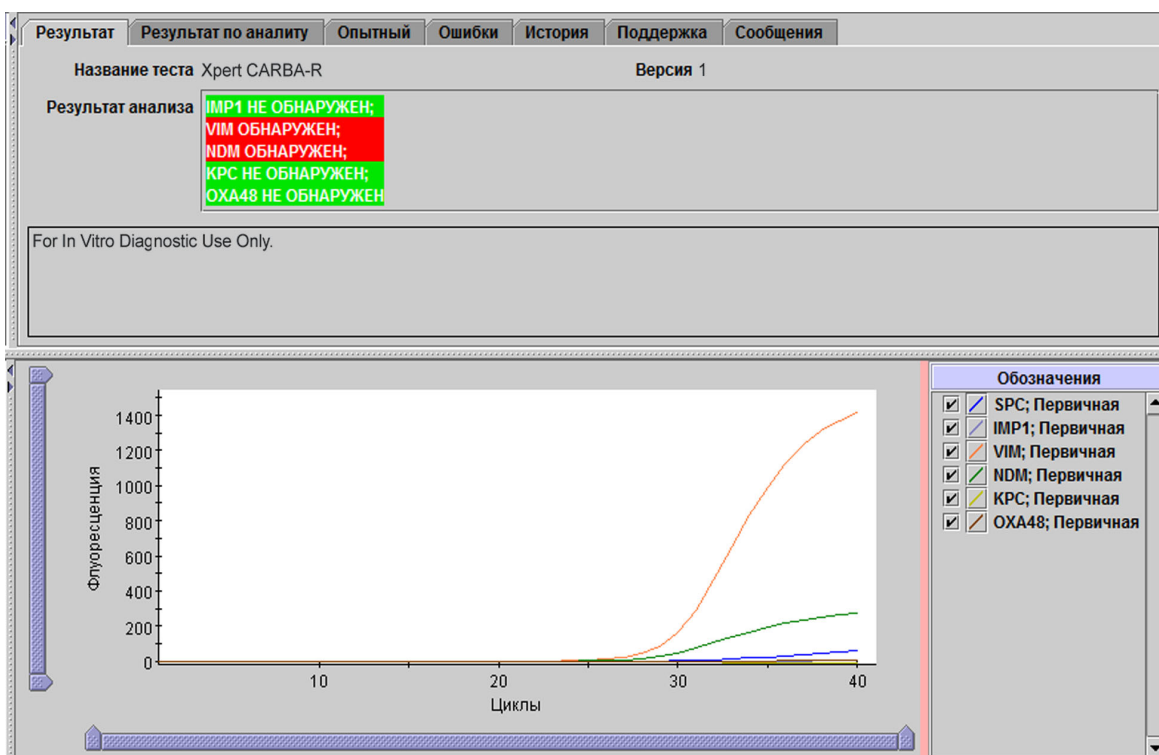


Рисунок 5. Carba-R — обнаружены VIM и NDM

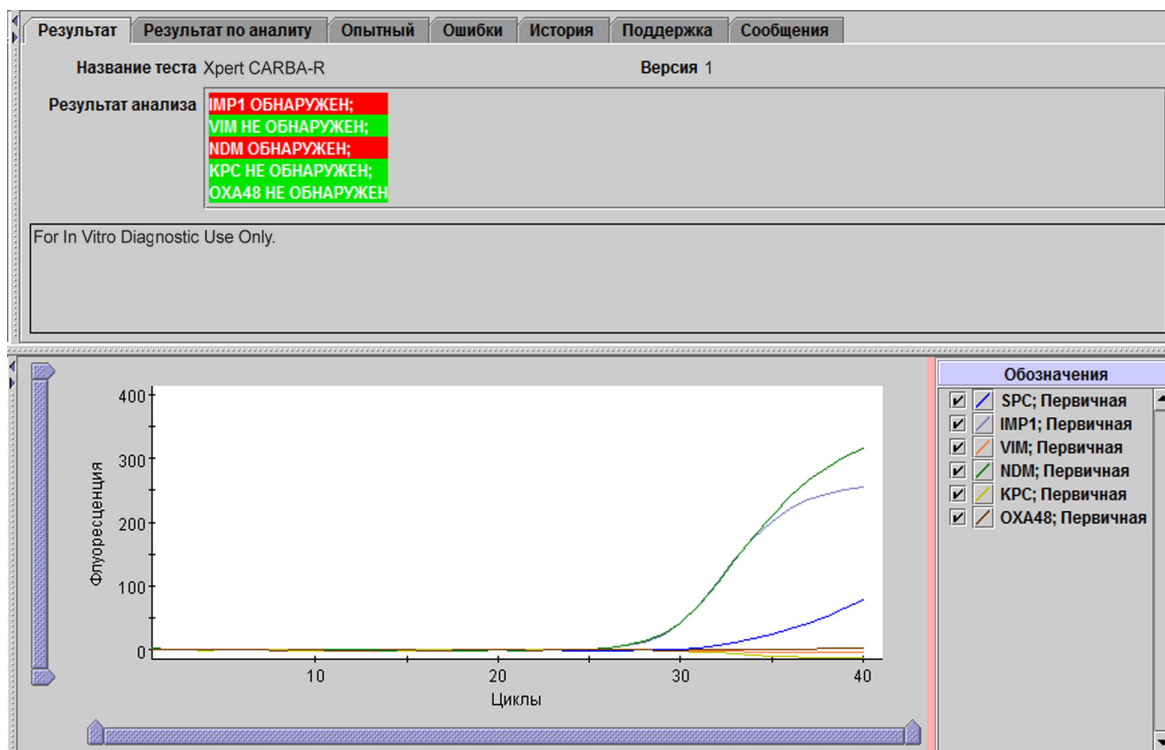


Рисунок 6. Carba-R — обнаружены IMP-1 и NDM

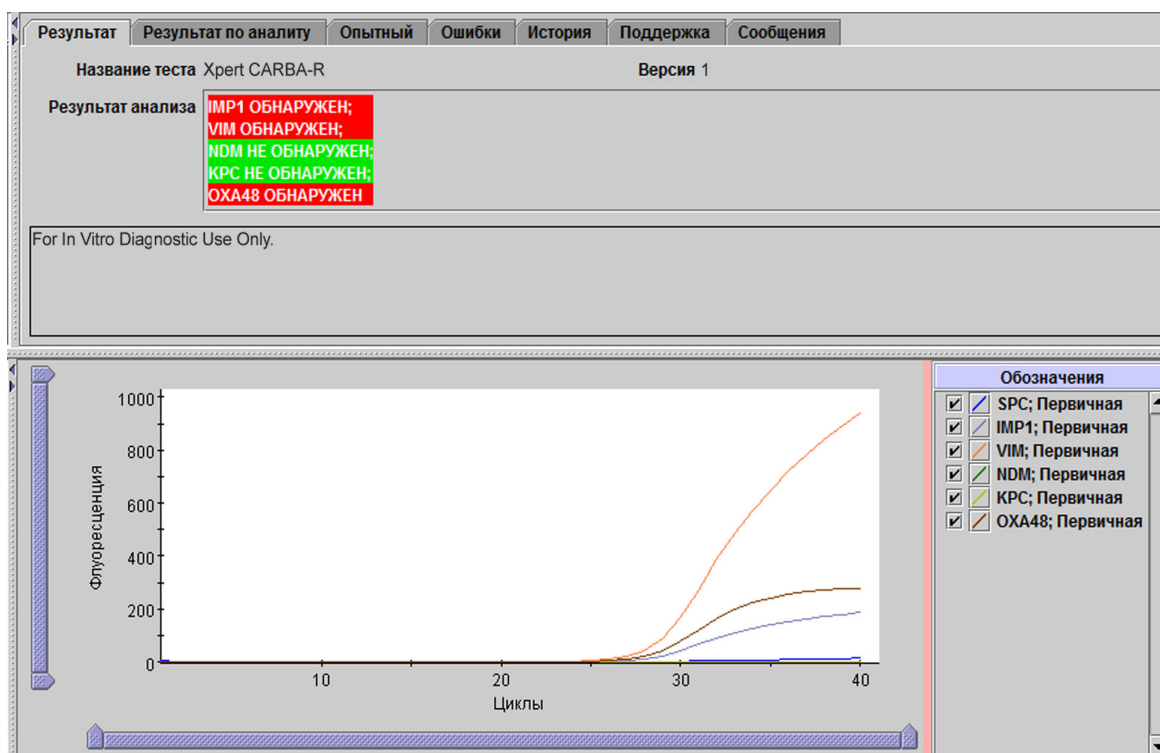


Рисунок 7. Carba-R — обнаружены IMP-1, VIM и OXA-48

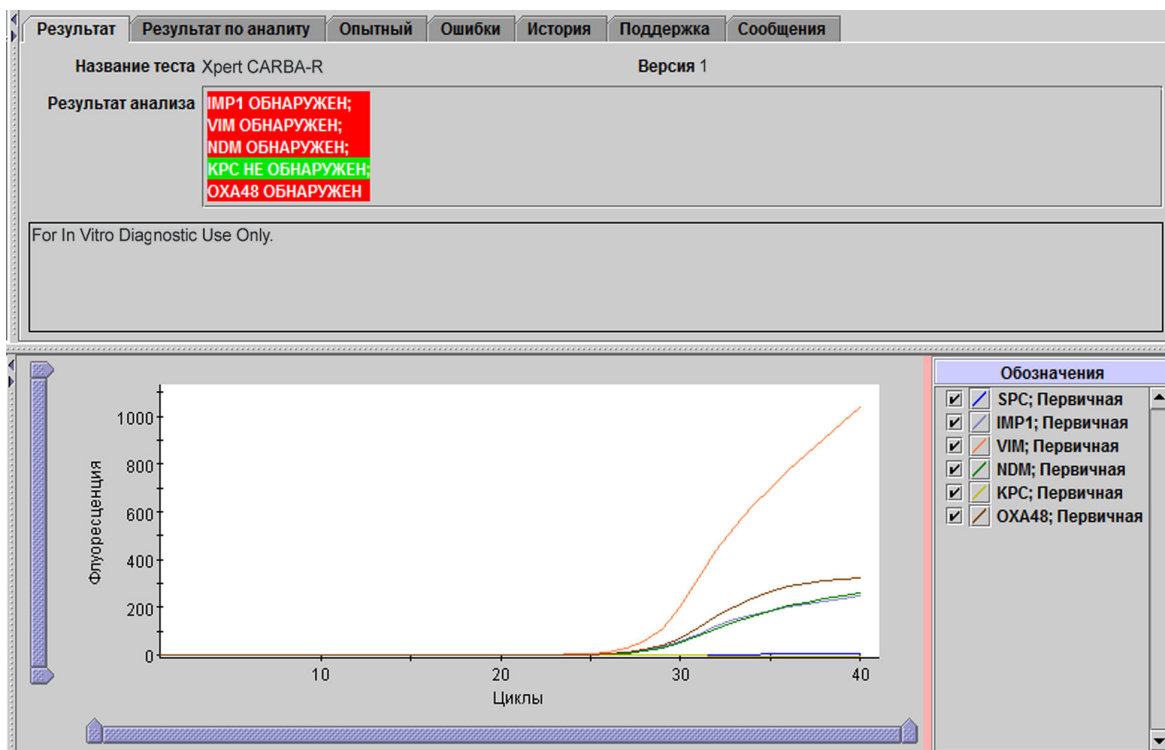


Рисунок 8. Carba-R — обнаружены IMP-1, VIM, NDM и ОХА-48

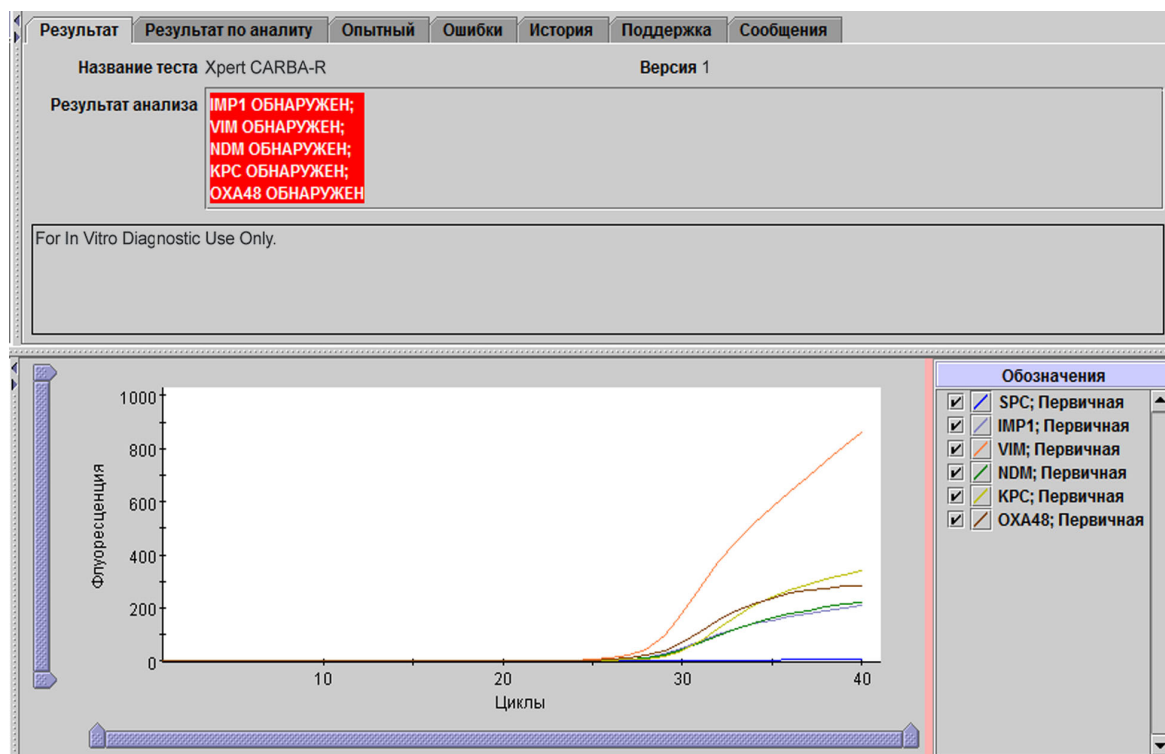


Рисунок 9. Carba-R — обнаружены IMP-1, VIM, NDM, КРС и ОХА-48

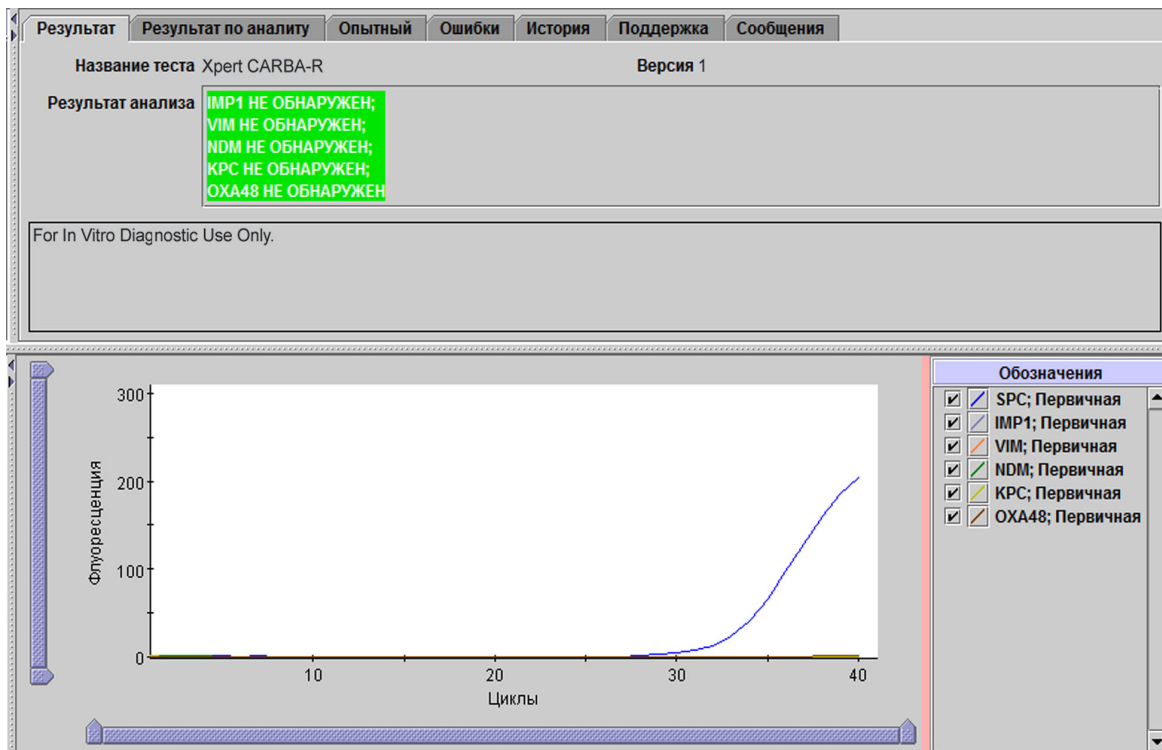


Рисунок 10. Carba-R — не обнаружены IMP-1, VIM, NDM, KPC и OXA-48

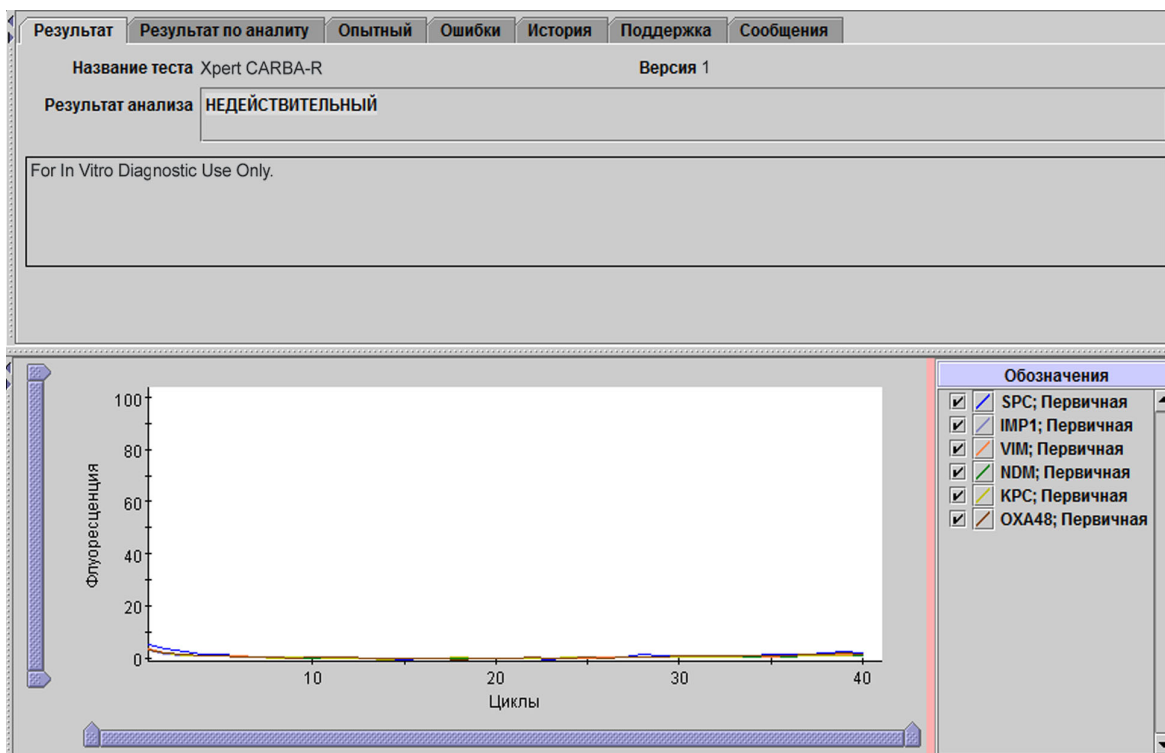


Рисунок 11. Carba-R — недействительный результат

12 Причины повторного выполнения анализа

Повторите анализ еще раз с новым картриджем (не используйте картридж повторно), воспользовавшись для разведения новым флаконом реактива для проб.

- Результат **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ** означает, что не пройден контроль SPC. Процесс обработки пробы прошел ненадлежащим образом или произошло ингибирование ПЦР или был внесен недостаточный объем пробы.
- Результат **ОШИБКА** означает, что не пройден контроль PCC и анализ был прерван, по следующим возможным причинам: ненадлежащим образом была заполнена реакционная пробирка, выявлено нарушение целостности зонда, превышено максимально допустимое давление или обнаружена ошибка позиционирования клапана.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.
- Если для внешнего контроля качества не получены ожидаемые результаты, повторите анализ с внешним контролем и (или) обратитесь за помощью в компанию Cepheid.

13 Повторный анализ

1. Извлеките новый картридж и новый флакон реактива для проб из набора.
2. Перенесите жидкость, оставшуюся в исходном флаконе реактива для проб, т.е. обработанную на вихревой мешалке пробу, полученную при ректальном соскобе (которая хранилась при температуре 2 °C – 28 °C; см. раздел 9.1) в новый флакон реактива для проб.
3. Закройте флакон реактива для проб колпачком и перемешайте содержимое флакона на вихревой мешалке в течение 10 секунд на высокой скорости.
4. Продолжите процедуру анализа, начиная с пункта 6 раздел 9.1, «Подготовка картриджа».

14 Ограничения

- Для диагностического применения *in vitro*.
- С целью избежать контаминации образцов и реактивов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило замены перчаток перед началом работы с образцом следующего пациента.
- Ошибочные результаты анализа могут быть связаны с неправильным сбором образца, несоблюдением рекомендованной процедуры сбора проб или инструкций по обращению и хранению, технической ошибкой, перемешиванием проб или недостаточным для обнаружения при помощи данного теста количеством микроорганизмов в образце. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данном листке-вкладыше.
- Так как возможность обнаружения нуклеотидных последовательностей генов *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48}, и *bla*_{IMP-1} зависит от количества присутствующих в пробе микроорганизмов, достоверность результатов зависит от правильности сбора образца, обращения с ним и его хранения.
- Положительный результат анализа не свидетельствует однозначно о присутствии жизнеспособных микроорганизмов.
- Анализ с использованием теста Xpert Carba-R следует использовать в качестве дополнения к другим доступным методам.
- Мутации или полиморфизм в участках связывания праймера или зонда могут повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных вариантов *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48}, и *bla*_{IMP-1}, и привести к получению ложноотрицательных результатов.
- В смешанной культуре, содержащей микроорганизмы, обладающие более чем одной целевой последовательностью генов, предел обнаружения анализа может различаться, особенно при чрезвычайно высокой концентрации одной или более из пяти нуклеотидных последовательностей гена.
- Как и для других *in vitro* диагностических методов на основе ПЦР, возможно обнаружение целевых последовательностей в чрезвычайно низкой концентрации, ниже предела обнаружения анализа, однако результаты могут являться невоспроизводимыми.
- При анализе с использованием теста Xpert Carba-R иногда можно получить **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ** результат, когда контроль SPC оказывается не пройден, или такие результаты как **ОШИБКА** или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА**, что требует проведения повторного анализа и может приводить к задержке получения окончательных результатов.

15 Функциональные характеристики

Функциональные характеристики теста Xpert Carba-R изучались в многоцентровом проспективном исследовании в двух учреждениях в США и двух учреждениях в Европе (ЕС). В связи с низкой распространенностью (в отсутствие вспышки инфекции) микроорганизмов, содержащих гены резистентности к карбапенемам, и сложностью получения свежих образцов, содержащих нечувствительные к карбапенемам микроорганизмы, в дополнение к получаемым проспективно образцам для этого исследования использовались искусственные образцы (в материал отрицательных ректальных соскобов добавлялись хорошо изученные изоляты).

В исследование включались лица, у которых при оказании обычной медицинской помощи собирались образцы путем ректального соскоба для проведения скрининга на резистентные к карбапенемам микроорганизмы, а также лица, предоставившие информированное согласие. У участников, соответствовавших критериям включения в исследование, для сбора ректальных образцов использовался набор из двух зондов-тампонов. Один зонд-тампон использовался для исследования эталонным методом (посев и определение чувствительности); другой зонд-тампон применялся для анализа с использованием Xpert Carba-R. ДНК из всех изолятов, нечувствительных к карбапенемам, выделялась и отправлялась в независимую лабораторию для идентификации последовательности ДНК. Лечение пациентов продолжалось в исследовательском центре в соответствии с общепринятой практикой.

Определение чувствительности выполнялось согласно документам M2-A11, M7-A9 и M100-S23 Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI).^{13,14,15} Для обнаружения резистентности к карбапенемам диско-диффузионным методом использовались диски с меропенемом.

Результаты, полученные при помощи теста Xpert Carba-R, сравнивались с результатами эталонного культурального метода и секвенирования для идентификации изолятов с подтвержденной культуральным методом нечувствительностью к карбапенемам.

Всего 633 образца исследовались с использованием теста Xpert Carba-R на целевую нуклеотидную последовательность генов резистентности к карбапенемам (*bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{OXA-48}*, и *bla_{IMP-1}*) и при помощи эталонного метода. Общая чувствительность и специфичность теста Xpert Carba-R по сравнению с эталонным методом составили 96,6% (95% ДИ: 92,2–98,9) и 98,6% (95% ДИ: 97,1–99,4) соответственно (таблица 2) при использовании комбинированного набора искусственных и проспективных образцов. Результаты анализа с использованием Xpert Carba-R считались положительными, если обнаруживалась одна и более из пяти целевых последовательностей, и отрицательными, если ни одна из последовательностей не обнаруживалась.

Таблица 2. Общие функциональные характеристики Xpert Carba-R по сравнению с эталонным культуральным методом + секвенированием

	Посев + секвенирование			
		Полож.	Отриц.	Всего
Xpert Carba-R	Полож.	142	7	149
	Отриц.	5	479	484
	Всего	147	486	633
Чувствительность: 96,6% (95% ДИ: 92,2–98,9) Специфичность: 98,6% (95% ДИ: 97,1–99,4)				

В таблице 3 показаны расчетные показатели положительной прогностической значимости (positive predictive value, PPV), отрицательной прогностической значимости (negative predictive value, NPV) и точности теста Xpert Carba-R в зависимости от доли образцов, содержащих целевой анализ.

Таблица 3. Общие расчетные положительная прогностическая значимость, отрицательная прогностическая значимость и точность теста Хpert Carba-R в зависимости от доли образцов, содержащих целевой анализ

Доля образцов, содержащих целевой анализ	PPV	NPV	Точность
0,00%	0,00%	100,00%	98,56%
10,00%	88,17%	99,62%	98,36%
20,00%	94,37%	99,14%	98,17%
30,00%	96,64%	98,54%	97,97%
40,00%	97,81%	97,75%	97,78%
50,00%	98,53%	96,66%	97,58%
60,00%	99,02%	95,08%	97,38%
70,00%	99,37%	92,55%	97,19%
80,00%	99,63%	87,87%	96,99%
90,00%	99,83%	76,30%	96,79%
100,00%	100,00%	0,00%	96,60%

В таблице 4 представлена разбивка результатов по отдельным целевым анализам для всех образцов. Всего исследовались 633 образца, для каждого были получены результаты по пяти отдельным целевым анализам, всего 3165 результатов.

Таблица 4. Все результаты, полученные в тесте Хpert Carba-R, по отдельным целевым анализам

		Посев + секвенирование						
		IMP-1+	VIM+	NDM+	KPC+	OXA-48+	ОТРИЦ.	Всего
Хpert Carba-R	IMP-1+	26	0	0	0	0	0	26
	VIM+	0	29	0	0	0	1	30
	NDM+	0	0	26	0	0	1	27
	KPC+	0	0	0	29	0	4	33
	OXA-48+	0	0	0	0	38	1	39
	Отриц.	1	2	0	1	2	3004 ^а	3010
	Всего	27	31	26	30	40	3011	3165

а. Отрицательные пары (всего 3004) распределялись следующим образом: 606 пар отрицательных на IMP-1 образцов; 601 пара отрицательных на VIM образцов; 606 пар отрицательных на NDM образцов; 599 пар отрицательных на KPC образцов; 592 пары отрицательных на OXA-48 образцов.

По сравнению с эталонным методом чувствительность и специфичность теста Хpert Carba-R в отношении IMP-1 составили 96,3% и 100% соответственно. См. таблицу 5.

Таблица 5. Функциональные характеристики теста Хpert Carba-R — IMP-1

		Посев + секвенирование		
Хpert Carba-R		Полож.	Отриц.	Всего
	Полож.	26	0	26
	Отриц.	1	606	607
	Всего	27	606	633
Чувствительность: 96,3% (95% ДИ: 81,0–99,9) Специфичность: 100% (95% ДИ: 99,4–100)				

По сравнению с эталонным методом чувствительность и специфичность теста Хpert Carba-R в отношении VIM составили 93,5% и 99,8% соответственно. См. таблицу 6.

Таблица 6. Функциональные характеристики теста Хpert Carba-R — VIM

		Посев + секвенирование		
Хpert Carba-R		Полож.	Отриц.	Всего
	Полож.	29	1	30
	Отриц.	2	601	603
	Всего	31	602	633
Чувствительность: 93,5% (95% ДИ: 78,6–99,2) Специфичность: 99,8% (95% ДИ: 99,1–100)				

По сравнению с эталонным методом чувствительность и специфичность теста Хpert Carba-R в отношении NDM составили 100% и 99,8% соответственно. См. таблицу 7.

Таблица 7. Функциональные характеристики теста Хpert Carba-R — NDM

		Посев + секвенирование		
Хpert Carba-R		Полож.	Отриц.	Всего
	Полож.	26	1	27
	Отриц.	0	606	606
	Всего	26	607	633
Чувствительность: 100% (95% ДИ: 86,8–100) Специфичность: 99,8% (95% ДИ: 99,1–100)				

По сравнению с эталонным методом чувствительность и специфичность теста Хpert Carba-R в отношении KPC составили 96,7% и 99,3% соответственно. См. таблицу 8.

Таблица 8. Функциональные характеристики теста Хpert Carba-R — KPC

		Посев + секвенирование		
Хpert Carba-R		Полож.	Отриц.	Всего
	Полож.	29	4	33
	Отриц.	1	599	600
	Всего	30	603	633
Чувствительность: 96,7% (95% ДИ: 82,8–99,9) Специфичность: 99,3% (95% ДИ: 98,3–99,8)				

По сравнению с эталонным методом чувствительность и специфичность теста Хpert Carba-R в отношении ОХА-48 составили 95,0% и 99,8% соответственно. См. таблицу 9.

Таблица 9. Функциональные характеристики теста Хpert Carba-R — ОХА-48

Хpert Carba-R	Посев + секвенирование			
		Полож.	Отриц.	Всего
	Полож.	38	1	39
	Отриц.	2	592	594
	Всего	40	593	633
Чувствительность: 95,0% (95% ДИ: 83,1–99,4) Специфичность: 99,8% (95% ДИ: 99,1–100)				

16 Аналитические функциональные характеристики

16.1 Аналитическая чувствительность (предел обнаружения)

Аналитический предел обнаружения (LoD) теста Хpert Carba-R устанавливался в исследованиях с использованием объединенного материала отрицательных ректальных соскобов, в который добавлялись микроорганизмы, продуцирующие карбапенемазы. Предел обнаружения по каждому аналиту, т.е. гену, кодирующему КРС, NDM, VIM, ОХА-48 и IMP-1, определялся с использованием двух бактерий, продуцирующих карбапенемазы. Бактерии титровались путем подсчета количества чашечным методом и разводились в объединенном материале отрицательных ректальных соскобов. Не менее шести различных концентраций анализировались каждая в 20 повторах, а предел обнаружения рассчитывался при помощи пробит-анализа. Для данного исследования расчетный предел обнаружения определялся как наименьшая концентрация целевых клеток, которая может воспроизводимо различаться при помощи теста от отрицательных проб с 95% доверительным интервалом. Исследование проводилось с двумя различными партиями реактивов Хpert Carba-R, и в качестве заявленного предела обнаружения принят наибольший результат из этих двух измерений. Для верификации расчетных значений предела обнаружения подготавливались пробы из двух независимых разведений каждой бактерии для каждого расчетного показателя предела обнаружения, и каждая проба тестировалась в 10 повторах.

Во всех случаях верхняя граница одностороннего 95% доверительного интервала для доли положительных результатов превышала 95% (т.е. $\geq 19/20$).

Заявленные пределы обнаружения для каждой пары микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, представлены в таблице 10.

Таблица 10. Пределы обнаружения микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы

Микроорганизм	Идентификатор штамма	Предел обнаружения (КОЕ/соскоб)
КРС <i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13438	348
КРС <i>Enterobacter cloacae</i>	C8823	750
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2146	246
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	C8658	306
ОХА-48 <i>Escherichia coli</i>	OM22	213
ОХА-48 <i>Enterobacter cloacae</i>	501	451
IMP-1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	695	1165
IMP-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMPBMI	258
VIM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	C8667	274
VIM <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	C10107	118

16.2 Аналитическая реактивность (инклюзивность)

Аналитическую чувствительность Xpert Carba-R оценивали путем тестирования панели из 60 проб, содержащей 20 хорошо изученных бактериальных штаммов для целевой последовательности *bla*_{OXA-48} (включающей варианты *bla*_{OXA-181/232}) и по 10 хорошо изученных бактериальных штаммов для каждой из четырех других целевых последовательностей теста Carba-R. См. таблицу 11. Микроорганизмы, внесенные в объединенный материал отрицательных ректальных соскобов, тестировались в трех повторях. Содержание всех использовавшихся в анализе микроорганизмов находилось на уровне, близком к пределу обнаружения, их концентрация подтверждалась путем посева на неселективную среду (в трех повторях) и подсчета жизнеспособных колоний. В условиях данного исследования все 60 бактериальных штаммов обнаруживались при помощи теста Xpert Carba-R. Инклюзивность составила 100%.

Таблица 11. Перечень микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, примененных для анализа с использованием теста Xpert Carba-R, и их концентрации (КОЕ/мл)

Микроорганизм	Идентификатор штамма	Подтвержденная характеристика	Концентрация, применявшаяся в анализе (КОЕ/мл)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13438	KPC-3	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31551	KPC-4	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-1705	KPC	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	COL	KPC-2	100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	KBM18	KPC-2	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	BM9	KPC-3	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA3	KPC-2	100
<i>Serratia marcescens</i>	CGNC	KPC-2	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	CFVL	KPC-2	100
<i>Escherichia coli</i>	COL	KPC-2	100
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 13476	IMP	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	695	IMP-1	450
<i>Enterobacter cloacae</i>	2340	IMP-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMPBMI	IMP	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Yonsei_1	IMP	500
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Yonsei_2	IMP	500
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6852	IMP-1	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MKAM	IMP-1	200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70450-1	IMP	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3994	IMP-10	200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NCTC 13437	VIM-10	400
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13439	VIM-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13440	VIM-1	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	758	VIM	400
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PA_87	VIM	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	B92A	VIM	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Col1	VIM-2	400
<i>Serratia marcescens</i>	BM19	VIM-2	100
<i>Escherichia coli</i>	KOW7	VIM-4	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DIH	VIM-19	200

Таблица 11. Перечень микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, примененных для анализа с использованием теста Хpert Carba-R, и их концентрации (КОЕ/мл) (продолжение)

Микроорганизм	Идентификатор штамма	Подтвержденная характеристика	Концентрация, применявшаяся в анализе (КОЕ/мл)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13443	NDM-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2146	NDM-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34262	NDM	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB-GEN	NDM-1	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	3047	NDM-1	100
<i>Proteus mirabilis</i>	7892	NDM-1	100
<i>Salmonella spp.</i>	CAN	NDM-1	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	EGY	NDM-2	100
<i>Escherichia coli</i>	I5	NDM-4	100
<i>Escherichia coli</i>	405	NDM-5	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13442	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OM11	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	501	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DUW	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	OM22	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	BOU	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	TUR	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	11670	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	AME	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11978	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	166643	OXA-181	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42194	OXA-181	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-6	OXA-181	150
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-44	OXA-181	200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-64	OXA-181	150
<i>Escherichia coli</i>	MSH2014-72	OXA-181	100
<i>Escherichia coli</i>	MSH2014-73	OXA-181	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-18	OXA-232	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-51	OXA-232	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-75	OXA-232	50

16.3 Аналитическая перекрестная реактивность (эксклюзивность)

Аналитическая специфичность Xpert Carba-R оценивалась путем тестирования панели из 54 проб, содержащей 22 хорошо изученных бактериальных штамма с родственными типами резистентности (см. таблицу 12), 28 хорошо изученных бактериальных штаммов, соответствующих обычным патогенным или непатогенным бактериям, потенциально встречающимся в желудочно-кишечном тракте (см. таблицу 13), три вируса, потенциально присутствующих в желудочно-кишечном тракте (см. таблицу 13), и одну линию клеток рака мочевого пузыря для включения геномной ДНК человека (см. таблицу 14).

Все бактериальные штаммы были выращены на средах и титрованы. Штаммы тестировались в концентрациях $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Аденовирус и энтеровирус использовались для анализа в концентрациях $\geq 10^5$ TCID₅₀/мл; для анализа на норовирус использовался положительный на норовирус клинический образец с концентрацией $2,5 \times 10^7$ копий РНК в 1 мл. Линия клеток мочевого пузыря (геномная ДНК человека) использовалась для анализа в концентрации 1×10^5 клеток в 1 мл. Микроорганизмы разводились в объединенном материале отрицательных ректальных соскобов и тестировались в трех повторах. При помощи теста Xpert Carba-R не обнаруживались какие-либо из 54 использовавшихся в анализе потенциально перекрестно-реактивных микроорганизмов и нуклеиновых кислот. В исследовании использовались положительный и отрицательный контроли. Аналитическая специфичность составила 100%.

Таблица 12. Перечень микроорганизмов с родственной резистентностью

Название микроорганизма	Продуцируемые бета-лактамазы	Концентрация, применявшаяся в анализе (КОЕ/мл)
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M (15)	$5,0 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (25)	$7,5 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	Дефицит OmpC/OmpF	$9,9 \times 10^7$
<i>Citrobacter freundii</i>	TEM (WT+164S)	$7,3 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	AmpC (ACT/MIR)	$4,9 \times 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M (2); TEM; OXA-2	$1,3 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	CTX-M (2); TEM	$9,5 \times 10^7$
<i>Serratia marcescens</i>	CTX-M (2); TEM	$2,2 \times 10^7$
<i>Morganella morganii</i>	CTX-M (2); TEM	$9,3 \times 10^7$
<i>Proteus mirabilis</i>	CTX-M (2); TEM	$8,2 \times 10^7$
<i>Salmonella spp.</i>	CTX-M (U)	$7,8 \times 10^7$
<i>Shigella flexnerii</i>	CTX-M (2); TEM	$3,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV	$4,1 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13; CTX-M; SHV-1;	$8,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (15); SHV-11; TEM-1	$3,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (15); SHV	$5,3 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV-27	$8,3 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV (-5, -55); TEM	$5,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (15); SHV; TEM	$6,4 \times 10^7$
<i>Enterobacter aerogenes</i>	SHV (WT+238S+240K)	$6,5 \times 10^7$
<i>Enterobacter aerogenes</i>	SHV (WT+238S+240K)	$9,0 \times 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	AmpC (CMY II); TEM	$8,0 \times 10^8$

Таблица 13. Перечень условно-патогенных и других кишечных микроорганизмов

Название микроорганизма	Источник	Концентрация, применявшаяся в анализе (КОЕ/мл)
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	$6,1 \times 10^7$
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	$2,0 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	$6,0 \times 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218	$9,8 \times 10^7$
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	$1,3 \times 10^8$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	$2,9 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 700621	$5,2 \times 10^7$
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 9756	$6,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	ATCC 13182	$8,0 \times 10^7$
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC BAA-747	$2,2 \times 10^7$
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 33128	$9,4 \times 10^7$
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 49948	$1,2 \times 10^7$
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ATCC 51331	$4,9 \times 10^7$
<i>Citrobacter koseri</i>	ATCC 27028	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 49809	$5,3 \times 10^7$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CCUG 29780/ATCC 12401	$3,1 \times 10^7$
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 51697	$7,8 \times 10^7$
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 43071	$3,4 \times 10^7$
<i>Acinetobacter spp.</i>	CCUG 34787	$1,6 \times 10^7$
<i>Bifidobacterium adolescent</i>	CCUG 24604	$2,3 \times 10^7$
<i>Campylobacter jejuni</i>	CCUG 43594/ATCC 33560	$1,5 \times 10^6$
<i>Citrobacter freundii</i>	CCUG 418	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Clostridium difficile</i> (нетоксигенный)	ATCC 700057	$4,5 \times 10^7$
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	CCUG 33629	$4,0 \times 10^7$
<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG 17874	$1,3 \times 10^7$
<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG 33548	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	CCUG 7835	$5,0 \times 10^5$
<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG 6325	$7,8 \times 10^7$
Аденовирус В типа 7A/NY	MRVP/Zeptomatrix	$1,4 \times 10^5$ TCID ₅₀ /мл
Энтеровирус типа 71/NY	MRVP/Zeptomatrix	$4,4 \times 10^5$ TCID ₅₀ /мл
Норовирус GII	Клинический образец— Cerheid Solna	$2,5 \times 10^7$ копий РНК в 1 мл

Таблица 14. Клеточная линия, содержащая геномную ДНК человека

Название микроорганизма	Источник	Концентрация, применявшаяся в анализе (клеток в 1 мл)
Клетки карциномы мочевого пузыря (геномн. ДНК челов.)	ATCC HTB-4	$1,0 \times 10^5$

16.4 Субстанции, вероятно препятствующие проведению анализа

В доклиническом исследовании с использованием теста Xpert Carba-R изучались 23 субстанции, потенциально способные препятствовать проведению анализа, которые могут присутствовать в образцах, полученных путем ректального мазка. Растворы таких субстанций подготавливались и тестировались в концентрациях, указанных в таблице 15. Тестировались по восемь повторов отрицательных проб на каждую субстанцию для определения влияния на функциональные характеристики контроля обработки образца (SPC).

Чтобы определить, приводит ли присутствие таких субстанций к получению ложноотрицательных результатов, тестировались по восемь повторов положительных проб на каждую субстанцию. Положительные пробы представляли собой смесь пяти микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, в концентрациях, в 2–4 раза превышающих аналитический предел обнаружения, ранее установленный для каждого микроорганизма. Для выполнения анализа субстанции и микроорганизмы разводились в реактиве для проб.

Влияние каждой субстанции, потенциально способной препятствовать проведению анализа на результаты, полученные для положительных и отрицательных проб, оценивалось путем сравнения значений порога цикла (Ct), получаемых в присутствии субстанции, со значениями Ct для контролей, представляющих собой реактив для проб без субстанции.

В присутствии 23 субстанций, потенциально способных препятствовать проведению анализа, не наблюдалось недействительных результатов вследствие ингибирования SPC в отрицательных пробах. Из 23 потенциально ингибирующих субстанций, препарат Пепто-Бисмол (висмута субсалицилат) 0,25% вес/объем обладал статистически значимым ингибирующим эффектом на обнаружение IMP-1 при помощи теста Xpert Carba-R. Не наблюдалось каких-либо других статистически значимых ингибирующих эффектов.

Таблица 15. Субстанции, вероятно препятствующие проведению анализа

Субстанция/класс	Активный ингредиент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Нестероидный противовоспалительный препарат	Напроксен	0,25% вес/объем
Контрастное вещество	Бария сульфат	0,25% вес/объем
Антибиотик (для перорального приема)	Цефалексин	0,25% вес/объем
	Ципрофлоксин	0,25% вес/объем
Антибиотик (местного применения)	Полимиксин В/неомицин/бацитрацин	0,25% вес/объем
Кремы/мази/суппозитории	Гидрокортизон	0,25% вес/объем
Слабительное	Сеннозиды	0,25% вес/объем
Клизмы	Вазелиновое масло	0,25% вес/объем
Препарат против диареи	Лоперамида гидрохлорид	0,25% вес/объем
	Висмута субсалицилат (2)	0,25% вес/объем
Местный крем	Хлоргексидина глюконат и метилгидроксibenзоат	0,25% вес/объем
	Вазелин	0,25% вес/объем
Антациды	Кальция карбонат/алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон	0,25% вес/объем
	Циметидин	0,25% вес/объем
	Фамотидин	0,25% вес/объем
Препарат, снижающий кислотность; антацид	Омепразол	0,25% вес/объем
Вагинальный препарат противогрибковый/против зуда	Нистатин	0,25% вес/объем
	Бензокаин, резорцинол	0,25% вес/объем
Антигеморроидальные кремы/мази	Фенилэфрин	0,25% вес/объем

Таблица 15. Субстанции, вероятно препятствующие проведению анализа (продолжение)

Субстанция/класс	Активный ингредиент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Клизмы	Солевой раствор	0,25% вес/объем
Презерватив со спермицидным лубрикантом	Ноноксинол-9	1 презерватив ^a
Влажные салфетки	Бензалкония хлорид, этиловый спирт	1 салфетка ^b

a. Один презерватив вносился в 40 мл реактива для проб.

b. Одна салфетка (12,5 x 19 см) вносилась в 40 мл реактива для проб.

16.5 Исследование контаминации продуктами предыдущей реакции

Исследование проводилось с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет предотвратить контаминацию отрицательных проб продуктами предыдущей реакции. Суть данного исследования состояла в том, что после анализа высокоположительной пробы в том же модуле GeneXpert обрабатывались отрицательные пробы. В состав высокоположительной пробы входили инактивированные клетки *E. coli*, содержащие плазмиды со вставкой из синтетического олигонуклеотида ампликонных последовательностей пяти генов — целевых аналитов теста Хперт Carba-R. Положительные клетки разводились в объединенном материале отрицательных ректальных соскобов до концентрации 1×10^6 КОЕ/мл. Схема тестирования повторялась 20 раз на двух модулях GeneXpert, всего выполнено 102 анализа (по 25 высокоположительных и 26 отрицательных проб на модуль). Для всех 50 положительных проб получены правильные результаты: **ОБНАРУЖЕН** в отношении всех целевых аналитов теста Хперт Carba-R. Для всех 52 отрицательных проб получены правильные результаты: **НЕ ОБНАРУЖЕН** в отношении всех целевых аналитов теста Хперт Carba-R.

16.6 Воспроизводимость теста

Воспроизводимость теста Хперт Carba-R изучалась в пятидневном многоцентровом исследовании. Два оператора в каждом из трех центров в маскированном режиме тестировали панель прецизионности из 11 компонентов. Каждый компонент панели анализировался в трех повторах, и суммарно анализ каждого компонента панели выполнялся 90 раз. Пробы панели представляли собой хорошо изученные изоляты, внесенные в материал отрицательных ректальных соскобов. Представленные данные обобщены по целевому аналиту теста. См. таблицу 16 и таблицу 17.

Таблица 16. Сводные данные по воспроизводимости — % совпадений результатов между исследовательскими центрами/операторами

Проба	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий % совпадений на пробу
	Операт. 1	Операт. 2	Операт. 1	Операт. 2	Операт. 1	Операт. 2	
слабоположит. КРС	80,00% (12/15)	86,70% (13/15)	80,00% (12/15)	93,30% (14/15)	86,70% (13/15)	93,30% (14/15)	86,7% (78/90)
умеренноположит. КРС	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)
слабоположит. VIM	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	93,30% (14/15)	86,70% (13/15)	96,7% (87/90)
умеренноположит. VIM	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)
слабоположит. NDM	100% (15/15)	100% (15/15)	73,30% (11/15)	86,70% (13/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	93,3% (84/90)
умеренноположит. NDM	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)
слабоположит. ОХА-48	100% (15/15)	86,70% (13/15)	80,00% (12/15)	86,70% (13/15)	93,30% (14/15)	86,70% (13/15)	88,9% (80/90)
умеренноположит. ОХА-48	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)

Таблица 16. Сводные данные по воспроизводимости — % совпадений результатов между исследовательскими центрами/операторами (продолжение)

Проба	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Общий % совпадений на пробу
	Операт. 1	Операт. 2	Операт. 1	Операт. 2	Операт. 1	Операт. 2	
слабоположит. IMP-1	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	86,70% (13/15)	86,70% (13/15)	100% (15/15)	95,6% (86/90)
умеренноположит. IMP-1	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)
Отриц.	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)

Таблица 17. Сводные данные по воспроизводимости^a

Проба	Канал теста (аналит)	№ ^b	Среднее Ct	Между центрами		Между днями		Между операторами		В пределах теста		Всего	
				СО ^c	КВ ^d (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)
слабоположит. КРС	КРС	84	36,1	0,13	0,4	0	0	0,08	0,2	1,14	3,2	1,15	3,2
умеренноположит. КРС	КРС	90	34,0	0	0	0,21	0,6	0,15	0,4	0,53	1,6	0,59	1,7
слабоположит. VIM	VIM	89	35,0	0,35	1	0	0	0,28	0,8	1,08	3,1	1,17	3,4
умеренноположит. VIM	VIM	90	31,6	0,15	0,5	0	0	0,18	0,6	0,34	1,1	0,41	1,3
слабоположит. NDM	NDM	87	35,8	0,16	0,4	0,07	0,2	0,17	0,5	0,86	2,4	0,89	2,5
умеренноположит. NDM	NDM	90	33,2	0	0	0,13	0,4	0	0	0,58	1,8	0,60	1,8
слабоположит. OXA-48	OXA-48	87	36,6	0	0	0	0	0	0	0,99	2,7	0,99	2,7
умеренноположит. OXA-48	OXA-48	90	32,4	0,09	0,3	0	0	0	0	0,37	1,1	0,38	1,2
слабоположит. IMP-1	IMP-1	89	36,1	0	0	0,13	0,4	0,29	0,8	0,89	2,5	0,95	2,6
умеренноположит. IMP-1	IMP-1	90	33,7	0,04	0,1	0,09	0,3	0,15	0,4	0,49	1,5	0,52	1,5
Отриц.	SPC	90	33	0	0	0	0	0,27	0,8	0,63	1,9	0,69	2,1

- a. Вариабельность, связанная с некоторыми факторами, могла быть отрицательной в цифровом выражении, если была очень небольшой. В таких случаях значение вариабельности (измеряемое по СО и КВ) устанавливалось на 0.
- b. Результаты с ненулевым значением Ct из 90 повторов
- c. СО = стандартное отклонение.
- d. КВ = коэффициент вариации.

17 Справочная литература

1. Kallen AJ, et al. 2010. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31 Suppl 1: S51–54.
2. Nordmann P, et al. Cornaglia. 2012. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a call for action! *Clin Microbiol Infect.* 18: 411–412.
3. Cornaglia G, et al. 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis.* 11: 381–393.
4. Kitchel B, et al. 2009. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the United States: Clonal expansion of MLST sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 53:3365–3370.
5. Schwaber MJ, et al. 2011. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 52: 848–855.
6. Kumarasamy KK, et al. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 10: 597–602.
7. Cuzon G, et al. 2008. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3463–3464.
8. Nordmann P, et al. 2011. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 17: 1791–1798.
9. Grundmann H, et al. 2010. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 15.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 2012. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE)—2012 CRE Tool kit. Edited by Department of Health and Human Services, <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
13. CLSI M100-S23. 2013. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third informational supplement, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
14. CLSI M7-A9. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Ninth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
15. CLSI M2-A11. 2012. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Eleventh Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.

18 Расположение штаб-квартир корпорации Cepheid

Головной офис

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

Европейский офис

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

19 Техническая поддержка

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

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

Контактная информация

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

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

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

20 Информация о производителе

Cepheid, 904 Carribbean Drive, Sunnyvale, California, 94089, USA.
(Сефид, 904 Кариббин Драйв, Саннивейл, штат Калифорния 94089, США)
Тел\ факс: ++1 408-541-4191\ +1 408-541-4192
e-mail: techsupport@cepheid.com; support@cepheideurope.com

21 Условия утилизации

Использованные изделия относятся к отходам класса Б и утилизируются в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 9 декабря 2010 г. N 163).


















22 Гарантии производителя

Производство имеет сертифицированную на соответствие требованиям международных стандартов ISO 13485 систему менеджмента качества.

По вопросам, касающимся качества и обращения набора реагентов, обратитесь к уполномоченному представителю на территории РФ: ООО «РусЛТ».

РРФ, 117335 г. Москва, ул. Вавилова, д. 69/75, этаж 8, ком. 29
Тел.: +7(499)-350-50-98. e-mail: info@ruslt.ru

23 Условные обозначения

Символ	Значение
	Каталожный номер
	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 <n> анализов
	Контроль
	Срок годности
	Марка CE – Европейское соответствие
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Предостережение



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



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция
Тел.: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301



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



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



