

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

REF GXBCRABLP190-CE-10

Инструкция по применению



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.

© 2022–2026 Cepheid.

Cepheid®, логотип Cepheid, 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, 2022–2026.

Для просмотра изменений см. Раздел 26, «История изменений».

Xpert® BCR-ABL Ultra p190

Для использования при проведении диагностических тестов *in vitro*.

1 Фирменное название

Xpert® BCR-ABL Ultra p190

2 Общепринятое или распространенное наименование

Xpert BCR-ABL Ultra p190

3 Назначение

3.1 Предусмотренное применение

Тест Xpert® BCR-ABL Ultra p190 представляет собой тест для диагностики *In Vitro*, используемый с GeneXpert® Dx System Cepheid с целью количественного определения мРНК-транскриптов BCR-ABL1 p190 и ABL1 в образцах периферической крови пациентов с диагностированным положительным на филадельфийскую хромосому (Ph+) [t(9;22)(q34;q11)] хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) с экспрессией химерного транскрипта BCR-ABL1 типа e1a2. Этот тест использует автоматизированную количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-кПЦР) и предназначен для измерения процентного соотношения мРНК BCR-ABL1 p190 и мРНК ABL1 у пациентов с t(9;22)-положительным ХМЛ или ОЛЛ.

Тест не позволяет отслеживать другие химерные транскрипты, возникающие в результате транслокации t(9;22), и не предназначен для диагностики ХМЛ или ОЛЛ.

3.2 Целевой пользователь / целевая окружающая среда

Тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 предназначен для использования обученными специалистами в лаборатории.

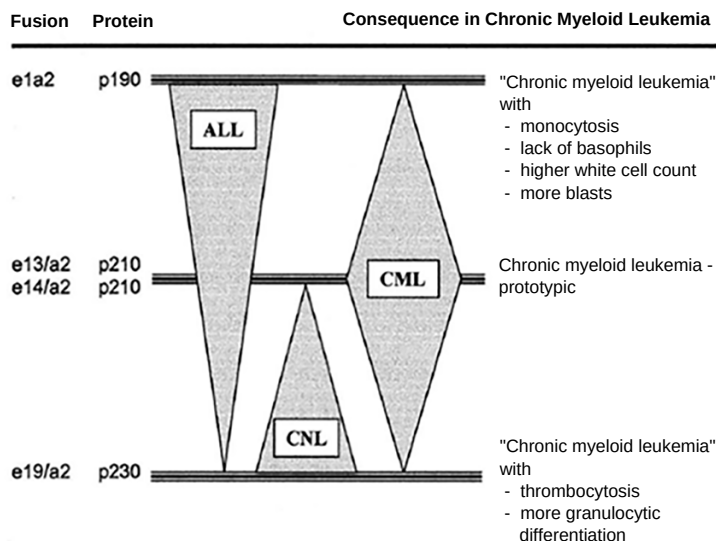
4 Сводка и разъяснения

Филадельфийская хромосома (Ph) представляет собой укороченную хромосому, которая образуется в результате транслокации 3'-конца гена ABL на 9-й хромосоме в 5'-конец гена BCR на 22-й хромосоме. Точка разрыва гена ABL довольно постоянна и находится на 5'-конце экзона a2, тогда как точки разрыва гена BCR переменны, но в основном сгруппированы в 3 различных областях (области точек разрыва [breakpoint cluster region, bcr]). В зависимости от точки разрыва на хромосоме 22 к 3'-последовательностям гена ABL присоединяются сегменты разного размера. Существуют большие (M-bcr), малые (m-bcr) и микроразрывы, каждый из которых приводит к образованию химерных транскриптов мРНК разного размера.¹

Хромосома Ph обнаруживается более чем у 95 % больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) и не более чем у 20–30 % взрослых с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ, ALL), 5 % детей с ОЛЛ (ALL) и у 1–2 % больных с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).¹

При ХМЛ BCR-ABL p210 присутствует более чем у 95 % пациентов, а также примерно у 30 % Ph-положительных (Ph+) пациентов с ОЛЛ (ALL). У остальных пациентов с Ph+ ОЛЛ (ALL) и в редких случаях ХМЛ (1–3 %) присутствует BCR-ABL p190. При ХМЛ BCR-ABL p210 и p190 могут обнаруживаться одновременно. Химерные белки p210 и p190 обладают более высокой тирозинфосфокиназной активностью по сравнению с нормальным белком p145 c-abl.^{1,2}

У пациентов с Ph+ ОЛЛ (ALL) форма p190 выявляется примерно в 80 % случаев Ph+ ОЛЛ детского возраста и в 20–40 % случаев Ph+ ОЛЛ (ALL) взрослых.¹ Кроме того, частота Ph-хромосомы увеличивается с возрастом и присутствует у 10 % пациентов с ОЛЛ в возрасте 15–30 лет, 25 % в возрасте 40–49 лет и 20–40 % пациентов с ОЛЛ (ALL) в возрасте старше 50 лет.^{3–5}



Острый лимфобластный лейкоз, ОЛЛ (ALL), представляет собой гематологическое злокачественное новообразование, при котором происходит накопление незрелых низкодифференцированных лейкоцитов, лимфобластов, в костном мозге, крови и других тканях. ALL считается редким злокачественным новообразованием (орфанное заболевание номер ORPHA: 513; GARD 522) с распространенностью 1,7/100 000. В Соединенных Штатах Америки ОЛЛ (ALL) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у детей от рождения до 15 лет: на его долю приходится 75 % всех случаев детской лейкемии.^{6, 7}

Наличие Ph-хромосомы у пациентов с ОЛЛ (ALL) после консолидации является значимым прогностическим фактором рецидива, поэтому рекомендуется наблюдение. Однако в настоящее время нет установленных руководств, определяющих частоту мониторинга пациентов с ОЛЛ (ALL) с использованием измерения уровня транскрипта BCR-ABL p190 для выявления минимальной остаточной болезни (МОБ). В рекомендациях NCCN указаны определенные временные точки для мониторинга BCR-ABL p210 у пациентов с ХМЛ (CML), поэтому измерение BCR-ABL p190 для мониторинга ОЛЛ (ALL) выполняется с похожей частотой.⁵

Хронический миелоидный лейкоз, ХМЛ (CML), характеризуется наличием Ph-хромосомы, при этом > 95 % случаев связаны с BCR-ABL p210 и только 1–3 % случаев связаны с BCR-ABL p190.^{2,3}

В отличие от международного стандарта BCR-ABL Всемирной организации здравоохранения (WHO IS) для транскрипта p210, в настоящее время не существует международно признанного эталона, который можно было бы использовать для стандартизации химерного транскрипта p190. Таким образом, современные методы молекулярного анализа p190 обычно позволяют обнаружить химерный транскрипт и сообщать результат в процентах по отношению к экспрессии гена внутреннего контроля (например, ABL).

5 Принципы проведения процедуры

Xpert BCR-ABL Ultra p190 — это автоматизированный тест для количественного определения уровня транскрипта BCR-ABL p190 в виде соотношения BCR-ABL p190/ABL. Тест выполняется на GeneXpert Dx System Cepheid, которая автоматизирует и объединяет очистку образца, амплификацию нуклеиновых кислот и детекцию целевой последовательности в простых и сложных образцах с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и гнездовой ПЦР. Система состоит из прибора, компьютера и предустановленного программного

обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реагенты для ОТ-ПЦР и гнездовой ПЦР и в которых происходят процессы ОТ-ПЦР и гнездовой ПЦР. Полное описание системы см. в соответствующем *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Картридж Xpert BCR-ABL Ultra p190 включает реагенты для детекции химерных генов BCR-ABL p190, возникающих в результате малого разрыва, транслокации e1a2, а также транскрипта ABL как эндогенного контроля в образцах периферической крови. Количество транскрипта BCR-ABL p190 определяется как соотношение BCR-ABL p190 к ABL. Каждый тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 включает два контроля: эндогенный контроль (ABL) и контроль зондов (PCC). Эндогенный контроль ABL применяется для нормализации анализируемого количества целевой последовательности BCR-ABL p190 и позволяет контролировать достаточность количества образца в анализе. PCC предназначен для проверки регидратации реагентов, наполнения пробирки для ПЦР, а также проверки наличия в картридже и функциональности всех компонентов реакции, в том числе зондов и красителей.

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 (GXBCRABLP190-CE-10) содержит реагенты в количестве, достаточном для анализа 10 образцов или образцов контроля качества. В набор входят:

реагенты Xpert BCR-ABL Ultra

по 10 каждого в каждом наборе

Протеиназа К (ПК)	10 x 130 мкл в каждом флаконе
Компонент	Ингредиент реагента
Протеиназа К	< 5 %

Лизирующий реагент (LY) (хлорид гуанидина)	10 x 5,3 мл в каждом флаконе
Компонент	Ингредиент реагента
Хлорид гуанидина	25–50 %
Мочевина	25–50 %
Натрия додецилсульфат	< 2 %

Реагент для промывки	10 x 2,9 мл в каждой ампуле
Компонент	Ингредиент реагента
Этанол	< 50 %
Гуанидинтиоцианат	< 50 %

Xpert BCR-ABL Ultra p190 Картриджи со встроенными реакционными пробирками		10 в каждом наборе
Компонент	Ингредиент реагента	Количество
Гранула 1 (лиофилизированная)	Фермент: Термостабильная ДНК-полимераза Taq < 50 ед./гранула	1 в каждом картридже
	Дезоксинуклеозидтрифосфаты (дНТФ) < 0,05 %	

Гранула 2 (лиофилизированная)	Праймеры и зонды < 0,005 %	1 в каждом картридже
Гранула 3 (лиофилизированная)	Праймеры и зонды < 0,005 %	1 в каждом картридже
Гранула 4 (лиофилизированная)	Фермент: Термостабильная ДНК-полимераза Taq < 50 ед./гранула	1 в каждом картридже
	Дезоксинуклеозидтрифосфаты (дНТФ) < 0,05 %	
Ополаскивающий реагент	Калия хлорид < 4 %	2 мл в одном картридже
	Азид натрия < 0,1 %	
	Полиэтиленгликоль < 15 %	
	Полисорбат 20 < 0,2 %	
Элюирующий реагент	Трис-основание < 0,3 %	2,5 мл в одном картридже
	Трис гидрохлорид < 0,1 %	
	Азид натрия < 0,05 %	

Компакт-диск

1 в каждом наборе

- Файл описания анализа (ADF)
- Инструкция по импорту файла ADF в программное обеспечение GeneXpert Dx
- 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.

Примечание

Сертификаты анализа и технические характеристики партии можно получить в службе технической поддержки компании Cepheid.

6.2 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- GeneXpert Dx System (номер по каталогу зависит от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрихкодов, руководство оператора.
- Для GeneXpert Dx System: программное обеспечение GeneXpert Dx версии 6.2 или более поздней версии
- Принтер: Если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid для приобретения рекомендованного принтера.
- Вихревая мешалка
- Микроцентрифуга (минимум 1000 x g)
- Пипетки и наконечники для пипеток с аэрозольным фильтром
- Конические пробирки вместимостью 50 мл
- Химически чистый абсолютный этиловый спирт

7 Хранение и обращение

- Храните содержимое набора Xpert BCR-ABL Ultra p190 при температуре 2–8 °C до истечения срока годности, указанного на этикетке.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- Не используйте картриджи с истекшим сроком годности.
- Промывающий реагент представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. Не используйте помутневший или изменивший цвет промывающий реагент.
- За 20 (двадцать) минут до начала процедуры извлеките из хранилища образец крови, картридж и реагенты для подготовки образца и доведите их до комнатной температуры (20–30 °C).

8 Предупреждения и меры предосторожности

8.1 Общие сведения

- Для диагностики *in vitro*.
- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе с использованными картриджами и реагентами, 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 в Соединенных Штатах Америки» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)⁹ и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).¹⁰
- Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Рабочие характеристики теста устанавливали только с использованием крови, собранной в пробирки с ЭДТА. Функциональные характеристики этого теста для других образцов или типов образцов не установлены.
- Надежность результатов зависит от надлежащего сбора, транспортировки, хранения и обработки образца. Неправильные результаты тестов могут быть связаны с неправильным сбором, обращением или хранением образца, технической ошибкой, неверной идентификацией образцов или количеством целевого транскрипта в образце ниже порога обнаружения (LoD) данного теста. Во избежание получения ошибочных результатов необходимо тщательно следовать указаниям инструкции по применению и *GeneXpert Dx System Operator Manual*.
- Несоблюдение рекомендованных диапазонов температуры и срока хранения при выполнении теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 может привести к получению ошибочных или недопустимых результатов.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реагентов следуйте принятым в вашем учреждении правилам защиты окружающей среды при обращении с отходами. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.¹¹

8.2 Образец

- Соблюдайте надлежащие условия хранения при транспортировке образцов, чтобы обеспечить их целостность (см. Раздел 10). Не изучалась стабильность образца при транспортировке в условиях, отличных от рекомендованных.
- Не замораживайте образцы цельной крови.
- Надлежащие взятие, хранение и транспортировка образцов крайне важны для получения правильных результатов.

8.3 Тест/реагент

- Не заменяйте реагенты Xpert BCR-ABL Ultra p190 другими реагентами.
- Крышку картриджа Xpert BCR-ABL Ultra p190 разрешается открывать только для добавления образца и промывающего реагента.
- 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 штрихкодом картриджа.
- Не используйте картридж с поврежденной этикеткой со штрихкодом. Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Картриджи Xpert BCR-ABL Ultra p190 при использовании в процессе тестирования должны иметь комнатную температуру (20–30 °C).
- Каждый одноразовый картридж Xpert BCR-ABL Ultra p190 используется для выполнения только одного теста. Не используйте повторно уже применявшиеся для анализа картриджи.
- Не используйте наконечники пипеток повторно.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Не используйте картридж Xpert BCR-ABL Ultra p190, если реагент был внесен в неправильное отверстие. Не вскрывайте картриджи Xpert BCR-ABL Ultra p190 после завершения теста.
- Используйте набор пипеток и реагентов исключительно для подготовки пробы.
- Пользуйтесь чистым лабораторным халатом и перчатками. Меняйте перчатки, приступая к работе с последующим образцом.
- При разливе образца или контроля наденьте перчатки и впитайте разлитое вещество бумажными полотенцами. Тщательно очистите и продезинфицируйте все рабочие поверхности лаборатории свежеприготовленным раствором 0,5 % гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизированной воде (разбавьте хозяйственный отбеливатель в соотношении 1:10). Конечная концентрация активного хлора должна составлять 0,5 %. После высушивания рабочей поверхности протрите поверхность 70 % этанолом. При загрязнении оборудования следуйте рекомендациям по деkontаминации, предоставленным производителем этого оборудования. Или можно следовать стандартным процедурам, предусмотренным для случаев контаминации или разлива в вашем учреждении.
- Использованные картриджи могут содержать потенциально инфекционные материалы, а также высокоамплифицированные мишени ПЦР. Не вскрывайте картридж, а также не пытайтесь вносить изменения в конструкцию каких-либо его частей при утилизации.

9 Опасные химические факторы^{12,13}

Примечание

Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) доступны по адресу www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке ПОДДЕРЖКА (SUPPORT).

Примечание

Приведенная ниже информация относится протеиназе К, лизирующему, промывающему и ополаскивающему реагентам.

- Символ опасности СГС ООН: 
- Сигнальное слово: ОПАСНО
- Заявления об опасности СГС ООН
 - Опасно при проглатывании H302
 - Легковоспламеняющаяся жидкость и пары H225
 - Вызывает раздражение кожи H315
 - Вызывает серьезное раздражение глаз H319
 - Может вызывать сонливость или головокружение H336
 - Предположительно вызывает генетические дефекты H341
- Меры по предупреждению опасности СГС ООН
 - Профилактика

- Перед использованием ознакомиться со специальными инструкциями, представленными в паспорте безопасности.
- Работать с изделием разрешается только после ознакомления со всеми мерами предосторожности.
- Использовать средства индивидуальной защиты: перчатки, очки, лицевой щиток и защитную одежду.
- Только для использования в зонах с хорошей вентиляцией.
- Беречь от нагревания, искр, открытого огня и/или горячих поверхностей.
- Избегать вдыхания тумана, паров или аэрозоля.
- После использования тщательно вымыть руки.
- **Реагирование**
 - В случае ВОЗГОРАНИЯ: использовать соответствующие средства пожаротушения.
 - ПРИ ВДЫХАНИИ: переместить пострадавшего на свежий воздух в удобном для дыхания положении.
 - При плохом самочувствии пострадавшего обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
 - В СЛУЧАЕ РАЗЛИВА: немедленно снять загрязненную одежду. При попадании на кожу или волосы промыть водой/принять душ.
 - ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ КОЖИ: обратиться за медицинской консультацией/помощью.
 - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: снять контактные линзы, если они используются. Тщательно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Если раздражение глаз не проходит: обратиться за медицинской консультацией/помощью.
 - Специальное лечение: см. дополнительную информацию о первой помощи в паспорте безопасности.
 - При воздействии или подозрении на возможность воздействия: обратиться за медицинской консультацией/помощью.
- **Хранение/удаление в отходы**
 - Хранить в условиях охлаждения.
 - Хранить в плотно закрытых контейнерах.
 - Удаление в отходы содержимого и (или) тары следует осуществлять в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

10 Сбор, транспортировка и хранение образцов

- Для теста требуются образцы цельной крови, собранные в вакуумные пробирки с ЭДТА. Перед использованием образцы могут храниться до 72 часов при температуре 2–8 °С. Не следует отделять плазму от клеток.
- Правильное взятие, хранение и транспортировка образцов имеют решающее значение для функционирования теста.

11 Процедура

11.1 До начала процедуры

За 20 (двадцать) минут до начала процедуры извлеките из холодильника образец крови, реагенты для подготовки образца и картриджи и доведите их до комнатной температуры. Кратковременно отцентрифугируйте протеиназу К (РК) в микроцентрифуге.

Важно! Перед подготовкой образца извлеките картридж из картонной упаковки. (См. Раздел 11.2, «Подготовка образца».)

Важно! Тест в приборе GeneXpert Dx следует начинать не позднее чем через 1 час после того, как образец был помещен в картридж.

11.2 Подготовка образца

11.2.1 Подготовка образца с неизвестным количеством лейкоцитов или образцов с количеством лейкоцитов менее 30 миллионов/мл

1. На дно новой конической пробирки вместимостью 50 мл внесите 100 мкл РК (протеиназы К).
2. Хорошо перемешайте образец крови, переворачивая пробирку с собранной кровью 8 раз непосредственно перед пипетированием. См. инструкции изготовителя пробирки с ЭДТА для сбора крови.
3. В пробирку, уже содержащую протеиназу К, добавьте 4 мл образца крови.
4. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 3 секунд.
5. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 1 минуты.
6. В эту же пробирку добавьте 2,5 мл лизирующего реагента (LY).

Примечание Сохраните оставшийся лизирующий реагент для повторного использования в шаге 13.

7. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.
8. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 5 минут.
9. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.
10. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 5 минут.
11. Перемешайте образец, постучав 10 раз по дну пробирки.
12. Перенесите 1 мл приготовленного лизата в новую коническую пробирку вместимостью 50 мл.

Примечание Оставшийся лизат можно использовать для повторных тестов. Храните оставшийся лизат в течение не более 4 часов при 2–8 °C или не более 24 недель при -20 °C или более низкой температуре.

13. Внесите 1,5 мл сохраненного в шаге 6 лизирующего реагента в новую коническую пробирку, содержащую лизат.
14. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.
15. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 10 минут.
16. В ту же коническую пробирку внесите 2 мл абсолютного этанола (приобретается пользователем самостоятельно).
17. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд. Отложите пробирку на некоторое время.
18. Удалите остатки реагентов РК и LY в отходы.

11.2.2 Подготовка образца с количеством лейкоцитов более 30 миллионов клеток/мл

1. На дно новой конической пробирки вместимостью 50 мл внесите 100 мкл РК (протеиназы К).
2. Хорошо перемешайте образец крови, переворачивая пробирку с собранной кровью 8 раз непосредственно перед пипетированием. См. инструкции изготовителя пробирки с ЭДТА для сбора крови.
3. В пробирку, уже содержащую протеиназу К, добавьте 50 мкл образца крови.
4. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 3 секунд.
5. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 1 минуты.
6. В эту же пробирку добавьте 2,5 мл лизирующего реагента (LY).
7. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.
8. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 5 минут.
9. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд.
10. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 5 минут.
11. В ту же коническую пробирку внесите 2 мл абсолютного этанола (приобретается пользователем самостоятельно).
12. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд. Отложите пробирку на некоторое время.
13. Удалите остатки реагентов РК и LY в отходы.

11.3 Подготовка картриджа

Порядок внесения образца в картридж Xpert BCR-ABL Ultra p190:

1. Извлеките картридж из картонной упаковки.
2. Осмотрите картридж на наличие повреждений. Не используйте поврежденные картриджи.
3. Поднимите крышку картриджа и перенесите все содержимое ампулы с промывающим реагентом (1) в камеру промывающего реагента (с малым отверстием). См. Рисунок 1.
4. Перенесите пипеткой весь подготовленный образец в камеру для образца (с большим отверстием). См. Рисунок 1.

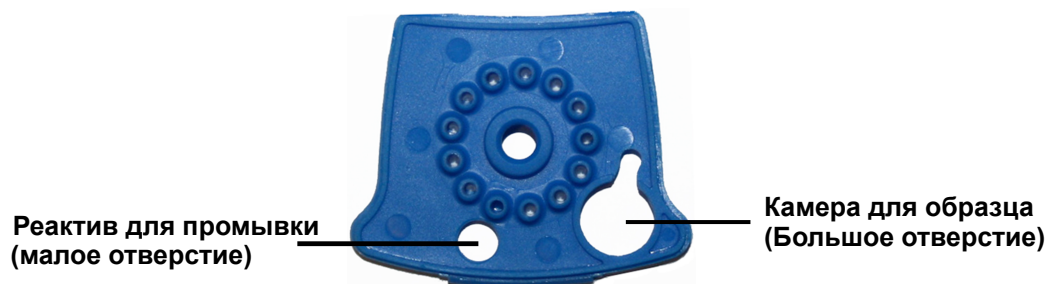


Рисунок 1. Картридж Xpert BCR-ABL Ultra p190 (вид сверху)

5. Закройте крышку картриджа. Убедитесь, что крышка надежно защелкнута. Запустите тест (см. Раздел 11.4, «Запуск теста»).

11.4 Запуск теста

В данном разделе перечислены основные действия при выполнении теста. Для получения подробных инструкций см. *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Важно! Перед началом теста убедитесь, что в приборе работает программное обеспечение GeneXpert Dx версии 6.2 или более поздней версии, а в программное обеспечение импортирован правильный файл описания анализа (ADF).

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

1. Включите прибор GeneXpert:

При использовании прибора GeneXpert Dx сначала включите прибор GeneXpert Dx, а затем включите компьютер. Автоматически запустится программное обеспечение GeneXpert. Если этого не произойдет, дважды щелкните ярлык программного обеспечения GeneXpert Dx, который находится на рабочем столе Windows®.

2. Войдите в программное обеспечение системы прибора GeneXpert под своим именем пользователя и паролем.
3. В окне системы GeneXpert щелкните Создать тест (Create Test) (GeneXpert Dx). Откроется окно Создать тест (Create Test). Откроется окно Сканирование штрихкода идентификатора пациента (Scan Patient ID barcode).
4. Отсканируйте или введите идентификатор пациента. При вводе идентификатора пациента убедитесь, что он введен правильно. Идентификатор пациента связывается с результатами теста; он отображается в окне Посмотреть результаты (View Results) и во всех отчетах. Откроется диалоговое окно Сканирование штрихкода идентификатора образца (Scan Sample ID Barcode).
5. Отсканируйте или введите идентификатор образца. При вводе идентификатора образца убедитесь, что он введен правильно. Идентификатор образца связывается с результатами теста; он отображается в окне Посмотреть результаты (View Results) и во всех отчетах. Откроется диалоговое окно Сканирование штрихкода картриджа (Scan Cartridge Barcode).
6. Отсканируйте штрихкод на картридже. 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 картриджа не сканируется, повторите тест с новым картриджем. Если штрихкод картриджа был отсканирован в программном обеспечении, а файл описания анализа (ADF) недоступен, откроется экран с сообщением о том, что файл описания анализа (ADF) не загружен в систему. Если откроется этот экран, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid.

7. Щелкните **Запуск теста (Start Test)**. В открывшемся диалоговом окне при необходимости введите пароль.
8. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
9. Закройте дверцу. После этого начнется тест, а зеленый индикатор перестанет мигать. По завершении теста индикатор погаснет.
10. Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования замка дверцы системой. Затем извлеките картридж.
11. Удаляйте в отходы использованные картриджи в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

12 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Подробные инструкции о просмотре и печати результатов приведены в *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

1. Для просмотра результатов щелкните ярлык **Посмотреть результаты (View Results)**.
2. По завершении теста нажмите кнопку **Отчет (Report)** в окне **Посмотреть результаты (View Results)** для просмотра и (или) создания файла отчета в формате PDF.

13 Контроль качества

Каждый тест содержит эндогенный контроль (ABL) и контроль для проверки зонда (Probe Check Control, PCC).

Эндогенный контроль ABL позволяет проверить достаточность количества образца, используемого в тесте. Кроме того, этот контроль позволяет выявить ингибирование реакции при использовании метода ПЦР в реальном времени. Контроль ABL считается пройденным, если его результат соответствует заданным критериям принятия.

Контроль для проверки зонда (Probe Check Control, PCC): перед запуском ПЦР система GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал от зондов для отслеживания регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки и работоспособности всех компонентов реакции в картридже. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует заданным критериям принятия.

14 Интерпретация результатов

Количественные результаты Xpert BCR-ABL Ultra p190 представляются в виде процентного соотношения BCR-ABL1 p190/ABL1. Примеры возможных результатов и их интерпретация представлены в Таблица 1.

Таблица 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Возможные результаты и их интерпретация

Проверка зонда*	Ct ABL*	Ct e1a2*	Результат теста Xpert BCR-ABL Ultra p190	Примечания
ПРОЙДЕН (PASS)	ПРОЙДЕН (PASS)	ПОЛ. (POS)	BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [###] % (BCR-ABL p190 DETECTED [###]%)	Сообщается вычисленное % соотношение. См. Рисунок 2.
			BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Ниже LoD; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; 0.0065%])	Вычисленное % соотношение ниже порога обнаружения и не сообщается. См. Рисунок 3.
			BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Выше верхнего уровня LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above Upper LoQ])	Вычисленное % соотношение выше порога количественного определения и не сообщается. См. Рисунок 4.

Проверка зонда*	Ct ABL*	Ct e1a2*	Результат теста Xpert BCR-ABL Ultra p190	Примечания
		ОТР. (NEG)	BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточный транскрипт ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])	Значение Ct e1a2 равно нулю или выше порогового значения принятия. См. Рисунок 5.
		НЕДОПУСТИМЫЙ (INVALID)	НЕДОПУСТИМЫЙ [Слишком высокий транскрипт BCR-ABL p190] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 transcript])	Значение Ct e1a2 ниже порогового значения принятия.
	НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	ПОЛ. (POS), ОТР. (NEG) или НЕДОПУСТИМЫЙ (INVALID)	НЕДОПУСТИМЫЙ [Нет транскрипта ABL] (INVALID [No ABL transcript])	Значение Ct ABL равно нулю. ABL не обнаружен. См. Рисунок 6.
			НЕДОПУСТИМЫЙ [Недостаточный транскрипт ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	Значение Ct ABL выше порогового значения принятия. См. Рисунок 7.
			НЕДОПУСТИМЫЙ [Слишком высокий транскрипт ABL] (INVALID [Too high ABL transcript])	Значение Ct ABL ниже порогового значения принятия.
		НЕДОПУСТИМЫЙ (INVALID)	НЕДОПУСТИМЫЙ [Слишком высокий транскрипт BCR-ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])	Оба значения Ct e1a2 и Ct ABL ниже порогового значения принятия. См. Рисунок 8.
НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	ПРОЙДЕН (PASS) или НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)	ПОЛ. (POS), ОТР. (NEG) или НЕДОПУСТИМЫЙ (INVALID)	ОШИБКА (ERROR)	Проверка зонда не соответствует критериям принятия. См. Рисунок 9.
* См. вкладку «Результаты анализа» (Analyte Result) в программном обеспечении системы GeneXpert Dx				

Примечание

Система GeneXpert автоматически рассчитывает результаты на основе значений *порогового цикла* (Ct), полученных в результате теста, и параметров, специфичных для партии, заданных во время производства. Программное обеспечение применяет следующий алгоритм, в котором значение ΔCt (дельта Ct) получают из значения Ct ABL за вычетом Ct BCR-ABL p190, а эффективность (*E*) и коэффициент масштабирования (*SF*) являются специфическими для партии значениями:

Процентное соотношение = эффективность^(ΔCt) x коэффициент масштабирования x 100

Примечание

Эффективность и коэффициент масштабирования позволяют откалибровать количественное определение транскриптов BCR-ABL1 p190 (e1a2) и ABL1 по числу копий синтетических первичных стандартов транскрибированной *in vitro* РНК BCR-ABL p190 и ABL1 (IVT-РНК). Эффективность и коэффициент масштабирования включены в штрихкод картриджа теста. Технические характеристики партии можно получить в службе технической поддержки компании Cepheid.

14.1 BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [#,#%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#.#%])

Если получен результат **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [#,#%] % (BCR-ABL p190 DETECTED [#.#%])**, BCR-ABL p190 имеет обнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL p190 больше или равен 8 и меньше или равен уровню отсечки 32, и Ct ABL больше или равен 8 и меньше или равен 18.

Пример: Ct ABL = 11,4; Ct BCR-ABL p190 = 15,6; $\Delta Ct = -4,2$
 Специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct} = 2,05$; SF = 1,76
 $\% \text{ соотношение} = 2,05^{(-4,2)} \times 100 \times 1,76 = 8,63 \%$

Результат: **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [8,63 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])**. См. Рисунок 2.

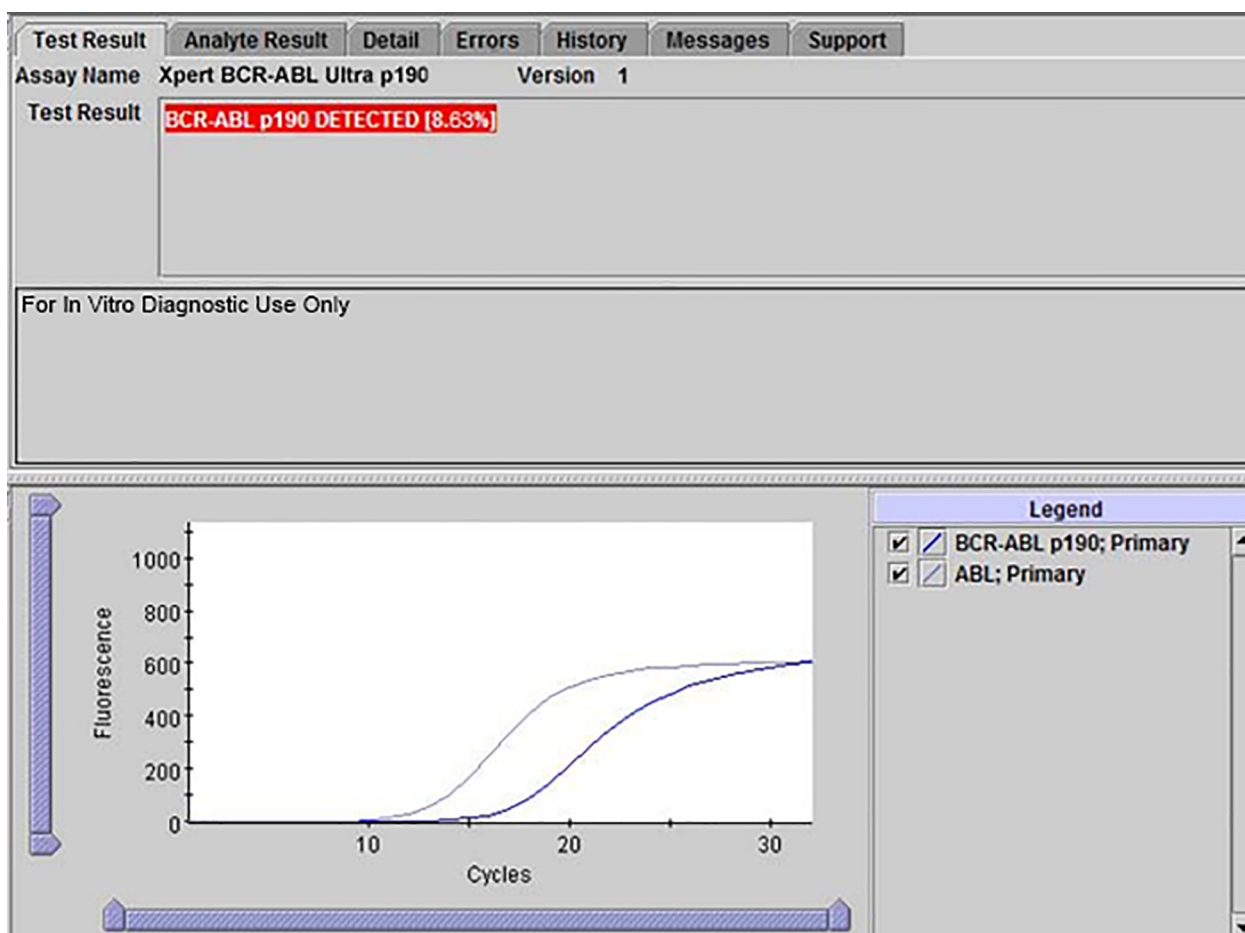


Рисунок 2. GeneXpert DxОкно «Посмотреть результаты» (View Results):
BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [8,63 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])

14.2 BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Ниже LoD; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

BCR-ABL p190 обнаружен на уровне < 0,0065 %.

Если получен результат «**BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Ниже LoD; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])**», BCR-ABL p190 имеет обнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL p190 больше или равен 8 и меньше или равен уровню отсечки 32, и Ct ABL больше или равен 8 и меньше или равен 18.

Пример: Ct ABL = 10,1; Ct BCR-ABL p190 = 24,8; $\Delta Ct = -14,8$
 Специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct} = 2,05$; SF = 1,76
 $\% \text{ соотношение} = 2,05^{(-14,8)} \times 100 \times 1,76 = 0,0044 \%$ ниже заданного LoD теста,
 0,0065 %

Результат: **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Ниже LoD; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])**. См. Рисунок 3.

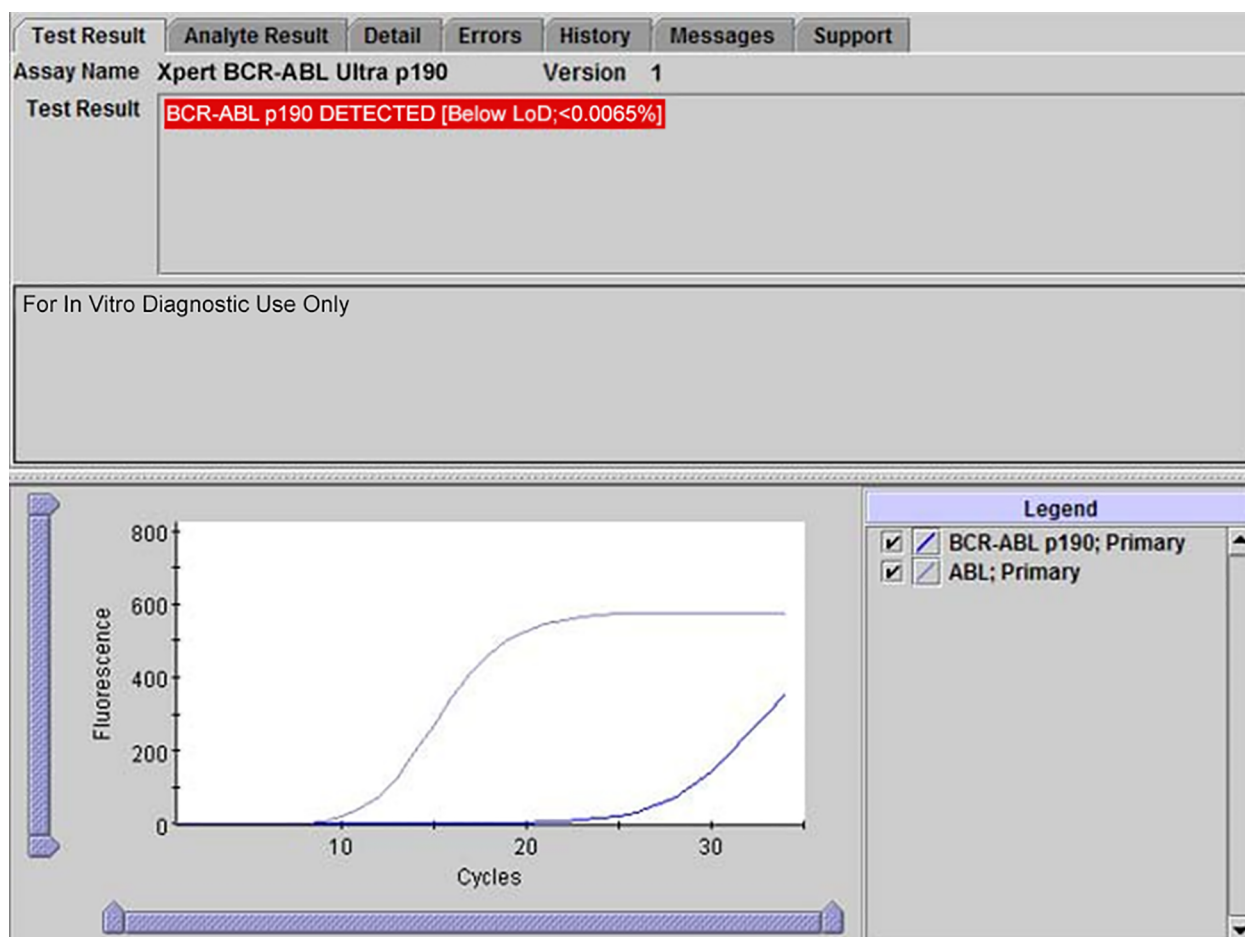


Рисунок 3. GeneXpert DxОкно «Просмотреть результаты» (View Results): BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Ниже LoD; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

14.3 BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Выше верхнего уровня LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above Upper LoQ])

BCR-ABL p190 обнаружен на уровне > 25 %.

Если получен результат **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Выше верхнего уровня LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above Upper LoQ])**, BCR-ABL p190 имеет обнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL p190 больше или равен 8 и меньше или равен уровню отсечки 32, и Ct ABL больше или равен 8 и меньше или равен 18.

Пример: Ct ABL = 17,2; Ct BCR-ABL p190 = 18,7; $\Delta Ct = -1,6$
 Специфичные для партии значения $E_{\Delta Ct} = 2,05$; SF = 1,76
 $\% \text{ соотношение} = 2,05^{(-1,6)} \times 100 \times 1,76 = 56,6 \%$ превышает заданный верхний уровень LoQ теста, 25 %

Результат: **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Выше верхнего уровня LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above Upper LoQ])**. См. Рисунок 4.

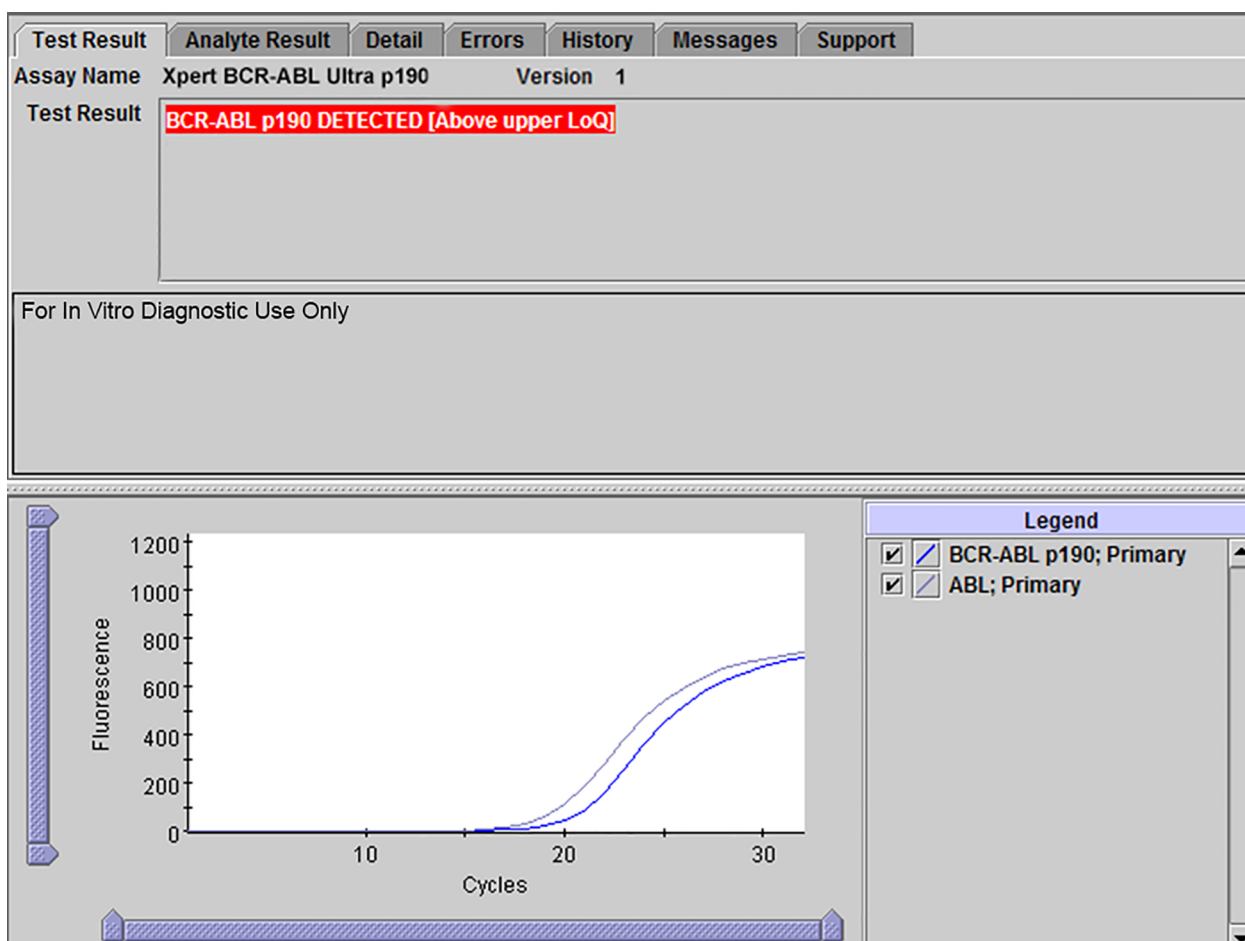


Рисунок 4. GeneXpert DxОкно «Посмотреть результаты» (View Results): BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [Выше верхнего уровня LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above Upper LoQ])

14.4 BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточный транскрипт ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

BCR-ABL p190 не обнаружен, причем Ct BCR-ABL p190 равен 0 или больше уровня отсечки 32, и Ct ABL больше 8 и меньше или равен 18.

Если BCR-ABL p190 имеет необнаружимый уровень, причем Ct BCR-ABL p190 равен 0 или больше уровня отсечки 32, программное обеспечение GeneXpert сначала проверяет Ct ABL, чтобы подтвердить, что Ct ABL больше или равен 8 и меньше или равен 18, чтобы выдать результат «Достаточный транскрипт ABL» (Sufficient ABL transcript). См. Таблица 2.

Пример: Ct BCR-ABL p190 = 0; Ct ABL = 11,6, что меньше 18.

Результат: **BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточный транскрипт ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**. См. Рисунок 5.

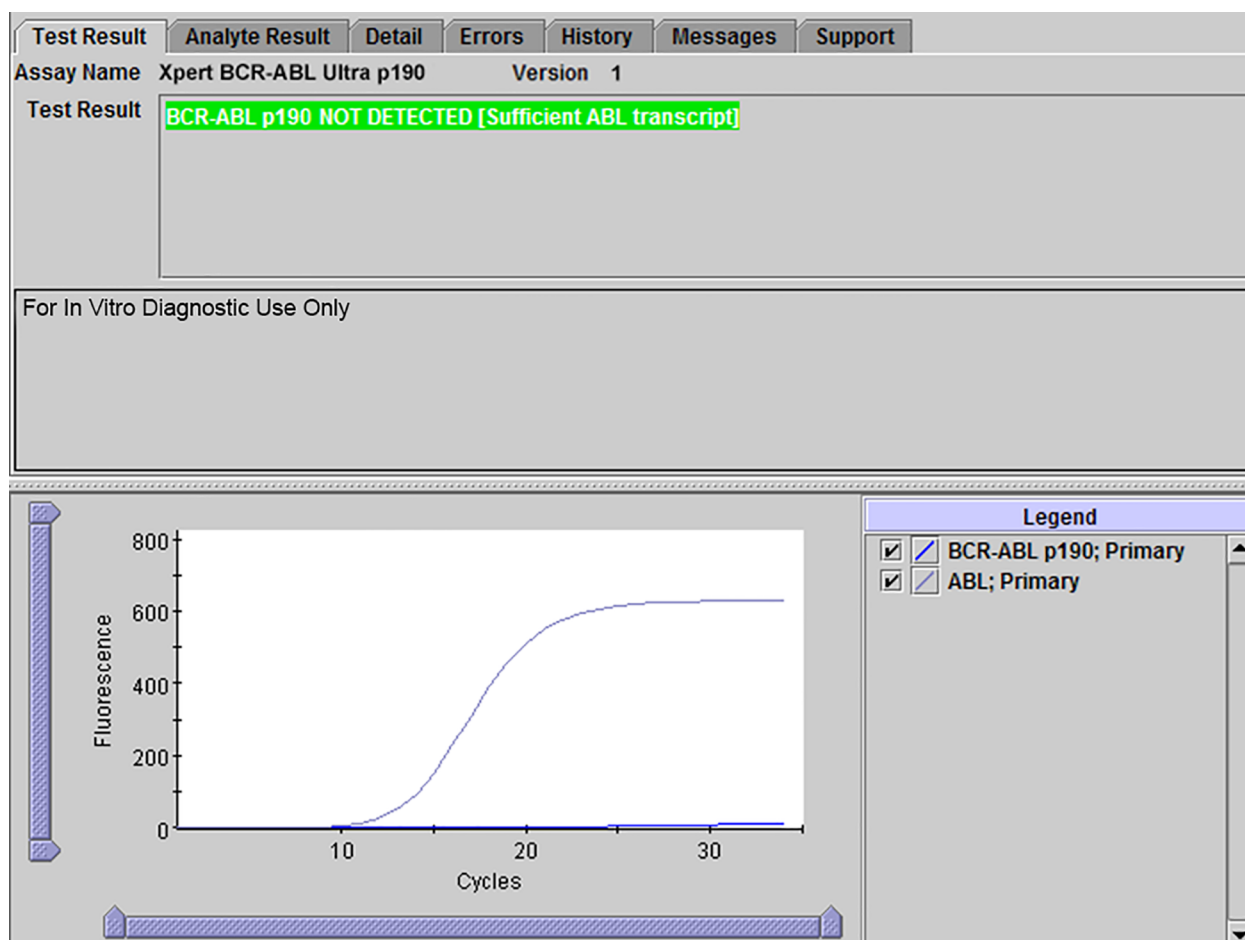


Рисунок 5. GeneXpert DxОкно «Посмотреть результаты» (View Results): BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточный транскрипт ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

14.5 НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Нет транскрипта ABL] (INVALID [No ABL transcript])

BCR-ABL p190 не обнаружен, и Ct ABL равно 0.

Если BCR-ABL p190 обнаружен или не обнаружен, программное обеспечение GeneXpert сначала проверяет Ct ABL, чтобы подтвердить, что Ct ABL меньше или равен 18, чтобы выдать результат «Достаточное содержание транскрипта ABL». См. Раздел 16, Руководство по поиску и устранению неисправностей.

Пример: Ct BCR-ABL p190 = 0; Ct ABL = 0.

Результат: **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Нет транскрипта ABL] (INVALID [No ABL transcript])**. См. Рисунок 6.

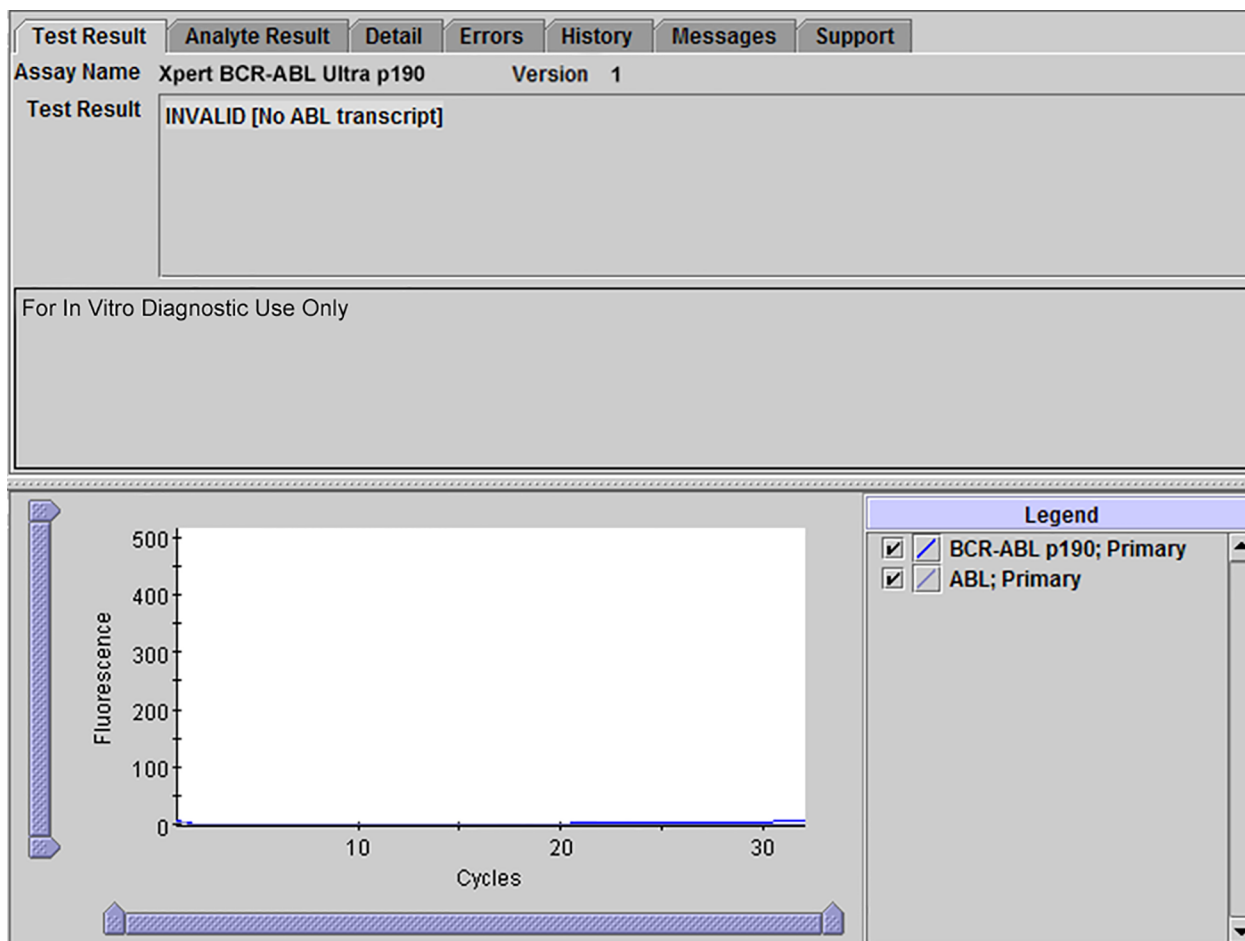


Рисунок 6. GeneXpert DxОкно «Просмотреть результаты» (View Results): НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Нет транскрипта ABL] (INVALID [No ABL transcript])

14.6 НЕДОПУСТИМЫЙ [Недостаточный транскрипт ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

BCR-ABL p190 не обнаружен при Ct ABL больше 18.

Если BCR-ABL p190 обнаружен или не обнаружен, программное обеспечение GeneXpert сначала проверяет Ct ABL, чтобы подтвердить, что Ct ABL меньше или равен 18, чтобы выдать результат Достаточный транскрипт ABL (Sufficient ABL transcript). См. Раздел 16, «Руководство по устранению неполадок».

Пример: Ct BCR-ABL p190 = 31,2; Ct ABL = 28, что больше 18.

Результат: **НЕДОПУСТИМЫЙ [Недостаточный транскрипт ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])**. См. Рисунок 7.

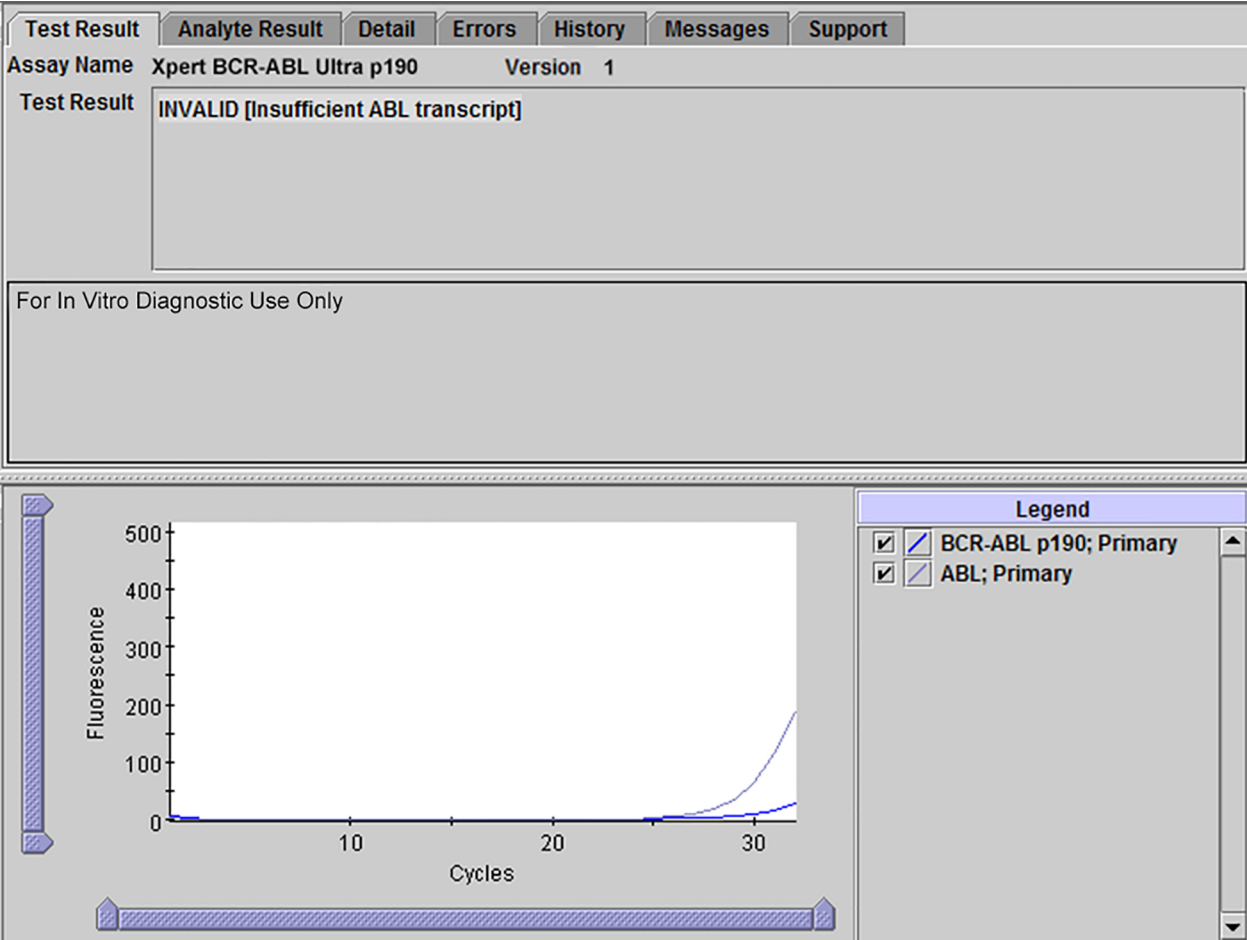


Рисунок 7. GeneXpert DxОкно «Посмотреть результаты» (View Results): НЕДОПУСТИМЫЙ [Недостаточный транскрипт ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

14.7 НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскриптов BCR-ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

BCR-ABL p190 обнаружен; показатели Ct BCR-ABL p190 и Ct ABL меньше 8.

Если BCR-ABL p190 обнаружен или не обнаружен, программное обеспечение GeneXpert сначала проверяет Ct ABL, чтобы подтвердить, что Ct ABL меньше или равен 18, чтобы выдать результат «Достаточное содержание транскрипта ABL». См. Раздел 16, Руководство по поиску и устранению неисправностей.

Пример: Ct BCR-ABL p190 = 7,9; Ct ABL = 7,6, что меньше 8.

Результат: **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскриптов BCR-ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])**. См. Рисунок 8.

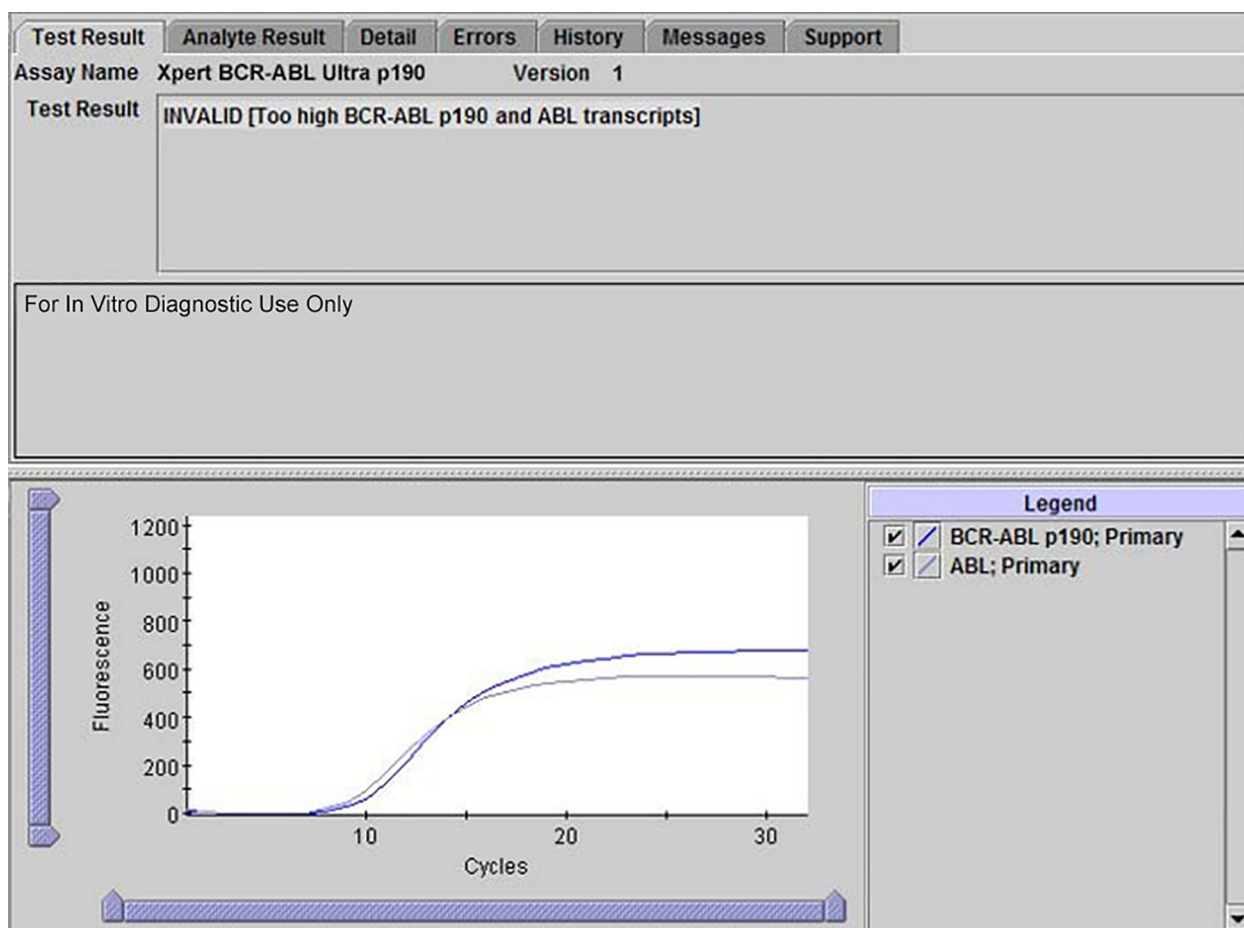


Рисунок 8. GeneXpert DxОкно «Просмотреть результаты» (View Results):
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ [Слишком высокое содержание транскриптов BCR-
ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

14.8 ОШИБКА (ERROR)

Test Result	Analyte Result	Detail	Errors	History	Messages	Support
Assay Name	Xpert BCR-ABL Ultra p190		Version 1			
Test Result	ERROR					
For In Vitro Diagnostic Use Only						
<No Data Available>						

Рисунок 9. GeneXpert DxОкно «Посмотреть результаты» (View Results): ОШИБКА (ERROR)

15 Ограничения

- Данное изделие предназначено только для диагностики *in vitro*.
- Тест не предназначен для использования с внешними калибраторами.
- Тест не предназначен для обоснования прекращения лечения ингибиторами тирозинкиназы и мониторинга после прекращения лечения этими препаратами.
- Функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 оценивались с использованием процедур, описанных только в данной инструкции по применению. Внесение изменений в эти процедуры может повлиять на эффективность теста.
- Данный продукт был валидирован для использования с образцами крови, собранными в пробирки с ЭДТА.
- Не используйте гепарин в качестве антикоагулянта, так как он может ингибировать реакцию ПЦР.
- Образцы в цитрате натрия, образцы лейкоцитной пленки и образцы костного мозга не были валидированы.
- Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, ненадлежащим обращением с образцом и его хранением, либо с перемешиванием образцов. Во избежание получения ошибочных результатов необходимо строго соблюдать инструкцию по применению.
- Тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 предназначен только для обнаружения химерного транскрипта p190 BCR-ABL e1a2. Возможность обнаружения других химерных транскриптов не изучалась, помимо данных, представленных в настоящей инструкции по применению. Тест не позволяет обнаруживать большие или миниатюрные разрывы, микроделеции или мутации.
- Тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 не позволяет обнаруживать e13a2/b2a2, e14a2/b3a2 (p210), e19a2 (p230) или другие малые транслокации, которые могут присутствовать в образце периферической крови больного лейкоемией.
- При анализе некоторых образцов с очень высоким содержанием лейкоцитов (более 30 миллионов клеток в 1 мл) тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 может дать результаты **НЕДОПУСТИМЫЙ (INVALID)** (тип 2) из-за высоких уровней BCR-ABL p190 или ABL в образце. Дополнительная информация приведена в Таблица 2.
- Некоторые образцы с очень низкими уровнями транскрипта ABL или числом лейкоцитов менее 150 000 клеток в 1 мл могут дать результат **НЕДОПУСТИМЫЙ (INVALID)** (тип 1). Неопределенный результат не исключает наличия у пациента очень низкого уровня лейкозных клеток.

- При ХМЛ транскрипт p230 с точкой микроразрыва e19a2 может дать результат, положительный в отношении BCR-ABL, ниже LoD теста (0,0065 %) в случае применения высоких концентраций целевой последовательности (выше LoD более чем на 3,52 порядка).
- Мутации или полиморфизм в участках связывания праймера или зонда могут отрицательно повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных вариантов вирусов и привести к получению ложноотрицательных результатов.
- У некоторых пациентов с очень низкими уровнями транскрипта BCR-ABL1 (т. е. ниже LoD 0,0065 %) может быть зарегистрирован результат **BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточный транскрипт ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**. Таким образом, если в результатах теста сообщается, что транскрипт не обнаружен, это не исключает наличия у пациента лейкозных клеток в небольших количествах.
- Тест валидирован для использования в GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI).

16 Руководство по поиску и устранению неисправностей

Таблица 2. Руководство по поиску и устранению неисправностей

Результат теста » (Test Result)	Возможные причины	Рекомендации
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	Тип 1: Ошибка эндогенного контроля ABL: • Плохое качество образца • Ингибирование ОТ-ПЦР • Если значение Ct ABL > 18 и (или) конечная точка <200	• Проверьте качество образца (например, выход параметров, в том числе времени или температуры, за пределы допустимых значений при хранении образца). • Повторите тест с исходным образцом (если он имеется) или сохраненным лизатом и новым картриджем, выполняя процедуру, описанную в Раздел 17.1, «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 1)».
	Тип 2: Уровень транскрипта BCR-ABL определить невозможно, так как образец содержит слишком большое количество транскрипта BCR-ABL p190 и (или) ABL (Ct < 8)	Повторите тест с исходным образцом (если он имеется) или сохраненным лизатом и новым картриджем, выполняя процедуру, описанную в Раздел 17.2, «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) (код 2008) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 2)».
ОШИБКА (ERROR) (код 2008)	Давление, превышающее предельное значение (сообщение об ошибке 2008)	• Проверьте качество образца • Убедитесь в отсутствии значительного повышения количества лейкоцитов • Повторите тест с исходным образцом (если он имеется) или сохраненным лизатом и новым картриджем, выполняя процедуру, описанную в Раздел 17.2, «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) (код 2008) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 2)».

Результат теста » (Test Result)	Возможные причины	Рекомендации
ОШИБКА (ERROR) (код 5006, 5007, 5008 и 5009) ^{a)}	Сбой контроля зондов	Повторите тест с исходным образцом (если он имеется) или сохраненным лизатом и новым картриджем, выполняя процедуру, описанную в Раздел 17.1, «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 1)».
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	Сбой сбора данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.	Повторите тест с исходным образцом (если он имеется) или сохраненным лизатом и новым картриджем, выполняя процедуру, описанную в Раздел 17.1, «Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 1)».

^a Данный перечень не включает все возможные коды сообщений ОШИБКА (ERROR).

17 Повторное выполнение теста

17.1 Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 1)

Повторите тест с образцами при получении результатов **ОШИБКА (ERROR)** или **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** из-за того, что порог цикла (Ct) ABL превышает максимальное действительное значение отсечки Ct (Ct > 18) или конечная точка находится ниже заданного порога (< 200). См. также Таблица 2.

1. Измерьте объем образца крови:

- При наличии *достаточного* объема образца крови повторите тест с исходным образцом из пробирки для сбора образцов, выполняя процедуру, описанную в Раздел 11.2.1.
- ИЛИ-
- При *недостаточном* объеме образца крови можно выполнить повторный тест с лизатом, сохраненным на этапе 12, Раздел 11.2.1.
 - a. Если лизат, сохраненный на этапе 12, Раздел 11.2.1, хранится замороженным, перед использованием доведите его температуру до комнатной.
 - b. Для тщательного перемешивания лизата обработайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд и отстаивайте его в течение 3 минут для отделения пузырьков. Перейдите к этапу 2.

2. Перенесите 1 мл сохраненного лизата в новую коническую пробирку вместимостью 50 мл.

3. Внесите 1,5 мл лизирующего реагента (LY) в новую коническую пробирку, содержащую лизат.

4. Выполните этапы 14–17 в Раздел 11.2.1, для подготовки окончательного лизата.

5. Откройте картридж, подняв его крышку, и перенесите все содержимое ампулы с промывающим реагентом (1) в камеру промывающего реагента (с малым отверстием). См. Рисунок 1.

6. Перенесите пипеткой весь подготовленный образец в камеру для образца (с большим отверстием). См. Рисунок 1.

7. Закройте крышку картриджа. Начните тест (см. Раздел 11.4).

17.2 Процедура повторного выполнения теста при сообщениях ОШИБКА (ERROR) (код 2008) или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) (тип 2)

Выполните повторный тест образцов, в которых уровни транскриптов BCR-ABL и (или) ABL ниже минимального уровня отсечки Ct (Ct < 8) и (или) если превышено предельное давление. См. также Таблица 2.

1. На дно новой конической пробирки вместимостью 50 мл внесите 100 мкл РК (протеиназы К).
2. Измерьте объем образца крови:
 - При наличии *достаточного* объема образца крови повторите тест с исходным образцом из пробирки для сбора образцов. Обеспечьте хорошее перемешивание образца крови, переворачивая пробирку с собранной кровью 8 раз непосредственно перед пипетированием. Перейдите к действию 3.
 - ИЛИ-
 - При *недостаточном* объеме образца крови можно выполнить повторный тест с лизатом, сохраненным на этапе 12, Раздел 11.2.1.
 - a. Если лизат, сохраненный на этапе 12, Раздел 11.2.1, хранится замороженным, перед использованием доведите его температуру до комнатной. Если используется охлажденный лизат, доведите его до комнатной температуры перед использованием.
 - b. Для тщательного перемешивания лизата обработайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 10 секунд и отстаивайте его в течение 3 минут для отделения пузырьков. Перейдите к действию 3.
3. В пробирку, уже содержащую протеиназу К, добавьте 50 мкл исходного образца крови, если он имеется, или 80 мкл сохраненного лизата после выполнения этапа 12 процедуры Раздел 11.2.1.
4. Перемешайте образец на вихревой мешалке с максимальной скоростью непрерывно в течение 3 секунд.
5. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 1 минуты.
6. Выполните этапы 6–13 в Раздел 11.2.2 для подготовки окончательного лизата.
7. Откройте картридж, подняв его крышку, и перенесите все содержимое ампулы с промывающим реагентом (1) в камеру промывающего реагента (с малым отверстием). См. Рисунок 1.
8. Перенесите пипеткой весь подготовленный образец в камеру для образца (с большим отверстием). См. Рисунок 1.
9. Закройте крышку картриджа. Начните тест (см. Раздел 11.4).

18 Ожидаемые значения

Диапазон теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 охватывает ключевые точки принятия клинических решений для мониторинга ХМЛ и ОЛЛ. Ожидаемые значения выражены в виде процентного соотношения мРНК BCR-ABL p190 (e1a2) к мРНК ABL и находятся в диапазоне от 0,0065 % до 25 %. Результаты ниже этого диапазона сообщаются как необнаруженные или находящиеся ниже порога обнаружения (LoD). Результаты выше этого диапазона сообщаются как превышающие предел количественного определения (LoQ). См. подробную информацию в Раздел 14.

19 Клиническая эффективность

Клинические функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 прошли валидацию в трех учреждениях США в ходе многоцентрового клинического исследования. Исследование проводили с использованием образцов периферической крови, стабилизированной ЭДТА, полученных у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) во время мониторинга лечения. Кроме того, в исследование были включены остатки ранее взятых образцов, хранимые в виде замороженных клинических лизатов, приготовленных из стабилизированной ЭДТА периферической крови той же популяции пациентов. Функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 сравнивали с молекулярным тестом, который позволяет обнаруживать и количественно определять транскрипты мРНК у p190 [t(9;22)(q34;q11)]-положительных пациентов с ХМЛ и ОЛЛ, с экспрессией химерного транскрипта BCR-ABL1 типа e1a2, и в котором используется ABL в качестве эндогенного контрольного транскрипта мРНК.

Всего в исследование было включено 47 образцов. В 9 из этих 47 образцов содержание РНК составляло < 100 нг/мл и они были исключены из анализа. Всего было исключено 9 образцов, и в окончательный набор данных были включены 38 образцов. Важно отметить, что все 9 исключенных образцов дали действительные результаты в тесте Xpert BCR-ABL Ultra p190.

Данные по возрасту и полу участников были получены для 38 образцов, включенных в это исследование. Образцы были взяты у 25 мужчин (65,8 %) и 13 женщин (34,2 %). Возраст пациентов составлял 20–88 лет, со средним возрастом 54,5 года. Двадцать три (61 %) образца были получены у пациентов с диагнозом ОЛЛ и 15 (39 %) образцов были получены у пациентов с диагнозом ХМЛ.

Из 38 соответствующих требованиям образцов, семь (7) были исключены из анализа методом регрессии Деминга, поскольку для них был получен отрицательный результат по крайней мере в одном из тестов. Тридцать один образец, находящийся в пределах диапазонов количественного определения обоих тестов был включен в регрессионный анализ Деминга.

Результаты регрессионного анализа Деминга для процентного соотношения указывают на хорошую корреляцию между результатами теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 и метода сравнения и метода сравнения с точки зрения измерения процентного соотношения. Точка пересечения составляла 0,01, а коэффициент наклона был равен 1,08; оба значения соответствовали критериям приемлемости. Значение r Пирсона составляло 0,814. Для нормализации распределения данных процентного соотношения применено логарифмическое уменьшение (LR). Был выполнен регрессионный анализ Деминга с использованием показателей, полученных при логарифмическом уменьшении (LR), и его результаты представлены на Рисунок 10 ниже.

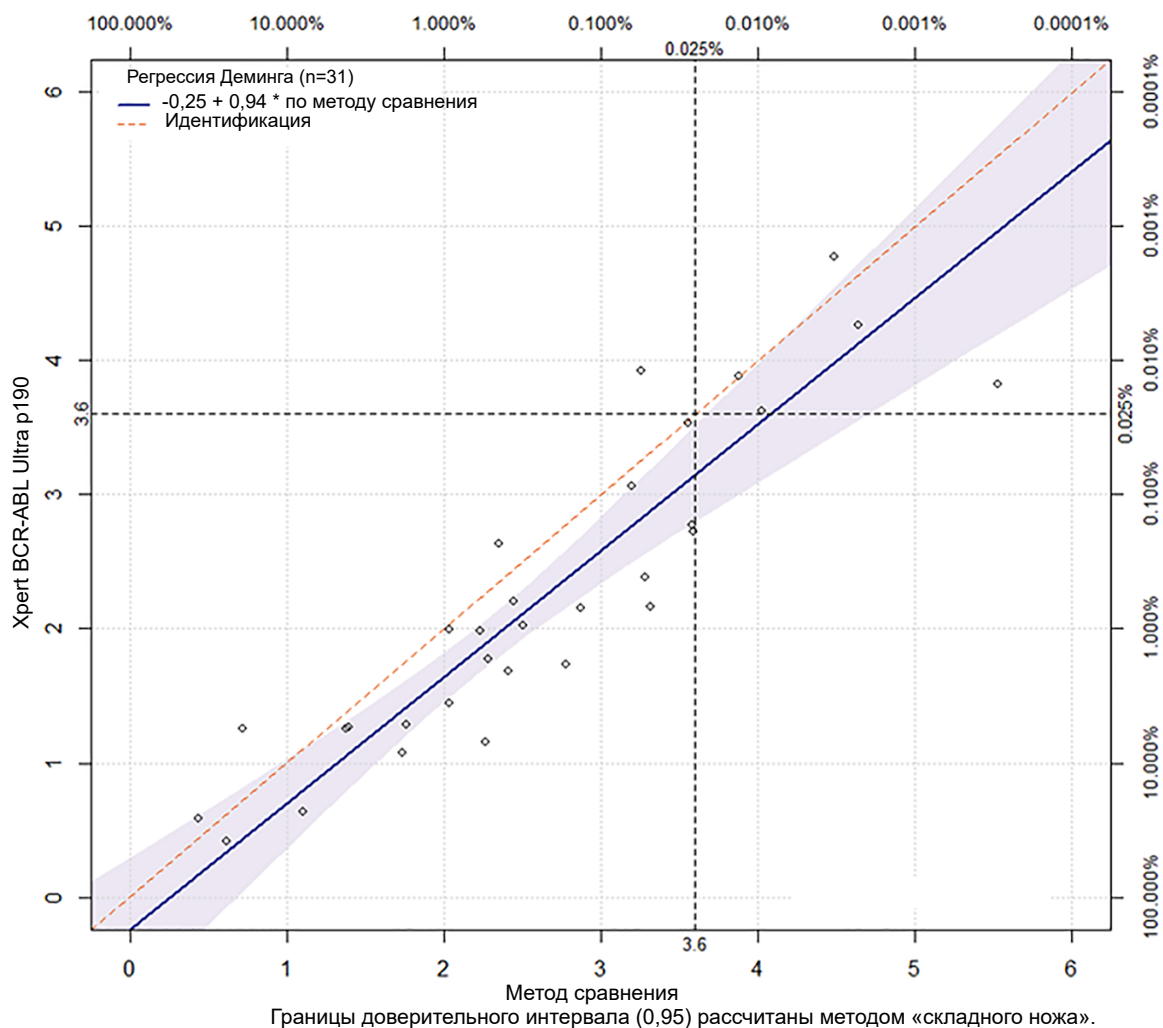


Рисунок 10. Регрессионный анализ Деминга для показателей LR

На Рисунок 10 демонстрируется высокая степень корреляции между тестом Xpert BCR-ABL Ultra p190 и методом сравнения для показателей LR. Полученный в результате анализа Деминга коэффициент наклона был равен 0,94, а точка пересечения составляла -0,25. Результаты анализа Деминга показателей LR также соответствовали критериям приемлемости для точки пересечения и коэффициента наклона. Общий коэффициент корреляции (Пирсон) $r = 0,904$ был высоким.

Предсказанная положительная систематическая ошибка, равная 0,01, в сообщаемых процентных значениях (LR: -0,39), а также распределение указывают на то, что в большинстве образцов тест Xpert позволяет измерить более высокую концентрацию транскрипта p190 по сравнению с методом сравнения. Тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 показал высокую корреляцию 0,904 с методом сравнения и имел низкую систематическую ошибку при использовании показателей LR. Доля неопределенных результатов в этом исследовании составила 0 %, и также был

соблюден критерий приемлемости доли неопределенных результатов $\leq 5\%$. Тест Xpert BCR-ABL Ultra p190 имел приемлемое соответствие с методом сравнения, о чем свидетельствуют значения наклона и точки пересечения в регрессионном анализе Деминга.

20 Аналитические функциональные характеристики

20.1 Диапазон линейности / динамический диапазон

Линейность оценивали для малой точки разрыва, e1a2, с использованием общей РНК из клеточной линии ОЛЛ SUP-B15. Общую РНК из транскрипта BCR-ABL p190 разводили в фоновом лизате, приготовленном из ОЛЛ-отрицательных клинических образцов, до целевых диапазонов от $\sim 25\%$ до $0,001\%$ (LR [логарифмическое уменьшение] от 0,60 до LR5). Компоненты панели, включая отрицательный уровень, были исследованы с применением двух партий наборов теста в 4 повторностях на каждую партию набора.

Исследования и статистический анализ были выполнены в соответствии с CLSI EP06-A. Линейные регрессионные анализы были выполнены для полиномов первой, второй и третьей степени. Результат для точки разрыва e1a2 считался линейным, если коэффициенты полиномиальной регрессии были незначительными ($p > 0,05$). Кривая линейной регрессии показана ниже на Рисунок 11.

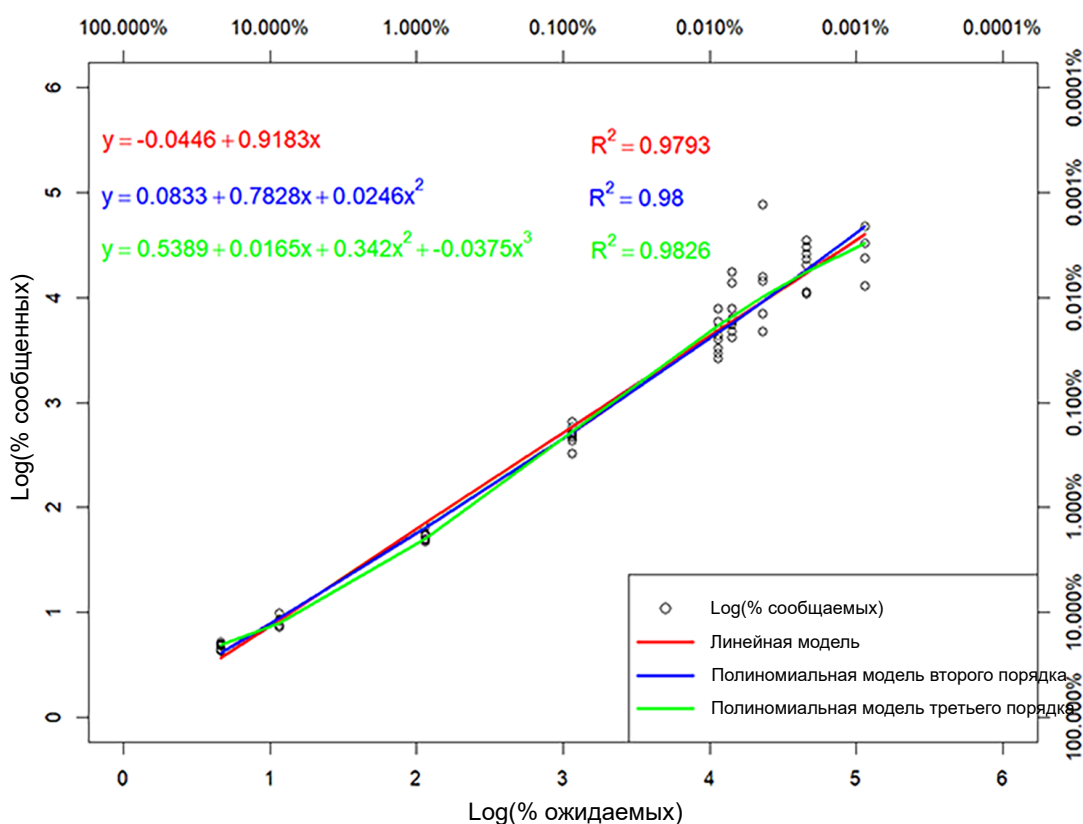


Рисунок 11. Кривые линейной регрессии для транскрипта с точкой разрыва e1a2

Вычисленные значения перехвата, наклона и R^2 для линейной модели показаны в Таблица 3.

Таблица 3. Коэффициенты регрессии в линейной модели

Точка разрыва	Перехват	Наклон	R^2
e1a2	-0,0561	0,9248	0,9811

В целом приведенные данные свидетельствуют о линейности в диапазоне от ~25 %/LR 0,60 до 0,001 %/LR5 с максимальным CO, равным 0,26. Сообщаемый диапазон расположен в границах пределов линейности от 25 %/LR0,6 до LOQ 0,0065 %/LR4,19.

20.2 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения, предел количественного определения, предел пустого образца)

Порог обнаружения (LoD) определяли для каждой точки разрыва e1a2 путем исследования последовательных разведений ОЛЛ-положительного клинического образца [$> 10\%$]. Были собраны данные для разных разведений и была выполнена оценка LoD методом пробит-регрессионного анализа. Такой анализ дал оценку LoD 0,0070 % для точки разрыва e1a2.

Проверку LoD выполняли путем адаптации непараметрического метода, описанного в руководстве CLSI EP17-A2 (Таблица 4). Три уникальных ОЛЛ-положительных образца, представляющих точку разрыва e1a2, разводили до целевого уровня 0,0065 %. Двести пятнадцать повторностей были выполнены 4 операторами с применением 3 партий наборов теста в течение 3 дней.

Таблица 4. Подтвержденный порог обнаружения в %

Точка разрыва	Положительные/ повторности	% положительных	Среднее соотношение %
e1a2	206/215	96,0 %	0,0065 %

Xpert BCR-ABL Ultra p190 LoD теста для e1a2 составляет 0,0065 %.

Предел количественного определения (LoQ) оценивали по данным, полученным при определении LoD и линейности. Средняя величина и стандартное отклонение % соотношения BCR-ABL p190/ABL были рассчитаны для повторностей тестов на уровнях, равных LoD или выше с долей положительных результатов не меньше 95 %. Предел количественного определения (LoQ) сообщается как минимальное % соотношение BCR-ABL p190/ABL, которое может быть надежно определено количественно, что соответствует цели прецизионности детекции транскрипта e1a2 с долей положительных результатов, превышающей или равной 95 %, со стандартным отклонением логарифма снижения (LR) $\leq 0,36$ LR. Значение LoQ теста ограничено LoD теста. Поэтому значение LoQ было определено равным LoD, 0,0065 %. Результаты оценивали в отношении критериев приемлемости для стандартного отклонения (CO) $\leq 0,36$ LR и установлено, что они находятся в пределах критериев приемлемости.

Была проведена оценка предела холостого образца (LoB) для определения самого высокого % соотношения BCR-ABL p190/ABL, которое может быть обнаружено в $\geq 95\%$ p190-отрицательных образцов цельной крови, стабилизированной ЭДТА. LoB теста определяли на основании 387 достоверных точек данных в нецензурированном непараметрическом анализе, согласно CLSI EP17-A2, с получением значения LoB 0,00032 % BCR-ABL p190/ABL.

20.3 Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 оценивали путем исследования образцов цельной крови, стабилизированной ЭДТА, взятых у двадцати (20) здоровых доноров (без ХМЛ и ОЛЛ). Каждый образец тестировали в четырех повторностях.

Сигнал BCR-ABL p190 был обнаружен в одной из 80 повторностей, что указывает на аналитическую специфичность теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 в отношении транскрипта BCR-ABL p190, равную 98,8 %.

20.4 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Было проведено исследование с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет предотвратить контаминацию от картриджей, последовательно использованных в одном модуле. Для этого после анализа высокоположительной пробы в том же модуле GeneXpert обрабатывали отрицательные пробы. В этом исследовании **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE)** нормальный образец, стабилизированный ЭДТА (ОЛЛ-отрицательная кровь), обрабатывали в том же модуле GeneXpert сразу после высоко-**ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО (POSITIVE)** образца (имитированная ОЛЛ-положительная кровь, полученная путем внесения клеток SUP-B15 в ОЛЛ-отрицательную кровь с выходом $\geq 10\%$). Схему тестирования повторяли 10 раз для каждого образца, начиная и заканчивая отрицательным, на двух модулях GeneXpert, в результате чего был получен 21 отрицательный результат

и 20 положительных результатов на модуль. Для всех двадцати положительных на BCR-ABL p190 образцов был получен правильный результат **BCR-ABL p190 ОБНАРУЖЕН [#,##]% (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##]%)**, а для всех отрицательных на BCR-ABL p190 образцов был получен правильный результат **BCR-ABL p190 НЕ ОБНАРУЖЕН [Достаточное содержание транскрипта ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**.

20.5 Субстанции, потенциально препятствующие проведению анализа

В этом исследовании было изучено влияние пяти веществ, которые могут присутствовать в собранных в ЭДТА образцах цельной крови и способны влиять на функциональные характеристики теста Xpert BCR-ABL Ultra p190. Эти вещества и их исследованные уровни (см. Таблица 5) были выбраны на основании указаний документа CLSI EP07-A2. Вещества тестировали в составе ОЛЛ-положительных образцов цельной крови, стабилизированной ЭДТА, в которые вносили клетки ОЛЛ SUP-B15. Эти образцы представляли три уровня концентрации с пятью образцами на уровень: > 1 %, 0,1–0,02 % и отрицательный. В качестве контролей в тестах использовали клетки SUP-B15 в образцах цельной крови, стабилизированной ЭДТА, с соответствующим уровнем транскрипта BCR-ABL p190 без препятствующего вещества. Каждый ОЛЛ-положительный образец исследовали в условиях присутствия или отсутствия каждого из пяти препятствующих веществ, по 4 повторности на каждое условие.

Вещество считалось не препятствующим проведению анализа, если в его присутствии среднее % соотношение не более чем в три раза отличалось от контроля.

Ни для одной из исследованных субстанций, препятствующих проведению анализа, не было обнаружено клинически значимого ингибирующего действия на тест Xpert BCR-ABL Ultra p190. Несмотря на то, что в некоторых исследованных условиях обнаружена некоторая вариабельность и статистически достоверные различия ($p < 0,05$), полученные % соотношения в исследуемых и контрольных условиях находились в пределах приемлемого трехкратного диапазона.

Таблица 5. Потенциально препятствующие выполнению теста субстанции, исследованные с использованием Xpert BCR-ABL Ultra p190

Субстанции, препятствующие проведению анализа	Протестированная концентрация
Билирубин неконъюгированный	20 мг/дл
Холестерин, общий	500 мг/дл
Триглицериды, общие (липиды)	3000 мг/дл
Гепарин	3500 ед/л
ЭДТА (свежевзятая кровь)	900 мг/дл

21 Воспроизводимость и прецизионность

Воспроизводимость и прецизионность теста Xpert BCR-ABL Ultra p190 оценивали в многоцентровом исследовании, проведенном в соответствии с документами CLSI EP05-A3 «Оценка параметров прецизионности методов количественных измерений. Утвержденные рекомендации» (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline) и CLSI EP15-A3, «Проверка пользователем рабочих параметров и истинности, утвержденные рекомендации» (User Verification of Performance for Precision and Trueness, Approved Guideline).

Таблица 6 представлена панель из пяти образцов, подготовленных и включенных в это исследование.

Таблица 6. Панель воспроизводимости для Xpert BCR-ABL Ultra p190

№ образца	Описание панели	Обнаруженный уровень BCR-ABL p190/ABL (процентное соотношение)
1	LR1: e1a2	~10 %
2	LR2: e1a2	~1 %

№ образца	Описание панели	Обнаруженный уровень BCR-ABL p190/ABL (процентное соотношение)
3	LR3: e1a2	~0,1 %
4	LR3.7: e1a2	~0,02 %
5	Отрицательный	Не обнаружено

Каждый из пяти образцов панели исследовался в двух повторностях два раза в день в течение шести разных дней двумя различными операторами в трех центрах. Были использованы три партии наборов Xpert BCR-ABL Ultra p190; каждый оператор работал с одной партией (3 центра x 2 оператора x 3 партии x 2 дня (2 дня тестирования на партию картриджа) x 2 цикла x 2 повторности = 144 повторностей на один компонент панели).

Таблица 7. Стандартное отклонение и коэффициент вариации (KB) с процентным соотношением (ПС)

Компонент панели	N	Среднее	Центр		Операт.		Партия		День		Серия		В пределах теста		Всего	
			CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)
LR1: e1a2 (~10 % соотношение)	144	14,04	0,20	1,44	0,00	0,00	3,14	22,35	0,55	3,94	0,00	0,00	1,63	11,60	3,58	25,53
LR2: e1a2 (~1 % соотношение)	144	1,65	0,14	8,58	0,00	0,00	0,61	36,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	19,35	0,70	42,45
LR3: e1a2 (~0,1 % соотношение)	144	0,16	0,01	6,15	0,00	0,00	0,08	50,18	0,01	5,26	0,00	0,00	0,04	24,42	0,09	56,39
LR3.7: e1a2 (~0,02 % соотношение)	143 ^a	0,03	0,00	6,60	0,00	0,00	0,02	62,48	0,00	11,43	0,00	0,00	0,01	43,56	0,02	77,30

^a Для одного образца были получены неопределенные результаты при первом и повторном тестировании.

Общий коэффициент вариации (KB%) процентного соотношения, отражающего количественные значения, колебался от 25,53 до 77,30 для положительных образцов. Компонент вариации для отчетных значений PR не превышал 50 % от общей вариации теста для следующих факторов: Между центрами, между операторами, между днями и между циклами. Анализ вариации по количественному значению среднего значения ПС дал аналогичные результаты.

Таблица 8. Стандартное отклонение и коэффициент вариации (KB) логарифмического уменьшения (LR)

Компонент панели	N	Среднее	Центр		Операт.		Партия		День		Серия		В пределах теста		Всего	
			CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)
LR1: e1a2 (~10 % соотношение)	144	0,86	0,01	1,47	0,00	0,00	0,10	11,17	0,02	2,53	0,00	0,00	0,05	5,87	0,11	26,17
LR 2: e1a2 (~1 % соотношение)	144	1,81	0,03	1,93	0,00	0,00	0,15	8,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	3,64	0,17	40,75
LR 3: e1a2 (~0,1 % соотношение)	144	2,84	0,03	1,06	0,00	0,00	0,22	7,60	0,01	0,51	0,00	0,00	0,09	3,34	0,24	59,16
LR 3,7: e1a2 (~0,02 % соотношение)	143 ^a	3,66	0,04	1,19	0,00	0,00	0,27	7,26	0,04	1,12	0,03	0,86	0,19	5,06	0,33	88,68

^a Для одного образца были получены неопределенные результаты при первом и повторном тестировании.

Общий коэффициент вариации (КВ) процентов LR, отражающего количественные значения, колебался от 26,17 до 88,68 для положительных образцов.

22 Литература

1. Faderl S. et al. Clinical Significance of Cytogenic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 1998; 91 (11): 3995–4019.
2. Dushyant, V. et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with p190 BCR-ABL: analysis and characteristics, outcomes and prognostic significance. Blood. 2009; 114: 2232–2235.
3. Moorman, A. V. et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2010; 115:206–214.
4. Burmeister T. et al. Patient's age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group. Blood. 2008; 112:918–919.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia v2.2019.
6. Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). National Cancer Institute | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
7. Bondi, A., Chiesa, R. Citterio, C., Conter, V., Rizzari, C., Sala, A. Acute lymphoblastic leukemia. Orphanet encyclopedia. 08.2007. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=513.
8. White H. E. et al. Establishment of the First World Health Organization international genetic reference panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. Blood. 2010; 116:e111–e117.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (см. последнюю редакцию). <https://www.cdc.gov/labs/bmb1/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Документ M29 (см. последнюю редакцию).
11. Health-care Waste. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
12. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
13. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Расположение штаб-квартиры корпорации 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

Соединенные Штаты Америки

Телефон: + 1 888 838 3222

Эл. почта: techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319

Эл. почта: support@cepheideurope.com

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

25 Таблица символов

Символ	Значение
	Номер по каталогу
	Маркировка CE — соответствие требованиям Европейского союза
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Код партии
	Не использовать повторно
	Срок годности
	Предостережение
	Обратитесь к инструкциям по применению
	Производитель
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <i>n</i> тестов
	Контроль
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Горючие жидкости
	Токсичность для репродуктивной системы и других органов
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортёр

Символ	Значение
Country of Origin: Sweden	Страна происхождения: Швеция
Country of Origin: USA	Страна происхождения: Соединенные Штаты Америки



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191

Факс: + 1 408 541 4192



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



26 История изменений

Описание изменений: 302-6673-RU, от ред. D к ред. E

Раздел	Описание изменений
Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве	Обновлен год авторского права.
Комплект поставки	Уточнено животное происхождение белкового стабилизатора, используемого в продукте.
Контроль качества	Обновлено описание контроля обработки образцов.
Местоположение штаб-квартир компании Serpheid	Удален адрес европейской штаб-квартиры.
Таблица символов	Обновлены символы в соответствии с требованиями стандарта EN ISO 15223-1:2021, добавлены символы страны происхождения для США и Швеции, и обновлен адрес уполномоченного представительства на территории Европейского сообщества.