

GeneXpert[®]
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Инструкция по применению

CE IVD



Медицинское изделие для диагностики
in vitro

301-2585-RU, Rev. J
2025-11

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® 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.

© 2014–2025 Cepheid.

Сепхид®, логотип Сепхид, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрированными в США и других странах.

Все остальные 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, 2014–2025.

Для ознакомления с описанием изменений см. Раздел 26 «История изменений».

Xpert® HPV

Только для диагностического применения *in vitro*.

1 Фирменное название

Xpert® HPV

2 Общепринятое или распространенное наименование

Тест Xpert HPV

3 Предусмотренное применение

Тест Xpert HPV представляет собой качественный тест *in vitro* для обнаружения региона E6/E7 в геномной ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска в образцах, полученных у пациентов. В тесте выполняется мультиплексная амплификация целевой ДНК в полимеразной цепной реакции (ПЦР) реального времени 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска в одном анализе. Тест Xpert HPV осуществляет специфическую идентификацию типов HPV 16 и HPV 18/45 в двух отдельных каналах детекции и сообщает о наличии других 11 типов вируса высокого онкогенного риска (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) в виде объединенного результата. Допускаются к использованию только образцы цервикальных клеток, собранные в раствор PreservCyt® (корпорация Hologic). Также для использования в teste Xpert HPV валидированы цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt и предварительно обработанные для цитологического исследования безводной уксусной кислотой с целью лизиса избыточных эритроцитов.

Показания к применению теста Xpert HPV:

- Тест Xpert HPV может использоваться с образцом для исследования по Папаниколау для оценки наличия или отсутствия типов ВПЧ высокого онкогенного риска. Данная информация вместе с оценкой врачом истории болезни пациентки, других факторов риска и рекомендациями из профессиональных руководств, может использоваться при лечении пациентки.
- Тест Xpert HPV может использоваться с образцом для исследования по Папаниколау для оценки наличия или отсутствия генотипов ВПЧ 16 и 18/45. Данная информация вместе с оценкой врачом истории болезни пациентки, других факторов риска и рекомендациями из профессиональных руководств, может использоваться при лечении пациентки.

4 Сводка и разъяснения

Персистирующая инфекция, вызванная ВПЧ высокого онкогенного риска, является основной причиной рака шейки матки и предшественником цервикальной интрапителиальной неоплазии (CIN). Присутствие ВПЧ связано с более чем 99% случаев рака шейки матки во всем мире.¹ ВПЧ является небольшим безоболочечным вирусом с двухцепочечной ДНК, геном которого содержит около 8000 нуклеотидов. Существует более 150 различных типов ВПЧ, и около 40 типов ВПЧ могут инфицировать слизистую оболочку аногенитальной области человека.² Однако считается, что только подгруппа из примерно 14 таких типов ВПЧ несет высокий риск развития рака шейки матки и предшествующих поражений. Недавно полученные данные указывают на то, что типоспецифические скрининговые тесты на ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска и протоколы должны быть ориентированы на определение ВПЧ типов 16, 18 и 45.³ По данным, полученным во всем мире, ВПЧ типов 16, 18 и 45 обнаруживались в 75% всех образцов плоскоклеточного рака; установлено, что эти типы ВПЧ связаны примерно с 80% всех случаев инвазивного рака шейки матки.^{4,5}

Примечание

В данном документе термины «ВПЧ» [HPV] и «HR HPV» используются в значении «ВПЧ высокого онкогенного риска», если не указано иное.

5 Принципы проведения процедуры

Xpert HPV представляет собой автоматизированный тест для качественного определения и дифференциации ДНК ВПЧ. Этот тест выполняют на системах приборов Cepheid GeneXpert.

В системе приборов GeneXpert объединены и автоматически выполняются следующие процессы: обработка образцов, лизис клеток, очистка, амплификация нуклеиновых кислот и обнаружение целевых последовательностей в клинических 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 GeneXpert, содержащие реактивы для ПЦР. В эти картриджи вносится образец, и в них происходит ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между образцами сводится к минимуму. Полное описание системы представлено в соответствующем *руководстве оператора системы GeneXpert Dx или руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

Тест Xpert HPV содержит реагенты для обнаружения ВПЧ высокого онкогенного риска. Тест Xpert HPV предназначен для использования с цервикальными образцами, собранными в раствор PreservCyt при помощи устройства типа метелки или комбинации эндоцервикальной щетки и шпателя. Также могут использоваться цервикальные образцы, предварительно обработанные определенными методами обработки безводной уксусной кислотой. Для использования в teste Xpert HPV валидированы цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt. Следуйте инструкции изготовителя по сбору цервикальных образцов.

Кроме того, в картридже содержится контроль адекватности образца (Sample Adequacy Control, SAC) и контроль зондов (Probe Check Control, PCC). Контроль адекватности образца определяет наличие однокопийного гена человеческого происхождения и отслеживает, содержит ли образец надлежащее количество клеток человека для проведения качественной оценки ВПЧ-статуса. РСС проверяет регистрацию реагента, заполнение пробирки ПЦР в картридже, целостность зонда и стабильность красителя.

Каналы содержат праймеры и зонды для обнаружения конкретных генотипов или объединенных результатов, как указано далее: «SAC; Primary» для контроля достаточности образца, «HPV 16; Primary» для ВПЧ 16, «HPV 18_45; Primary» для объединенного результата ВПЧ 18/45, «P3; Primary» для объединенного результата любых типов ВПЧ 31, 33, 35, 52 или 58, «P4; Primary» для объединенного результата любого из типов ВПЧ 51 или 59 и «P5; Primary» для объединенного результата любых типов ВПЧ 39, 56, 66 или 68. Пример условных обозначений теста приведен на Рисунок 5.

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор теста Xpert HPV (GXHPV-CE-10) содержит достаточно реагентов для обработки 10 проб контроля качества и (или) образцов.

В набор входят:

Картриджи Xpert HPV со встроенными реакционными пробирками 10

- Гранулы 1 и 2 (лиофилизированные) По 1 шт. на картридж
- Буферный реагент 2,0 мл в каждом картридже

Пипетки для переноса (1 мл) 10

Компакт-диск 1

- Файлы описания теста (ADF)
- Инструкция по импортированию файла ADF в программное обеспечение GeneXpert
- Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)

Примечание	Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) доступны по адресу www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке ПОДДЕРЖКА (SUPPORT) .
Примечание	Стабилизатор белка бычьего происхождения в гранулах этого продукта был произведен и изготовлен исключительно из плазмы крупного рогатого скота, полученной в США. В пищу животных 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.

6.2 Хранение и обращение

- Храните картриджи и реагенты теста Xpert HPV при температуре от 2 °C до 28 °C.
- Не открывайте картридж, пока не будете готовы к выполнению анализа. Используйте картридж в течение 30 минут после открытия крышки.
- Не используйте реагенты или картриджи с истекшим сроком годности.
- Не используйте картриджи с признаками утечки.

6.3 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt при помощи устройства типа метелки или комбинации эндоцервикальной щетки и шпателя
- GeneXpert Dx System или GeneXpert Infinity System (номер по каталогу зависит от конфигурации): Прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрихкодов, руководство оператора.
 - GeneXpert Dx System: Версия программного обеспечения 4.3 или выше.
 - GeneXpert Infinity-80 и Infinity-48: Программное обеспечение Xpertise версии 6.1 или выше.
- Соответствующее руководство оператора GeneXpert Instrument System
- Принтер (если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.)

7 Предупреждения и меры предосторожности

7.1 Общие сведения

- Только для диагностики *in vitro*.
- В клинических образцах могут присутствовать патогенные микроорганизмы, в том числе вирусы гепатита и иммунодефицита человека (ВИЧ). 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 «Центр по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Center for Disease Control and Prevention) и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).^{6,7}
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует расценивать как возможные переносчики возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Для правильной утилизации 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, требующих выполнения особых национальных или региональных процедур утилизации. Если принятые в стране или регионе правила не содержат четких указаний по правильной утилизации, биологические образцы и использованные картриджи следует утилизировать с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), касающихся обращения с медицинскими отходами и их утилизации.
- С целью избежать контаминации образцов рекомендуется соблюдать принципы надлежащей лабораторной практики и правила замены перчаток перед началом работы с образцом следующего пациента.

7.2 Взятие, транспортировка и хранение образцов

- Сбор образцов

Для использования в тесте Xpert HPV валидированы цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt. Следуйте инструкции изготовителя по сбору цервикальных образцов.

- Транспортировка образца

Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt, можно транспортировать при температуре 2–30°C. Транспортировка образцов ВПЧ должна соответствовать национальным, федеральным, региональным и местным нормативам по транспортировке этиологических агентов.⁸

- Хранение образца

Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt, могут храниться при температуре 2–30°C до шести месяцев после даты сбора.

7.3 Анализ/реагент

- Не заменяйте реагенты Xpert HPV другими реагентами.
- Не открывайте крышку картриджа Xpert HPV до тех пор, пока не будете готовы добавить образец во время тестирования.
- 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 идентификатором образца на крышке картриджа или на этикетке со штрихкодом.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Каждый одноразовый картридж Xpert HPV используется для проведения одного теста. Не используйте повторно уже применявшиеся картриджи.
- Пользуйтесь чистым лабораторным халатом и перчатками. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждого образца.
- В случае загрязнения рабочей зоны или оборудования образцами или контролем тщательно очистите загрязненный участок раствором бытового хлорного отбеливателя в концентрации 1:10, а затем 70% раствором этанола или 70% раствором изопропанола. Прежде чем продолжать, протрите рабочие поверхности насухо.

8 Опасные химические факторы^{9,10}

Ингредиенты не считаются опасными в соответствии с директивами ЕС по классификации и маркировке веществ или смесей или Согласованной на глобальном уровне системой классификации опасности и маркировки химических веществ или смесей.

9 Процедура

Перед началом этих процедур убедитесь, что в приборе GeneXpert работает программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.3 или выше или программное обеспечение Xpertise версии 6.1 или выше.

Важно! Начните выполнение анализа в течение 30 минут после открытия крышки картриджа.

9.1 Подготовка картриджа

Чтобы добавить образец в картридж Xpert HPV:

1. Подготовьте следующие предметы:

- Картридж Xpert HPV.
- Пипетка для переноса (прилагается). Линия на пипетке указывает на объем заполнения 1 мл.
- Соответствующим образом собранный и промаркованный тестовый образец.

2. Осмотрите подлежащий использованию картридж для выявления повреждений. В случае повреждения не используйте его.

3. Откройте крышку картриджа.
4. Перемешайте образец, осторожно переворачивая флакон с образцом 8–10 раз, или при помощи вихревой мешалки (непрерывно на половинной скорости в течение 5 секунд).
5. Снимите упаковку с пипетки для переноса.
6. Откройте крышку флаукона с образцом, сожмите колбу пипетки для переноса, вставьте пипетку в флакон и отпустите колбу, чтобы заполнить пипетку до отметки 1 мл. См. Рисунок 1. Убедитесь в заполнении пипетки и отсутствии пузырьков воздуха.

Важно! Не допускайте попадания избытка слизи в картридж.



Рисунок 1. Пипетка для переноса и метка заполнения

7. Выпустите содержимое пипетки в камеру для образца картриджа. См. Рисунок 2.



Рисунок 2. Картридж Xpert HPV (вид сверху)

8. Закройте крышку картриджа.

9.2 Запуск теста

Прежде чем начинать тест, убедитесь, что файлы с описанием теста (Assay Definition Files, ADF) Xpert HPV импортированы в программное обеспечение. В этом разделе перечислены основные шаги выполнения теста.

Важно! Для получения подробных инструкций см. руководство *GeneXpert Dx System Operator Manual* или руководство *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Примечание Выполняемые действия могут отличаться, если администратор системы изменил установленную по умолчанию рабочую последовательность системы.

В данном разделе перечислены действия по умолчанию для работы с GeneXpert System. Для получения подробных инструкций см. *GeneXpert Dx System Operator Manual* или *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, в зависимости от используемой модели.

1. Включите GeneXpert Instrument System:

- При использовании GeneXpert Dx Instrument следует сначала включить GeneXpert Dx Instrument, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически. В противном случае дважды щелкните ярлык программного обеспечения GeneXpert Dx на рабочем столе Windows®.
- или
- Если вы используете прибор GeneXpert Infinity, включите его. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически. В противном случае дважды щелкните ярлык программного обеспечения Xpertise на рабочем столе Windows.
- 2.** Войдите в программное обеспечение системы GeneXpert Instrument System, используя свое имя пользователя и пароль.
- 3.** В окне GeneXpert System щелкните **Create Test (Создать тест)** (для GeneXpert Dx) или щелкните **Orders (Заказы)** и **Order Test (Заказать тест)** (для Infinity). Откроется окно Create Test (Создать тест). См. Рисунок 3.

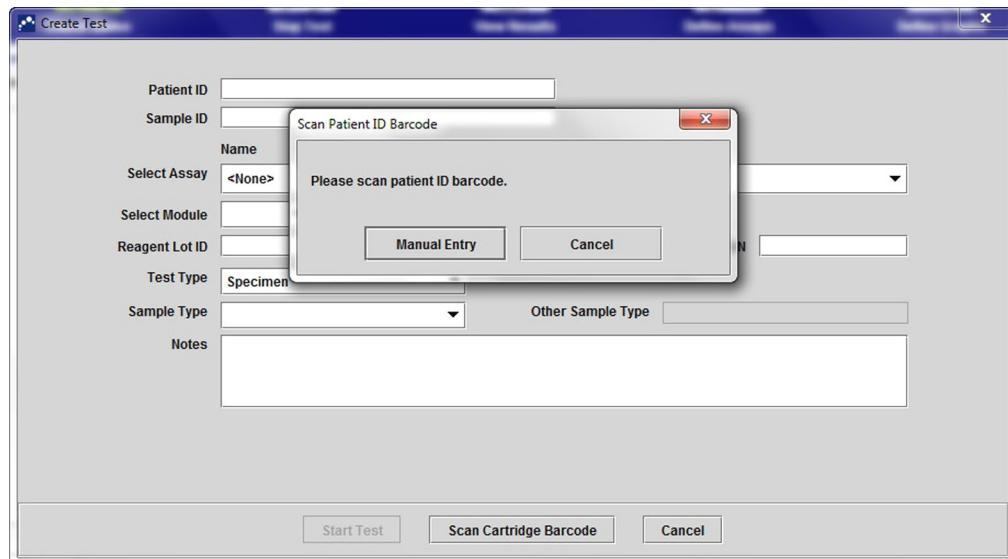


Рисунок 3. Окно Create Test (Создать тест) GeneXpert Dx

4. Отсканируйте или введите идентификатор пациента (необязательно). При вводе идентификатора пациента убедитесь, что он введен правильно. Идентификатор пациента связан с результатами теста и отображается в окне View Results (Просмотр результатов).
5. Отсканируйте или введите идентификатор образца. При вводе идентификатора образца убедитесь, что он введен правильно. Идентификационный номер образца связывается с результатами теста; он отображается в окне View Results (Посмотреть результаты) и во всех отчетах. Откроется диалоговое окно Scan Cartridge (Сканирование картриджа).
6. Отсканируйте штрихкод на картридже Xpert HPV. Откроется окно Create Test (Создать тест). На основе информации, считанной со штрихкода, программное обеспечение автоматически заполнит следующие поля: Выбрать анализ (Select Assay), Идентификатор партии реагентов (Reagent Lot ID), Сер. № картриджа (Cartridge SN) и Дата истечения срока действия (Expiration Date).

Примечание Если штрихкод на картридже Xpert HPV не сканируется, повторите тест с новым картриджем, следуя процедуре в Раздел 14. Процедура повторного теста.

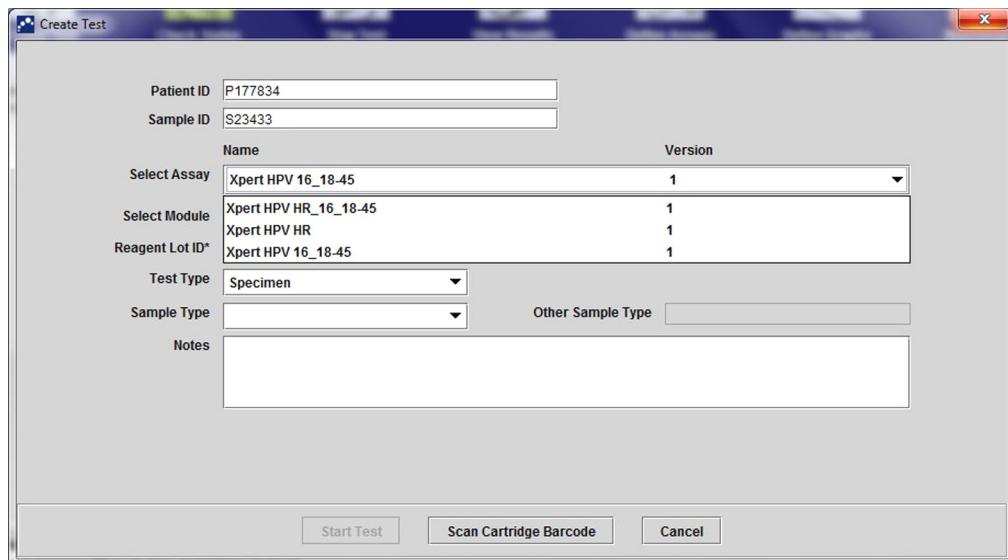


Рисунок 4. Окно Create Test (Создать тест) GeneXpert Dx с раскрывающимся меню Select Assay (Выбрать анализ)

7. В раскрывающемся меню **Select Assay** (Выбрать анализ) (см Рисунок 4) выберите соответствующий файл описания анализа (ADF) для заказанного теста на ВПЧ.

Тест Xpert HPV можно настроить по умолчанию на один из трех файлов ADF по усмотрению лаборатории. Запрос клинического специалиста на генотипирование ВПЧ 16 или ВПЧ 18/45 может быть реализован при помощи теста на определенный генотип или, при наличии показаний, в рамках теста на все типы ВПЧ высокого онкогенного риска и генотипирование.

- Тест только на ВПЧ высокого онкогенного риска: При выборе скринингового теста **Xpert HPV HR** будет сообщаться общий положительный или отрицательный результат в отношении наличия любого из 14 обнаруженных типов ВПЧ высокого онкогенного риска. Пример показан в Рисунок 5.
- Тест на генотипирование ВПЧ 16, 18/45: При выборе теста **Xpert HPV 16_18-45** будет сообщаться положительный или отрицательный результат в отношении:
 - ВПЧ генотипа 16; и
 - ВПЧ генотипа 18 или ВПЧ генотипа 45.

Соответствующие результаты в отношении всех других типов ВПЧ не собираются и не отображаются. Пример показан в Рисунок 6.

- Комбинированный тест на ВПЧ высокого онкогенного риска и генотипирование ВПЧ: при выборе теста **Xpert HPV HR_16_18-45** будут сообщаться положительный или отрицательный результат в отношении наличия ВПЧ типа 16, ВПЧ типов 18/45 и в отношении наличия любого из остальных 11 типов высокого онкогенного риска (как «Other HR HPV» (Прочие ВПЧ ВР)). Пример показан в Рисунок 7.

Примечание После начала теста будут собираться данные по результатам только для выбранного на данном этапе теста. Несобранные данные не поддаются восстановлению.

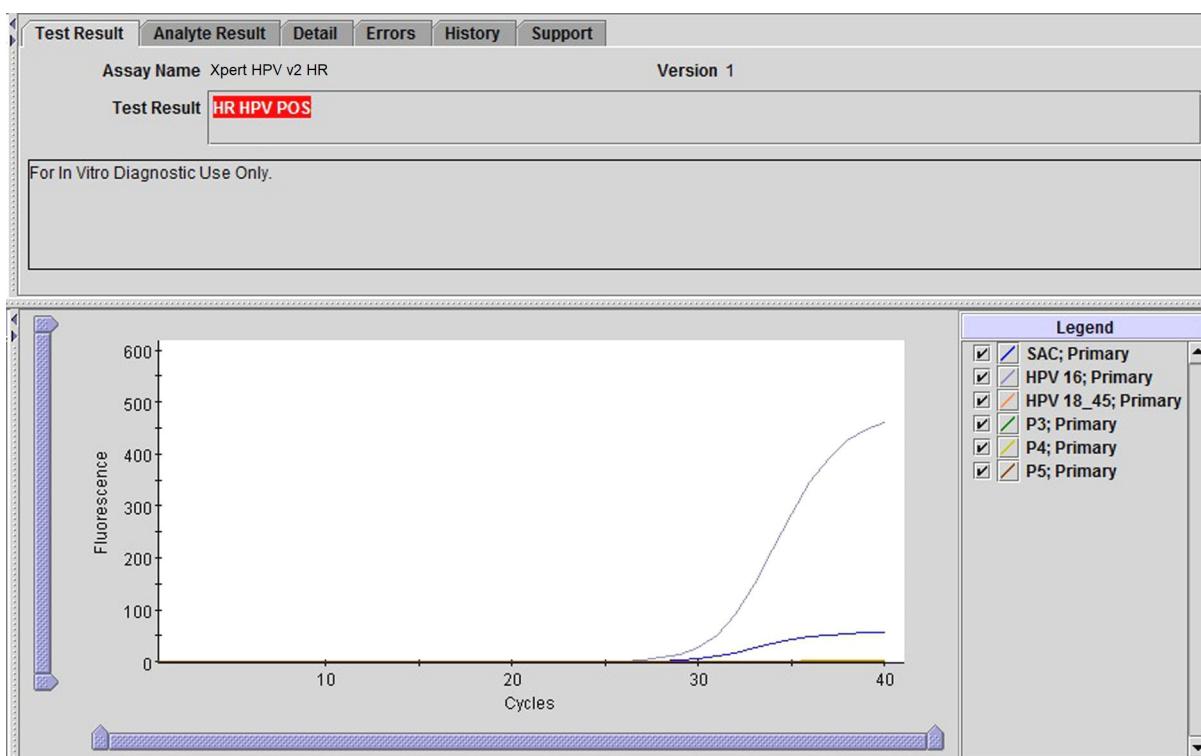


Рисунок 5. ВПЧ ВР положительный

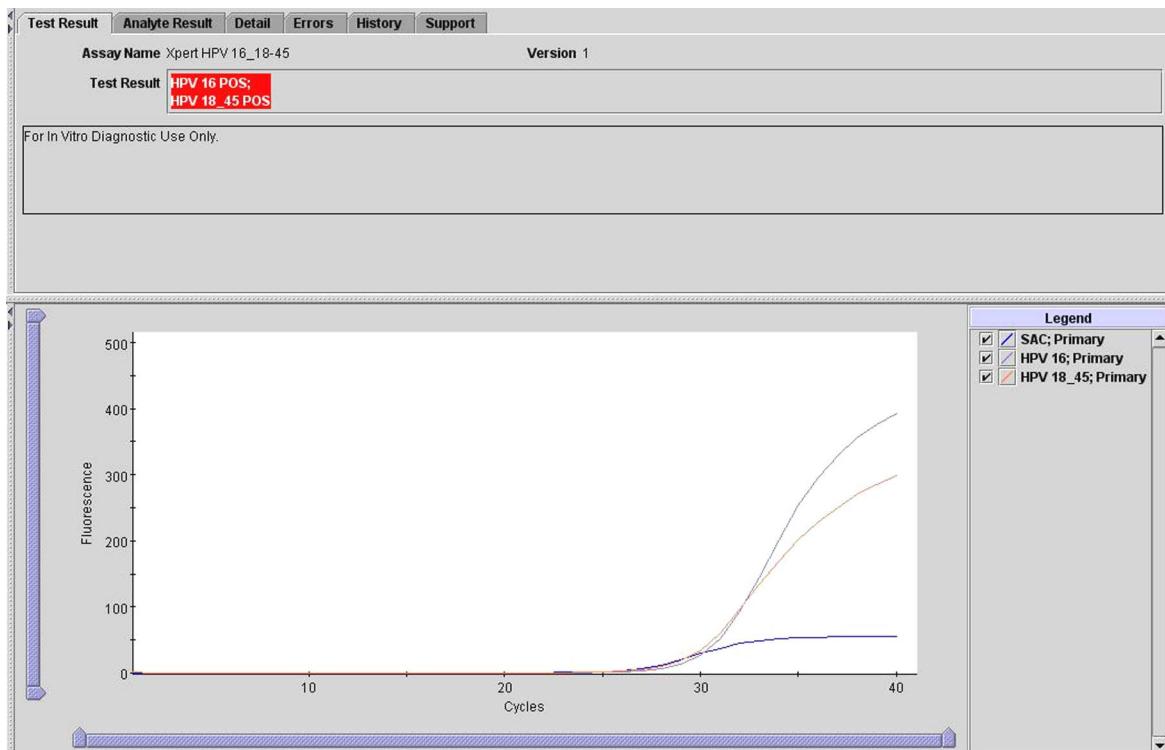


Рисунок 6. ВПЧ 16_18-45 положительный

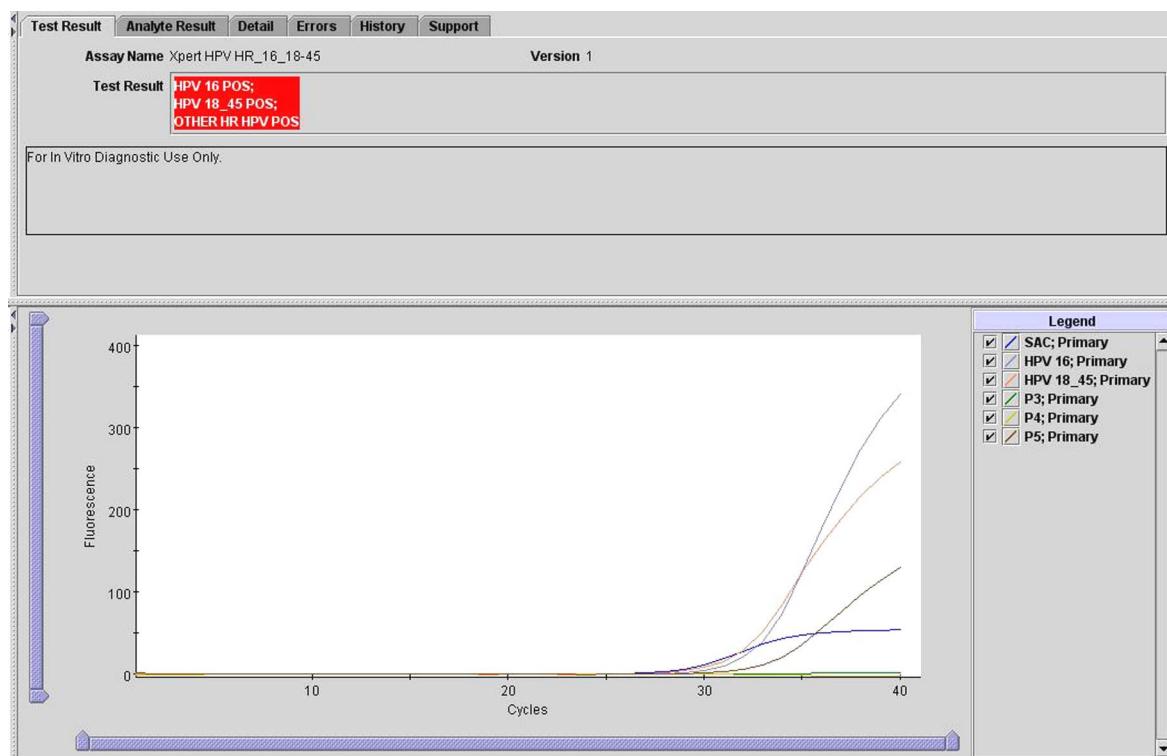


Рисунок 7. ВПЧ ВР_16_18-45 положительный

8. Щелкните **Start Test** (Запуск теста) (для GeneXpert Dx) или **Submit** (Отправить) (для Infinity). Введите пароль, если будет запрошено.
9. Для GeneXpert Infinity System поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, тест будет выполнен, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

или

Для GeneXpert Dx Instrument:

- a. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
- b. Закройте дверцу. После этого начнется тест, а зеленый индикатор перестанет мигать. По завершении теста индикатор погаснет.
- c. Дождитесь, пока система разблокирует замок дверцы, прежде чем открывать дверцу модуля и извлекать картридж.
- d. Использованные картриджи следует утилизировать в соответствующие контейнеры для отходов образцов в соответствии со стандартными практиками вашего учреждения.

Примечание Время до получения результата составляет примерно 60 минут.

10 Просмотр и печать результатов

Более подробные инструкции представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

11 Контроль качества

В каждом анализе используется контроль зондов (Probe Check Control, PCC) и контроль адекватности образца (Sample Adequacy Control, SAC).

- Контроль проверки зонда (PCC):** перед началом ПЦР прибором GeneXpert измеряется флуоресцентный сигнал от зондов для проверки регистрация гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует установленным критериям приемлемости.
- Контроль адекватности образца (SAC):** реагенты контроля SAC позволяют определить наличие однокопийного гена человеческого происхождения (одной копии на одну клетку) и отслеживает, содержит ли образец ДНК человека.
- Внешние контроли.** Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном соответствующими требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных органов.

12 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются системой приборов GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета и отображаются во вкладке «Результат» (Test Result) окна «Просмотреть результаты» (View Results). Тест Xpert HPV предоставляет результаты для целевых ВПЧ в соответствии с результатами и их интерпретацией, представленными в Таблица 1.

Примечание После начала теста будут собираться результаты только для выбранного теста.

Таблица 1. Результаты теста Xpert HPV и их интерпретация

Результат	Интерпретация
HPV HR ПОЛОЖ См. Рисунок 9.	<p>Получен положительный результат обнаружения ДНК типов ВПЧ высокого онкогенного риска.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК типов ВПЧ высокого онкогенного риска находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): неприменимо. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК ВПЧ с данным контролем. Контроль зондов (PCC): PASS (ПРОХОДИТ); все контроли зондов проходят.
HPV 16 ПОЛОЖИТ См. Рисунок 11, Рисунок 13 и Рисунок 16.	<p>Получен положительный результат обнаружения ДНК ВПЧ типа 16.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типа 16 находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): неприменимо. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК ВПЧ с данным контролем. Контроль зондов (PCC): PASS (ПРОХОДИТ); все контроли зондов проходят.
HPV 18_45 ПОЛОЖ См. Рисунок 14 и Рисунок 16.	<p>Получен положительный результат обнаружения ДНК ВПЧ типов 18_45.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типов 18/45 находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): неприменимо. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК ВПЧ с данным контролем. Контроль зондов (PCC): PASS (ПРОХОДИТ); все контроли зондов проходят.

Результат	Интерпретация
ПРОЧИЕ ВПЧ ВР ПОЛОЖИТ См. Рисунок 15 и Рисунок 16.	<p>Получен положительный результат обнаружения ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): неприменимо. SAC игнорируется, так как возможна конкуренция амплификации целевой ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска с данным контролем. Контроль зондов (PCC): PASS (ПРОХОДИТ); все контроли зондов проходят.
HR HPV ОТРИЦ См. Рисунок 8.	<p>Количество ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска ниже порога обнаружения.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК типов ВПЧ высокого онкогенного риска не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль зондов (PCC): PASS (ПРОХОДИТ); все контроли зондов проходят.
HPV 16 ОТРИЦ См. Рисунок 10, Рисунок 12, Рисунок 14 и Рисунок 15.	<p>Содержание ДНК ВПЧ типа 16 ниже порога обнаружения.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типа 16 не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль зондов (PCC): PASS (ПРОХОДИТ); все контроли зондов проходят.
HPV 18_45 ОТРИЦ См. Рисунок 10, Рисунок 11, Рисунок 12, Рисунок 13 и Рисунок 15.	<p>Содержание ДНК ВПЧ типа 18-45 ниже порога обнаружения.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК ВПЧ типа 18/45 не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль зондов (PCC): PASS (ПРОХОДИТ); все контроли зондов проходят.
ПРОЧИЕ ВПЧ ВР ОТРИЦ (OTHER HR HPV NEG) См. Рисунок 12, Рисунок 13 и Рисунок 14.	<p>Содержание ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска ниже порога обнаружения.</p> <ul style="list-style-type: none"> Значение Ct целевой ДНК других типов ВПЧ высокого онкогенного риска не находится в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. Контроль адекватности образца (SAC): ПРОЙДЕН; в результате ПЦР-амплификации целевой последовательности SAC получено значение Ct в действительном диапазоне, и конечная точка флуоресценции выше порогового значения. Контроль зондов (PCC): PASS (ПРОХОДИТ); все контроли зондов проходят.
INVALID (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) См. Рисунок 17.	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК ВПЧ. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 14. Процедура повторного теста.</p> <ul style="list-style-type: none"> Контроль адекватности образца (SAC): НЕ ПРОЙДЕН; Ct SAC не находится в действительном диапазоне и (или) конечная точка флуоресценции ниже порогового значения. Контроль зондов (PCC): PASS (ПРОХОДИТ); все контроли зондов проходят.

Результат	Интерпретация
ERROR (ОШИБКА)	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК ВПЧ. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 14. Процедура повторного теста.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Контроль адекватности образца (SAC): NO RESULT (НЕ РЕЗУЛЬТАТ) • Контроль зондов (PCC): FAIL (НЕ ПРОХОДИТ)*; все или один из контролей зондов не проходят проверку. <p>* Если контроль зондов пройден, ошибка вызвана выходом за границы приемлемого диапазона предельного максимального давления или сбоем компонента системы.</p>
NO RESULT (НЕ РЕЗУЛЬТАТ)	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК ВПЧ. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 14. Процедура повторного теста. Сообщение НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор остановил ход выполнения теста или произошел перебой в подаче электроэнергии.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВПЧ: NO RESULT (НЕ РЕЗУЛЬТАТ) • Контроль адекватности образца (SAC): NO RESULT (НЕ РЕЗУЛЬТАТ) • Контроль зондов (PCC): NA (Неприменимо)

Примечание Экраны, представленные в этом разделе, показывают примеры использования трех анализов. Рисунок 8 и Рисунок 9 используйте Xpert HPV HR, Рисунок 10 и Рисунок 11 используйте Xpert HPV 16_18-45, а Рисунок 12 через Рисунок 14 используйте Xpert HPV HR_16_18-45 из раскрывающегося меню. (См. Раздел 9.2. Запуск теста и раскрывающееся меню, показанное на Рисунок 4).

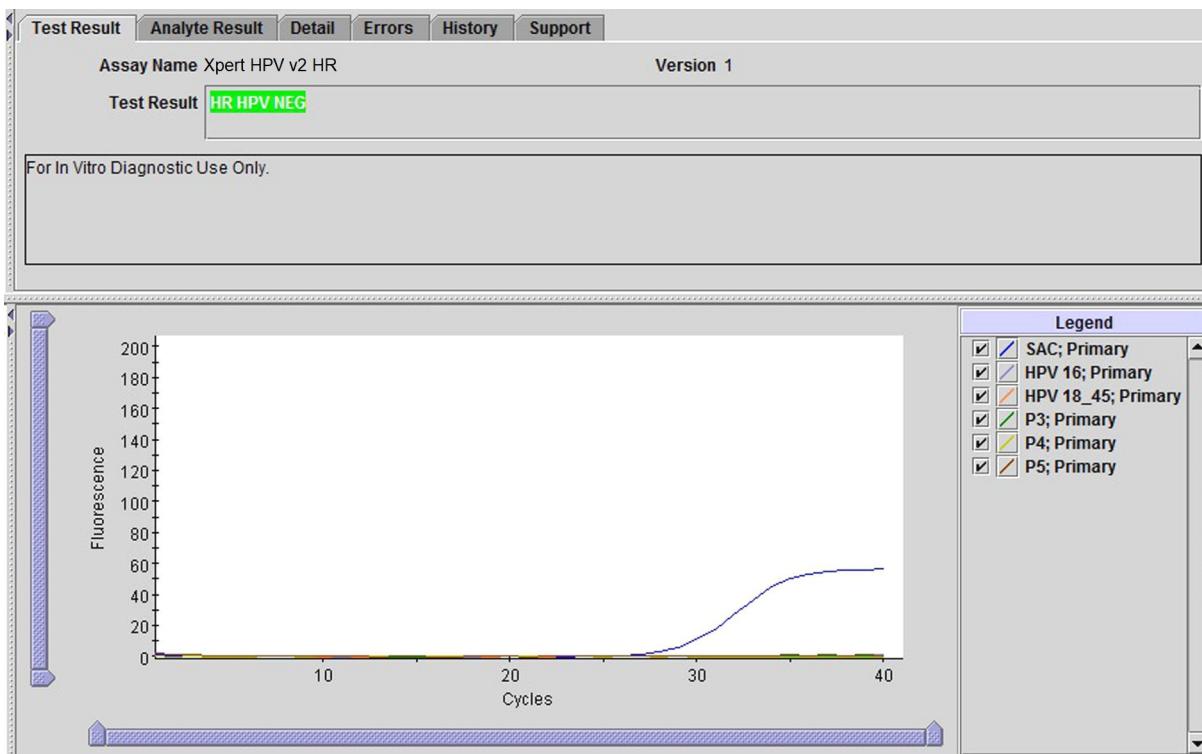


Рисунок 8. Отрицательный результат на ВПЧ высокого онкогенного риска (результат получен с использованием Xpert HPV HR)

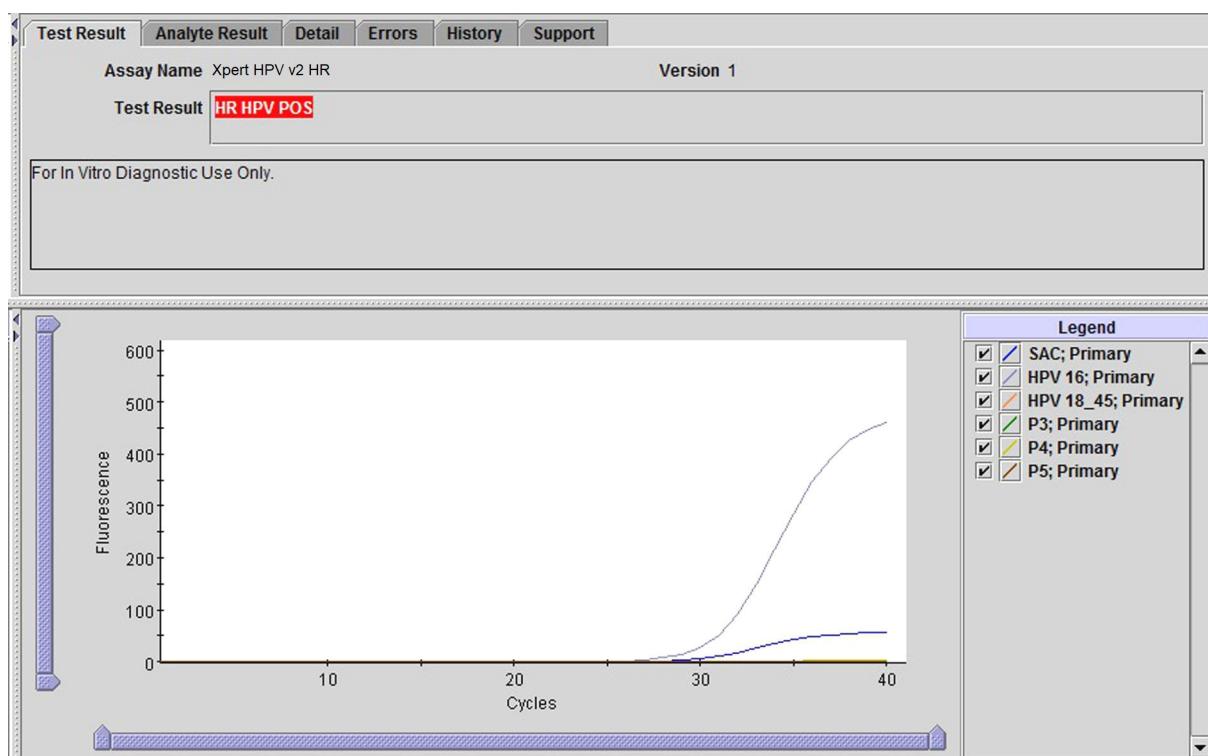


Рисунок 9. Положительный результат на ВПЧ высокого онкогенного риска (результат получен с использованием Xpert HPV HR)

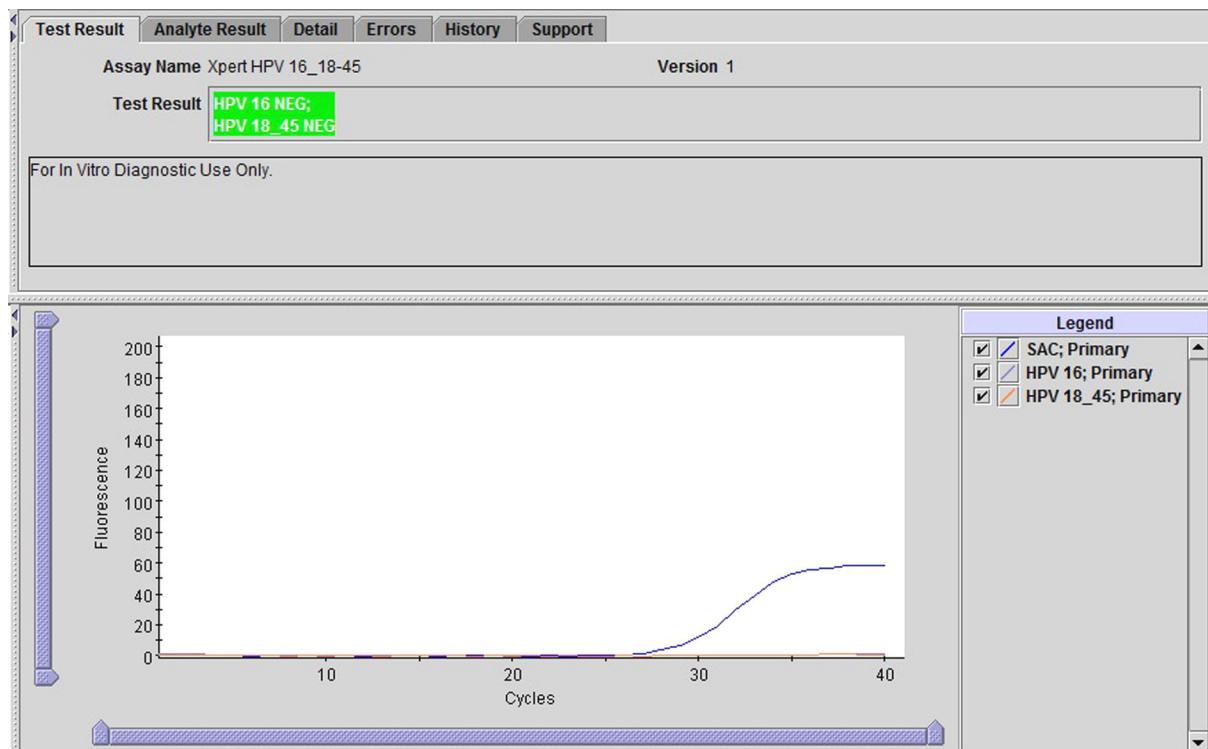


Рисунок 10. Отрицательный результат на ВПЧ 16; отрицательный результат на ВПЧ 18-45 (результат получен с использованием Xpert HPV 16_18-45)

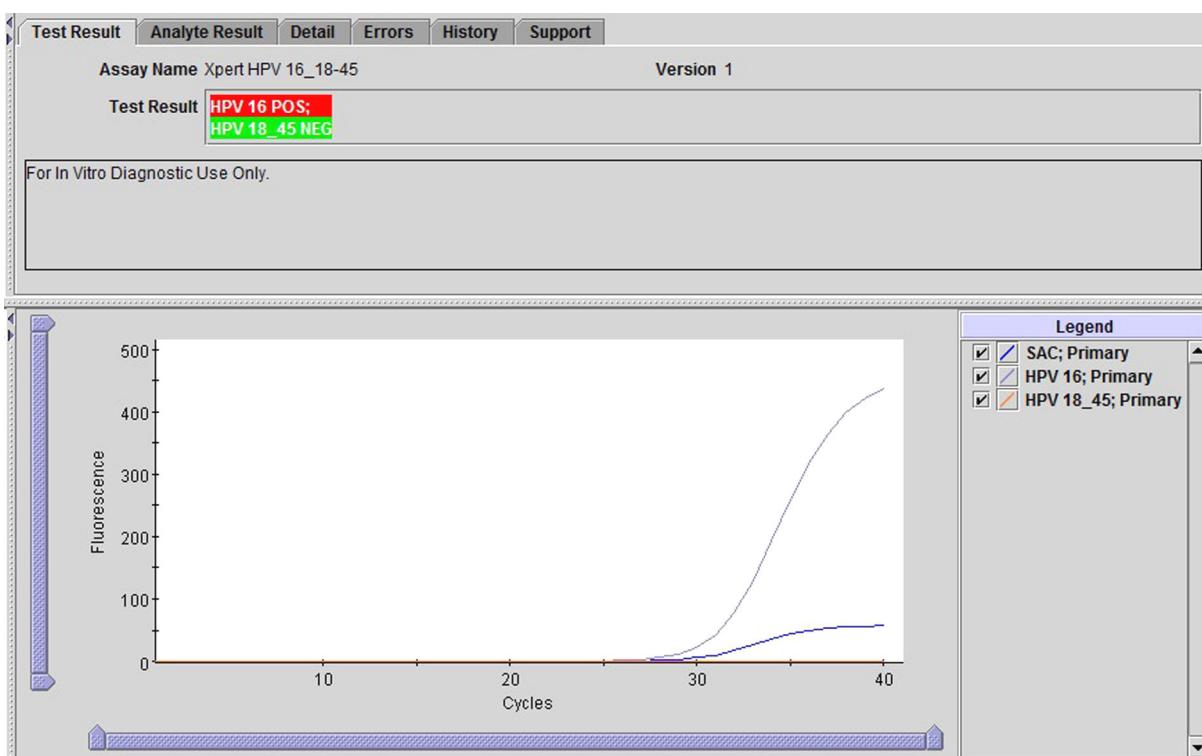


Рисунок 11. Положительный результат на ВПЧ 16; отрицательный результат на ВПЧ 18-45 (результат получен с использованием Xpert HPV 16_18-45)

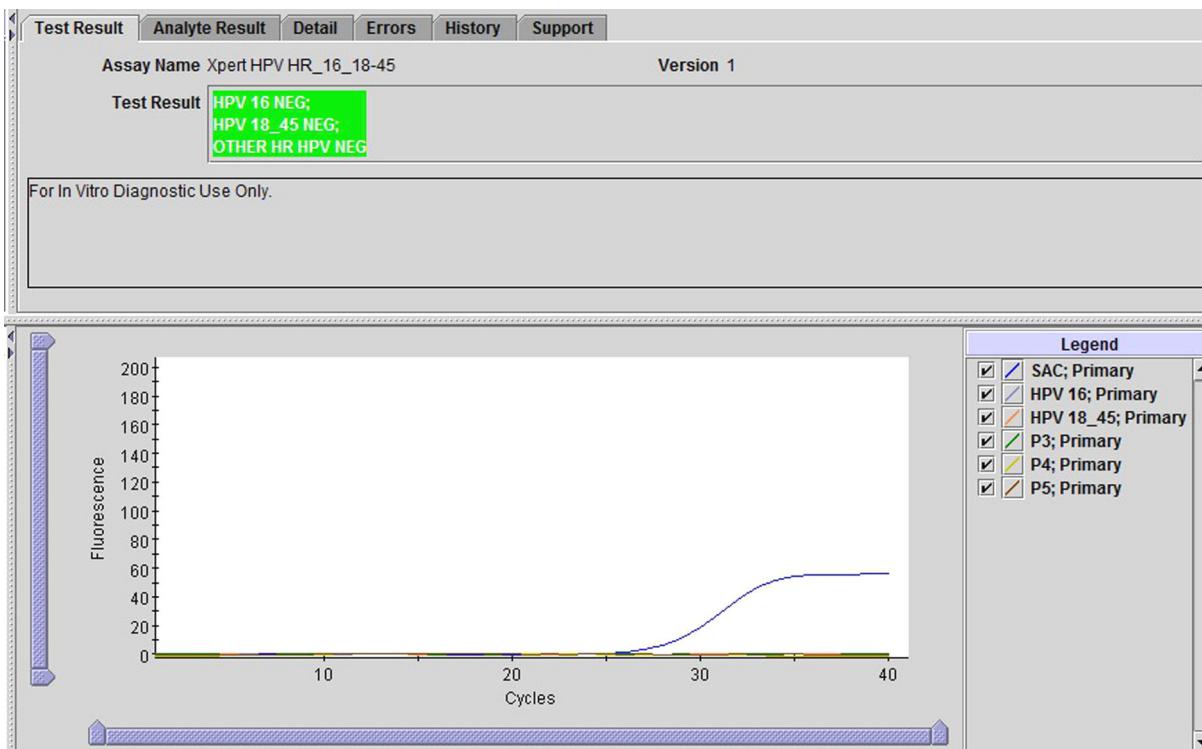


Рисунок 12. Отрицательный результат на ВПЧ 16; отрицательный результат на ВПЧ 18-45; отрицательный результат на другие ВПЧ высокого риска (результат получен с использованием Xpert HPV HR_16_18-45)

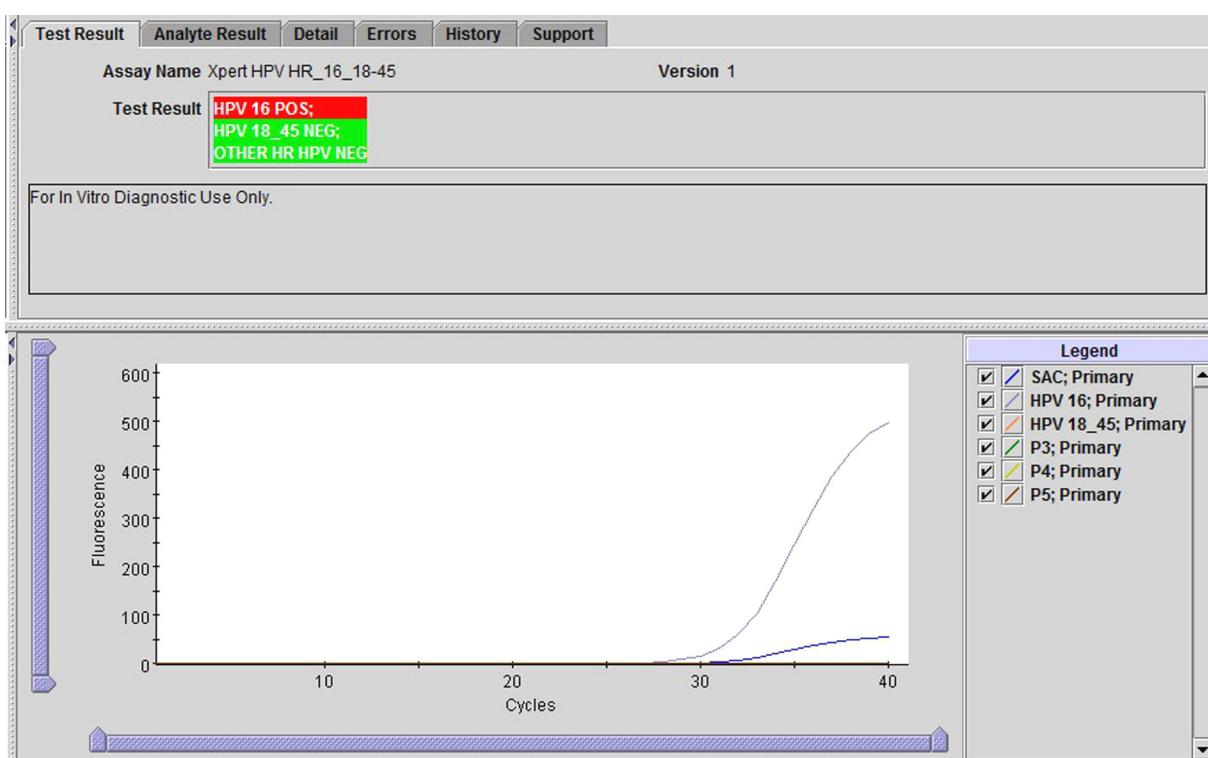


Рисунок 13. Положительный результат на ВПЧ 16; отрицательный результат на ВПЧ 18-45; отрицательный результат на другие ВПЧ высокого риска (результат получен с использованием Xpert HPV HR_16_18-45)

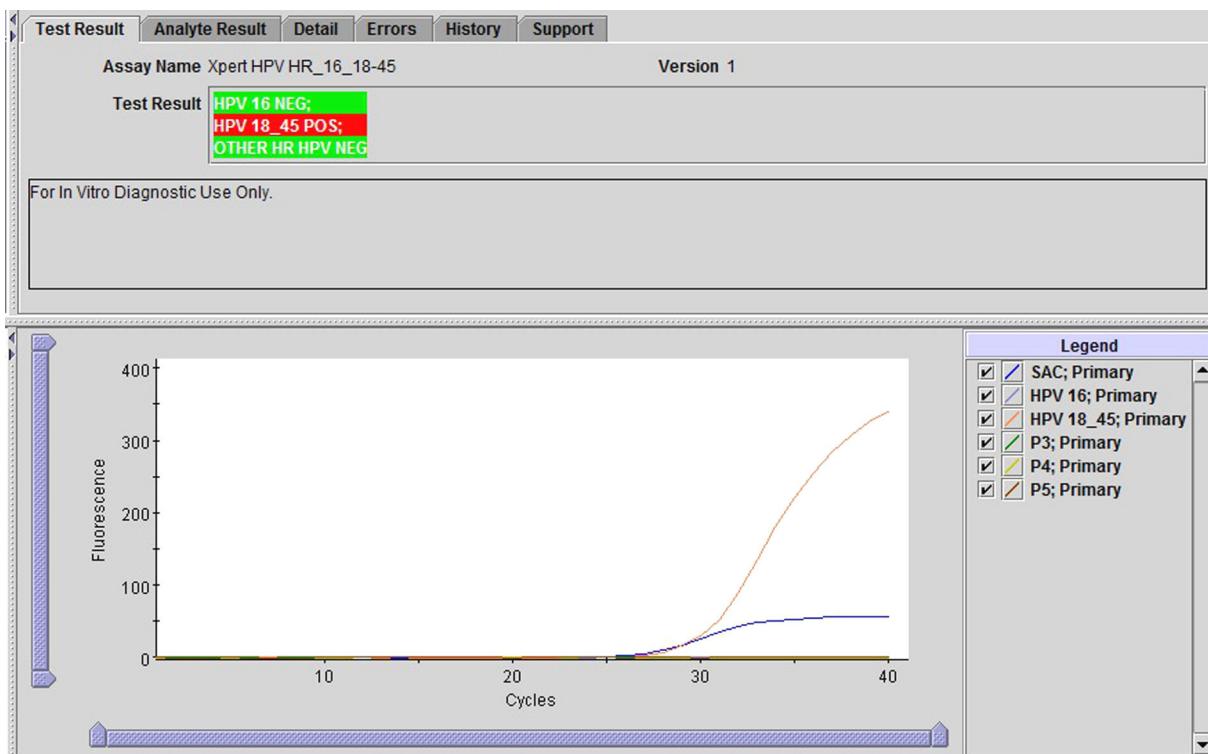


Рисунок 14. Отрицательный результат на ВПЧ 16; положительный результат на ВПЧ 18-45; отрицательный результат на другие ВПЧ высокого риска (результат получен с использованием Xpert HPV HR_16_18-45)

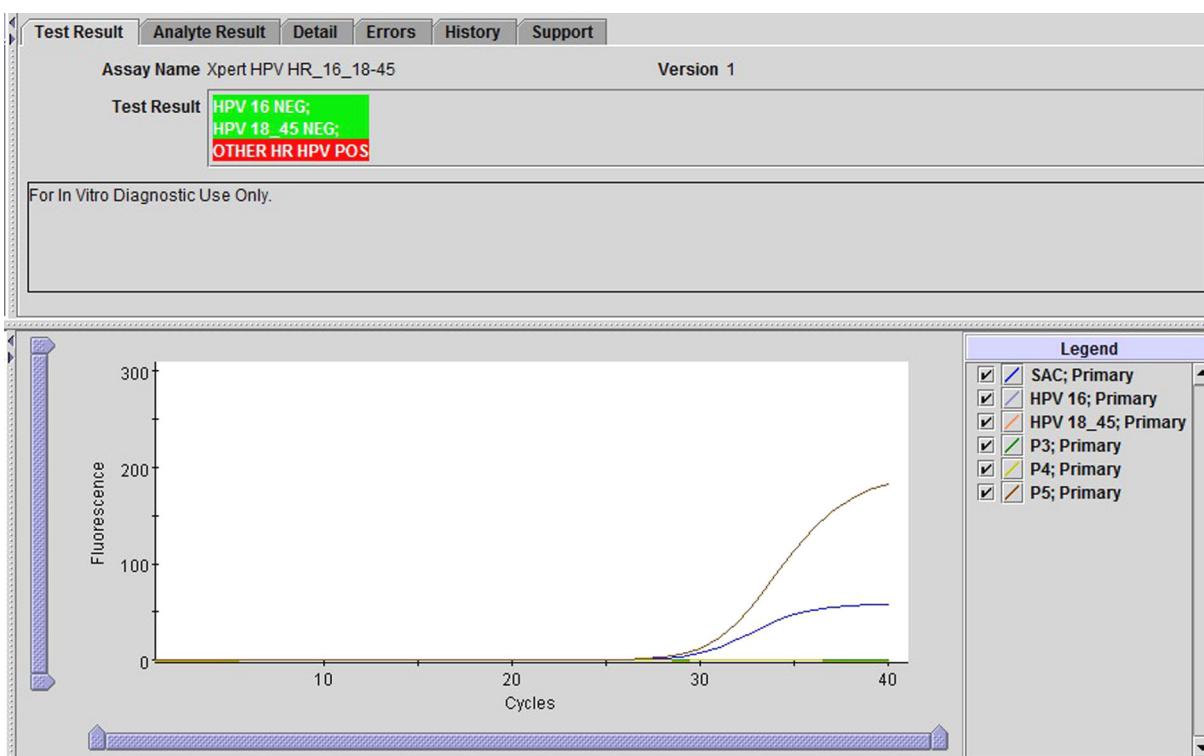


Рисунок 15. Отрицательный результат на ВПЧ 16; отрицательный результат на ВПЧ 18-45; положительный результат на другие ВПЧ высокого риска (результат получен с использованием Xpert HPV HR_16_18-45)

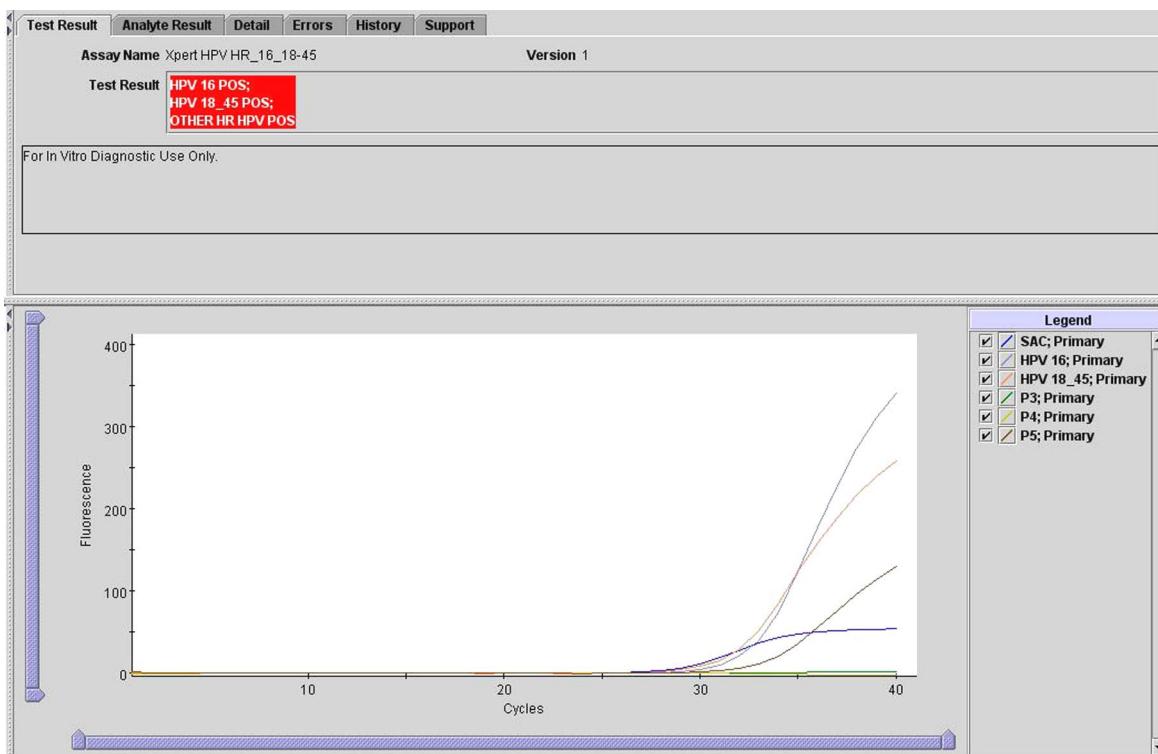
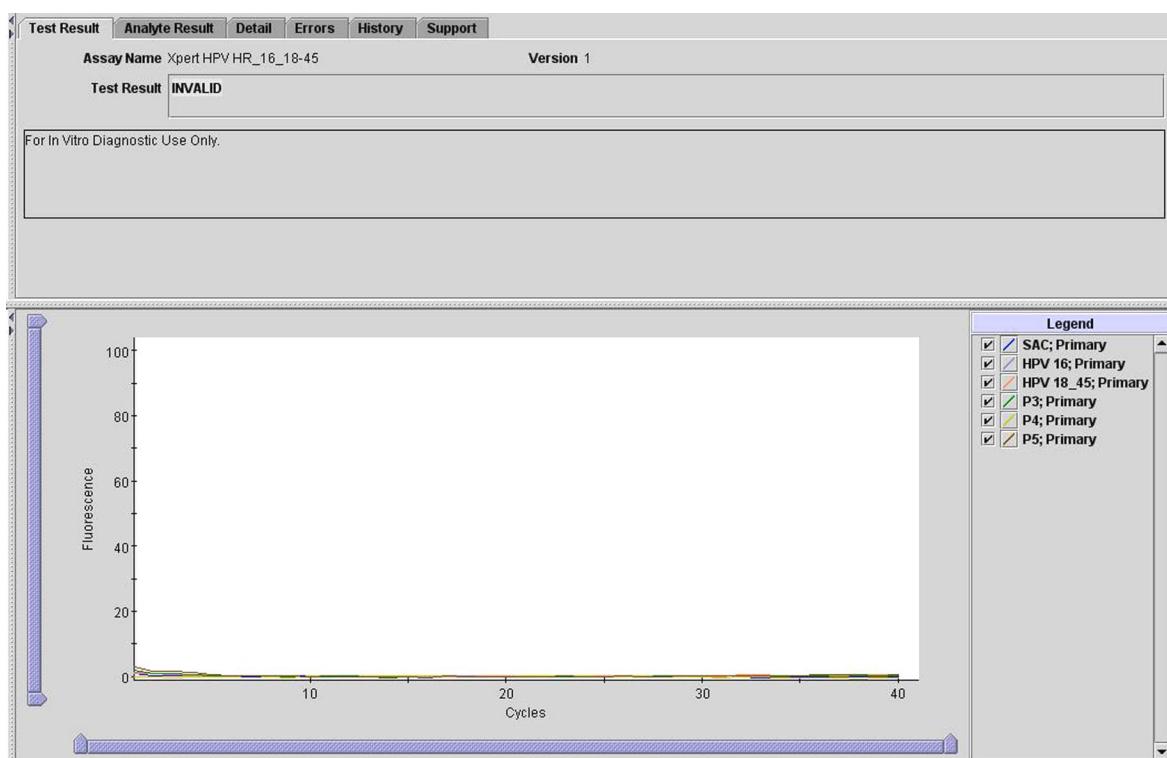


Рисунок 16. Положительный результат на ВПЧ 16, положительный результат на ВПЧ 18-45; положительный результат на другие ВПЧ высокого риска (результат получен с использованием Xpert HPV HR_16_18-45)



**Рисунок 17. Недействительный результат теста на ВПЧ HR_16_18-45
(результат получен с использованием Xpert HPV HR_16_18-45)**

13 Причины повторного выполнения теста

Если получен один из следующих результатов, повторите тест в соответствии с указаниями в Раздел 14. Процедура повторного теста.

- Результат **INVALID** (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) указывает на то, что контроль адекватности образца (SAC) не сработал, образец не был обработан должным образом, ПЦР была подавлена или образец был неадекватным.
- Результат **ERROR** (ОШИБКА) означает, что тест 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.
- Результат **NO RESULT** (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) указывает на то, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор остановил ход выполнения теста или произошел перебой в подаче электроэнергии.

14 Процедура повторного теста

- Повторите анализ с новым картриджем (не используйте картридж повторно). См. Раздел 9. Процедура.
- Возьмите остаток образца.
- Если оставшийся объем образца недостаточен, либо повторный анализ вновь выдает результаты **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, **ОШИБКА (ERROR)**, или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**, соберите новый образец и повторите анализ с новым картриджем.

15 Ограничения

- Так как возможность обнаружения ВПЧ зависит от присутствия в образце ДНК, достоверность результатов зависит от правильности сбора образца, обращения с ним и хранения.
- Тест Xpert HPV валидировался только с цервикальными образцами, собранными в раствор PreservCyt при помощи устройства типа метелки или комбинации эндоцервикальной щетки и шпателя.
- Ошибочные результаты анализа могут быть связаны с неправильным сбором образца, технической ошибкой, перемешиванием образцов или с тем, что количество копий ДНК ВПЧ в образце не превышает порог обнаружения данного теста.
- Тест Xpert HPV был валидирован с использованием процедур, рассматриваемых в данном вкладыше-инструкции. Внесение изменений в процедуры может нарушить функциональные характеристики теста.
- Может наблюдаться интерференция в результате присутствия: цельной крови ($\geq 0,25\%$ по объему), моноядерных клеток периферической крови ($\geq 1 \times 10^6$ клеток в 1 мл), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ клеток в 1 мл), вагинального крема против зуда Vagisil ($\geq 0,25\%$ вес/объем) или увлажняющего геля Vagi Gard ($\geq 0,5\%$ вес/объем).
- Присутствие в образце плотных вагинальных кремов ($> 0,25\%$ вес/объем) может приводить к прерыванию анализа вследствие повышения давления.
- Влияния других потенциальных вмешивающихся факторов, таких, как вагинальное отделяемое, использование тампонов, спринцеваний и факторов, связанных со сбором образца, не установлено.
- Тест Xpert HPV дает качественные результаты. Невозможно установить каких-либо корреляций между величиной Ct и количеством клеток в инфицированном образце.
- Функциональные характеристики теста Xpert HPV не оценивались у пациенток младше 18 лет.
- Функциональные характеристики теста Xpert HPV не оценивались у женщин, перенесших гистерэктомию.
- Тест Xpert HPV не валидировался для использования с материалом, полученным путем вагинального соскоба врачом или пациенткой.
- Тест Xpert HPV не оценивался у пациенток, проходящих лечение антимикробными препаратами по поводу таких инфекций, как хламидиоз или гонорея.
- Как при использовании других диагностических тестов, результаты, полученные при помощи теста Xpert HPV, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.
- Функциональные характеристики теста Xpert HPV не оценивались у лиц, вакцинированных против ВПЧ.
- Применение теста Xpert HPV не оценивалось в случаях подозреваемого сексуального насилия.
- Распространенность ВПЧ-инфекции в популяции может повлиять на функциональные характеристики теста.
- Образцы, содержащие менее 1 мл раствора PreservCyt, считаются несоответствующими требованиям для использования в teste Xpert HPV.
- Функциональные характеристики теста Xpert HPV не оценивались при использовании цервикальных образцов, предварительно обработанных для цитологической оценки на других приборах для подготовки образцов, кроме ThinPrep 2000.
- Отрицательные результаты теста Xpert HPV не исключают вероятности цитологических аномалий либо наличия или развития в будущем 2-й или 3-й степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN2 или CIN3) либо рака.
- В teste Xpert HPV выполняется обнаружение региона E6/E7 вирусной ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. В данном teste не обнаруживается регион E6/E7 ДНК ВПЧ низкого онкогенного риска (например, типов 6, 11, 42, 43, 44), так как оценка наличия типов ВПЧ низкого онкогенного риска не имеет клинической пользы при скрининге на рак шейки матки.
- Возможность обнаружения ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска зависит от количества копий ДНК, находящихся в образце; возможно влияние методов сбора образца, факторов, связанных с пациентом, стадии заболевания и присутствие субстанций, препятствующих проведению анализа.
- Данное изделие разрешается использовать только персоналу, прошедшему обучение принципам работы с тестом Xpert HPV.
- В данном teste возможно получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов.
- Мутации или полиморфизм регионов присоединения праймеров или зондов могут повлиять на возможность обнаружения целевых типов ВПЧ и приводить к ложноотрицательным результатам.

16 Клиническая эффективность

Клинические характеристики теста Xpert HPV оценивались в ходе двухэтапного многоцентрового проспективного исследования (семь центров в США), в котором принимали участие женщины всех возрастов, направленные на кольпоскопию на основании одного или нескольких предыдущих аномальных результатов исследования по Папаниколау, аномального результата исследования по Папаниколау в сочетании с положительным результатом теста на ВПЧ высокого риска или других клинических подозрений на рак шейки матки. У каждой пациентки при проведении кольпоскопии было получено по два образца ThinPrep (образец А и образец В) для проведения цитологической оценки и сравнения результатов теста Xpert HPV и двух одобренных FDA тестов на ВПЧ высокого онкогенного риска. Процедуры анализа с использованием методов сравнения проводились в соответствии с их вкладышами-инструкциями по исследованиям *in vitro* для США. Образец А обрабатывался для цитологической оценки с последующим анализом при помощи теста Xpert HPV. Образец В резервировался для анализа на ВПЧ указанными методами сравнения и при помощи теста Xpert HPV. Оба образца собирались с использованием комбинации эндоцервикальной щетки и шпателя в соответствии с вкладышем-инструкцией прибора ThinPrep. У каждой пациентки собирались не менее чем по два образца путем пункционной биопсии, а также выполнялся эндоцервикальный кюретаж, если не удавалось получить убедительные результаты кольпоскопии вследствие недостаточной визуализации зоны перехода плоского эпителия в цилиндрический. Гистологическая оценка материала, полученного при биопсии и эндоцервикальном кюретаже, сначала проводилась в исследовательском центре, согласно стандартам лечения и ведения пациентов. Затем образцы изучались ретроспективно в маскированном режиме тремя специалистами-патогистологами для получения итогового согласительного заключения относительно имеющейся патологии шейки матки. На этапе I в исследование были зачислены 144 пациентки (в возрасте от 20 до 70 лет), в 31 случае имелась цервикальная интраэпителиальная неоплазия \geq CIN2. Данные, полученные на этапе I, использовались в целях расчета клинических пороговых значений для теста в отношении таких конечных точек, как поражения степени \geq CIN2 и \geq CIN3, с построением кривых операционных характеристик диагностического теста (ROC-кривых). На этапе II в исследование были зачислены 564 пациентки (в возрасте от 18 до 75 лет), в 111 случаях имелась цервикальная интраэпителиальная неоплазия \geq CIN2. Данные, полученные на этапе II, использовались для уточнения клинических пороговых значений в отношении таких конечных точек, как поражения степени \geq CIN2 и \geq CIN3, с построением кривых операционных характеристик диагностического теста (ROC-кривых). Ретроспективно выполнялся анализ гомогенности с целью подтвердить возможность объединения результатов, полученных на этапах I и II; анализ показал, что возможно объединение результатов, полученных в разных популяциях пациенток и при различных характеристиках образцов.

Клиническая чувствительность и специфичность теста Xpert HPV, метода сравнения 1 и метода сравнения 2 при обнаружении статуса \geq CIN2 по выборке данных этапа II обобщены в Таблица 2.

Таблица 2. Клинические функциональные характеристики в отношении статуса заболевания $\geq\text{CIN}2^{\text{a}}$

	Тест Xpert HPV (образец А) ^b	Тест Xpert HPV (образец В) ^c	Метод сравнения 1 ^d	Метод сравнения 2 ^e
Чувствительность	(99/109) 90,8% (83,8–95,5%)	(100/110) 90,9% (83,9–95,6%)	(103/111) 92,8% (86,3–96,8%)	(96/111) 86,5% (78,7–92,2%)
Специфичность	(182/429) 42,4% (37,7–47,3%)	(194/446) 43,5% (38,8–48,2%)	(178/453) 39,3% (34,8–44,0%)	(212/451) 47,0% (42,3–51,7%)
Положительная прогностическая значимость	(99/346) 28,6% (23,8–33,7%)	(100/352) 28,4% (23,8–33,4%)	(103/378) 27,2% (22,8–32,0%)	(96/335) 28,7% (23,9–33,8%)
Отрицательная прогностическая значимость	(182/192) 94,8% (90,6–97,5%)	(194/204) 95,1% (91,2–97,6%)	(178/186) 95,7% (91,7–98,1%)	(212/227) 93,4% (89,3–96,3%)

- ^a Точечные оценки соответствуют указанным. 95%-ные доверительные интервалы по точному критерию Фишера.
- ^b n = 538. Объем 9 образцов был недостаточным (QNS) для анализа при помощи Xpert; результаты для 17 образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе.
- ^c n = 556. Результаты для восьми образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе.
- ^d n = 564.
- ^e n = 562. Результаты для 2 образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе.

Клиническая чувствительность и специфичность теста Xpert HPV, метода сравнения 1 и метода сравнения 2 при обнаружении статуса $\geq\text{CIN}3$ по выборке данных этапа II обобщены в Таблица 3.

Таблица 3. Клинические функциональные характеристики в отношении статуса заболевания $\geq\text{CIN}3^{\text{a}}$

	Тест Xpert HPV (образец А) ^b	Тест Xpert HPV (образец В) ^c	Метод сравнения 1 ^d	Метод сравнения 2 ^e
Чувствительность	(68/72) 94,4% (86,4–98,5%)	(69/73) 94,5% (86,6–98,5%)	(71/74) 95,9% (88,6–99,2%)	(64/74) 86,5% (76,5–93,3%)
Специфичность	(187/465) 40,2% (35,7–44,8%)	(199/482) 41,3% (39,6–45,8%)	(182/489) 37,2% (32,9–41,7%)	(216/487) 44,4% (39,9–48,9%)
Положительная прогностическая значимость	(68/346) 19,7% (15,6–24,2%)	(69/352) 19,6% (15,6–24,1%)	(71/378) 18,8% (15,0–23,1%)	(64/335) 19,1% (15,0–23,7%)
Отрицательная прогностическая значимость	(187/191) 97,9% (94,7–99,4%)	(199/203) 98,0% (95,0–99,5%)	(182/185) 98,4% (95,3–99,7%)	(216/226) 95,6% (92,0–97,9%)

a Точечные оценки соответствуют указанным. 95%-ные доверительные интервалы по точному критерию Фишера.

b n = 537. Объем девяти образцов был недостаточным (QNS) для анализа при помощи Xpert; результаты для 17 образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе; согласительное заключение по статусу CIN2 или CIN3 не было получено для одного образца.

c n = 555. Результаты для восьми образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе; согласительное заключение по статусу CIN2 или CIN3 не было получено для одного образца.

d n = 563. Согласительное заключение по статусу CIN2 или CIN3 не было получено для одного образца.

e n = 561. Результаты для 2 образцов были сомнительными при первоначальном и повторном анализе; согласительное заключение по статусу CIN2 или CIN3 не было получено для одного образца.

При оценке совпадений результатов в совокупности данных этапа II общее совпадение результатов теста Xpert HPV и самим собой (образец А и образец В; n = 533 парных сравнения) составило 94,6% (95% ДИ 92,3–96,3; коэффициент каппа 0,88). Общее совпадение результатов теста Xpert HPV (образец В) и метода сравнения 1 (n = 556 парных сравнений) составило 92,4% (95% ДИ 89,9–94,5; коэффициент каппа 0,83). Общее совпадение результатов теста Xpert HPV (образец В) и метода сравнения 2 (n = 554 парных сравнений) составило 87,4% (95% ДИ 84,3–90,0; коэффициент каппа 0,73).

Клинические функциональные характеристики теста Xpert HPV для образцов А и В, собранных для исследования по Папаниколау, с распределением по возрастным группам субъектов, устанавливались в отношении статуса заболевания $\geq\text{CIN}2$ и $\geq\text{CIN}3$. Клинические функциональные характеристики в отношении статуса заболевания $\geq\text{CIN}2$ представлены в Таблица 4, а в отношении статуса $\geq\text{CIN}3$ — в Таблица 5.

Таблица 4. Функциональные характеристики теста Xpert HPV в отношении статуса заболевания ≥CIN2, по возрастным группам

Возрастная группа	Образец А для исследования по Папаниколау		Образец В для исследования по Папаниколау	
	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)
20–29	95,7% (85,5–99,5)	25,8% (19,1–33,4)	95,7% (85,5–99,5)	32,1% (24,9–39,9)
30–39	91,7% (77,5–98,2)	46,4% (38,3–54,6)	94,6% (81,8–99,3)	44,3% (36,4–52,4)
40–49	88,9% (65,3–98,6)	44,8% (32,6–57,4)	88,9% (65,3–98,6)	45,8% (34,0–58,0)
50–59	71,4% (29,0–96,3)	62,8% (46,7–77,0)	71,4% (29,0–96,3)	64,4% (48,8–78,1)
≥60	100% (2,5–100)	33,3% (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8% (9,1–61,4)

Таблица 5. Функциональные характеристики теста Xpert HPV в отношении статуса заболевания ≥CIN3, по возрастным группам

Возрастная группа	Образец А для исследования по Папаниколау		Образец В для исследования по Папаниколау	
	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)
20–29	96,7% (82,8–99,9)	23,8% (17,7–30,9)	100% (88,4–100)	30,1% (23,4–37,5)
30–39	90,9% (70,8–98,9)	43,1% (35,5–51,0)	91,3% (72,0–98,9)	40,7% (33,3–48,4)
40–49	92,9% (66,1–99,8)	43,7% (31,9–56,0)	92,9% (66,1–99,8)	44,7% (33,3–56,6)
50–59	100% (39,8–100)	62,2% (46,5–76,2)	100% (39,8–100)	63,8% (48,5–77,3)
≥60	100% (2,5–100)	33,3% (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8% (9,1–61,4)

Второе клиническое исследование проводилось для оценки функциональных характеристик теста Xpert HPV у пациенток (участвующих в программах скрининга на рак шейки матки), более близких по своим характеристикам к группам пациенток, для которых предназначен данный тест. В данном многоцентровом исследовании по сравнению методов использовался оставшийся материал образцов, собранный в раствор PreservCyt, и полученный у женщин в возрасте 20–60 лет, участвующих в программах скрининга на рак шейки матки, проходивших в Великобритании. За редким исключением, все образцы для данного исследования собирались при помощи устройства типа метелки в соответствии с вкладышем-инструкцией прибора ThinPrep. В исследовании применялись такие же методы сравнения; при этом метод 1 считался основным, а метод 2 — дополнительным. Размеры выборок исследования рассчитывались для двух возрастных групп (женщины в возрасте 20–29 лет и 30–60 лет) так, чтобы можно было провести оценку совпадений результатов (с 95% ДИ) и расчет коэффициента каппа (с 95% ДИ) относительно каждого метода сравнения.

В данном исследовании оставшийся объем образца, для которого были получены результаты цитологической оценки, делился на три аликовты для исследования при помощи теста Xpert HPV и методов сравнения 1 и 2. Последовательность взятия аликовт на анализ с использованием теста Xpert HPV и метода сравнения 1 была рандомизирована таким образом, что около 50% первых аликовт использовались в teste Xpert HPV, и 50% — в методе сравнения 1. Все трети аликовт исследовались методом сравнения 2. Независимо от последовательности взятия аликовт, флакон с образцом перемешивался перед извлечением каждой из аликовт для обеспечения гомогенности образца. Анализ образцов методами сравнения выполнялся согласно соответствующим вкладышам-инструкциям для стран ЕС (описанные в них процедуры были идентичны представленным во вкладышах-инструкциях для США); для анализа результатов использовались пороговые значения из вкладышей-инструкций по исследованиям *in vitro* для США.

Анализ данных исследования показал высокую степень совпадения результатов, полученных с использованием теста Xpert HPV и метода сравнения 1. Это совпадение результатов не зависело от возрастной категории (20–29 лет и 30–60 лет) и результатов цитологической оценки [нормальная картина (отсутствие интраэпителиального поражения или злокачественности [NILM, Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy]) или отклонение от нормы (хуже, чем NILM)]. Сводные данные по совпадению результатов при использовании теста Xpert HPV и метода сравнения 1 показаны в Таблица 6.

Таблица 6. Совпадение результатов теста Xpert HPV и метода сравнения 1

Сравнение совпадений	n	Процент совпадений положительных результатов	Процент совпадений отрицательных результатов	Общий процент совпадений	Коэффициент кappa
Всего ^a	3418	90,3% (87,8–92,5%)	97,1% (96,4–97,7%)	95,8% (95,1–96,5%)	0,87 (0,85–0,89)
Возраст 20–29 лет	833	92,7% (89,4–95,2%)	94,9% (92,6–96,7%)	94,0% (92,2–95,5%)	0,88 (0,84–0,91)
Возраст 30–60 лет	2585	87,8% (83,7–91,2%)	97,6% (96,9–98,2%)	96,4% (95,6–97,1%)	0,84 (0,81–0,87)
Цитологическая картина в норме	2975	85,1% (81,0–88,6%)	97,1% (96,8–98,0%)	95,8% (95,2–96,6%)	0,81 (0,78–0,85)
Цитология > нормы	443	96,7% (93,9–98,4%)	91,0% (85,1–95,1%)	94,8% (92,3–96,7%)	0,88 (0,83–0,93)

^a Точечные оценки соответствуют указанным. 95%-ные доверительные интервалы по точному критерию Фишера.

Анализ данных исследования указывает на существенную степень совпадения результатов, полученных при помощи теста Xpert HPV и метода сравнения 2. Это совпадение результатов не зависело от возрастной категории (20–29 лет и 30–60 лет) и результатов цитологической оценки [нормальная картина (отсутствие интраэпителиального поражения или злокачественности [NILM, Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy]) или отклонение от нормы (хуже, чем NILM)]. Сводные данные по совпадению результатов при использовании теста Xpert HPV и метода сравнения 2 показаны в Таблица 7.

Таблица 7. Совпадение результатов теста Xpert HPV и метода сравнения 2

Сравнение совпадений	n	Процент совпадений положительных результатов	Процент совпадений отрицательных результатов	Общий процент совпадений	Коэффициент каппа
Всего ^a	3418	84,5% (81,8–87,3%)	96,5% (95,7–97,2%)	94,1% (93,3–94,9%)	0,82 (0,79–0,84)
Возраст 20–29 лет	833	94,2% (91,1–96,5%)	93,3% (90,7–95,3%)	93,6% (91,8–95,2%)	0,87 (0,83–0,90)
Возраст 30–60 лет	2585	76,0% (71,2–80,3%)	97,2% (96,5–97,9%)	94,2% (93,3–95,1%)	0,75 (0,71–0,79)
Цитологическая картина в норме	2975	77,9% (73,3–82,2%)	96,6% (95,9–97,3%)	94,3% (93,4–95,1%)	0,74 (0,70–0,78)
Цитология > нормы	443	92,5% (89,0–95,1%)	93,6% (87,8–97,2%)	92,8% (90,0–95,0%)	0,83 (0,77–0,89)

^a Точечные оценки соответствуют указанным. 95%-ные доверительные интервалы по точному критерию Фишера.

Дополнительно для оценки совпадения результатов анализа в данном исследовании рассматривались доли ВПЧ-положительных образцов по цитологическому статусу. В похожих по размеру выборках образцов, исследованных каждым из трех методов, доли ВПЧ-положительных результатов были сравнимы и в целом соответствовали долям ВПЧ-положительных результатов, наблюдавшимся в других популяциях пациенток с низкой распространенностью заболевания (например, в исследовании ALTS). Сводные данные по доле ВПЧ-положительных результатов для каждого метода согласно цитологическому статусу представлены в Таблица 8.

Таблица 8. ВПЧ-положительные результаты с распределением по методу и цитологическому статусу

Категория (Великобритания/США)	Тест Xpert HPV			Метод сравнения 1			Метод сравнения 2		
	Всего	Пол.	% полож.	Всего	Пол.	% полож.	Всего	Пол.	% полож.
Норма/NILM	2975	374	12,6	2975	362	12,2	2 975	367	12,3
Пограничное состояние / атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US)	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Дискариоз низкой степени (незначительный) / LSIL ^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Дискариоз высокой степени (умеренный) / HSIL ^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Дискариоз высокой степени (тяжелый) / HSIL	35	35	100,0	35	34	97,1	35	35	100,0
Другое	16	10	62,5	16	10	62,5	16	9	56,3
Всего	3418	676	19,9	3 418	661	19,3	3 418	685	20,0

^a Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени риска.

^b Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени риска.

Одна подгруппа [245/3418 (7,2%)] образцов, использовавшихся в данном исследовании, перед анализом на ВПЧ с использованием теста Xpert HPV и методов сравнения обрабатывалась безводной уксусной кислотой. В одном центре использовался модифицированный вариант коммерческой методики ([70/1138 (6,2%)]; CytoLyt, Hologic, Crawley, Великобритания, ЕС), а в двух других центрах процедуры были разработаны лабораториями на основе метода Espostis [148/1129 (13,1%) и 22/1151 (1,9%) соответственно].^{11–13} Отмечалась существенная степень совпадения результатов, полученных при помощи теста Xpert HPV и методов сравнения независимо от того, проводилась ли предварительная обработка безводной уксусной кислотой. См. Таблица 9 и Таблица 10.

Таблица 9. Совпадение результатов, полученных при помощи теста Xpert HPV и метода сравнения 1 при предварительной обработке образцов безводной уксусной кислотой^a

Сравнение совпадений	n	Процент совпадений положительных результатов	Процент совпадений отрицательных результатов	Общий процент совпадений	Коэффициент каппа
Обработанные безводной уксусной кислотой	245	94,3% (86,0–98,4%)	96,6% (92,7–98,7%)	95,9% (92,6–98,0%)	0,90 (0,84–0,96)
Без обработки	3173	89,8% (87,1–92,2%)	97,2% (96,5–97,8%)	95,8% (95,1–96,5%)	0,86 (0,84–0,89)

^a Точечные оценки соответствуют указанным. 95%-ные доверительные интервалы по точному критерию Фишера.

Таблица 10. Совпадение результатов, полученных при помощи теста Xpert HPV и метода сравнения 2 при предварительной обработке образцов безводной уксусной кислотой^a

Сравнение совпадений	n	Процент совпадений положительных результатов	Процент совпадений отрицательных результатов	Общий процент совпадений	Коэффициент каппа
Обработанные безводной уксусной кислотой	245	87,3% (72,3–94,0%)	94,3% (89,7–97,2%)	92,2% (88,2–95,3%)	0,81 (0,73–0,89)
Без обработки	3173	84,4% (81,2–87,0%)	96,6% (95,9–97,3%)	94,3% (93,4–95,0%)	0,82 (0,79–0,84)

^a Точечные оценки соответствуют указанным. 95%-ные доверительные интервалы по точному критерию Фишера.

17 Порог обнаружения

Аналитическая чувствительность или предел обнаружения (LoD) теста Xpert HPV оценивалась с использованием:

1. ВПЧ-положительных клеточных линий: ВПЧ 16 (SiHa), ВПЧ 18 (HeLa S3), ВПЧ 45 (MS751) и ВПЧ 68 (ME180) в растворе PreservCyt, содержащем ВПЧ-отрицательную клеточную линию (C33A), и
2. плазмид, содержащих ДНК 14 целевых подтипов ВПЧ высокого онкогенного риска, в женской геномной ДНК человека.

17.1 ВПЧ-положительные клеточные линии

Для оценки порога обнаружения (LoD) для ВПЧ 16, ВПЧ 18, ВПЧ 45 и ВПЧ 68 не менее шести различных концентраций каждой клеточной линии анализировались каждая в 20 повторах с использованием одной партии реагентов теста Xpert HPV. Значения порогов обнаружения рассчитывались при помощи пробит-анализа. Заявленные пороги обнаружения подтверждались путем анализа не менее чем в 20 повторах образцов, концентрация которых была разведена до рассчитанных пределов обнаружения, с использованием трех партий реагентов теста Xpert HPV. Заявленный порог обнаружения определялся как концентрация, при которой 95 % результатов не менее чем 20 повторов на партию реагентов являются положительными (Таблица 11).

17.2 Плазмиды, содержащие ДНК ВПЧ

Порог обнаружения (LoD) для плазмид, содержащих ДНК 14 подтипов ВПЧ высокого онкогенного риска, был подтвержден минимум в 60 повторах, проводившихся двумя операторами с использованием трех партий реагентов. Анализы выполнялись в разные дни. Для каждой из плазмид, содержащих ДНК ВПЧ, определялся уровень (в копиях на реакцию ПЦР), при котором общая доля истинно положительных результатов была статистически выше 95% по объединенным данным для трех партий реагентов (Таблица 12).

Таблица 11. Порог обнаружения: ВПЧ-положительные клеточные линии

Тип ВПЧ	Расчетн. предел обнаружения, пробит-анализ(клеток в 1 мл)	95% ДИ	99,9% ДИ	Подтвержд. уровень (клеток в 1 мл)	Партия реагентов	Полож. из 20 повторов	Средн. Ct (целев.)	Станд. откл. Ct (целев.)	Общее средн. Ct (целев.)	Общее станд. откл. Ct (целев.)	% полож.	Общий % полож.
16	71	55–87	52–127	122	Партия 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Партия 2	19	35,0	1,4			95	
					Партия 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Партия 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Партия 2	19	35,3	0,9			95	
					Партия 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150–211	142–266	173	Партия 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Партия 2	20	37,0	1,2			100	
					Партия 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Партия 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Партия 2	19	35,9	0,7			95	
					Партия 3	20	36,2	0,5			100	

Таблица 12. Порог обнаружения: Плазмиды, содержащие ДНК ВПЧ

Целевое значение	Исследован-вшийся уровень копий	Количе-ство проб	ЛО	% полож.	Нижн. предел одностор. 95% ДИ	Суммарн. средн. Ct	Станд. откл. Ct
ВПЧ 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426
ВПЧ 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352
ВПЧ 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533
ВПЧ 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587
ВПЧ 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543
ВПЧ 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525
ВПЧ 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412
ВПЧ 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618
ВПЧ 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33
ВПЧ 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445
ВПЧ 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559
ВПЧ 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585
ВПЧ 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529
ВПЧ 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642

18 Прецизионность и воспроизводимость теста

Прецизионность и воспроизводимость теста Xpert HPV оценивались в 12-дневном многоцентровом исследовании, в котором по два оператора в каждом из трех центров в маскированном режиме два раза в день выполняли анализ панели прецизионности из 16 компонентов. В панель входили искусственные образцы (культивированные клетки, содержащие различные типы ВПЧ, вместе с культивированными клетками, не содержащими ВПЧ) и объединенные клинические образцы в растворе PreservCyt. В каждом центре использовались различные конфигурации системы GeneXpert (в одном центре — только GX IV, в другом — GX XVI, а в третьем — Infinity 80). В течение каждого из четырехдневных периодов тестирования в рамках исследования использовались три партии тестов Xpert HPV. К концу исследования каждый компонент панели прецизионности использовался в анализе 144 раза. Данные суммировались по каналам теста, которые представлены как «16» для канала «ВПЧ 16», «18/45» для канала «ВПЧ 18 и ВПЧ 45», «31» для канала «ВПЧ 31 и другие типы», «51» для канала «ВПЧ 51 и ВПЧ 59» и «39» для канала «ВПЧ 39 и другие типы». См. Таблица 13 и Таблица 14.

**Таблица 13. Прецизионность и воспроизводимость теста Xpert HPV:
описание панели и совпадение положительных результатов^{a,b}**

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Всего совпа- дений
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
Искусственный образец (ВПЧ 16, высоко- отрицательный)	16	83,3% (20/24)	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	82,6% (19/23)	100% (23/23)	83,3% (20/24)	88,0% (125/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
Искусственный образец (ВПЧ 16, слабо- положительный)	16	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,1% (135/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Всего совпа- дений
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
Искусственный образец (ВПЧ 16 умерен- нноположи- тельный)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (140/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
Искусственный образец (ВПЧ 18 высоко- отрицательный)	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	83,3% (20/24)	86,4% (19/22)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	87,3% (124/142)
	31	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Искусственный образец (ВПЧ 18, слабо- положительный)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	96,5% (139/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Всего совпадений
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
Искусственный образец (ВПЧ 18 умеренно- положи- тельный)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
Искусственный образец (ВПЧ 68, высоко- отрицательный)	16	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	18/45	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	31	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	51	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	39	90,9% (20/22)	95,5% (21/22)	100% (24/24)	91,3% (21/23)	91,7 (22/24)	91,7 (22/24)	93,5% (130/139)
Искусственный образец (ВПЧ 68, слабо- положительный)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	87,0% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	96,5% (136/141)

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Всего совпа- дений
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
Искусственный образец (ВПЧ 68 умерен- ноНПОЛОЖИ- ТЕЛЬНЫЙ)	16	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
Искусственный образец (ВПЧ 16/45/68 слабо- ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,7% (22/23)	100% (24/24)	97,9% (139/142)
	18/45	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	90,1% (128/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	99,3% (141/142)
	39	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	93,7% (133/142)
Искусственный образец (отрица- тельный)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Всего совпадений
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
Объединенный клинический образец (ВПЧ 16, ВПЧ 31)	16	50,0% (12/24)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	18,2% (4/22)	8,3% (2/24)	20,8% (5/24)	25,4% (36/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	37,5% (9/24)	50,0% (11/22)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	33,8% (48/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Объединенный клинический образец (ВПЧ 18, ВПЧ 39)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	16,7% (4/24)	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	25,0% (6/24)	12,5% (3/24)	20,8% (5/24)	22,9% (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	4,2% (1/24)	4,2% (1/24)	0% (0/24)	8,3% (2/24)	0% (0/24)	0% (0/24)	2,8% (4/144)
Объединенный клинический образец (ВПЧ 42, ВПЧ 51, ВПЧ 59)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (142/143)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	51	25,0% (6/24)	33,3% (8/24)	29,2% (7/24)	34,8% (8/23)	12,5% (3/24)	16,7% (4/24)	25,2% (36/143)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)

Образец (целевое анализируемое вещество и относительная концентрация)	Канал теста	Центр 1		Центр 2		Центр 3		Всего совпа- дений
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
Объединенный клинический образец (ВПЧ 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	33,3% (8/24)	41,7% (10/24)	8,7% (2/23)	30,4% (7/23)	29,6% (42/142)
	51	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Объединенный клинический образец (отрица- тельный)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

a Совпадение результатов для отрицательных и высокоотрицательных образцов представлено как % совпадения отрицательных результатов; совпадение результатов для слабо- и умеренно положительных образцов представлено как % совпадения положительных результатов.

b В исследовании были получены в общей сложности 34 сомнительных результата: ВПЧ 16 высокоотриц. (2); ВПЧ 16 слабоположит. (2); ВПЧ 18 умеренно положит. (3); ВПЧ 18 высокоотриц. (3); ВПЧ 18 умеренно положит. (3); ВПЧ 68 высокоотриц. (5); ВПЧ 68 слабоположит. (3); ВПЧ 68 умеренно положит. (2); ВПЧ 16, 45, 68 (2); СР-отриц. образец (4); ВПЧ 16, 31 (2); ВПЧ 42, 51, 59 (1); ВПЧ 52 (2); РС-отриц. образец (2).

Таблица 14. Воспроизводимость теста Xpert HPV: вариабельность Ct для компонентов панели^a

Образец (целевой аналит и относи- тельная концен- трация)	Канал теста (опреде- ленный аналит)	n ^b	Сред- нее Ct	Между центрами		Между операторами		Между партиями		Между днями		В пределах анализа		Всего	
				CO	КВ (%)	CO	КВ (%)	CO	КВ (%)	CO	КВ (%)	CO	КВ (%)	CO	КВ (%)
Искус- ственный образец (ВПЧ 16, высоко- отрица- тельный)	16 (16)	12	38,4	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
Искус- ственный образец (ВПЧ 16, слабо- положи- тельный)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Искус- ственный образец (ВПЧ 16 умеренно- положи- тельный)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Искус- ственный образец (ВПЧ 18, высоко- отрица- тельный)	18/45 (18)	22	39,2	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
Искус- ственный образец (ВПЧ 18, слабо- положи- тельный)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Искус- ственный образец (ВПЧ 18 умеренно- положи- тельный)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Искус- ственный образец (ВПЧ 68, высоко- отрица- тельный)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Искус- ственный образец (ВПЧ 68, слабо- положи- тельный)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Искус- ственный образец (ВПЧ 68 умеренно- положи- тельный)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3

Образец (целевой аналит и относительная концен- трация)	Канал теста (опреде- ленный аналит)	n ^b	Сред- нее Ct	Междуду центрами		Междуду операторами		Междуду партиями		Междуду днями		В пределах анализа		Всего	
				CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)
Искус- ственныи образец (ВПЧ 16/45/68 слабоположи- тельный)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Искус- ственныи образец (отрица- тельный)	Отрица- тельный (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Объеди- ненный клинический образец (ВПЧ 16, ВПЧ 31)	16 (16)	41	37,5	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Объеди- ненный клинический образец (ВПЧ 18, ВПЧ 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Объеди- ненный клинический образец (ВПЧ 42, ВПЧ 51, ВПЧ 59)	Не определен (42)	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P	H/P
Объеди- ненный клинический образец (ВПЧ 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Объеди- ненный клинический образец (отрица- тельный)	Отрица- тельный (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

a Н/П указывает на недостаточный объем непрерывных данных для проведения дисперсионного анализа.

b Результаты с ненулевым значением Ct из 144 результатов.

19 Аналитическая специфичность

Тест Xpert HPV использовался для анализа панели из 47 микроорганизмов, включая бактерии, грибки и вирусы, обычно обнаруживаемые в урогенитальном тракте у женщин, а также 12 вирусов, близкородственных вирусу папилломы человека. Все микроорганизмы добавлялись в образец ВПЧ-отрицательных клеток (C33A) в растворе PreservCyt и в образец ВПЧ-отрицательных клеток, смешанных с клетками, положительными на ВПЧ типа 16 (SiHa), в концентрации, в три раза превышающей порог обнаружения. Микроорганизмы и концентрации, применявшиеся в анализе, перечислены в Таблица 15. Аналитическая специфичность составила 100%, и отсутствовало влияние какого-либо из микроорганизмов на возможность обнаружения ВПЧ типа 16.

Таблица 15. Панель аналитической специфичности

Микроорганизм	Тестируемая концентрация	Микроорганизм	Тестируемая концентрация
<i>Bacteroides fragilis</i>	1×10^8 КОЕ/мл	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1×10^8 КОЕ/мл
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1×10^8 КОЕ/мл	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3×10^6 КОЕ/мл
<i>Bifidobacterium breve</i>	1×10^8 КОЕ/мл	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1×10^6 КОЕ/мл
<i>Candida albicans</i>	4×10^6 клеток/мл	Аденовирус	1×10^6 ТЦД50/мл
<i>Candida glabrata</i>	1×10^8 клеток/мл	Цитомегаловирус (ЦМВ)	1×10^7 коп/мл
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1×10^8 ЕВ ^a /мл	Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ)	1×10^7 коп/мл
<i>Clostridium perfringens</i>	3×10^7 КОЕ/мл	Вирус гепатита В (ВГВ)	$3,6 \times 10^6$ МЕ/мл
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1×10^7 клеток/мл	Вирус гепатита С (ВГС)	$7,62 \times 10^2$ МЕ/мл
<i>Enterobacter cloacae</i>	1×10^8 КОЕ/мл	Вирус иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1)	1×10^6 коп/мл
<i>Enterococcus faecalis</i>	1×10^8 КОЕ/мл	Вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1)	1×10^7 коп/мл
<i>Escherichia coli</i>	1×10^8 КОЕ/мл	Вирус простого герпеса 2 (ВПГ-2)	1×10^7 коп/мл
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	$8,7 \times 10^7$ КОЕ/мл	Вирус папилломы человека (ВПЧ) 6	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1×10^8 КОЕ/мл	ВПЧ 11	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1×10^7 клеток/мл	ВПЧ 26	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1×10^7 клеток/мл	ВПЧ 30	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1×10^7 клеток/мл	ВПЧ 34	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3×10^7 КОЕ/мл	ВПЧ 53	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1×10^8 КОЕ/мл	ВПЧ 67	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1×10^8 КОЕ/мл	ВПЧ 69	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Proteus mirabilis</i>	1×10^8 КОЕ/мл	ВПЧ 70	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Proteus vulgaris</i>	1×10^8 КОЕ/мл	ВПЧ 73	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1×10^8 КОЕ/мл	ВПЧ 82	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	1×10^8 КОЕ/мл	ВПЧ 85	$1,25 \times 10^7$ коп/мл
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3×10^6 КОЕ/мл		

^a элементарных телец

20 Субстанции, препятствующие проведению анализа

Изучалось влияние на функциональные характеристики теста Xpert HPV эндогенных и экзогенных субстанций, потенциально способных препятствовать проведению анализа. Каждая из субстанций по отдельности разводилась в образце, состоящем из ВПЧ-отрицательных клеток, смешанных с клетками, положительными на ВПЧ типа 16 (SiHa), в концентрации, в три раза превышающей порог обнаружения. Субстанции и применяющиеся в анализе концентрации перечислены в Таблица 16. Отмечена интерференция с цельной кровью (0,25% по объему), присутствовавшей в исследуемом образце, но не с какими-либо другими эндогенными субстанциями в использовавшихся концентрациях. Не наблюдалось интерференции с какими-либо из экзогенных субстанций в использовавшихся концентрациях, за исключением крема вагинального против зуда Vagisil (0,25% вес/объем) и увлажняющего геля Vagi Gard (0,5% вес/объем). Присутствие в исследуемом образце плотных вагинальных кремов (в концентрации выше 0,25% вес/объем) может приводить к прерыванию анализа вследствие повышения давления.

Таблица 16. Субстанции, потенциально способные препятствовать проведению анализа

Субстанция	Концентрация
Цельная кровь	0,25% объемного соотношения
Слизь	0,15% объемного соотношения
Лейкоциты (одноядерные клетки периферической крови)	1 x 10 ⁵ клеток/мл
Крем Вагизил против зуда	0,25% вес/объем
Клотримазол вагинальный крем	0,25% вес/объем
Антигеморроидальный крем Препарейшн Эйч	0,25% вес/объем
Миконазол 3	0,25% вес/объем
Система Monistat 1	0,25% вес/объем
Зовиракс крем от «простуды» на губах	0,25% вес/объем
Увлажняющее средство Вагизил	10% вес/объем
Увлажняющий гель Vagi-Gard	0,5% вес/объем
Индивидуальный лубрикант KY Jelly	10% вес/объем
Препарат для спринцевания Yeast Gard	10% объемного соотношения
Контрацептивная вагинальная губка Delfen	10% вес/объем
Препарат для спринцевания VH Essentials, содержащий повидон-йод	10% объемного соотношения
Свечи дезодорирующие вагинальные Norforms	10% вес/объем

21 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Исследование проводилось с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет предотвратить контаминацию отрицательных образцов продуктами предыдущей реакции с использованием высокоположительных образцов в том же модуле GeneXpert. Суть данного исследования состояла в том, что сразу после анализа образца, очень высокоположительного на ВПЧ типа 16 (превышает 95 % результатов для образцов, полученных у инфицированных пациентов в популяции, для которой предназначен данный тест), в том же модуле GeneXpert обрабатывался отрицательный образец. Схема тестирования повторялась 20 раз на двух модулях GeneXpert, всего выполнено 42 анализа (20 положительных и 22 отрицательных образца). Для всех 20 положительных образцов получены правильные результаты (положительные в отношении ВПЧ типа 16) и для всех 22 отрицательных образцов получены правильные результаты (отрицательные в отношении ВПЧ).

22 Литература

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-19.
2. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Получено 4 января 2012 г.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 375(9711): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (См. последнюю редакцию.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (См. последнюю редакцию.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 1272/2008 ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И СОВЕТА от 16 декабря 2008 года о классификации, маркировке и упаковке веществ и смесей, вносящий изменения и отменяющий перечень мер предосторожности, директивы 67/548/EEC и 1999/45/EC (вносящий изменения в регламент (ЕС)).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012)(29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In Clinical Cytopathology. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In Compendium on Cytopreparative Techniques. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

23 Расположение головного офиса компании Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

24 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 таковые имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

Техническая поддержка – США

Телефон: + 1 888 838 3222 Электронный адрес: techsupport@cepheid.com

Техническая поддержка – Франция

Телефон: + 33 563 825 319 Электронный адрес: support@cepheideurope.com

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

25 Таблица символов

Символ	Значение
	Номер по каталогу
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Не использовать повторно
	Код партии
	Обратитесь к инструкциям по применению
	Осторожно
	Производитель

Символ	Значение
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <i>n</i> тестов
	Контроль
	Срок годности
	Маркировка CE — соответствие требованиям Европейского союза
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Предостережение
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер
Country of Origin: Sweden	Страна происхождения: Швеция
Country of Origin: USA	Страна происхождения: Соединенные Штаты Америки



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

CH REP

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



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

CE IVD

26 История изменений

Раздел	Описание изменения
Сводка и разъяснения	Удалено содержание, специфичное для UKCA.
Комплект поставки	Уточнено животное происхождение белкового стабилизатора, используемого в продукте.
Анализ/реагент	Удалено содержание, специфичное для UKCA.
Химические опасности	Удалено содержание, специфичное для UKCA.
Контроль качества	Исправлена опечатка.
Интерпретация результатов	Исправлено примечание после таблицы 1, в котором говорится об анализах.
Клиническая эффективность	Удалено содержание, относящееся к UKCA, в тексте после таблицы 5. Обновлены таблицы 6, 7, 8, 9 и 10 для приведения в соответствие с пересмотренным отчетом о клиническом исследовании R082B.
Аналитическая специфичность	Исправлено форматирование в таблице 15.
Расположение головного офиса компании Cepheid	Удален адрес европейской штаб-квартиры.
Техническая поддержка	Удалено содержание, специфичное для UKCA.
Таблица символов	Добавлены символы для страны происхождения: Швеция и Соединенные Штаты Америки. Обновлены символы в соответствии с EN ISO 15223:1-2021.