

Anexa nr. 7
la Documentația standard nr. _____
din “___” _____ 20__

CERERE DE PARTICIPARE

Către CENTRUL PENTRU ACHIZITII PUBLICE CENTRALIZATE IN SANATATE

Stimați domni,

Ca urmare a anunțului/invitației de participare/de preselecție apărut în Buletinul achizițiilor publice și/sau Jurnalul Oficial al Uniunii Europene, nr [ocds-b3wdp1-MD-1696409290224](#) din 04/10/2023, privind aplicarea procedurii pentru atribuirea contractului privind Achiziționarea consumabilelor, reagenților de laborator și alte produse de uz medical pentru diagnosticul Tuberculozei întru realizarea Programului Național de control al Tuberculozei pentru anul 2024, noi Medist Grup SRL, am luat cunoștință de condițiile și de cerințele expuse în documentația de atribuire și exprimăm prin prezenta interesul de a participa, în calitate de ofertant/candidat, neavând obiecții la documentația de atribuire.

Data completării 02.11.2023

Cu stimă,
Ofertant/candidat
Gabriela-Cristina Anghel

ORDIN DE PLATA NR.428

Tip.doc. 1 :

DATA EMITERII: 31 octombrie 2023

PLATITI:29432-97

LEI: Douazeci si Noua Mii Patru Sute Tr:
eizeci si Doi, 97

PLATITOR: (R)MEDIST GRUP SRL

CODUL IBAN:MD57VI022242600000269MDL:
CODUL FISCAL:1018600004516

PRESTATORUL PLATITOR

B.C VictoriaBank S.A. s.26 Chisinau

BENEFICIAR:(R) CENTRUL PENTRU ACHIZITII P CODUL IBAN:MD23TRPCCC518430B01859AA:
UBLICE CENTRALIZATE IN SANATATE CODUL FISCAL:1016601000212

PRESTATORUL BENEFICIAR

Min.Finantelor-Trezoreria de Stat

DESTINATIA PLATII: /P102/29432,97 Garantia oferta :
2 procente, pentru LP nr. 21096702 din04.10.2023 : NORMAL/URGENT:NO

L.S.

CODUL TRANZACTIEI:101

DATA PRIMIRII:

DATA EXECUTARII:

SEMNETURILE

EMITENTULUI

SEMNETURA PRESTATORULUI

MOTIVUL REFUZULUI



16:13:43 31 OCT 2023

Semnatura electronica:

Zg9fefjCOw/rKZW1fK6+WwrFbKYSBvga+6e0M9etRKF1NnA/M1r6H25uFc8tp8Ch00lf+ueZ70Ie
EQebnYBD52FMNJpGrPh3tABdrxjk6wezZDw0Bgtlgh2pxG2a3AlSNqA3QEUIGjy/Mo1TBgMymJBR
7ZBm7S8wQ/6W9XXOhgWZfQng97MilaCSGSpA07AbJXCBI/PlPp/ofKeHMgbEs/ozLUubwxEgboK
Sts8EpUBYZPtXiRzoJgtrhn3TJEJkT2SoSX3n6wcSaudgbbOUvvyqOdSP4Yqy2or3J5vBdFzWzH7Z
0HaoY+jxcNsccLOksdSaRI0V7WBPrUg+kVAVlQ==

I.P. "AGENȚIA SERVICII PUBLICE"
Departamentul înregistrare și licențiere a unităților de
drept

Extras
din Registrul de stat al persoanelor juridice
nr. 117493 din 15.09.2023



Denumirea completă: **Societatea cu Răspundere Limitată "MEDIST GRUP"**

Denumirea prescurtată: **"MEDIST GRUP" S.R.L.**

Forma juridică de organizare: **Societate cu răspundere limitată**

Numărul de identificare de stat și codul fiscal: **1018600004516**

Data înregistrării de stat: **02.02.2018**

Sediu: **MD-2012, strada Mitropolit Gavriil Bănulescu-Bodoni 25, ap. 33, mun. Chișinău,**

Republica Moldova

Genurile de activitate:

- 1. Comerț cu ridicata al produselor farmaceutice;**
- 2. Comerț cu ridicata nespecializat;**
- 3. Repararea echipamentelor electronice și optice;**
- 4. Activități de testare și analize tehnice;**
- 5. Comerț cu amănuntul al articolelor medicale și ortopedice, în magazine specializate;**

Capitalul social: **373026 Lei**

Administrator: **ANGHEL GABRIELA-CRISTINA IDNP 2017803985939**

Asociați:

- 1. MEDIST IMAGING & P.O.C. S.R.L., partea socială 6244 Euro, ce constituie 33.00%**
- 2. MEDIST LIFE SCIENCE S.R.L., partea socială 6244 Euro, ce constituie 33.00%**
- 3. MEDIST S.R.L., partea socială 6433 Euro, ce constituie 34.00%**

Beneficiari efectivi: **MANOLE IONEL, KLUMPNER CATALINA ANA, VLĂDESCU CARMEN, VLĂDESCU SEBASTIAN-ALEXANDRU**

Prezentul extras este eliberat în temeiul art. 34 al Legii nr.220/2007 privind înregistrarea de stat a persoanelor juridice și a întreprinzătorilor individuali și confirmă datele din Registrul de stat la data de 15.09.2023

Specialist coordonator

Marina Franțuz

tel. 022-207837



GUVERNUL
REPUBLICII
MOLDOVA



SERVICIUL FISCAL DE STAT



CERTIFICAT

privind lipsa sau existența restanțelor față de bugetul public național

Nr.
N^o

Din
Ot

1

DATE DESPRE CONTRIBUABIL/ИНФОРМАЦИЯ О НАЛОГОПЛАТЕЛЬЩИКЕ

Codul fiscal/Numărul de identificare

Фискальный код/Идентификационный номер

Denumirea

Наименование

2

ATESTAREA LIPSEI SAU EXISTENȚEI RESTANȚELOR CONFORM DATELOR SISTEMULUI INFORMAȚIONAL AUTOMATIZAT/ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ОТСУТСТВИЯ ИЛИ НАЛИЧИЯ НЕДОИМКИ СОГЛАСНО ДАННЫХ ИНФОРМАЦИОННОЙ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ

La data emiterii prezentului certificat restanța față de bugetul public național constituie/На дату выдачи данной справки, недоимка перед национальным публичным бюджетом составляет

lei/лей

3

VALABIL PÂNĂ LA/ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДО



Prezentul certificat este eliberat în temeiul Art. 131, alin. (5³) din Codul fiscal nr. 1163/1997, în baza datelor furnizate de Serviciul Fiscal de Stat în Portalul Guvernamental al Antreprenorului/Сертификат выдан в соответствии со ст. 131, п. (5³) Налогового кодекса N^o1163/1997, на основании данных, предоставленных Государственной налоговой службой на Портале Правительства Предпринимателя

Generat și semnat de Portalul Guvernamental al Antreprenorului (<https://mcabinet.gov.md>) la

**Prezentul certificat este semnat electronic în conformitate cu Legea nr. 124 din 19.05.2022 /
Сертификат подписан электронной подписью в соответствии с Законом N^o 124 от 19.05.2022**

Certificatul este descărcat de pe Portalul Guvernamental al Antreprenorului (<https://mcabinet.gov.md>) și este semnat electronic de către posesorul acestui portal și are aceeași valoare juridică ca și documentele eliberate pe suport de hârtie de către organele cu atribuții de administrare fiscală.
Verificarea autenticității semnăturii electronice poate fi realizată la adresa: <https://msign.gov.md>.

Сертификат выгружен с Правительственного Портала Предпринимателя (<https://mcabinet.gov.md>) и подписан электронной подписью владельца портала и имеет такую же юридическую силу, как и документы, выдаваемые на бумаге органами налоговой администрации.
Проверку подлинности электронной подписи можно осуществить по адресу: <https://msign.gov.md>.



VICTORIABANK
PRIMA BANCĂ DIN MOLDOVA



Filiala nr. 26 Chișinău
str. Mt. Bănulescu-Bodoni, 28/1
MD-2005, mun. Chișinău
Tel.: (+373 22) 92-92-52
Fax: (+373 22) 78-47-30
SWIFT: VICBMD2X469
IDNO 1002600001338
Capital social – 250 000 910 lei
www.victoriabank.md

Nr. 261466 din " 19 " ianie 2018

La Nr. 395 din " 19 " ianie 2018

Secret bancar
Confidențial

CERTIFICAT

Prin prezentul, BC "VICTORIABANK" SA Sucursala nr.26 Chișinău, codul băncii VICBMD2X469, cod fiscal 1002600001338, confirmă că MEDIST GRUP SRL, cod fiscal 1018600004516, deține următoarele conturi curente în format IBAN:

MD57VI022242600000269MDL;
MD76VI022242600000105USD;
MD61VI022242600000116EUR;
MD83VI022242600000008RON.

Certificatul este eliberat la cererea clientului pentru a fi prezentat la destinație.

Cebanu Valentina
Director



Blanovscaia Anna
Contabil-șef

Ex: Scutaru Lilia
tel. 022 78-47-32

VICTORIABANK

SITUAȚIILE FINANCIARE

pentru perioada 01.01.2022 - 31.12.2022

Entitatea: MEDIST GRUP S.R.L.

Cod CUIFO: 41247072

Cod IDNO: 1018600004516

Sediul:

MD: 2012

Raionul(municipiul): 105, DDF BUIUCANI

Cod CUATM: 0120, SEC.BUIUCANI

Strada: Mitropolit Gavriil Banulescu-Bodoni nr.25 of.33

Activitatea principală: G4646, Comert cu ridicata al produselor farmaceutice

Forma de proprietate: 23, Proprietatea statelor străine

Forma organizatorico-juridică: 530, Societăți cu răspundere limitată

Date de contact:

Telefon: 068681147

WEB: www.medist.md

E-mail: natalia.mutu@medist.md

Numele și coordonatele al contabilului-șef: DI (dna) Natalia Mutu Tel. 068681147

Numărul mediu al salariaților în perioada de gestiune: 6 persoane.

Persoanele responsabile de semnarea situațiilor financiare* Anghel Gabriela-Cristina

Unitatea de măsură: leu

BILANȚUL

la 31.12.2022

Anexa 1

Nr. cpt.	Indicatori	Cod rd.	Sold la	
			Începutul perioadei de gestiune	Sfârșitul perioadei de gestiune
1	2	3	4	5
	A C T I V			
A.	ACTIVE IMOBILIZATE			
	I. Imobilizări necorporale			
	1. Imobilizări necorporale în curs de execuție	010		
	2. Imobilizări necorporale în exploatare, total	020		
	din care:	021		
	2.1. concesiuni, licențe și mărci			
	2.2. drepturi de autor și titluri de protecție	022		
	2.3. programe informatice	023		
	2.4. alte imobilizări necorporale	024		
	3. Fond comercial	030		
	4. Avansuri acordate pentru imobilizări necorporale	040		
	Total imobilizări necorporale (rd.010 + rd.020 + rd.030 + rd.040)	050		
	II. Imobilizări corporale			
	1. Imobilizări corporale în curs de execuție	060		

2. Terenuri	070		
3. Mijloace fixe, total	080	1673086	3028298
din care:	081		
3.1. clădiri			
3.2. construcții speciale	082		
3.3. mașini, utilaje și instalații tehnice	083	1657741	3018214
3.4. mijloace de transport	084		
3.5. inventar și mobilier	085		
3.6. alte mijloace fixe	086	15345	10084
4. Resurse minerale	090		
5. Active biologice imobilizate	100		
6. Investiții imobiliare	110		
7. Avansuri acordate pentru imobilizări corporale	120	141992	141992
Total imobilizări corporale (rd.060 + rd.070 + rd.080 + rd.090 + rd.100 + rd.110 + rd.120)	130	1815078	3170290
III. Investiții financiare pe termen lung			
1. Investiții financiare pe termen lung în părți neafiliate	140		
2. Investiții financiare pe termen lung în părți afiliate, total	150		
din care:			
2.1. acțiuni și cote de participație deținute în părțile afiliate	151		
2.2 împrumuturi acordate părților afiliate	152		
2.3 împrumuturi acordate aferente intereselor de participare	153		
2.4 alte investiții financiare	154		
Total investiții financiare pe termen lung (rd.140 + rd.150)	160		
IV. Creanțe pe termen lung și alte active imobilizate			
1. Creanțe comerciale pe termen lung	170		
2. Creanțe ale părților afiliate pe termen lung	180		
inclusiv: creanțe aferente intereselor de participare	181		
3. Alte creanțe pe termen lung	190		
4. Cheltuieli anticipate pe termen lung	200		
5. Alte active imobilizate	210		
Total creanțe pe termen lung și alte active imobilizate (rd.170 + rd.180 + rd.190 + rd.200 + rd.210)	220		
TOTAL ACTIVE IMOBILIZATE (rd.050 + rd.130 + rd.160 + rd.220)	230	1815078	3170290
B. ACTIVE CIRCULANTE			
I. Stocuri			
1. Materiale și obiecte de mică valoare și scurtă durată	240	32816	31649
2. Active biologice circulante	250		
3. Producția în curs de execuție	260		
4. Produse și mărfuri	270	2084205	852838
5. Avansuri acordate pentru stocuri	280		
Total stocuri (rd.240 + rd.250 + rd.260 + rd.270 + rd.280)	290	2117021	884487

	II. Creanțe curente și alte active circulante			
	1. Creanțe comerciale curente	300	745255	3969789
	2. Creanțe ale părților afiliate curente	310		
	inclusiv: creanțe aferente intereselor de participare	311		
	3. Creanțe ale bugetului	320	192050	982652
	4. Creanțele ale personalului	330		856
	5. Alte creanțe curente	340	2484163	1093188
	6. Cheltuieli anticipate curente	350	13622	48056
	7. Alte active circulante	360	12373	
	Total creanțe curente și alte active circulante (rd.300 + rd.310 + rd.320 + rd.330 + rd.340 + rd.350 + rd.360)	370	3447463	6094541
	III. Investiții financiare curente			
	1. Investiții financiare curente în părți neafiliate	380		
	2. Investiții financiare curente în părți afiliate, total	390		
	din care:			
	2.1. acțiuni și cote de participație deținute în părțile afiliate	391		
	2.2. împrumuturi acordate părților afiliate	392		
	2.3. împrumuturi acordate aferente intereselor de participare	393		
	2.4. alte investiții financiare în părți afiliate	394		
	Total investiții financiare curente (rd.380 + rd.390)	400		
	IV. Numerar și documente bănești	410	3083838	4161583
	TOTAL ACTIVE CIRCULANTE (rd.290 + rd.370 + rd.400 + rd.410)	420	8648322	11140611
	TOTAL ACTIVE (rd.230 + rd.420)	430	10463400	14310901
	P A S I V			
C.	CAPITAL PROPRIU			
	I. Capital social și neînregistrat			
	1. Capital social	440	373026	373026
	2. Capital nevărsat	450	()	()
	3. Capital neînregistrat	460		
	4. Capital retras	470	()	()
	5. Patrimoniul primit de la stat cu drept de proprietate	480		
	Total capital social și neînregistrat (rd.440 + rd.450 + rd.460 + rd.470 + rd.480)	490	373026	373026
	II. Prime de capital	500		
	III. Rezerve			
	1. Capital de rezervă	510		
	2. Rezerve statutare	520		
	3. Alte rezerve	530		
	Total rezerve (rd.510 + rd.520 + rd.530)	540		
	IV. Profit (pierdere)			
	1. Corecții ale rezultatelor anilor precedenți	550	X	
	2. Profit nerepartizat (pierdere neacoperită) al anilor	560	4576184	4576184

	precedenți			
	3. Profit net (pierdere netă) al perioadei de gestiune	570	X	826229
	4. Profit utilizat al perioadei de gestiune	580	X	()
	Total profit (pierdere) (rd.550 + rd.560 + rd.570 + rd.580)	590	4576184	5402413
	V. Rezerve din reevaluare	600		
	VI. Alte elemente de capital propriu	610		
	TOTAL CAPITAL PROPRIU (rd.490 + rd.500 + rd.540 + rd.590 + rd.600 + rd.610)	620	4949210	5775439
	DATORII PE TERMEN LUNG			
	1. Credite bancare pe termen lung	630		
	2. Împrumuturi pe termen lung	640	2293001	1579325
	din care:			
	2.1. Împrumuturi din emisiunea de obligațiuni	641		
	inclusiv: împrumuturi din emisiunea de obligațiuni convertibile	642		
	2.2. alte împrumuturi pe termen lung	643	2293001	1579325
D.	3. Datorii comerciale pe termen lung	650		
	4. Datorii față de părțile afiliate pe termen lung	660		
	inclusiv: datorii aferente intereselor de participare	661		
	5. Avansuri primite pe termen lung	670		
	6. Venituri anticipate pe termen lung	680		
	7. Alte datorii pe termen lung	690		
	TOTAL DATORII PE TERMEN LUNG (rd.630 + rd.640 + rd.650 + rd.660 + rd.670 + rd.680 + rd.690)	700	2293001	1579325
	DATORII CURENTE			
	1. Credite bancare pe termen scurt	710		
	2. Împrumuturi pe termen scurt, total	720	1965429	1344767
	din care:			
	2.1. Împrumuturi din emisiunea de obligațiuni	721		
	inclusiv: împrumuturi din emisiunea de obligațiuni convertibile	722		
	2.2. alte împrumuturi pe termen scurt	723	1965429	1344767
	3. Datorii comerciale curente	730	22996	2165195
	4. Datorii față de părțile afiliate curente	740	15427	3446175
	inclusiv: datorii aferente intereselor de participare	741		
	5. Avansuri primite curente	750	479003	
	6. Datorii față de personal	760		
	7. Datorii privind asigurările sociale și medicale	770		
	8. Datorii față de buget	780	738334	
	9. Datorii față de proprietari	790		
	10. Venituri anticipate curente	800		
	11. Alte datorii curente	810		
	TOTAL DATORII CURENTE (rd.710 + rd.720 + rd.730 + rd.740 + rd.750 + rd.760 + rd.770 + rd.780 + rd.790 + rd.800 + rd.810)	820	3221189	6956137
F.	PROVIZIOANE			
	1. Provizioane pentru beneficiile angajaților	830		

2. Provizioane pentru garanții acordate cumpărătorilor/clienților	840		
3. Provizioane pentru impozite	850		
4. Alte provizioane	860		
TOTAL PROVIZIOANE (rd.830 + rd.840 + rd.850 + rd.860)	870		
TOTAL PASIVE (rd.620 + rd.700 + rd.820 + rd.870)	880	10463400	14310901

SITUAȚIA DE PROFIT ȘI PIERDERE

de la 01.01.2022 până la 31.12.2022

Anexa 2

Indicatori	Cod rd.	Perioada de gestiune	
		precedenta	curenta
1	2	3	4
Venituri din vânzări, total	010	33578934	29021092
din care:			
venituri din vânzarea produselor și mărfurilor	011	33233405	28497093
venituri din prestarea serviciilor și executarea lucrărilor	012	93698	126338
venituri din contracte de construcție	013		
venituri din contracte de leasing	014		
venituri din contracte de microfinanțare	015		
alte venituri din vânzări	016	251831	397661
Costul vânzărilor, total	020	21572504	20867803
din care:			
valoarea contabilă a produselor și mărfurilor vândute	021	21572504	20867803
costul serviciilor prestate și lucrărilor executate terților	022		
costuri aferente contractelor de construcție	023		
costuri aferente contractelor de leasing	024		
costuri aferente contractelor de microfinanțare	025		
alte costuri aferente vânzărilor	026		
Profit brut (pierdere brută) (rd.010 - rd.020)	030	12006430	8153289
Alte venituri din activitatea operațională	040	34729	135089
Cheltuieli de distribuire	050	309807	118118
Cheltuieli administrative	060	3316071	4920088
Alte cheltuieli din activitatea operațională	070	430627	1931079
Rezultatul din activitatea operațională: profit (pierdere) (rd.030 + rd.040 - rd.050 - rd.060 - rd.070)	080	7984654	1319093
Venituri financiare, total	090	1154867	786797
din care:			
venituri din interese de participare	091		
inclusiv: veniturile obținute de la părțile afiliate	092		
venituri din dobânzi	093		
inclusiv: veniturile obținute de la părțile afiliate	094		
venituri din alte investiții financiare pe termen lung	095		
inclusiv: veniturile obținute de la părțile afiliate	096		
venituri aferente ajustărilor de valoare privind investițiile financiare pe termen lung și curente	097		

venituri din ieșirea investițiilor financiare	098		
venituri aferente diferențelor de curs valutar și de sumă	099	1154867	786797
Cheltuieli financiare, total	100	685067	904528
din care:			
cheltuieli privind dobânzile	101		
inclusiv: cheltuielile aferente părților afiliate	102		
cheltuieli aferente ajustărilor de valoare privind investițiile financiare pe termen lung și curente	103		
cheltuieli aferente ieșirii investițiilor financiare	104		
cheltuieli aferente diferențelor de curs valutar și de sumă	105	685067	904528
Rezultatul: profit (pierdere) financiar(ă) (rd.090 - rd.100)	110	469800	-117731
Venituri cu active imobilizate și excepționale	120		5290
Cheltuieli cu active imobilizate și excepționale	130		
Rezultatul din operațiuni cu active imobilizate și excepționale: profit (pierdere) (rd.120 - rd.130)	140		5290
Rezultatul din alte activități: profit (pierdere) (rd.110 + rd.140)	150	469800	-112441
Profit (pierdere) pînă la impozitare (rd.080 + rd.150)	160	8454454	1206652
Cheltuieli privind impozitul pe venit	170	738805	380423
Profit net (pierdere netă) al perioadei de gestiune (rd.160 - rd.170)	180	7715649	826229

SITUAȚIA MODIFICĂRILOR CAPITALULUI PROPRIU

de la 01.01.2022 pînă la 31.12.2022

Anexa 3

Nr. d/o	Indicatori	Cod rd	Sold la începutul perioadei de gestiune	Majorări	Diminuări	Sold la sfîrșitul perioadei de gestiune
1	2	3	4	5	6	7
	Capital social și neînregistrat					
	1. Capital social	010	373026			373026
	2. Capital nevărsat	020	()	()	()	()
	3. Capital neînregistrat	030				
I.	4. Capital retras	040	()	()	()	()
	5. Patrimoniul primit de la stat cu drept de proprietate	050				
	Total capital social și neînregistrat (rd.010 + rd.020 + rd.030 + rd.040 + rd.050)	060	373026			373026
II.	Prime de capital	070				
	Rezerve					
	1. Capital de rezervă	080				
III.	2. Rezerve statutare	090				
	3. Alte rezerve	100				
	Total rezerve (rd.080 + rd.090 + rd.100)	110				
IV.	Profit (pierdere)					
	1. Corecții ale rezultatelor anilor precedenți	120	X			
	2. Profit nerepartizat (pierdere	130	4576184			4576184

	neacoperită) al anilor precedenți					
	3. Profit net (pierdere netă) al perioadei de gestiune	140	X	826229		826229
	4. Profit utilizat al perioadei de gestiune	150	X	()	()	()
	Total profit (pierdere) (rd.120 + rd.130 + rd.140 + rd.150)	160	4576184	826229		5402413
V.	Rezerve din reevaluare	170				
VI.	Alte elemente de capital propriu	180				
	Total capital propriu (rd.060 + rd.070 + rd.110 + rd.160 + rd.170 + rd.180)	190	4949210	826229		5775439

SITUAȚIA FLUXURILOR DE NUMERAR

de la 01.01.2022 pînă la 31.12.2022

Anexa 4

Indicatori	Cod rd	Perioada de gestiune	
		precedentă	curentă
1	2	3	4
Fluxuri de numerar din activitatea operațională			
Încasări din vânzări	010	36964792	29053578
Plăți pentru stocuri și servicii procurate	020	31765229	20406745
Plăți către angajați și organe de asigurare socială și medicală	030	1675720	2732087
Dobînzii plătite	040		
Plata impozitului pe venit	050		1868681
Alte încasări	060		5290
Alte plăți	070	490294	1588647
Fluxul net de numerar din activitatea operațională (rd.010 - rd.020 - rd.030 - rd.040 - rd.050 + rd.060 - rd.070)	080	3033549	2462708
Fluxuri de numerar din activitatea de investiții			
Încasări din vânzarea activelor imobilizate	090		
Plăți aferente intrărilor de active imobilizate	100		
Dobînzii încasate	110		
Dividende încasate	120		
inclusiv: dividende încasate din străinătate	121		
Alte încasări (plăți)	130		
Fluxul net de numerar din activitatea de investiții (rd.090 - rd.100 + rd.110 + rd.120 ± rd.130)	140		
Fluxuri de numerar din activitatea financiară			
Încasări sub formă de credite și împrumuturi	150	2042210	
Plăți aferente rambursării creditelor și împrumuturilor	160	2474672	1457991
Dividende plătite	170		
inclusiv: dividende plătite nerezidenților	171		
Încasări din operațiuni de capital	180		
Alte încasări (plăți)	190		
Fluxul net de numerar din activitatea financiară (rd.150 - rd.160 - rd.170 + rd.180 ± rd.190)	200	-432462	-1457991
Fluxul net de numerar total (± rd.080 ± rd.140 ± rd.200)	210	2601087	1004717
Diferențe de curs valutar favorabile (nefavorabile)	220	67584	73028

Sold de numerar la începutul perioadei de gestiune	230	415167	3083838
Sold de numerar la sfârșitul perioadei de gestiune (± rd.210 ± rd.220 + rd.230)	240	3083838	4161583

Documente atașate - Notă explicativă (fișierul pdf)

Recipisa 2

Respondent

Codul fiscal: 1018600004516, denumire: MEDIST GRUP S.R.L.

A prezentat raportul: RSF1_21

Pentru perioada fiscala: A/2022

Data prezentarii: 25.05.2023

Marca temporală a raportului înregistrat în Sistemul Informațional al BNS : 25.05.2023 16:56:13

Biroul Național de Statistică (BNS) a recepționat varianta electronică a raportului, expediat de DVs.
Urmează verificarea și validarea raportului de către specialistul BNS pe domeniu.

DECLARAȚIE
privind valabilitatea ofertei

Către: **CENTRUL PENTRU ACHIZITII PUBLICE CENTRALIZATE IN SANATATE**

Stimați domni,

Ne angajăm să menținem oferta valabilă, **privind Achiziționarea consumabilelor, reagenților de laborator și alte produse de uz medical pentru diagnosticul Tuberculozei întru realizarea Programului Național de control al Tuberculozei pentru anul 2024**, pentru o durată de 160 zile, (una sută șasezeci), respectiv până la data de 30/04/2024 (ziua/luna/anul), și ea va rămâne obligatorie pentru noi și poate fi acceptată oricând înainte de expirarea perioadei de valabilitate.

Data completării 02.11.2023

Cu stimă,
Ofertant/candidat
Gabriela-Cristina Anghel
(semnătura autorizată)

DECLARAȚIE

Subsemnata Gabriela Anghel, reprezentant împuternicit al MEDIST GRUP S.R.L, cu sediul în mun. Chișinău, str. M.G. Bănulescu-Bodoni 25, Oficiul 33, declar pe propria răspundere că:

- mostrele vor fi prezentate în termen de 10 zile de la solicitare, într-o cutie pe care se va indica denumirea operatorului economic și numărul procedurii de achiziție publică. Se va prezenta lista mostrelor incluse în cutie și numărul de lot al acestora cu scrisoare de însoțire semnată. Pe fiecare produs în parte va fi indicat numărul lotului și denumirea operatorului economic.

- produsele se vor livra la destinatar cu respectarea condițiilor de păstrare și transportare pe tot parcursul lanțului de transportare de la fabricant la beneficiar.

- termenul de valabilitate restant (la momentul livrării) va constitui nu mai puțin de 80% din termenul total al produsului.

- bunurile ce urmează a fi achiziționate sunt înregistrate în Registrul de Stat al Dispozitivelor Medicale, mai jos dovada:

REGISTRUL DE STAT AL DISPOZITIVELOR MEDICALE

Nr	Denumire	Den.comerc.	Model	Nr. catalog	Tara	Producatorul	Reprezentant	Ordin	Data
DM000204984	TEST PENTRU DETERMINARE TUBERCULOZĂ	Xpert®	MTB/RIF Ultra	GXMTB/RIF-ULTRA-50	Suedia	CEPHEID AB	MEDIST GRUP S.R.L.	A07.PS-01.Rg04-91	05-04-2019

- Pentru bunurile care nu sunt înregistrate, primiți atașat documentele ce compun dosarul ce urmează a fi depus la AMDM pentru notificarea dispozitivelor medicale

Data: 02.11.2023

Medist GRUP S.R.L.
DIRECTOARE ADMINISTRATIVĂ
GABRIELA ANGHEI

EC DECLARATION OF CONFORMITY**Manufacturer:**

Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Product name: Xpert[®] MTB/XDR
Catalogue number(s): GXMTB/XDR-10

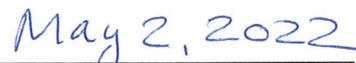
We, the manufacturer, hereby declare, under our sole responsibility, that the product(s) stated above conforms to Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices (IVDD), (LVFS 2001:7).

Product classification: General IVD (self-declared)
Conformity Assessment route: Annex III, self-declared

Signed on behalf of Cepheid AB by:



Signature
Lena Kirsal
Senior Manager of Regulatory Affairs



Date of Issue

Place of Issue: Solna, Sweden

EC DECLARATION OF CONFORMITY**Manufacturer:**

Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Product name:

Xpert® MTB/RIF Ultra

Catalogue number(s):

GXMTB/RIF-ULTRA-10
GXMTB/RIF-ULTRA-50

We, the manufacturer, hereby declare, under our sole responsibility, that the product(s) stated above conforms to Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices (IVDD), (LVFS 2001:7).

Product classification: General IVD (self-declared)

Conformity Assessment route: Annex III, self-declared

Signed on behalf of Cepheid AB by:



Signature

Lena Kirsal

Senior Manager of Regulatory Affairs



Date of Issue

Place of Issue: Solna, Sweden

*This Declaration of Conformity (DoC) has been issued due to the addition of an additional manufacturing site. This update does not impact the design or intended use of the device, hence the update made is not deemed a significant change according to MDCG 2022-6 and are allowable under the IVDR (EU) 2017/746 Article 110(3) Transitional Provisions as amended by Regulation (EU) 2022/112. The DoC issued prior IVDR Date of Application, (DoC issued on May 24, 2022) should be used in conjunction with this DoC.



EC DECLARATION OF CONFORMITY

Manufacturer:

Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Product name: Xpert® MTB/RIF Ultra
Catalogue number(s): GXMTB/RIF-ULTRA-10
GXMTB/RIF-ULTRA-50

We, the manufacturer, hereby declare, under our sole responsibility, that the product(s) stated above conforms to Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices (IVDD), (LVFS 2001:7).

Product classification: General IVD (self-declared)
Conformity Assessment route: Annex III, self-declared

Signed on behalf of Cepheid AB by:

Signature
Lena Kirsell
Senior Manager of Regulatory Affairs

Date of Issue

Place of Issue: Solna, Sweden

Certificate of Registration

QUALITY MANAGEMENT SYSTEM - ISO 13485:2016

This is to certify that:

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale
California
94089
USA

Holds Certificate Number:

MD 774674

and operates a Quality Management System which complies with the requirements of ISO 13485:2016 for the following scope:

Design, Development, Manufacture and Distribution of Nucleic Acid Test Kits and Reagents used for Monitoring and Patient Management. Design, Development, Service, Installation, Distribution and Refurbishment of Analyzers, Control of Manufacture of Analyzers used for Monitoring and Patient Management.
Transfer from: LRQA Limited
Certificate identity number: 10454286

For and on behalf of BSI:

Graeme Tunbridge, Senior Vice President Medical Devices

Original Registration Date: 2022-08-02

Latest Revision Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02

Expiry Date: 2024-12-18



Page: 1 of 4

...making excellence a habit.™

Certificate No: **MD 774674**

Location	Registered Activities
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale California 94089 USA	Design, Development, Manufacture and Distribution of Nucleic Acid Test Kits and Reagents used for Monitoring and Patient Management. Design, Development, Service, Installation, Distribution and Refurbishment of Analyzers, Control of Manufacture of Analyzers used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid 632 Caribbean Drive Sunnyvale California 94089 USA	Distribution of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid 1339 Moffet Park Drive Sunnyvale California 94089 USA	Service and Support, General Administration of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid 1327 Chesapeake Terrace Sunnyvale California 94089 USA	Design and Development of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid 1315 Chesapeake Terrace Sunnyvale California 94089 USA	Design and Development of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid 918 Caribbean Drive Sunnyvale California 94089 USA	Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management.

Original Registration Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02

Latest Revision Date: 2022-08-02

Expiry Date: 2024-12-18

Page: 2 of 4

This certificate was issued electronically and remains the property of BSI and is bound by the conditions of contract.

An electronic certificate can be authenticated [online](#).

Printed copies can be validated at www.bsigroup.com/ClientDirectory

Information and Contact:

BSI Group The Netherlands B.V., John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, The Netherlands | Tel: +31 20 3460 780

BSI Group The Netherlands B.V. is registered in The Netherlands under number 33264284 | A Member of the BSI Group Holdings B.V.

Certificate No: **MD 774674**

Location	Registered Activities
Cepheid 1324 Chesapeake Terrace Sunnyvale California 94089 USA	Design and Development, Purchasing, General Administration of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid 7000 Gateway Blvd. Newark California 94560 USA	Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid 6601 Overlake Pl. Newark California 94560 USA	Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid 44509 Pacific Commons Blvd. Fremont California 94538 USA	Distribution of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid AB Röntgenvägen 5 SE-171 54 Solna Sweden	Design, Development, Manufacture and Distribution of Nucleic Acid Test Kits and Reagents used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid Mätarvägen 45 196 37 Kungsängen Sweden	Distribution of in-vitro Diagnostics used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid 225 North Guild Avenue Lodi California 95240 USA	Manufacture of Plastic Components used for Monitoring and Patient Management

Original Registration Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02

Latest Revision Date: 2022-08-02

Expiry Date: 2024-12-18

Page: 3 of 4

This certificate was issued electronically and remains the property of BSI and is bound by the conditions of contract.

An electronic certificate can be authenticated [online](#).

Printed copies can be validated at www.bsigroup.com/ClientDirectory

Information and Contact:

BSI Group The Netherlands B.V., John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, The Netherlands | Tel: +31 20 3460 780

BSI Group The Netherlands B.V. is registered in The Netherlands under number 33264284 | A Member of the BSI Group Holdings B.V.

Certificate No: **MD 774674**

Location	Registered Activities
Cepheid 121 N Guild Ave. Lodi California 95240 USA	Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management.
Cepheid 850 East Thurman Road Lodi California 95240 USA	Manufacture of Plastic Components used for Monitoring and Patient Management



Original Registration Date: 2022-08-02

Latest Revision Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02

Expiry Date: 2024-12-18

Page: 4 of 4

This certificate was issued electronically and remains the property of BSI and is bound by the conditions of contract.
An electronic certificate can be authenticated [online](#).
Printed copies can be validated at www.bsigroup.com/ClientDirectory

Information and Contact:
BSI Group The Netherlands B.V., John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, The Netherlands | Tel: +31 20 3460 780
BSI Group The Netherlands B.V. is registered in The Netherlands under number 33264284 | A Member of the BSI Group Holdings B.V.

Xpert® MTB/RIF

Two-hour Detection of MTB and Resistance to Rifampicin

→ Go from test and wait
to **test and treat.**

  In Vitro Diagnostic Medical Device
Not available in all countries.

 **Cepheid®**
A better way.



It's basically a development that the world has been waiting for, for literally decades. It's something that has the potential of truly revolutionizing the way we deal with TB today.”*

Dr. Mario Raviglione
Former Director, Stop TB Department, WHO

* As stated in the TB diagnostics conference call hosted by Advocacy to Control TB Internationally on December 7, 2010



The Global Goal

The Global Plan to end TB 2018-2022 focuses on three people-centered targets called the 90-(90)-90 targets¹:

Reach at least

90% of all people with TB

and place all of them on appropriate therapy first-line, second-line and preventive therapy as required

As a part of this approach, reach at least

(90)%[^] of the key populations

the most vulnerable underserved, at-risk populations

[^] Target 2 is a subset of Target 1 (hence the parentheses).

Achieve at least

90% treatment success

for all people diagnosed with TB through affordable treatment services, adherence to complete and correct treatment, and social support

Current Global Situation



10.4 Million

people fell ill with TB in 2020²



490,000

people fell ill with MDR/RR-TB in 2020²



Only 32%

of people who fell ill with MDR/RR-TB accessed treatment²



The first pillar of the new WHO's END TB Strategy – “integrated, patient-centred care and prevention” – focuses on early detection and treatment of all patients with tuberculosis.³



The Solution

Implementing active case finding as part of an optimized case detection strategy will support the goal of TB elimination by diagnosing and treating patients earlier and reducing transmission of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).

Xpert® MTB/RIF revolutionized the management of TB infections by providing faster and more accurate MTB diagnosis that detects MTB and rifampicin (RIF) resistance simultaneously.

Following the World Health Organization endorsement in 2010, Xpert MTB/RIF has strengthened the capacity of TB programs in over 130 countries to diagnose TB and connect patients to care.

**Coverage, plus
Accuracy, plus
Peace of mind**

That's the **PCR^{plus}** advantage.
From Cepheid.

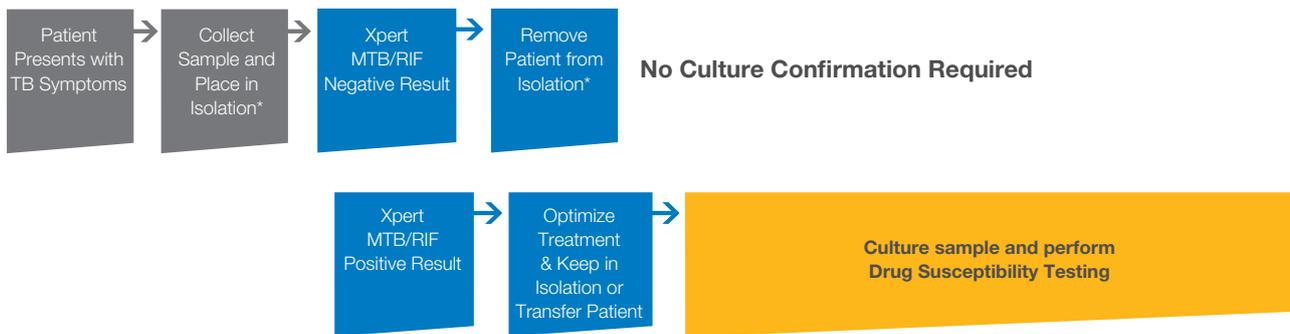
Impact Patient Management Pathway

“Test and Treat”

⌚ 2 hour

⌚ 4 hours

⌚ 1-6 weeks



Clinical Impact

- Early identification of TB in suspected patients
- Faster detection of drug-sensitive and -resistant TB cases greatly improves initiation of appropriate treatment
- Cost-efficient case management⁴
- Improved patient outcome

Laboratory Impact

- Fast time to result < 2 hours⁵
- Enhanced sensitivity over smear microscopy of MTB-complex in pulmonary samples
- On-site and on-demand test availability
- Reduced complexity and labor requirements

* Patient isolation based on local guidelines.



Workflow:

3 Easy Steps

Fast and Accurate PCR Answers in < 2 hours

1

Add sample reagent to sample tube and incubate for 15 minutes at 20-30 °C



2

Pipette inactivated sample into cartridge



3

Insert cartridge and start test



Committed to delivering a higher level of PCR excellence, virtually anywhere

Now more than ever, immediate access to fast and accurate answers is essential for improving patient management. Cepheid's GeneXpert® System provides on-demand PCR answers within and across sites of care, for optimised management of patients and infectious diseases. *That's the PCR_{plus} advantage.*



GeneXpert® II

GeneXpert® IV

GeneXpert® XVI

GeneXpert® Infinity-80

CATALOG INFORMATION

Xpert® MTB/RIF	10 tests	GXMTB/RIF-10
Xpert® MTB/RIF	50 test	GXMTB/RIF-50

References:

1. Uplekar M, et al. WHO's new End TB strategy. Lancet. 2015 May 2;385(9979):1799-801.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Accessed Jan 25. www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021
3. National Institute for Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline [NG33]. 13 Jan 2016.
4. Catharina C Boehme, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. Lancet. 2011 Apr 30;377(9776):1495-505.
5. Xpert MTB-RIF ENGLISH Package Insert 301-1404 Rev G
6. Hernández-Garduño E, et al. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular Epidemiology study. Thorax 2004 Apr;59(4):286-90
7. Boehme CC, Nabeta P, Hillebrand D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med. Sep 9; 363(11) :1005-1015.
8. Reducing the Global Burden of Tuberculosis: The Contribution of Improved Diagnostics. 2006 Nov 23;444 Suppl 1:49-57
9. Diel R, et al. Cost-benefit analysis of Xpert MTB/RIF for tuberculosis suspects in German hospitals. Eur Respir J. 2016 Feb;47(2):575-87.
10. Behr MA, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet. 1999 Feb 6;353(9151):444-9.
11. Global Laboratory Initiative. GLI model TB diagnostic algorithms. Accessed Jun 2021. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf
12. World Health Organization. European Tuberculosis Laboratory Initiative. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Accessed Jun 2021. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/333960/ELI-Algorithm.pdf

CORPORATE HEADQUARTERS

904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089 USA

TOLL FREE +1.888.336.2743
PHONE +1.408.541.4191
FAX +1.408.541.4192

EUROPEAN HEADQUARTERS

Vira Soleih
81470 Maurens-Scopont France

PHONE +33.563.82.53.00
FAX +33.563.82.53.01
EMAIL cepheid@cepheideurope.fr

www.Cepheidinternational.com

© 2021-2022 Cepheid 0089-04

Xpert® MTB/XDR

Упрощение процедуры тестирования чувствительности
к противотуберкулезным препаратам

(изониазид, фторхинолоны, амикацин, канамицин, капреомицин и этионамид)

→ Воплотите инновации в жизнь





Тест Xpert® MTB/XDR наряду с новыми диагностическими технологиями имеет большой потенциал способствовать достижению поставленной цели: к 2020 году вылечить 1,5 миллиона человек с лекарственно-устойчивым туберкулезом, о чем было заявлено на Генеральной Ассамблее ООН в 2018 году»

Д-р Люция Дитиу (Dr Lucica Ditiu)
Исполнительный директор Stop TB Partnership



Проблема

Лекарственно-устойчивый туберкулез (ТБ) продолжает оставаться критической проблемой общественного здоровья во всем мире

Стратегия ликвидации туберкулеза предусматривает универсальный доступ к тестированию на лекарственную чувствительность (ТЛЧ).¹ Тем не менее в 2018 году только 39 % из примерно 448 000 случаев с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) были зарегистрированы и только 32 % из них были приняты на лечение.² В 2017 году только 50 % случаев МЛУ/рифампицин-устойчивого ТБ были протестированы на устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам второй линии.³

В то же время ВОЗ публикует новые данные и рекомендации по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, выступая за использование новых схем приема пероральных лекарств, требующих проведения ТЛЧ.^{4,5} Кроме того, клиническими рекомендациями ATS/CDC/ERS/IDSA (Американское общество специалистов в области торакальной медицины/Центр контроля и профилактики заболеваемости/Европейское респираторное общество/Американское сообщество по инфекционным болезням) предусмотрено создание схем лечения, подходящих для штамма ТБ конкретного пациента на основе результатов молекулярных или фенотипических ТЛЧ.⁵ Также рост случаев моноустойчивости к изониазиду среди больных туберкулезом требует выполнения надежных молекулярных диагностических тестов.⁶

На данный момент для единственных молекулярных тестов, рекомендованных ВОЗ для молекулярного ТЛЧ, требуются высокая бактериальная нагрузка в образце, специализированное лабораторное оборудование, хорошо обученные сотрудники² и длительное время для получения результата.



Решение

Мир нуждается в быстром молекулярном ТЛЧ, способном выявлять устойчивость к наиболее распространенным препаратам первой и второй линии с помощью подхода, который не требует специальных навыков или сложного лабораторного оборудования.⁷

Идеальный тест мог бы обеспечить качество результатов внелабораторных исследований на уровне тестов референсных лабораторий, а также предоставил бы возможность больницам на местах оказать надлежащую помощь большему количеству пациентов.

Xpert MTB/XDR позволяет быстро выполнить молекулярный ТЛЧ. Xpert MTB/XDR в сочетании с передовым тестом Xpert MTB/RIF Ultra устанавливает новые стандарты, позволяя в одном тесте обнаружить мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду, фторхинолонам, инъекционным препаратам второй линии (амикацину, канамицину, капреомицину) и этионамиду.

- Ускоренное получение результата молекулярного ТЛЧ
- Результаты менее чем за 90 минут⁸
- Такой же простой для пользователя рабочий процесс, как с Xpert MTB/RIF Ultra
- Используются существующие платформы GeneXpert® с 10-цветными модулями



Для быстрого выявления мутаций, ассоциированных с устойчивостью, следует применять молекулярные ТЛЧ». ⁵



Значение

Ранняя диагностика туберкулеза, включая универсальный ТЛЧ, и быстрое начало соответствующей схемы лечения с учетом выявленных штаммов МБТ являются ключевыми факторами ограничения распространения заболевания. Эффективное лечение МБТ и устойчивых к лекарственным средствам штаммов МБТ имеет преимущества как для отдельного пациента, так и для сообщества, в котором живет пациент. Следовательно, международные экспертные группы не рекомендуют применять лекарственные препараты, устойчивость к которым была установлена тестами *in vitro* и молекулярными ТЛЧ.⁵

Чтобы избежать задержек в постановке диагноза, в процессе ожидания результатов фенотипического ТЛЧ необходимо провести молекулярный ТЛЧ для быстрого выявления мутаций, связанных с устойчивостью. Молекулярный ТЛЧ необходимо делать для всех препаратов первой линии, фторхинолонов, а также для быстрого выявления мутаций, связанных с аминогликозидами.⁵

Влияние на работу клиники

- Один простой образец мокроты для полного спектра диагностики туберкулеза
- Доступность всех клинически значимых ответов для выбора правильного лечения в зависимости от штамма МБТ
- Качественная диагностика по первому требованию
- Быстрые лабораторные результаты означают быстрое начало соответствующего лечения

Влияние на работу лаборатории

- Полный спектр диагностики туберкулеза на одной платформе
- Такая же простая в использовании методика, что и для существующих тестов на туберкулез с использованием систем GeneXpert®
- Точность в выявлении мутаций, связанных с устойчивостью к наиболее распространенным противотуберкулезным препаратам первой и второй линии
- Быстрый отчет о действенных результатах для ваших клинических партнеров

Влияние на подходы к ведению пациентов: «Тестирование, лечение, корректировка лечения»



* CE-IVD. Медицинское изделие для диагностики *in vitro*. Не поставляется в некоторые страны. Не поставляется в США.

[^] Время получения результата: время, затраченное на получение результата

В зависимости от рекомендаций и режима инфекционного контроля, действующих в вашей стране.



Для систем

Xpert® MTB/XDR требуются 10-цветные модули GeneXpert®

Возможности модернизации:

1

Новая 10-цветная система
GeneXpert, компьютер и сканер

2

Вспомогательный 10-цветный инструмент Satellite
GeneXpert для подключения к имеющейся системе GeneXpert System

3

Новые 10-цветные модули†

10-цветные модули также подходят для любых других тестов Xpert

Больше возможностей тестирования с мультиплексированием

Такой же простой рабочий процесс

1



Добавьте реактив для пробоподготовки в пробирку с образцом и инкубируйте 15 минут при комнатной температуре. В качестве альтернативы можно использовать остатки уже обработанного образца (≥ 2 мл), если он хранился не более 2,5 часов при температуре до 35 °C или не более 4 часов при 2–8 °C.

2



Пипеткой перенесите инактивированный образец в картридж

3

Установите картридж и начните тест



GeneXpert® II



GeneXpert® IV



GeneXpert® XVI

КАТАЛОЖНЫЕ ДАННЫЕ

Xpert® MTB/XDR

10 тестов

GXMTB/XDR-10

† Гибридные приборы с 6- и 10-цветными модулями не поддерживаются Cepheid

Справочная литература:

- World Health Organization (WHO). WHO End TB Strategy, https://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/ Accessed June 2020
- World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2019. www.who.int/tb/publications/global_report Accessed June 2020
- World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf> Accessed June 2020
- World Health Organization (WHO). Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis. August 2018 https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf
- Sulis G et al., Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. PLoS Med. 2020 Jan 21;17(1):e1003023. 2019 Nov 15; 200(10): e93–e142. Published online 2019 Nov 15.
- World Health Organization (WHO). High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting. 2014
- World Health Organization (WHO). 2019 Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis
- Xpert MTB-XDR ENGLISH Package Insert 302-3514 Rev D
- Nahid P et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med.
- Cao Y, et al. Xpert MTB/XDR: a 10-Color Reflex Assay Suitable for Point-of-Care Settings To Detect Isoniazid, Fluoroquinolone, and Second-Line-Injectable-Drug Resistance Directly from Mycobacterium tuberculosis-Positive Sputum. J Clin Microbiol. 2021 Feb 18;59(3):e02314-20. doi: 10.1128/JCM.02314-20. PMID: 33298611.
- Bainomugisa A, et al. New Xpert MTB/XDR: added value and future in the field. Eur Respir J. 2020 Nov 19;56(5):2003616. doi: 10.1183/13993003.03616-2020. PMID: 33214169
- World Health Organization (WHO) consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019

www.Cepheidinternational.com

КОРПОРАТИВНЫЕ ГОЛОВНЫЕ ОФИСЫ

904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089 США

БЕСПЛАТНЫЙ ТЕЛ +1.888.336.2743
ТЕЛ +1.408.541.4191
ФАКС +1.408.541.4192

ЕВРОПЕЙСКИЙ ГОЛОВНОЙ ОФИС

Vira Soleih
81470 Maurens-Scorpont Франция

ТЕЛ +33.563.82.53.00
ФАКС +33 563 82 53 01
ЭЛ. ПОЧТА cepheid@cepheideurope.fr

© 2021 Cepheid 3177-02R

Xpert® MTB/RIF

REF CGXMTB/RIF-50

Trademark, Patents and Copyright Statements

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.

© 2012-2023 Cepheid.

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

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

Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

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

© 2012-2023 Cepheid.



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden (Швеция)

Тел.: +46 8 6843 7000
Факс: +46 8 6843 7010

Служба технической поддержки:
TechSupport@cepheid.com

Xpert[®] MTB/RIF

Медицинское изделие для диагностики *in vitro*

Фирменное название

Тест Xpert[®] MTB/RIF

Наименование медицинского изделия

Тест Xpert MTB/RIF

1 Назначение

Тест Xpert[®] MTB/RIF представляет собой тест, предназначенный для использования с системой GeneXpert[®] производства компании Cepheid, с применением полуколичественной гнездовой ПЦР в реальном времени для диагностики *in-vitro*, который применяется для обнаружения:

- комплекса ДНК *Mycobacterium tuberculosis* в образцах мокроты или концентрированных продуктах осаждения, получаемых из образцов индуцированной или спонтанной мокроты, независимо от того, были ли выявлены кислотоустойчивые бактерии (КУБ) в мазках мокроты;
- мутаций гена *rpoB*, связанных устойчивостью к рифампицину, в образцах, получаемых от пациентов из группы риска развития устойчивости к рифампицину.

Тест Xpert MTB/RIF предназначен для проведения тестов образцов, которые берутся у пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, у которых на основании клинических данных имеется подозрение на туберкулез (ТБ). Тест Xpert MTB/RIF предназначенный для обнаружения *M. tuberculosis* (МБТ) или определения чувствительности к рифампицину, не прошел валидацию на предмет обследования пациентов, подвергавшихся противотуберкулезной терапии.

2 Краткие сведения и разъяснения

Каждый год во всем мире около 2 миллионов человек подвергаются инфицированию МБТ.¹ Ежегодно почти у 9 миллионов человек развивается активная форма заболевания, и 2 миллиона человек погибают от этой болезни. Активный туберкулез, который протекает в большинстве случаев в виде легочной формы, является высококонтагиозным заболеванием, передающимся воздушно-капельным путем. Учитывая инфекционную природу туберкулеза, важным элементом лечения и контроля над распространением заболевания является быстрая и точная диагностика.

Лечение заключается в длительном приеме нескольких лекарств, и обычно такое лечение бывает высокоэффективными. Однако штаммы МБТ могут приобретать устойчивость к одному или нескольким препаратам, что препятствует лечению. При противотуберкулезной терапии широко используются следующие четыре препарата первого ряда:

- Изониазид (INH)
- Рифампин (RIF или рифампицин)
- Этамбутол (EMB)
- Пиразинамид (PZA)

Устойчивость к RIF изредка возникает в условиях изоляции и обычно является признаком устойчивости к ряду других противотуберкулезных препаратов.² Устойчивость к RIF чаще всего отмечается у линий, устойчивым к нескольким лекарственным препаратам (МЛУ-ТБ), и как сообщается, в таких изолятах частота ее распространения превышает 95%.^{3, 4, 5} МЛУ-ТБ определяется как заболевание туберкулезом, вызываемое линией бактерий, устойчивых как минимум к INH и RIF. Устойчивость к рифампицину или к другим препаратам первого ряда обычно указывает на необходимость определения чувствительности ко всем препаратам, включая препараты второго ряда терапии.

Обнаружение при помощи молекулярных методов МБТ и мутаций гена *rpoB*, связанных с устойчивостью к рифампицину, ускоряет диагностику туберкулеза, вызываемого чувствительными к-антимикробным препаратам микобактериями, и МЛУ-ТБ. Благодаря тесту Xpert MTB/RIF это можно сделать менее чем за 2,5 часа, используя образцы свежей мокроты или подготовленные образцы осадка мокроты. Быстрое обнаружение МБТ и устойчивости к рифампицину позволяет врачу принимать важнейшие решения относительно лечения вскоре после начала обследования пациента.

3 Принципы проведения процедуры

В системе GeneXpert Dx объединены и автоматически выполняются следующие процессы: обработка образцов, амплификация нуклеиновых кислот и выявление целевых последовательностей в простых и сложных образцах с использованием ПЦР в реальном времени и ПЦР с обратной транскрипцией. Система состоит из анализатора, персонального компьютера, сканера штрих-кодов и предустановленного программного обеспечения для управления процессом проведения тестов собранных образцов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реактивы для ПЦР, и в которых проводится ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы для проведения реакции, исключается перекрестная контаминация между образцами. Полное описание системы представлено в руководстве системного оператора *GeneXpert Dx* или руководстве системного оператора *GeneXpert Infinity*.

Тест Xpert MTB/RIF содержит реактивы для обнаружения МБТ и устойчивости к рифампицину, а также контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC), предназначенный для контроля адекватности обработки целевых бактерий и выявления ингибиторов в среде, где проводится ПЦР. Контроль зондов (Probe Check Control, PCC) предназначен для проверки правильности регидратации реактивов, заполнения пробирки для проведения ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя.

Праймеры теста Xpert MTB/RIF осуществляют амплификацию фрагмента гена *rpoB*, содержащего 81 пару оснований центрального участка. Зонды позволяют отличить консервативную последовательность микобактерии «дикого типа» от мутаций центрального участка, связанных с устойчивостью к рифампицину.

4 Реактивы и приборы

4.1 Комплект поставки

Набор Xpert MTB/RIF (GXMTB/RIF-10) содержит достаточное количество реактивов для обработки 10 образцов, получаемых от пациентов, или контролей качества; набор реагентов Xpert MTB/RIF (GXMTB/RIF-50) содержит достаточное количество реактивов для обработки 50 образцов, получаемых от пациентов, или контролей качества. В набор Xpert MTB/RIF входят следующие компоненты:

Xpert MTB/RIF со встроенными пробирками реакционными реакциями

	10 в каждом наборе	50 в каждом наборе
• Гранулы 1 и гранулы 2 (лиофилизированные)	по 2 каждого из типов в одном картридже	по 2 каждого из типов в одном картридже
• Гранулы 3 (лиофилизированные)	1 в одном картридже	1 в одном картридже
• Реактив 1	4,0 мл в одном картридже	4,0 мл в одном картридже
• Реактив 2	4,0 мл в одном картридже	4,0 мл в одном картридже

Флаконы с реактивом для пробоподготовки образца

	10 в каждом наборе	50 в каждом наборе
• Реактив для образцов (SR):	8 мл в одном флаконе	8 мл в одном флаконе
• Гидроксид натрия		
• Изопропанол		

Одноразовые пипетки для переноса

12 в каждом наборе

60 в каждом наборе

Компакт-диск

1 в каждом наборе

1 в каждом наборе

- Файл с описанием теста (ADF)
- Инструкция по импорту ADF в программное обеспечение
- Инструкции по применению

Примечание

Цвет реактива для проб (SR) может варьироваться от бесцветного до желтого или янтарного. Цвет может становиться более интенсивным со временем, но он не влияет на рабочие характеристики реактива.

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

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

Примечание На пипетки для переноса нанесено одно деление, показывающее минимальный объем обработанного образца, который необходимо перенести в картридж. Их следует применять только для этих целей. Все остальные пипетки должны приобретаться лабораторией отдельно.

4.2 Хранение и обращение

-  • Храните содержимое набора Xpert MTB/RIF при температуре 2-28 °C.
-  • Не используйте реактивы или картриджи с истекшим сроком годности.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- После вскрытия пакета стабильность картриджей сохраняется в течение 6 недель при температуре от 2 °C до 45 °C.

5 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Система GeneXpert Dx или система GeneXpert Infinity (каталожный номер зависит от конфигурации): Анализатор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора
 - Для системы GeneXpert Dx: Программное обеспечение версии 4.0 или выше
 - Для систем GeneXpert Infinity-48: Программное обеспечение версии 4.3 или выше
 - Для систем GeneXpert Infinity-80 и Infinity-48s: Программное обеспечение Xpertise версии 6.0 или выше
- Принтер: Если необходим принтер, обратитесь к торговому представителю компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Герметичные стерильные контейнеры с завинчивающейся крышкой для сбора образцов
- Одноразовые перчатки и средства защиты глаз
- Этикетки и/или нестираемый маркер
- Стерильные пипетки для обработки образцов

6 Предупреждения, меры предосторожности и опасные химические факторы

6.1 Предупреждения и меры предосторожности



- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются Центрами контроля и профилактики заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)⁶ и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).⁷
- При работе с образцами и реактивами необходимо надевать одноразовые защитные перчатки, лабораторные халаты и средства индивидуальной защиты глаз. После работы с образцами и реактивами для проведения теста необходимо тщательно вымыть руки.
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF для выявления МБТ не были установлены для образцов, полученных не из дыхательных путей (кровь, спинномозговая жидкость, кал или моча). Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF не изучались для теста образцов, при обработке которых использовались методы, не описанные в данной инструкции по применению.
- При одновременной работе с несколькими образцами следует открыть только один картридж, ввести смесь «реактив для образцов — подготовленный образец», закрыть картридж, и только потом переходить к обработке следующего образца. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждого последующего образца.

- Крышку картриджа Xpert MTB/RIF разрешается открывать только для введения подготовленного образца.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из набора.
- Не используйте картридж, который падал или который встряхивали или с разлившимся содержимым после внесения подготовленного образца. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению сомнительных результатов.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- ② • Все картриджи Xpert MTB/RIF предназначены для проведения одного теста. Не используйте повторно уже применявшиеся для теста картриджи.
- Ознакомьтесь с региональными/государственными требованиями по утилизации биологически опасных и медицинских отходов. В случае, когда в нормативных требованиях нет четких указаний по надлежащему удалению в отходы образцов или использованных картриджей, с ними следует обращаться как с возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний. Использованные картриджи следует удалять в отходы, обращаясь с ними как с химически опасными медицинскими отходами, согласно рекомендациям ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) по обращению с медицинскими отходами и их уничтожению.

6.2 Опасные химические факторы^{8,9}



Реактив для образцов:

Реактив для образцов содержит натрия гидроксид (рН > 12,5) и изопропанол.

- Символы опасности СГС ООН: 
- Сигнальное слово: ОПАСНО
- **Заявления об опасности СГС ООН**
 - Воспламеняющаяся жидкость и пар.
 - Вызывает тяжелые ожоги кожи и повреждение глаз.
 - Вызывает тяжелое повреждение глаз.
 - Предположительно вызывает генетические дефекты.
 - Предположительно неблагоприятно влияет на способность к деторождению или на развивающийся плод.
 - Может вызвать повреждение органов при длительном или повторяющемся воздействии.
- **Меры предосторожности СГС ООН**
 - Профилактика
 - Перед использованием получить специальные инструкции.
 - Перед использованием ознакомиться с инструкциями по технике безопасности.
 - Беречь от нагревания, искр, открытого огня и/или горячих поверхностей. Не курить.
 - Хранить в плотно закрытом контейнере.
 - Избегать вдыхания тумана, паров, вещества в распыленном состоянии.
 - После использования тщательно вымыть.
 - Пользоваться защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
 - Использовать соответствующие индивидуальные средства защиты.
 - Реагирование
 - В случае пожара: Использовать соответствующие средства пожаротушения.
 - ПРИ ВДЫХАНИИ: Переместить пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.
 - Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
 - ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): Немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой/принять душ.
 - Выстирать загрязненную одежду перед повторным использованием.

- Требуется специальное лечение; см. дополнительную информацию о первой помощи.
- ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промойте водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь, и если это легко сделать. Продолжить промывание.
- ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту.
- ПРИ воздействии или подозрении на возможность воздействия: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
- При плохом самочувствии обратиться за помощью/консультацией к врачу.
- Хранение/удаление в отходы
 - Удаление в отходы содержимого и/или тары должно осуществляться в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

7 Сбор, транспортировка и хранение образцов



Для данного теста можно использовать ресуспендированный осадок или свежую мокроту. Данные по необходимому объему образца представлены в Таблица 1.

таблица 1. Требуемый объем образца

Тип образца	Минимальный объем для одного теста	Минимальный полный объем для основного теста и повторного теста
Осадок мокроты	0,5 мл	1 мл
Свежая мокрота	1 мл	2 мл

Примечание Для получения надлежащего образца мокроты следуйте инструкциям данного раздела. Пациент должен сидеть или стоять.

7.1 Хранение и транспортировка



При хранении и транспортировке образцов до этапа их обработки следует при возможности поддерживать температуру от 2 до 8 °C. Однако при необходимости образцы могут храниться при температуре до 35 °C в течение ≤ 3 дней и при температуре от 2 до 8 °C в течение от 4 до 10 дней.

7.2 Процедура сбора образца

1. Пациент должен дважды прополоскать рот водой.
2. Откройте крышку контейнера для сбора мокроты.
3. Пациент должен глубоко вдохнуть, интенсивно откашляться и сплюнуть материал в контейнер. Материал не должен выливаться из контейнера или загрязнять его внешнюю поверхность.
4. Плотно закройте крышкой контейнер для сбора образца и отправьте контейнер в место, где будет проводиться обработка образца.

8 Процедуры теста

8.1 Подготовка осадков мороты

Примечание Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.

Требования к объему: С помощью теста Xpert MTB/RIF можно исследовать осадок мокроты, приготовленный по методу Кента и Кубица¹⁰ и ресуспендированный в 67 мМ фосфатного буферного водного раствора. После разведения зарезервируйте не менее 0,5 мл ресуспендированного осадка для проведения теста Xpert MTB/RIF.

1. Нанесите на каждый картридж Xpert MTB/RIF идентификационные номера образцов. См. рисунок 1.

Примечание Наклейте на картридж этикетку с идентификационным номером или напишите номер маркером на боковой стороне картриджа. Не наклеивайте этикетку на крышку картриджа и не закрывайте этикеткой двухмерный штрих-код, имеющийся на картридже.

2. Перенесите с помощью стерильной пипетки не менее 0,5 мл полностью ресуспендированного осадка в коническую пробирку с завинчивающейся крышкой для проведения теста Хpert MTB/RIF. Также можно подвергнуть тесту весь образец мокроты, находящийся в исходной пробирке.

Примечание



Ресуспендированный осадок, который не будет сразу использоваться для теста, следует хранить при температуре от 2 до 8 °С. Срок хранения не должен превышать 12 часов.

3. Перенесите 1,5 мл реактива для образцов Хpert MTB/RIF в пробирку с 0,5 мл ресуспендированного осадка с помощью пипетки для переноса.
4. Энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.

Примечание

Одно встряхивание — это одно движение пробиркой вперед-назад.

5. Инкубируйте в течение 10 минут при комнатной температуре и затем энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.
6. Инкубируйте образец при комнатной температуре еще 5 минут.

8.2 Приготовление образцов мокроты после отхаркивания

Примечание

Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.

1. Нанесите на каждый картридж Хpert MTB/RIF идентификационные номера образцов. См. рисунок 1.

Примечание

Наклейте на картридж этикетку с идентификационным номером или напишите номер маркером на боковой стороне картриджа. Не наклеивайте этикетку на крышку картриджа и не закрывайте этикеткой двухмерный штрих-код, имеющийся на картридже.



Рисунок 1. Маркировка картриджа маркером со стойкими чернилами

2. Образец находится в герметичном контейнере для сбора мокроты:
 - А. Осторожно откройте крышку контейнера для сбора мокроты.



Рисунок 2. Открывание контейнера с образцом мокроты

- В. Добавьте к мокроте реактив для образцов в объеме, приблизительно в 2 раза превышающем объем мокроты (разведение SR:мокрота должно составлять 2:1).

Примечание Выбросьте остаток реактива для образцов и флакон в контейнер для химических отходов.

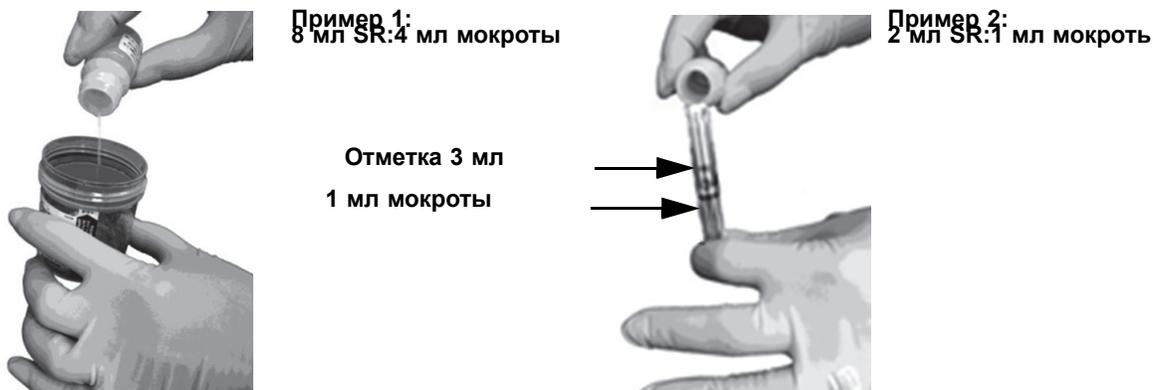


Рисунок 3. Примеры разведения 2:1

- С. Плотно закройте контейнер крышкой.
D. Энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.

Примечание Одно встряхивание — это одно движение пробиркой вперед-назад.

3. Инкубируйте образец в течение 5 минут при комнатной температуре и затем энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.
4. Инкубируйте образец при комнатной температуре еще 5 минут.

8.3 Подготовка картриджа

В случае применения системы GeneXpert Dx следует начинать тест не позднее чем через 4 часа после внесения образца в картридж. При использовании системы GeneXpert Infinity необходимо начать тест и установить картридж на конвейерную ленту в течение 30 минут после внесения образца, обработанного реактивом для образцов. Оставшийся срок хранения отслеживается программным обеспечением Xpertise, и тесты будут выполнены до истечения допустимого четырехчасового срока нахождения картриджей в системе.

Примечание

1. Откройте крышку картриджа, а потом откройте контейнер с образцом.
2. Возьмите входящую в набор пипетку для переноса и наберите разжиженный образец до отметки на пипетке. Если объем образца недостаточен, не используйте для теста этот образец. См. рисунок 4.



Рисунок 4. Аспирация до линии отметки на пипетке

3. Перенесите образец в камеру для образца картриджа Xpert MTB/RIF. Медленно дозируйте образец из пипетки, чтобы свести к минимуму риск образования аэрозоля. См. рисунок 5.



Рисунок 5. Внесение деконтаминированной разжиженного образца в камеру для образца картриджа

4. Плотно закройте крышку картриджа.

Важно

Необходимо следить за тем, чтобы интервал между подготовкой картриджа и загрузкой картриджа в систему GeneXpert Dx не превышал 4 часов. При использовании системы GeneXpert Infinity необходимо начать тест и установить картридж на конвейерную ленту в течение 30 минут после внесения образца, обработанного реактивом для образцов. Оставшийся срок хранения отслеживается программным обеспечением Xpertise, и тесты будут выполнены до истечения допустимого четырехчасового срока нахождения картриджей в системе.

8.4 Запуск теста

Важно

Проследите за тем, чтобы файл с описанием теста Xpert MTB/RIF (ADF) был импортирован в программное обеспечение. В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

Примечание

Выполняемые операции могут отличаться от здесь перечисленных, если системный администратор внес изменения в первоначальную последовательность операций системы.

1. Включите прибор GeneXpert:
 - При использовании прибора GeneXpert Dx вначале следует включить сам прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически, или же может потребоваться двойной щелчок по ярлыку GeneXpert Dx на рабочем столе Windows®.
 - или
 - При использовании прибора GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически либо после двойного щелчка по ярлыку программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows.
2. Войдите в программное обеспечение приборной системы GeneXpert Dx, используя свое имя пользователя и пароль.
3. В окне системы GeneXpert щелкните **«Создать тест» (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или **«Заказы» (Orders)**, а затем **«Заказать тест» (Order Test)** (для Infinity). Откроется окно «Создать тест» (Create Test).
4. Отсканируйте или введите вручную «ID пациента» (Patient ID). Если вводится «ID пациента» (Patient ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID пациента» (Patient ID) связывается с результатами теста и указывается в окне «Просмотреть результаты» (View Results) и во всех отчетах.

5. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID образца» (Sample ID) связывается с результатами теста и указывается в окне «Просмотреть результаты» (View Results) и во всех отчетах.
6. Просканируйте штрих-код на картридже Xpert MTB/RIF. На основе информации, считанной со штрих-кода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).
7. Щелкните **«Начать тест» (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **«Отправить» (Submit)** (для Infinity). В диалоговом окне в случае необходимости введите пароль.
8. При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

или

Для прибора GeneXpert Dx:

- A. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
- B. Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа гаснет.
- C. Перед открытием модуля и извлечением картриджа дождитесь разблокирования системой замка дверцы.
- D. Использованные картриджи следует удалять в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

8.5 Удаление использованных картриджей в отходы

1. Удаляйте использованные картриджи в контейнер для биологически опасных отходов с жесткими стенками, согласно стандартным правилам, принятым в учреждении. См. рисунок 6.



Рисунок 6. Удаляйте использованные картриджи в отходы должным образом

2. Не сжигайте использованные картриджи. См. рисунок 7.



Рисунок 7. Не сжигайте использованные картриджи.

3. Не сдавайте использованные картриджи для утилизации в местах захоронения отходов или на свалках. См. рисунок 8.



Рисунок 8. Не сдавайте использованные картриджи для утилизации в местах захоронения отходов.

8.6 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечисляются основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от того, какая модель используется.

Примечание

При передаче результатов заказчиком с использованием LIS удостоверьтесь, что результаты из системы соответствуют таковым в LIS для поля «ID пациента» (Patient ID); если в результатах имеется несоответствие, используйте только результаты системы.

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

9 Контроль качества

В каждый тест входит контроль обработки образца (SPC) и контроль качества зондов (PCC).

SPC: Позволяет удостовериться в правильности обработки образца в процессе теста. SPC содержит не обладающие инфицирующей способностью споры в виде сухой пластинки, которая имеется в каждом картридже для проверки адекватности обработки МБТ. SPC позволяет верифицировать лизис МБТ (если они присутствуют в образце) и убедиться в правильности обработки образца. Кроме того, этот контроль позволяет выявить ингибирование реакции при использовании метода ПЦР в реальном времени.

Результат для контроля SPC должен быть положительным при отрицательном результате теста образца и может быть как положительным, так и отрицательным при положительном результате теста образца. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует прошедшим валидацию критериям приемлемости. Если контроль SPC не обнаруживается при получении отрицательного результата теста, то результат такого теста будет помечен как **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**.

РСС: Перед запуском ПЦР система GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал от зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль РСС считается пройденным, если его результат соответствует установленным критериям приемлемости.

10 Интерпретация результатов

Результаты выдаются анализатором GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета. Результаты отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results). См. конкретные примеры в работах рисунок 9, рисунок 10 и рисунок 11; перечень всех возможных результатов содержится в работе Таблица 2.

таблица 2. Результаты теста Xpert MTB/RIF и их интерпретация

Результат	Интерпретация
МБТ ОБНАРУЖЕНА СРЕДНИЙ; Rif Resistance НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED MEDIUM; Rif Resistance NOT DETECTED) См. рисунок 9.	В образце присутствует целевая последовательность МБТ: <ul style="list-style-type: none"> • Мутация в гене groB не выявлена. • SPC: NA (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Проверка зондов: ПРОЙДЕНО (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
МБТ ОБНАРУЖЕНА НИЗКИЙ; Rif Resistance ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED LOW; Rif Resistance DETECTED) См. рисунок 10.	В образце присутствует целевая последовательность МБТ: <ul style="list-style-type: none"> • Обнаружена мутация гена groB, которая соответствует допустимому уровню экспрессии дельта St. • SPC: NA (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Проверка зондов: ПРОЙДЕНО (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
МБТ ОБНАРУЖЕНА; УСТОЙЧИВОСТЬ к рифампицину ПРОМЕЖУТОЧНАЯ (MTB DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE)	В образце присутствует целевая последовательность МБТ: <ul style="list-style-type: none"> • Не удалось установить наличие или отсутствие устойчивости к RIF вследствие недостаточной интенсивности полученного сигнала. • SPC: NA (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Проверка зондов: ПРОЙДЕНО (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
МБТ не выявлены (MTB Not Detected) См. рисунок 11.	В образце отсутствует целевая последовательность МБТ: <ul style="list-style-type: none"> • SPC: ПРОЙДЕНО (PASS). Результат для SPC соответствует критериям приемлемости. • Проверка зондов: ПРОЙДЕНО (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.

таблица 2. Результаты теста Хpert МТВ/RIF и их интерпретация

Результат	Интерпретация
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	<p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Результат для SPC не соответствует критериям приемлемости, процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или ПЦР была ингибирована. Повторите тест. См. раздел 10.2, «Процедура повторного теста».</p> <ul style="list-style-type: none"> • МТВ НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТА НА МБТ (INVALID): Невозможно установить, присутствует или отсутствует в образце ДНК МБТ. • SPC: НЕ ПРОЙДЕНО (FAIL). Результат теста на целевую последовательность МБТ отрицательный, при этом результат для SPC не находится в пределах допустимого диапазона. • Проверка зондов: ПРОЙДЕНО (PASS). Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
ОШИБКА (ERROR)	<p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Повторите тест. См. раздел 10.2, «Процедура повторного теста».</p> <ul style="list-style-type: none"> • МТВ (МБТ): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Проверка зондов: НЕ ПРОЙДЕНО (FAIL). Все или одна из проверок в рамках контроля качества зондов не пройдены(-а). <p>Примечание: Если проверка качества зондов пройдена, ошибка вызвана сбоем компонента системы.</p>
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	<p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Повторите тест. См. раздел 10.2, «Процедура повторного теста». Сообщение РЕЗУЛЬТАТ ОТСУТСТВУЕТ (NO RESULT) свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс теста.</p> <ul style="list-style-type: none"> • МТВ (МБТ): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Проверка зондов: NA (неприменимо)

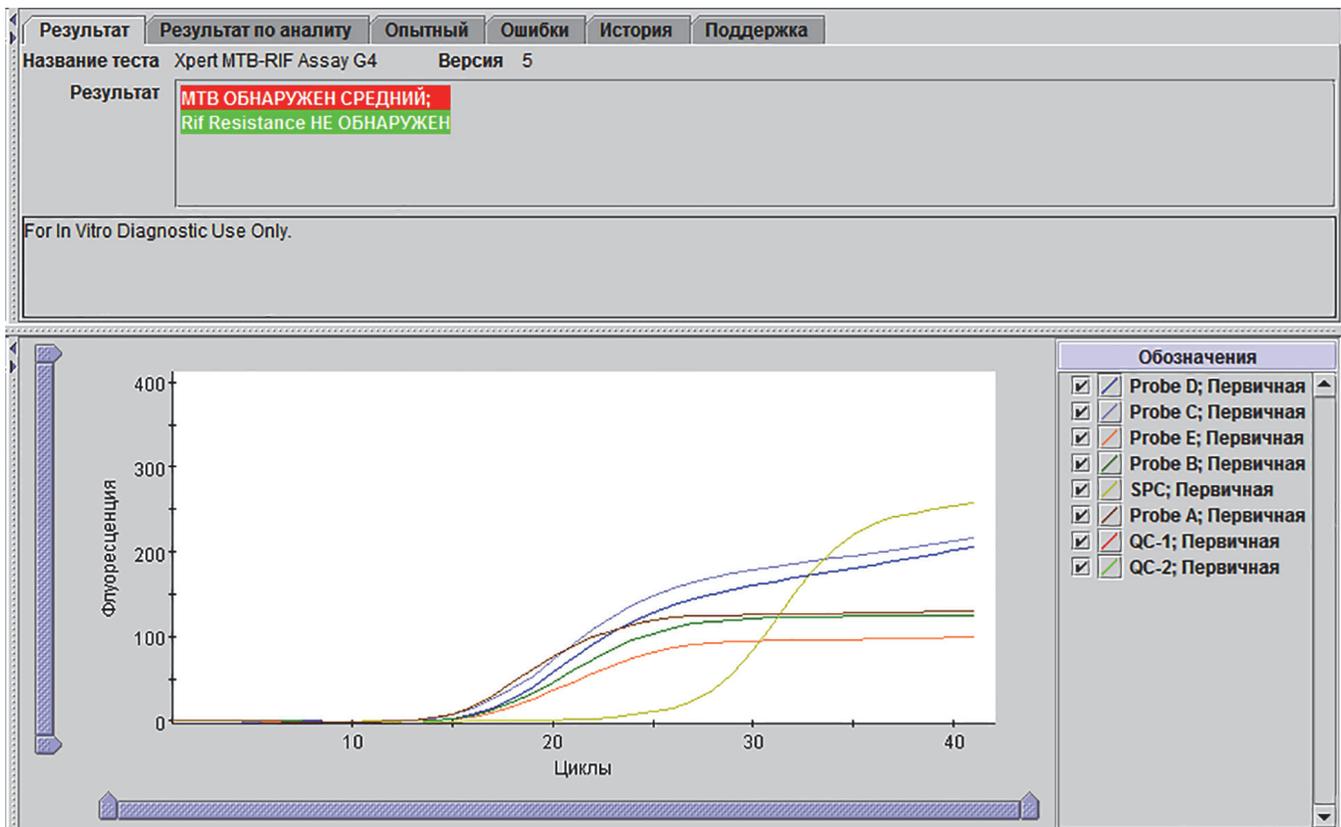


Рисунок 9. МБТ ОБНАРУЖЕНА СРЕДНИЙ; Rif Resistance НЕ ОБНАРУЖЕНА
(представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

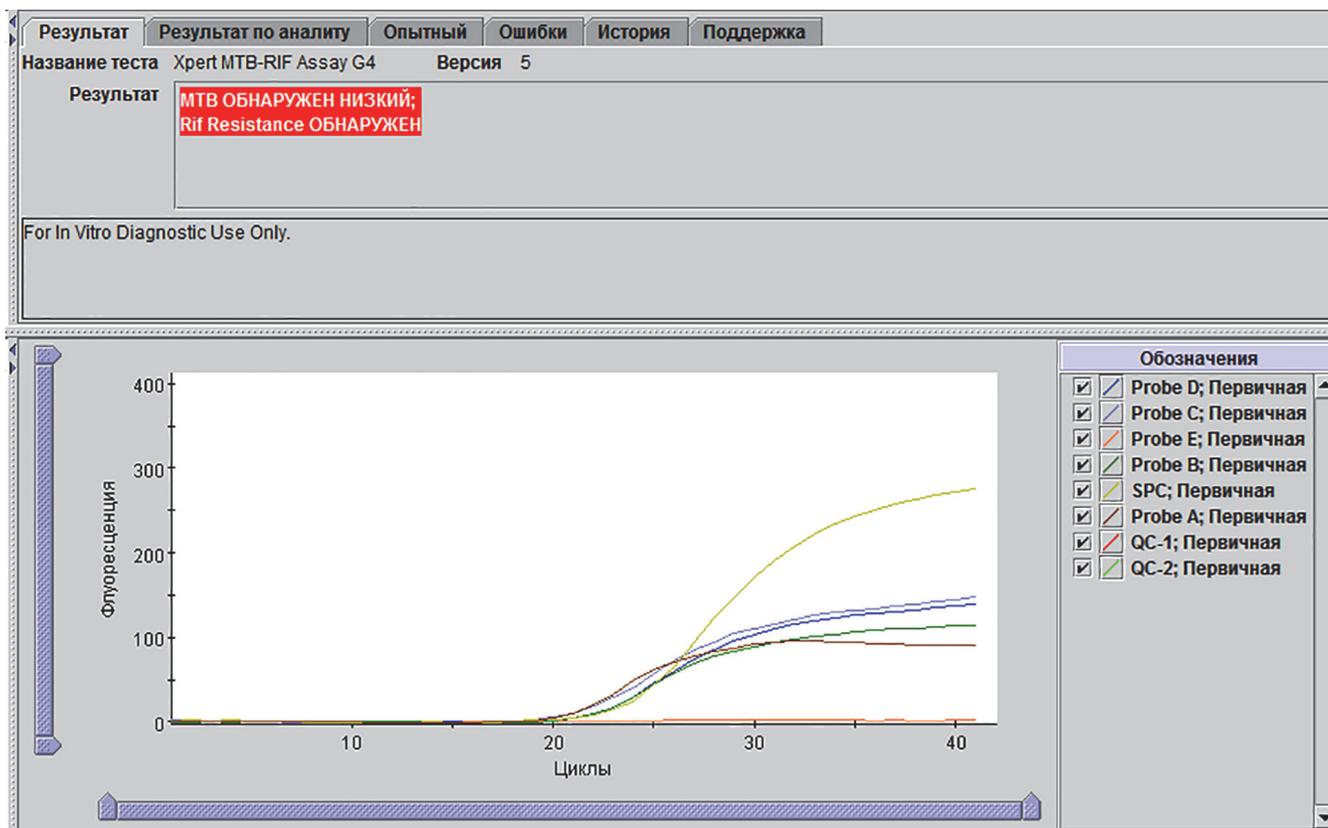


Рисунок 10. МТБ ОБНАРУЖЕНА НИЗКИЙ; Rif Resistance ОБНАРУЖЕНА
 (представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

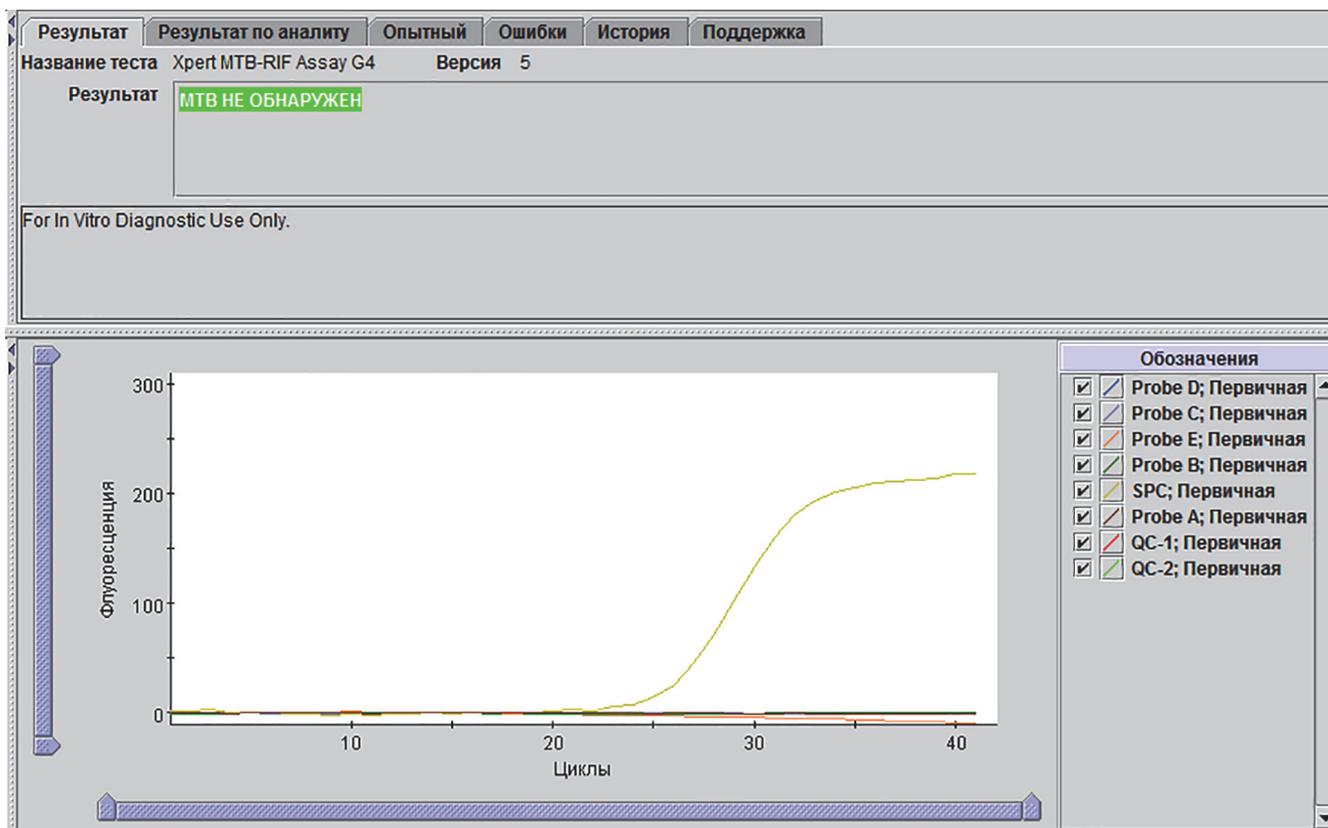


Рисунок 11. МТВ НЕ ОБНАРУЖЕН
(представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

10.1 Причины повторного выполнения теста

Выполните тест повторно с использованием нового картриджа, при получении одного из следующих результатов теста:

- **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат указывает на то, что не пройдены проверки SPC. Процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или ПЦР была ингибирована.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** означает, что не пройден контроль РСС и тест был прерван по следующим возможным причинам: ненадлежащим образом была заполнена пробирка для проведения реакции, выявлено нарушение целостности зонда, превышено максимально допустимое давление или произошел сбой модуля GeneXpert.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс теста.

10.2 Процедура повторного теста

При наличии неиспользованной свежей мокроты или восстановленного осадка всегда используйте новый реактив для образцов с целью деконтаминации и разжижения мокроты перед проведением теста. См. раздел 8.1, «Подготовка осадков мороты» или раздел 8.2, «Приготовление образцов мокроты после отхаркивания».

Если имеется достаточный объем неиспользованного образца, подготовленного при помощи реактива для образцов, и прошло не более 4 часов после первого добавления реактива для образцов, можно использовать такой оставшийся образец для подготовки нового картриджа и проведения теста. Для повторного теста всегда следует использовать новый картридж. См. раздел 8.3, «Подготовка картриджа».

Примечание

При использовании прибора Infinity повторный тест должен инициироваться на модулях, которые являются резервными модулями STAT.

11 Ограничения

Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF прошли валидацию с использованием процедур, описанных в данной инструкции по применению. Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста. Результаты, полученные с использованием теста Xpert MTB/RIF, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.

Так как возможность обнаружения МБТ зависит от количества присутствующих в образце микроорганизмов, достоверность результатов зависит от правильности сбора образца, обращения с ним и его хранения. Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, несоблюдением рекомендованной процедуры сбора образцов, инструкций по обращению и хранению, технической ошибкой, перемешиванием образцов или недостаточной концентрацией исходного материала. Чтобы избежать получения ошибочных результатов необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данной инструкции по применению.

Положительный результат теста не свидетельствует однозначно о присутствии жизнеспособных микроорганизмов. Он позволяет предположить наличие МБТ и устойчивости к рифампицину.

Предшествующая или сопутствующая антибиотикотерапия может повлиять на результаты теста. При помощи этого теста нельзя оценивать успех или неэффективность лечения, так как возможно присутствие ДНК микобактерий в образцах и после завершения антимикробной терапии.

Мутации или полиморфизм в участках связывания праймера или зонда могут повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных штаммов МЛУ-МБТ или штаммов с устойчивостью к рифампицину, и привести к получению ложно-отрицательных результатов.

Полуколичественные результаты **МБТ ОБНАРУЖЕНА, НИЗКИЙ (MTB DETECTED LOW)** или **МБТ ОБНАРУЖЕНА, ОЧЕНЬ НИЗКИЙ (MTB DETECTED VERY LOW)** при одновременном Устойчивость к рифампицину **ОБНАРУЖЕНА (RIF Resistance DETECTED)** могут нуждаться в подтверждении устойчивости к рифампицину методом ТЛЧ или другим методом, в частности при слабом клиническом подозрении на МЛУ-ТБ.

12 Функциональные характеристики

В данном разделе перечисляются функциональные характеристики и ограничения теста Xpert MTB/RIF.

12.1 Оценка функциональных характеристик — клинические аспекты

Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF в отношении обнаружения МБТ и устойчивости к рифампицину изучались в пяти учреждениях, находящихся в Азии, Европе, Африке и Южной Америке.¹¹

Исследование проводилось в соответствии с протоколом Фонда для инновационных и новых диагностических средств (ФИНД) (Foundation for Innovative New Diagnostics, FIND) — *(Оценка теста Xpert MTB: оценка использования теста FIND/Cepheid Xpert MTB для выявления туберкулеза легких при тесте мокроты взрослых с клиническими проявлениями заболевания).*

В исследование включались лица с симптомами туберкулеза легких и находящиеся в группе риска множественной лекарственной устойчивости. У испытуемых, соответствовавших критериям участия, собирались по три образца мокроты для обследования при помощи теста Xpert MTB/RIF и референсных методов.

Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF оценивались в сравнении с результатами, полученными при помощи следующих методов:

- микроскопии мазка, окрашенного по Циль-Нильсену (ZN)¹²;
- посева на жидкие (ВАСТЕС™ 960 MGIT™ производства Becton Dickinson) и плотные (Левенштейна-Йенсена) питательные среды¹³;
- определения чувствительности к лекарственным препаратам (DST) в пропорции L-J или в пробирке с индикатором роста микобактерий (MGIT) с оценкой чувствительности по меньшей мере к четырем препаратам первого ряда¹⁴;
- стандартных тестов амплификации нуклеиновых кислот (прямой тест амплификации микобактерий туберкулеза от компании Gen-Probe и тест на микобактерии туберкулеза MTB, выполняемый на аппарате AMPLICOR® компании Roche) в части случаев.

Образцы собирались для обычного обследования пациентов с подозрением на туберкулезную инфекцию из группы риска ТБ с множественной лекарственной устойчивостью.

12.2 Общие результаты

Всего 1448 образцов мокроты изучались на присутствие МБТ и устойчивость к рифампицину с использованием теста Xpert MTB/RIF; также выполнялась микроскопия мазка и посев этих образцов. В трех исследовательских центрах образцы также изучались с использованием теста AMPLICOR MTB Test (Кейптаунский университет, ЮАР и Индия) или прямого теста амплификации микобактерий туберкулеза (Азербайджан). Среди 1448 участников: у 563 МБТ обнаружены в мазке и в посеве (S+C+), у 170 МБТ не обнаружены в мазке, но выявлены при посеве (S-C+), и у 618 туберкулез был исключен. Остальные 97 пациентов получали лечение от туберкулеза на основании клинических симптомов, и на фоне этого лечения произошло улучшение их состояния, однако микроскопия мазков или посевы не проводились; эти пациенты не включены в тест данных, представленных в таблице.

12.3 Результаты тестов с целью обнаружения МБТ

В целом, если оценивать совокупность результатов тестов трех образцов мокроты от каждого пациента, чувствительность теста Xpert MTB/RIF при анализе образцов, в которых МБТ обнаружены культуральным методом, составила 97,3% (713/733). У пациентов S+C+ чувствительность теста Xpert MTB/RIF составляла 99,5% (560/563); а у пациентов S-C+ чувствительность составляла 90,0% (153/170). Специфичность теста Xpert MTB/RIF у пациентов без туберкулеза составила 97,9% (605/618). См. Таблица 3.

таблица 3. Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF при анализе образцов мокроты^{a,b}

Исследовательский центр	Чувствительность S+C+	Чувствительность S-C+	Специфичность
Перу	100% (199/199) [98,1%-100%]	83,3% (10/12) [55,2%-95,3%]	100% (102/102) [96,4%-100%]
Азербайджан	100% (76/76) [95,2%-100%]	92,3% (60/65) [83,2%-96,7%]	95,8% (69/72) [88,5%-98,6%]
ЮАР-1	99,0% (95/96) [94,3%-99,8%]	90,4% (47/52) [79,4%-95,8%]	98,4% (186/189) [95,4%-99,5%]
ЮАР-2	100% (30/30) [88,6%-100%]	86,7% (13/15) [62,1%-96,3%]	97,3% (213/219) [94,2%-98,7%]
Индия	98,8% (160/162) [95,6%-99,7%]	88,5% (23/26) [71,0%-96,0%]	97,2% (35/36) [85,8%-99,5%]
Всего	99,5% (560/563) [98,4%-99,8%]	90,0% (153/170) [84,6%-93,7%]	97,9% (605/618) [96,4%-98,8%]

a. Учитываются результаты 3 тестов с использованием Xpert, микроскопии 3 мазков и 4 обследований культуральным методом.

b. S = мазок; C = посев

Если оценивать только результаты теста одного прямого образца мокроты, чувствительность теста Xpert MTB/RIF составила 97,8% (545/557) у пациентов S+C+ и 73,1% (122/167) у пациентов S-C+. Специфичность у пациентов без туберкулеза составила 99,0% (605/611).

12.4 Устойчивость к рифампицину

В целом, если оценивать совокупность результатов тестов трех образцов мокроты от каждого пациента, чувствительность теста Xpert MTB/RIF при обнаружении устойчивости к рифампицину среди пациентов, инфицированных МБТ с фенотипической устойчивостью к рифампицину, составила 96,1% (195/203). Специфичность теста Xpert MTB/RIF среди пациентов, инфицированных МБТ с фенотипической чувствительностью к рифампицину, составила 98,6% (502/509). См. Таблица 4.

таблица 4. Функциональные характеристики теста Хpert MTB/RIF при анализе образцов мокроты^а

Исследовательский центр	Чувствительность в случаях устойчивости к рифампицину	Специфичность в случаях чувствительности к рифампицину
Перу	100% (16/16) [80,6%-100%]	98,4% (190/193) [95,5%-99,5%]
Азербайджан	95,5% (42/44) [84,9%-98,7%]	98,9% (90/91) [94,0%-99,8%]
ЮАР-1	93,8% (15/16) [71,7%-98,9%]	100% (126/126) [97,0%-100%]
ЮАР-2	100% (3/3) [43,8%-100%]	100% (38/38) [90,8%-100%]
Индия	96,0% (119/124) [90,9%-98,3%]	95,1% (58/61) [86,5%-98,3%]
Всего	96,1% (195/203) [92,4%-98,0%]	98,6% (502/509) [97,2%-99,3%]

а. Учитываются результаты 3 тестов с использованием Хpert, микроскопии 3 мазков и 4 обследований культуральным методом.

Если оценивать только результаты теста одного прямого образца мокроты, чувствительность теста Хpert MTB/RIF при обнаружении устойчивости к рифампицину составила 97,2% (141/145) среди пациентов, инфицированных МБТ с устойчивостью к рифампицину. Специфичность теста в случаях чувствительности к рифампицину составила 98,3% (412/419). См. Таблица 5.

таблица 5. Функциональные характеристики теста Хpert MTB/RIF при анализе образцов мокроты^а

Исследовательский центр	Чувствительность в случаях устойчивости к рифампицину	Специфичность в случаях чувствительности к рифампицину
Перу	100% (16/16) [80,6%-100%]	98,4% (180/183) [95,3%-99,4%]
Азербайджан	97,4% (38/39) [86,8%-99,5%]	98,7% (74/75) [92,8%-99,8%]
ЮАР-1	90,9% (10/11) [62,3%-98,4%]	98,1% (102/104) [93,3%-99,5%]
ЮАР-2	100% (1/1) [20,7%-100%]	100% (23/23) [85,7%-100%]
Индия	97,4% (76/78) [91,1%-99,3%]	97,1% (33/34) [85,1%-99,5%]

таблица 5. Функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF при анализе образцов мокроты^а

Исследовательский центр	Чувствительность в случаях устойчивости к рифампицину	Специфичность в случаях чувствительности к рифампицину
Всего	97,2% (141/145) [93,1%-98,9%]	98,3% (412/419) [96,6%-99,2%]

а. Учитываются результаты 1 прямого теста с использованием Xpert, микроскопии 3 мазков и 4 обследований культуральным методом.

Результаты, полученные с помощью теста Xpert MTB/RIF при анализе образцов из исследовательских центров, где также применялся тест амплификации нуклеиновых кислот (НААТ), показаны в Таблица 6. Результаты, полученные при помощи теста амплификации нуклеиновых кислот, представлены для сравнения.

таблица 6. Сравнение функциональных характеристик теста Xpert MTB/RIF и альтернативного теста амплификации нуклеиновых кислот при анализе образцов мокроты

Статистические данные	Тест ^а	Азербайджан	ЮАР-1	Индия	Всего
Чувствительность S+C+	Xpert(3)	100% (76/76) [95,2%-100%]	99,0% (95/96) [94,3%-99,8%]	98,8% (160/162) [95,6%-99,7%]	99,1% (331/334) [97,4%-99,8%]
	Xpert(1)	97,3% (73/75) [90,8%-99,3%]	96,8% (92/95) [91,1%-98,9%]	98,8% (159/161) [95,6%-99,7%]	97,9% (324/331) [95,7%-99,2%]
	NAAT	100% (76/76) [95,2%-100%]	93,7% (89/95) [86,9%-97,1%]	94,2% (147/156) [89,4%-96,9%]	95,4% (312/327) [92,3%-97,4%]
Чувствительность S-C+	Xpert(3)	92,3% (60/65) [83,2%-96,7%]	90,4% (47/52) [79,4%-95,8%]	88,5% (23/26) [71,0%-96,0%]	90,9% (130/143) [85,0%-95,1%]
	Xpert(1)	68,8% (44/64) [56,6%-78,8%]	86,3% (44/51) [74,3%-93,2%]	69,2% (18/26) [50,0%-83,5%]	75,2% (106/141) [67,2%-82,1%]
	NAAT	66,2% (43/65) [54,0%-76,5%]	45,7% (16/35) [30,5%-61,8%]	72,0% (18/25) [52,4%-85,7%]	61,6% (77/125) [52,5%-70,2%]
Специфичность	Xpert(3)	95,8% (69/72) [88,5%-98,6%]	98,4% (186/189) [95,4%-99,5%]	97,2% (35/36) [85,8%-99,5%]	97,6% (290/297) [95,2%-99,1%]
	Xpert(1)	97,2% (69/71) [90,3%-99,2%]	99,5% (185/186) [97,0%-99,9%]	100% (35/35) [90,1%-100%]	99,0% (289/292) [97,0%-99,8%]
	NAAT	95,8% (69/72) [88,5%-98,6%]	100% (187/187) [98,0%-100%]	100% (36/36) [90,4%-100%]	99,0% (292/295) [97,1%-99,8%]

а. Xpert(3) = результаты 3 тестов с использованием теста Xpert, микроскопии 3 мазков и 4 обследований культуральным методом; Xpert(1) = результаты 1 прямого теста с использованием теста Xpert, микроскопии, 3 мазков и 4 обследований культуральным методом; NAAT = тесты ProbeТес (Азербайджан), и AMPLICOR (ЮАР и Индия); «пограничный» результат теста NAAT считался отрицательным.

Серии анализов, выполненных с использованием теста Xpert MTB/RIF, в 96,5% случаев (4327/4484) были успешными с первой попытки. В остальных 157 сериях после первой попытки были получены не поддающиеся интерпретации результаты. После повторного теста для ста восьми из 157 образцов были получены действительные результаты. В целом доля успешных попыток составила 98,9% (4435/4484).

12.5 Субстанции, препятствующие проведению теста

Проводилось исследование для оценки потенциального ингибирующего влияния разных субстанций, которые могут присутствовать в мокроте, исследуемой при помощи теста Xpert MTB/RIF. Сюда относятся следующие субстанции, не ограничиваясь перечисленным: кровь, гной, клетки млекопитающих и гемоглобин. Для выявления возможного влияния этих субстанций на функциональные характеристики теста Xpert MTB/RIF тестировались образцы, содержащие эти субстанции либо в 5% конечной концентрации (кровь, гной, клетки млекопитающих) или в 0,2% конечной концентрации (гемоглобин). Каждая субстанция добавлялась к образцу, содержащему целевые клетки БЦЖ в количестве, в 5 раз превышающем порог обнаружения (LoD); образцы тестировались дважды.

Ни у одной из перечисленных выше субстанций не было выявлено ингибирующего влияния.

12.6 Аналитическая чувствительность

Для определения 95% доверительного интервала для аналитического порога обнаружения этого теста были проведены дополнительные исследования. Порог обнаружения определялся как наименьшее количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в образце, который может воспроизводимо различаться при помощи теста от образцов, в которых МБТ не обнаруживалась с 95% доверительным интервалом. Аналитический порог обнаружения устанавливался путем теста образцов с разными концентрациями 20 репликатов образцов *M. tuberculosis*; бактерии добавляли к клиническим образцам мокроты, в которых МБТ не обнаруживалась. По результатам этого исследования, порог обнаружения *M. tuberculosis* составляет 131 КОЕ/мл с 95% доверительным интервалом от 106,2 до 176,4 КОЕ/мл. Оценочное значение порога обнаружения и границы доверительного интервала были определены с помощью метода логистической регрессии к данным (количество положительных результатов среди всего количества проведенных тестов пула образцов) для каждой концентрации МБТ.

Доверительные интервалы были определены с помощью максимально вероятных оценок параметров логистической модели с помощью вариационно-ковариационной матрицы с большой выборкой.

12.7 Аналитическая специфичность (эксклюзивность)

Тест Xpert MTB/RIF применялся для теста материалов, содержащих культуры 18 штаммов нетуберкулезных микобактерий НТМ (ранее МОТТ). По два и более репликатов образцов каждого изолята добавлялись к клиническим образцам мокроты (в которых не обнаруживались МБТ) в концентрации 10⁶ КОЕ/мл и затем проводился тест этих образцов. См. Таблица 7.

таблица 7. Штаммы НТМ, использовавшиеся для оценки специфичности

Использовавшиеся штаммы НТМ (10 ⁶ КОЕ/мл)			
1	<i>M. avium</i> , SmT Mc2, 2500	10	<i>M. genevenses</i> , #51233
2	<i>M. avium</i> , SmD Mc2, 2501	11	<i>M. xenopi</i> , #2278
3	<i>M. intracellulare</i> , #35790	12	<i>M. szulgai</i> , Cap E9-1997
4	<i>M. intracellulare</i> , #35771	13	<i>M. celatum</i> , #51131
5	<i>M. kansasii</i> , #12478	14	<i>M. marinum</i> , Cap E10
6	<i>M. scrofulaceum</i> , Cap E5-1985	15	<i>M. simiae</i> , #25275
7	<i>M. malmoense</i> , #29571	16	<i>M. asiaticum</i> , E1-1985
8	<i>M. fortuitum</i> , #35754	17	<i>M. thermoresistable</i> , e22-1985
9	<i>M. chelonae</i> , #35749	18	<i>M. flavescens</i> , PoH 193D

В этом исследовании результаты теста всех образцов, содержащих изоляты НТМ, были отрицательными: МБТ в них не были обнаружены.

Кроме того, чтобы установить, препятствуют ли высокие концентрации НТМ выявлению МБТ, присутствующих в образце в небольшом количестве, штаммы, перечисленные в Таблица 7, смешивались со штаммом микобактерии туберкулеза H37Rv в мокроте; конечная концентрация НТМ составляла 10⁶ КОЕ/мл, а штамма H37Rv — 200 КОЕ/мл.

Штаммы НТМ, которые были проверены на способность препятствовать обнаружению МБТ:

- *M. avium*, SmT Mc2, 2500
- *M. avium*, SmD Mc2, 2501
- *M. intracellulare*, #35790
- *M. intracellulare*, #35771
- *M. kansasii*, #12478
- *M. malmoense*, #29571

Пять из шести штаммов не препятствовали обнаружению *M. tuberculosis* в концентрации 200 КОЕ/лм; т.е. полученный сигнал был таким же, как при использовании только штамма H37Rv. Шестой штамм, *M. malmoense*, в слабой степени препятствовал обнаружению в концентрации 10⁶ КОЕ/мл, однако в концентрации 10⁵ КОЕ/мл или ниже такого эффекта не наблюдалось. Следовательно, присутствие НТМ не препятствует обнаружению *M. tuberculosis* даже в концентрации 10⁵ КОЕ/мл.

Проводился тест материалов, содержащих немикобактериальные микроорганизмы (n = 59), к которым относились самые различные возбудители инфекций, микроорганизмы, часто встречающиеся как посторонние примеси или как компоненты микрофлоры, в концентрации 10⁶ копий ДНК в конечном объеме реакционной смеси. Все образцы правильно идентифицировались при помощи теста Xpert MTB/RIF как не содержащие МБТ. В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли. Специфичность теста составила 100%.

12.8 Виды/штаммы, использовавшиеся для оценки специфичности

В Таблица 8 показаны виды и штаммы микроорганизмов, использовавшиеся для оценки специфичности.

таблица 8. Виды/штаммы, использовавшиеся для оценки специфичности

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Actinomyces meyeri</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Shigella boydii</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Listeria grayi</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Streptococcus equi</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Streptococcus constellatus</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Escherichia coli</i> (штамм типа 2)	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Escherichia coli</i> O157H7 (штамм типа 1)	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

12.9 Аналитическая инклюзивность

Образцы ДНК, полученные в общей сложности от 79 штаммов МБТ, были протестированы на анализаторе GX по протоколу Xpert MTB/RIF, модифицированному для теста ДНК. Составляющие конечного этапа реакции и условия проведения циклов ПЦР соответствовали протоколу, разработанному для теста образцов, полученных от пациентов. Семьдесят штаммов были получены из коллекции ВОЗ/ТБИ (Специальной программы по научным исследованиям и

подготовке специалистов в области тропических болезней), и еще 9 штаммов — из коллекции лаборатории Университета медицины и стоматологии штата Нью-Джерси (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, UMDNJ). Эти штаммы были представлены изолятами из 31 страны, и включали 37 устойчивых к рифампицину изолятов, с 13 уникальными мутациями центрального участка гена *rpoB*. В этом наборе штаммов присутствовали все уникальные мутации гена *rpoB*, занесенные в базу данных программы ТБИ. В качестве отрицательного контроля использовалась вода.

Конечная реакционная смесь содержала 90 копий генома изолятов в общем объеме 100 мкл.

В Таблица 9 показано, что с помощью теста Xpert MTB/RIF были правильно обнаружены все штаммы МБТ и правильно выявлены устойчивые к рифампицину изоляты.

таблица 9. Обнаружение штаммов МБТ и устойчивых к рифампицину изолятов

			Результаты, полученные на системе GeneXpert		
			Выявлены МБТ		Не выявлены МБТ
			Выявлены устойчивые к рифампицину МБТ	Не выявлены устойчивые к рифампицину МБТ	
Референсные образцы	МБТ +	Устойчивость к рифампицину	37	0	0
		Чувствительные к рифампицину МБТ	0	42	0
	МТВ –		0	0	52

12.10 Аналитическая инактивация микобактерий в образцах мокроты

Дезинфицирующая способность реактива для образцов Xpert MTB/RIF определялась с использованием стандартизированного метода выращивания туберкулоцидальной культуры.¹⁵ В образцы мокроты были посеяны жизнеспособные микроорганизмы *M. bovis*, смешанные с реактивом для проб в соотношении 2:1 и проинкубированные в течение 15 минут. После инкубации смесь реактива для образцов/мокроты подвергалась нейтрализации путем разбавления и фильтрации, затем проводилось выращивание культуры. Жизнеспособность микроорганизмов *M. bovis* из обработанной мокроты была снижена не менее чем на 6 логарифмических единиц по сравнению с необработанным контролем.

Каждая лаборатория должна самостоятельно определять дезинфекционную эффективность реактива для образцов с применением собственных стандартизованных методов и следовать всем нормативным требованиям по биологической безопасности.

13 Справочная литература

1. WHO report 2008. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008
2. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394
3. Morris SL, Bai G, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. *Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Dis 1995; 171:954-60.
4. Ashok Rattan, Awdhesh Kalia, and Nishat Ahmad. *Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular Perspectives*, Emerging Infectious Diseases, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>
5. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: *Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians*, Second Edition.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
10. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—*A Guide for Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
11. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, et al. *Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance*. N Engl J Med 2010;363:1005-15.
12. Laboratory Services in Tuberculosis Control: Part II, Microscopy WHO/TB/98.258; p 1-61.
13. Laboratory Services in Tuberculosis control: Part III Culture. WHO/TB/98.258. p 1- 74.
14. NCCLS, Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardia, and other Aerobic Actinomycetes: Approved Standard. NCCLS document M24-A (ISBN 1- 56238-500-3). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 – 1898, USA. 2003.
15. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point-of-Care Settings. Journal of Clinical Microbiology. 2010. 48:10. 3551-3557.

14 Расположение штаб-квартир корпорации Cepheid

Головной офис

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

Европейский офис

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

15 Техническая поддержка

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

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

Контактная информация

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

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

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

16 Условные обозначения

Символ	Значение
	Каталожный номер
	Медицинское устройство для диагностики <i>in vitro</i>
	Марка CE – Европейское соответствие
	Не использовать повторно
	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно
	Изготовитель
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <n> анализов
	Контроль
	Срок годности
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Горючие жидкости
	Разъедающее воздействие на кожу
	Токсичность для репродуктивных органов
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер



Cepheid AB
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089-1189 USA
Sweden



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



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



Xpert[®] MTB/XDR

REF GXMTB/XDR-10

Инструкция по эксплуатации

IVD CE

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.

© 2020–2023 Cepheid.

Cepheid[®], логотип Cepheid, GeneXpert[®] и Xpert[®] являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрированными в США и других странах.
Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕ 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.

© 2020–2023 Cepheid.

Изменения описаны в разделе История изменений Раздел 25.

Хpert[®] MTB/XDR

Для диагностических тестов *in vitro*

1 Патентованное название

Хpert[®] MTB/XDR

2 Общепринятое или распространенное наименование

Хpert MTB/XDR

3 Назначение

3.1 Назначение

Тест Хpert MTB/XDR, выполняемый на системе приборов GeneХpert, представляет собой качественный диагностический тест *in vitro*, основанный на гнездной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и применяемый с целью обнаружения ДНК комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) в образцах необработанной мокроты или концентрированных осадках, приготовленных из мокроты, или в культуре BD[™] Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT[™]). В образцах, в которых обнаружена МБТ, тест Хpert MTB/XDR также может обнаружить мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду (INH), в генах *katG* и *fabG1*, интергенной области *oxyR-ahpC* и промоторе *inhA*; устойчивостью к этионамиду (ETH), связанную только с мутациями промотора *inhA*; устойчивостью к фторхинолону (FLQ), связанную с мутациями в областях *gyrA* и *gyrB*, определяющих устойчивость к хинолонам (QRDR); и мутации, связанные с устойчивостью к инъекционным препаратам второй линии в гене *rrs* и промоторном участке *eis*.

Тест Хpert MTB/XDR предназначен для применения в качестве уточняющего теста с образцом (необработанной мокротой, концентрированными осадками мокроты или культурой MGIT), в которых обнаружена МБТ. Тест предназначен для оказания помощи в диагностике туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) в сочетании с клиническими и другими лабораторными данными.

3.2 Целевой пользователь/целевая окружающая среда

Тест Хpert MTB/XDR предназначен для использования в лаборатории обученными специалистами.

4 Краткие сведения и разъяснения

Туберкулез (ТБ) — это заболевание, вызванное *Mycobacterium tuberculosis*, которое остается одним из главных причин смерти от заболеваний в мире. По существующим оценкам, в 2018 году обнаружено 10 миллионов новых случаев ТБ и примерно полмиллиона новых случаев рифампицин-устойчивого ТБ, из которых 78 % имели ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)¹. МЛУ-ТБ, определяемый по устойчивости к изониазиду и рифампицину (двум наиболее эффективным препаратам первой линии), по-прежнему является угрозой общественному здоровью, и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила новые рекомендации по лечению, подчеркивающие значение быстрых тестов на чувствительность к лекарственным препаратам^{2,3}. Несмотря на это, в 2018 году во всем мире число случаев МЛУ/рифампицин-устойчивого ТБ составило только 39 % оцениваемого количества впервые выявленных случаев, и число получающих лечение пациентов составило 32 %¹. Аналогичным образом, также существует возрастающая озабоченность недиагностированными и нелеченными случаями изониазид-устойчивого рифампицин-чувствительного ТБ. Без легкого доступа к тестам INH-устойчивости

разные страны стремятся выявлять пациентов и применяют рекомендации ВОЗ 2018 года по лечению изониазид-устойчивого рифампацин-чувствительного ТБ (Hr-TB)⁴. Наиболее тяжелые случаи ТБ вызваны штаммами МЛУ-ТБ с приобретенной дополнительной устойчивостью к фторхинолонам и любому одному из инъекционных препаратов второй линии: амикацину (AMK), канамицину (KAN) или капреомицину (CAP). Эти высокоустойчивые штаммы называются штаммами туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). ШЛУ-ТБ очень трудно лечить, и он может сопровождаться высокой смертностью, обычно при отсутствии диагностики ШЛУ-ТБ и позднем назначении соответствующего лечения⁵.

Исследования лекарственной чувствительности МБТ, связанные с культурами и фенотипом, занимают много времени, трудоемки и представляют серьезные биологический риск для сотрудников лабораторий, в результате чего в странах, эндемичных по МБТ, число аккредитованных лабораторий мало². Даже если исследования чувствительности на основе культур доступны, их выполнение может занять от нескольких недель до месяцев. Возможно также исследование лекарственной чувствительности МБТ с применением быстрых, чувствительных и более безопасных тестов для определения генотипа, в которых устойчивость определяется путем выявления мутаций, несущих устойчивость к препаратам первой и второй линии у большинства клинических штаммов². Подходы к тестам на основе определения генотипа могут быть сведены к нескольким выполняемым вручную этапам и более пригодны к приближенной к пациенту помощи, что может существенно расширить их доступность для групп, недостаточно охваченных медицинской помощью, в условиях низкой и высокой эндемичности⁵.

5 Принципы проведения процедуры

Тест Xpert MTB/XDR является автоматизированным диагностическим тестом *in vitro* для выявления ДНК комплекса ШЛУ-МБТ и связанных с устойчивостью мутаций. Тест проводится на Cepheid, оснащенный 10-цветными модулями GeneXpert.

В объединены и автоматически выполняются следующие процессы: подготовка образцов, амплификация нуклеиновых кислот и выявление целевых последовательностей в образцах с использованием гнездовой ПЦР в реальном времени и обнаружения пиков плавления. состоит из прибора, персонального компьютера, сканера штрихкодов и предустановленного программного обеспечения для управления процессом анализа собранных образцов и просмотра результатов. Эта система требует применения одноразовых картриджей Xpert, которые содержат специфичные для целевой последовательности реагенты полимеразной цепной реакции (ПЦР) и являются местом выполнения процесса ПЦР и обнаружения пика плавления. Поскольку картриджи Xpert представляют собой целостные системы, риск перекрестной контаминации образцов сведен к минимуму. Полное описание системы приводится в .

Картридж теста Xpert MTB/XDR содержит реагенты для определения ШЛУ-МБТ, а также контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC), предназначенный для обеспечения правильной обработки целевых последовательностей бактерий и выявления ингибиторов реакции ПЦР. Контроль зондов (Probe Check Control, PCC) предназначен для проверки регидратации реагентов, заполнения пробирки для ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя.

Картридж теста Xpert MTB/XDR содержит все реагенты, за исключением реагента для образца, для которого требуется, чтобы пользователь добавил его в образец непосредственно перед загрузкой обработанного образца в картридж. Тест предназначен для использования в качестве средства уточнения результата для образцов, в которых была обнаружена МБТ.

Результаты интерпретируются программным обеспечением GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета, а затем отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results) в табличном и графическом форматах. Он также сообщает, если анализ недействительный, с ошибкой или без результата. Xpert MTB/XDR обнаруживает ШЛУ-МБТ с устойчивостью к изониазиду (INH), этионамиду (ETH), фторхинолону (FLQ) и инъекционным препаратам второй линии (SLID) непосредственно в образцах необработанной мокроты или концентрированного осадка мокроты менее чем за 90 минут.

6 Комплект поставки

Набор Xpert MTB/XDR содержит реагенты в количестве, достаточном для анализа 10 полученных от пациентов образцов или образцов для контроля качества. В набор входят следующие компоненты:

Хpert MTB/XDR Картриджи со встроенными реакционными пробирками	10 в каждом наборе
<ul style="list-style-type: none"> • Гранулы 1, 2, 3, 4 и 5 (лиофилизированные) • Гранула контроля обработки образца (лиофилизированная) • Реагент 1 • Реагент 2 	<p>по 1 каждого типа в одном картридже</p> <p>по 1 каждого типа в одном картридже</p> <p>4,0 мл в одном картридже</p> <p>4,0 мл в одном картридже</p>
Одноразовые пипетки для переноса	1 пакет с 12 шт. на набор
Реагент для образцов	10 шт. x 8 мл в одной бутылке
Компакт-диск	1 в каждом наборе
<ul style="list-style-type: none"> • Файлы описания теста (assay definition files, ADF) • Инструкция по импорту файла ADF в программное обеспечение GeneXpert • Инструкция по применению (вкладыш-инструкция) 	

Прим. Цвет реагента для образцов может варьироваться от бесцветного до желтого или янтарного. Цвет может становиться более интенсивным со временем, но он не влияет на рабочие характеристики.

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

Прим. Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма крови животных, выращенных 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. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

Прим. На пипетки для переноса нанесено одно деление, показывающее минимальный объем обработанного образца, который необходимо перенести в картридж. Пипетки следует применять только с этой целью. Все остальные пипетки должны предоставляться лабораторией.

7 Хранение и обращение

- Храните содержимое набора Xpert MTB/XDR при температуре 2–28 °C до истечения срока годности, указанного на этикетке.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- Начните тест не позднее чем через 2,5 часа после добавления к образцу реагента для образцов или не позднее чем после 4 часов хранения при температуре 2–8 °C.
- Не используйте реагенты или картриджи с истекшим сроком годности.
- Не используйте картриджи с признаками утечки.

8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- GeneXpert Dx System: прибор GeneXpert, оборудованный 10-цветными модулями, компьютером, сканером штрихкодов и руководством оператора

- Для GeneXpert Dx System: Программное обеспечение версии 6.2 или выше
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь к торговому представителю компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Стерильный контейнер для образцов с завинчивающейся крышкой
- Одноразовые перчатки
- Этикетки и/или нестираемый маркер
- Стерильные пипетки для обработки образцов

9 Предупреждения и меры предосторожности

9.1 Общие положения

- Для диагностических тестов *in vitro*
- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности.
- Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)³ и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).^{6,7,8}
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- При работе с образцами и реагентами необходимо надевать одноразовые защитные перчатки, лабораторную одежду и средства индивидуальной защиты глаз. После работы с образцами и реагентами теста необходимо тщательно вымыть руки.
- 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 удаления⁹.
- Реактив для образцов содержит натрия гидроксид (pH > 12,5) и изопропанол. Опасен при проглатывании (H302), вызывает тяжелые ожоги кожи и повреждение глаз (H314). Огнеопасная жидкость и пары (H226).
- Функциональные характеристики этого теста установлены только для типа образцов, перечисленных в разделе Назначение. Функциональные характеристики этого теста для других образцов или типов образцов не установлены.
- Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.

9.2 Образец

- Процедуры взятия и обработки образцов требуют специальной подготовки и инструкций.
- Соблюдайте надлежащие условия хранения при транспортировке образцов, чтобы обеспечить их целостность (см. Раздел 12. Процедура). Не изучалась стабильность образца при транспортировке в условиях, отличных от рекомендованных.
- Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.
- Надлежащее взятие, хранение и транспортировка образцов крайне важны для получения правильных результатов.
- Положительный материал из флакона MGIT можно использовать в неразбавленном виде или разбавленным в 100 раз раствором ФСБ или средой Middlebrook 7H9. Тест также можно выполнять с термоинактивированными культурами. Для термоинактивации рекомендуется сначала развести культуру в 100 раз раствором ФСБ или средой Middlebrook 7H9, а затем нагревать при 100 °C в течение 20 минут.

9.3 Тест/реагент

- Не заменяйте реагенты теста Xpert MTB/XDR другими реагентами.
- Открывайте крышку картриджа теста Xpert MTB/XDR только для внесения образца.
- Не используйте картридж, который падал после извлечения из набора или подвергался сотрясениям после открытия крышки картриджа. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недостоверных или неопределенных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрихкодом.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Каждый одноразовый картридж теста Xpert MTB/XDR используется для выполнения только одного теста. Не используйте уже применявшиеся картриджи повторно.
- Одноразовая пипетка используется для переноса одного образца. Не используйте одноразовые пипетки повторно.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Во избежание контаминации образцов и реагентов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило смены перчаток перед началом работы с образцом каждого следующего пациента.
- При разливе образцов или контролей наденьте перчатки и впитайте разлитую жидкость бумажными полотенцами. Затем тщательно очистите загрязненную область разбавленным в соотношении 1:10 свежеприготовленным раствором бытового хлорного отбеливателя. Конечная концентрация активного хлора должна составлять 0,5 % независимо от концентрации гипохлорита в бытовом отбеливателе в вашей стране. Продолжительность контакта поверхности с раствором отбеливателя должна составлять не менее двух минут. Высушите рабочую поверхность и затем удалите с нее остатки раствора отбеливателя при помощи 70 % денатурированного этилового спирта. Прежде чем продолжать, дождитесь полного высыхания поверхности. Также можно следовать стандартным процедурам, предусмотренным для случаев контаминации или разлива в вашем учреждении. При загрязнении оборудования следуйте рекомендациям по деконтаминации, предоставленным производителем этого оборудования.
- Тест Xpert MTB/XDR прошел валидацию с использованием программного обеспечения Cepheid версии 6.2 или выше.

10 Опасные химические факторы^{9,10}

Реактив для образцов:

- Содержит изопропиловый спирт
- Содержит гидроксид натрия
- Сигнальное слово: ОПАСНО
- Символы опасности СГС ООН: 
- **Заявления об опасности СГС ООН**
 - Воспламеняющаяся жидкость и пары.
 - Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз.
 - Вызывает серьезное повреждение глаз.
 - Предположительно вызывает генетические дефекты.
 - Предположительно неблагоприятно влияет на способность к деторождению или на развивающийся плод.
 - Может вызвать повреждение органов при длительном или повторном воздействии.
- **Предостерегающие заявления СГС ООН**
- **Профилактика**
 - Перед использованием получить специальные инструкции.
 - Перед использованием ознакомиться с инструкциями по технике безопасности.
 - Беречь от нагревания, искр, открытого огня и/или горячих поверхностей. - Не курить.
 - Хранить в плотно закрытом контейнере.
 - Избегать вдыхания тумана, паров и (или) вещества в распыленном состоянии.

- После использования тщательно вымыть.
- Пользоваться защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
- Использовать соответствующие индивидуальные средства защиты.
- **Реагирование**
 - В случае пожара: Использовать соответствующие средства пожаротушения.
 - ПРИБЫТИИ В ДЫХАНИЕ: Переместить пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.
 - Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
 - ПРИБЫТИИ НА КОЖУ (или волосы): Немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой/принять душ.
 - Выстирать загрязненную одежду перед повторным использованием.
 - Требуется специальное лечение; см. дополнительную информацию о первой помощи.
 - ПРИБЫТИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь, и если это легко сделать. Продолжить промывание.
 - ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту.
 - ПРИБЫТИИ или подозрении на возможность воздействия: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
 - При плохом самочувствии обратиться за помощью/консультацией к врачу.
- **Хранение/удаление в отходы**
 - Удаление в отходы содержимого и (или) тары должно осуществляться в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

11 Образцы: взятие, транспортировка и хранение

Образцы можно собрать в соответствии со стандартной процедурой учреждения пользователя.

Правильное взятие, хранение и транспортировка образцов имеют решающее значение для функциональных характеристик этого анализа! Стабильность образцов в условиях транспортировки и хранения, не соответствующих рекомендованным ниже, для теста Xpert MTB/XDR не изучена.

11.1 Транспортировка осадка мокроты

Транспортируйте образцы осадка при 2–8 °С.

11.2 Транспортировка необработанной мокроты

Необработанные образцы мокроты следует транспортировать при температуре 2–35 °С.

11.3 Хранение образца

Необработанные образцы мокроты можно хранить при температуре 2–35 °С в течение 7 дней (включая время доставки)

Деконтаминированный/концентрированный и ресуспендированный осадок мокроты можно хранить в холодильнике при 2–8 °С не более 7 суток до выполнения теста в системе GeneXpert.

Чтобы определить адекватный объем образца необработанной мокроты или деконтаминированного/концентрированного осадка мокроты, ознакомьтесь с Таблица 1 ниже.

Таблица 1. Требуемый объем образца

Тип образца	Минимальный объем для одного анализа	Максимальный объем образца	Соотношение объемов образца и реагента для образцов
Осадок мокроты	0,5 мл	2,5 мл	1:3 ^a
Необработанная мокрота	1,0 мл	4,0 мл	1:2

^a если объем образца составляет 0,7 мл или более, соотношение объемов образца и реагента для образца должно составлять 1:2 для одного теста.

11.4 Оставшиеся образцы, обработанные реагентом для образцов

Тест Хpert МТВ/ХDR можно использовать для тестирования образца, обработанного реагентом для образцов, оставшегося после теста Хpert МТВ/РИF или Хpert МТВ/РИF Ultra. В таких случаях объем оставшегося образца, обработанного реагентом для образцов, должен составлять ≥ 2 мл, и смесь следует хранить при температуре 2–8 °С не более 4 часов или при температуре до 35 °С не более 2,5 часов.

11.5 Культуральные изоляты из индикаторной пробирки роста микобактерий (BD Mycobacterial Growth Indicator Tube, MGIT)

Достоверные результаты были получены с помощью теста Хpert МТВ/ХDR с использованием МБТ-положительных культур из пробирки MGIT. Для анализа изолятов МБТ из флаконов MGIT с положительной культурой используйте не менее 1,0 мл культурального материала.

Прим. С культурами микобактерий из клинических образцов следует обращаться с соблюдением соответствующих мер биологической безопасности.

Перед началом теста следует использовать соотношение 1 объема образца к 2 объемам реагента для образца с последующей 15-минутной инкубацией. Во время инкубации образец следует перемешивать на вихревой мешалке в течение 10 секунд каждые 5 минут или же постоянно встряхивать для предотвращения образования осадка. Запустите цикл теста GeneХpert в течение 30 минут после добавления 2 мл реагента для образца к культуральному материалу.

12 Процедура

12.1 Процедура с использованием необработанной мокроты

Важное замечание Начните тест не позднее чем через 2,5 часа после добавления к образцу реагента для образцов или не позднее чем после 4 часов хранения при температуре 2–8 °С.

Прим. Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.

Требования к объему: требуется ≥ 1 мл необработанной мокроты.

1. Осторожно откройте крышку герметичного контейнера для сбора мокроты. См. Рисунок 1.



Рисунок 1. Открытый контейнер для сбора мокроты

2. Добавьте к мокроте реагент для образцов (SR) в объеме, приблизительно в 2 раза превышающем объем мокроты (разведение SR:мокрота должно составлять 2:1). См. Рисунок 2 и Рисунок 3.



Рисунок 2. Пример разведений 2:1 (8 мл реагента для образцов : 4 мл мокроты)



Рисунок 3. Пример разведения 2:1 (2 мл реагента для образцов : 1 мл мокроты)

Прим. Удалите остатки реагента для образца и флакон в соответствующий контейнер для отходов согласно стандартным правилам вашего учреждения.

3. Плотно закройте контейнер для образцов крышкой.
4. Энергично встряхните пробирку 10—20 раз или поместите ее во встряхиватель не менее чем на 10 секунд.

Прим. Одно встряхивание — это одно движение пробиркой вперед-назад.

5. Инкубируйте в течение 10 минут при комнатной температуре и затем энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.
6. Инкубируйте образец при комнатной температуре еще 5 минут.

12.2 Процедура с использованием деконтаминированного концентрированного осадка мокроты

Важное замечание Начните тест не позднее чем через 2,5 часа после добавления к образцу реагента для образцов или не позднее чем после 4 часов хранения при температуре 2–8 °С.

Прим. Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.

Требования к объему: образцы мокроты, приготовленные по методу Кента (Kent) и Кубица (Kubica)¹¹ (процедура деконтаминации разложением с применением NALC-NaOH и ресуспендирования в 67 мМ фосфатно/водного буфера), можно анализировать с помощью теста Xpert MTB/XDR. После ресуспендирования зарезервируйте не менее 0,5 мл ресуспендированного осадка для проведения теста Xpert MTB/XDR. Для всех объемов менее 0,7 мл выполните шаги с 1 по 5, чтобы подготовить образцы. Для этого требуется 3 части реагента для образцов и 1 часть осадка, чтобы получить нужный объем образца и обеспечить оптимальные рабочие характеристики теста. Если объем образца составляет 0,7 мл или более, адекватный объем для теста можно получить, добавив 2 части реагента для образцов к 1 части осадка. В данном примере 1,4 мл реагента для образцов добавляется к 0,7 мл осадка. Таким образом 2 части реагента для образцов добавляются к 1 части осадка.

1. Перенесите с помощью пипетки для переноса 0,5 мл полностью ресуспендированного осадка в коническую пробирку с завинчивающейся крышкой; пробирка должна иметь этикетку с идентификатором образца и (или) пациента.

Прим. Ресуспендированный осадок, который не будет сразу использоваться для теста, следует хранить при температуре от 2 до 8 °С. Срок хранения не должен превышать 7 дней.

2. Добавьте 1,5 мл реагента для образцов к 0,5 мл ресуспендированного осадка.
3. Энергично встряхните пробирку 10—20 раз или поместите ее во встряхиватель не менее чем на 10 секунд.

Прим. Одно встряхивание — это одно движение пробиркой вперед-назад.

4. Инкубируйте в течение 10 минут при комнатной температуре и затем энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.
5. Инкубируйте образец при комнатной температуре еще 5 минут.

12.3 Подготовка картриджа

Важное замечание

Убедитесь, что модуль готов принять картридж. Начните тест как можно раньше, но не позже чем через 2,5 часа с момента добавления в картридж образца, обработанного реагентом для образца, или в течение 4 часов, если он хранится при температуре 2–8 °С.

Подготовьте следующие материалы: картридж Хpert, пипетку для переноса (входит в комплект) и надлежащим образом собранный и промаркированный образец.

1. Извлеките картридж из упаковки.
2. Осмотрите картридж на предмет отсутствия повреждений. В случае повреждения не используйте его.
3. Дождитесь согревания картриджа до комнатной температуры. Нанесите на каждый картридж Хpert МТВ/ХDR идентификационные номера образцов. См. Рисунок 4.



Рисунок 4. Надпишите номер на боковой части картриджа.

Прим. Напишите идентификационный номер на боковой стороне картриджа или прикрепите этикетку с идентификационным номером. Не наклеивайте этикетку на крышку картриджа и не закрывайте этикеткой двухмерный штрихкод, имеющийся на картридже.

4. Откройте крышку картриджа, а потом откройте контейнер с образцом.
5. Возьмите входящую в набор пипетку для переноса и наберите разжиженный образец до отметки на пипетке. Если объем образца недостаточен, не используйте для анализа этот образец. См. Рисунок 5.



Рисунок 5. Аспирация до отметки на пипетке

6. Медленно выливайте образец из пипетки, чтобы свести к минимуму риск образования аэрозоля. См. Рисунок 6.



Рисунок 6. Картридж Xpert MTB/XDR

7. Закройте крышку картриджа.

12.4 Запуск теста

Важное замечание

Прежде чем начинать тест, убедитесь, что файл описания теста (assay definition file, ADF) Xpert® MTB/XDR импортирован в программное обеспечение. В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции см. в руководстве оператора системы GeneXpert Dx.

Прим.

Выполняемые вами действия могут быть другими, если администратор системы изменил установленную по умолчанию рабочую последовательность системы.

1. Включите прибор GeneXpert:

- При использовании анализатора GeneXpert Dx следует сначала включать сам прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert Dx запустится автоматически либо после двойного щелчка по ярлычку программного обеспечения GeneXpert Dx на рабочем столе Windows®.

2. Войдите в программное обеспечение приборной системы GeneXpert, используя свое имя пользователя и пароль.

3. В окне системы GeneXpert Dx щелкните **«Создать анализ» (Create Test)**. Открывается диалоговое окно **«Создать анализ» (Create Test)**.

4. Отсканируйте или введите идентификатор пациента или образца. Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID образца» (Sample ID) указывается в левой части окна **«Просмотреть результаты» (View Results)** и связывается с результатами анализа.

5. Просканируйте штрихкод на картридже Xpert MTB/XDR. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: **«ID партии реагента» (Reagent Lot ID)**, **«С/Н картриджа» (Cartridge SN)** и **«Срок годности» (Expiration Date)**. См. Рисунок 7.

Прим. Если штрихкод картриджа Xpert MTB/XDR не сканируется, повторите тест с новым картриджем.

Создать анализ

ID пациента: John Smith

ID образца: CPN123-01

Выбор тестов:

Название	Версия
Xpert MTB/XDR IVD	1

Выбор модуля: A1

ID партии реактива: 00503 Срок годности: 2090/12/24 С/Н картриджа: 0384099858

Тип анализа: Образец

Тип образца: Другой Другой тип образца: _____

Примечания: _____

Кнопки: Начать анализ, Сканировать штрих-код картриджа, Отменить

Рисунок 7. Окно «Создать анализ GX Dx» (GX Dx Create Test)

6. Щелкните **«Начать тест» (Start Test)**. В появившемся диалоговом окне введите свой пароль.
7. Для прибора GeneXpert Dx:
 - а) Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
 - б) Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.
 - в) Перед открытием дверцы модуля и извлечением картриджа дождитесь разблокирования системой замка дверцы.
8. Удалите использованные картриджи в подходящий контейнер для сбора отходов образцов согласно стандартной практике, принятой в вашем учреждении.

13 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, что зависит от используемой модели.

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

14 Встроенные контроли качества

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

- **Контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC)** — проверяет правильность обработки образца. Кроме того, этот контроль позволяет выявить связанное с образцом ингибирование реакции ПЦР в реальном времени, удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ПЦР (температура и время) и в действенности реагентов для ПЦР. Результат для SPC должен быть положительным

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

- **Контроль зондов (Probe Check Control, PCC)** — перед началом ПЦР системой GeneXpert измеряется флуоресцентный сигнал от зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует заданным критериям приемлемости.
- **Контроль достаточности объема образца (Sample Volume Adequacy control, SVA)** — перед обработкой образца система GeneXpert измеряет наличие достаточного объема образца в камере для образцов. Если проверка достаточности объема образца не пройдена, это означает, что необходимый для анализа объем образца не был добавлен в камеру для образцов.

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

15 Интерпретация результатов

Система GeneXpert Instrument Systems генерирует результаты на основе комбинации измеренных флуоресцентных сигналов и значений температуры плавления (T_m). Мутации и дикие последовательности обнаруживаются системой GeneXpert на основании полученных значений T_m . Определение чувствительности или лекарственной устойчивости зависит от того, где значения T_m попадают в пределы окна дикого или мутантного типа для конкретного анализируемого вещества. Положительные результаты для теста Xpert MTB/XDR: **МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED)**, все устойчивые целевые последовательности **НЕ ОБНАРУЖЕНЫ (NOT DETECTED)** или **МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED)**, одна или более устойчивых целевых последовательностей **ОБНАРУЖЕНЫ (DETECTED)** или **МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED)**, и (или) одна или более устойчивых целевых последовательностей **НЕОПРЕДЕЛЕНА (INDETERMINATE)**. См. список возможных результатов для каждой целевой последовательности в Таблица 2.

Таблица 2. Возможные результаты анализа для каждой целевой последовательности в тесте Xpert MTB/XDR

Класс лекарственного препарата	Результат
Неприменимо	НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ/ОШИБКА/НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (INVALID/ERROR/NO RESULT)
	МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED)
	МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB NOT DETECTED)
Изониазид	Низкая устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (Low INH Resistance DETECTED)
	Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED)
	Устойчивость к INH НЕ ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance NOT DETECTED)
	Устойчивость к INH НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (INH Resistance INDETERMINATE)
Фторхинолон	Низкая устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА (Low FLQ Resistance DETECTED)
	Устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance DETECTED)
	Устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED)
	Устойчивость к FLQ НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (FLQ Resistance INDETERMINATE)
Амикацин	Устойчивость к АМК ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance DETECTED)
	Устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED)
	Устойчивость к АМК НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (AMK Resistance INDETERMINATE)
Канамицин	Устойчивость к KAN ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance DETECTED)
	Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED)

Класс лекарственного препарата	Результат
	Устойчивость к KAN НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (KAN Resistance INDETERMINATE)
Капреомицин	Устойчивость к CAP ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance DETECTED)
	Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED)
	Устойчивость к CAP НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (CAP Resistance INDETERMINATE)
Этионамид ^а	Устойчивость к ETH ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance DETECTED)
	Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED)

^а Методика теста не предусматривает получения неопределенного результата в отношении этионамида.

Таблица 3 предоставляет сводные данные по генам, которые являются целевыми генами теста Хpert МТВ/ХDR, областям кодонов и нуклеотидам; данные предоставляются для каждого из генов, исследуемых с целью обнаружения лекарственной устойчивости или предположения ее существования.

Таблица 3. Исследование областей, определяющих лекарственную устойчивость

Лекарственный препарат	Генная мишень	Регионы кодонов	Нуклеотид
Изониазид	промотор <i>inhA</i>	Н/П	От -1 до -32, интергенные
	<i>katG</i>	311–319	939–957
	<i>fabG1</i>	199–210	597–630
	интергенный регион <i>oxyR-ahpC</i>	Н/П	От -5 до -50, интергенные (или от -47 до -92) ^{12,13}
Этионамид	промотор <i>inhA</i>	Н/П	От -1 до -32, интергенные
Фторхинолоны	<i>gyrA</i>	87–95	261–285
	<i>gyrB</i>	531–544 (или 492-505) ^{12,14}	1596–1632
Амикацин, Канамицин, Капреомицин	<i>rrs</i>	Н/П	1396–1417
	промотор <i>eis</i>	Н/П	От -6 до -42, интергенные

Примеры возможных результатов и соответствующей интерпретации см. в Таблица 4. Рисунок 8–Рисунок 16 являются примерами возможных результатов теста Хpert МТВ/ХDR.

Таблица 4. Примеры результатов теста Хpert МТВ/ХDR и их интерпретация

Результат	Интерпретация
-----------	---------------

Результат	Интерпретация
<p>МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH НЕ ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к AMK НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации, приводящие к устойчивости к изониазиду, фторхинолону, амикацину, канамицину, капреомицину или этионамиду, не обнаружены. • Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.
<p>МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED) Устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance DETECTED) Устойчивость к AMK ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance DETECTED) Устойчивость к KAN ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance DETECTED) Устойчивость к CAP ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance DETECTED) Устойчивость к ETH ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance DETECTED)</p>	<p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации, способствующие устойчивости к изониазиду, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, в интергенном регионе <i>oxyR-aphC</i> и промоторе <i>inhA</i> • Мутации, способствующие устойчивости к фторхинолонам (FLQ), были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов, определяющих устойчивость к хинолонам (QRDR): <i>gyrA</i> и <i>gyrB</i> • Мутации, способствующие устойчивости к амикацину, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>rrs</i> и промоторе <i>eis</i> • Мутации, способствующие устойчивости к канамицину, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>rrs</i> и промоторе <i>eis</i> • Мутации, способствующие устойчивости к капреомицину, были обнаружены в следующем гене: <i>rrs</i> • Мутации, способствующие устойчивости к этионамиду, были обнаружены в следующем гене: промотор <i>inhA</i> • Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.
<p>МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED) Устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к AMK НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации, приводящие к устойчивости к фторхинолону, амикацину, канамицину, капреомицину и этионамиду, не обнаружены. • Мутации, способствующие устойчивости к изониазиду, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, в интергенном регионе <i>oxyR-aphC</i> • Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.

Результат	Интерпретация
<p>МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED) Устойчивость к FLQ НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (FLQ Resistance INDETERMINATE) Устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации, приводящие к устойчивости к амикацину, канамицину, капреомицину и этионамиду, не обнаружены. • Мутации, способствующие устойчивости к изониазиду, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, в интергенном регионе <i>oxyR-aphC</i> • Мутации, способствующие устойчивости к фторхинолону, не могли быть определены из-за обнаружения температуры плавления только немутантного типа одного или нескольких зондов и отсутствия данных о температуре плавления одного или нескольких зондов, нацеленных на один или несколько из следующих генов: <i>gyrA</i> или <i>gyrB</i>. ИЛИ не была определена температура плавления ни от одного из зондов, нацеленных на гены <i>gyrA</i> и <i>gyrB</i>. • Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.
<p>МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Низкая устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (Low INH Resistance DETECTED) Устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ETH ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance DETECTED)</p>	<p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации, приводящие к устойчивости к фторхинолонам, амикацину, канамицину и капреомицину, не обнаружены. • Мутации, способствующие низкой устойчивости к изониазиду, были обнаружены в промоторной области <i>inhA</i> • Мутации, способствующие устойчивости к этионамиду, были обнаружены в промоторной области <i>inhA</i> • Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.
<p>МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH НЕ ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance NOT DETECTED) Низкая устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА (Low FLQ Resistance DETECTED) Устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>Целевая последовательность МБТ присутствует в образце; обнаружена низкая устойчивость к фторхинолону:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации, приводящие к устойчивости к изониазиду, амикацину, канамицину, капреомицину и этионамиду, не обнаружены. • Мутации, способствующие низкой устойчивости к фторхинолонам, были обнаружены в следующем гене: <i>gyrA</i> • Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. • Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.

Результат	Интерпретация
<p>МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED) Устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к АМК ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance DETECTED) Устойчивость к KAN ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance DETECTED) Устойчивость к CAP ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance DETECTED) Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Мутации, приводящие к устойчивости к фторхинолону и этионамиду, не обнаружены. ● Мутации, способствующие устойчивости к изониазиду (INH), были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-ahpC</i> ● Мутации, способствующие устойчивости к амикацину, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>rrs</i>; промоторе <i>eis</i> ● Мутации, способствующие устойчивости к канамицину, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>rrs</i>; промоторе <i>eis</i> ● Мутации, способствующие устойчивости к капреомицину, были обнаружены в следующем гене: <i>rrs</i> ● Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.
<p>МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED) Низкая устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА (Low FLQ Resistance DETECTED) Устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к KAN ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance DETECTED) Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Мутации, приводящие к устойчивости к амикацину, капреомицину и этионамиду, не обнаружены. ● Мутации, способствующие устойчивости к изониазиду, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, в интергенном регионе <i>oxyR-ahpC</i> и промоторе <i>inhA</i> ● Мутации, способствующие низкой устойчивости к фторхинолонам, были обнаружены в следующем гене: <i>gyrA</i> ● Мутации, способствующие устойчивости к канамицину, были обнаружены в промоторной области <i>ieis</i> ● Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.
<p>МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB NOT DETECTED)</p>	<p>В образце отсутствует целевая последовательность МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Контроль обработки образца (SPC): ПРОЙДЕН (PASS) Результат для SPC соответствует критериям приемлемости. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.

Результат	Интерпретация
НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)	<p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Результат для SPC не соответствует критериям приемлемости, процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или ПЦР была ингибирована. Повторите анализ. См. раздел Раздел 16.2. Процедура повторного теста этого документа.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● МБТ: НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID). Невозможно установить, присутствует или отсутствует в образце ДНК МБТ. ● Контроль обработки образца (SPC): FAIL (НЕ ПРОЙДЕНО). Результат анализа на целевую последовательность МБТ отрицательный, при этом порог цикла (Ct) контроля обработки образца не находится в пределах диапазона валидности. ● Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены.
ОШИБКА (ERROR)	<p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Повторите анализ. См. раздел Раздел 16.2. Процедура повторного теста этого документа.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● МБТ: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль зондов: FAIL (НЕ ПРОЙДЕНО). Все или одна из проверок в рамках контроля зондов не пройдены(-а). <p>Прим. Если контроль зондов пройден, ошибка может быть вызвана сбоем компонента системы, ошибкой оператора или нарушением целостности картриджа.</p>
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	<p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Повторите анализ. См. раздел Раздел 16.2. Процедура повторного теста этого документа. Сообщение НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● МБТ: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) ● Контроль зондов: Неприменимо (NA)

Прим. На следующих рисунках представлены репрезентативные результаты, включая вкладку пиков плавления, которых можно ожидать при выполнении теста Хpert МТВ/ХDR в представлении для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями. Показаны не все возможные комбинации результатов.

Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название теста		МТВ-ХDR		Версия 3		
Результат	МТВ ОБНАРУЖЕН; INH Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; FLQ Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; АМК Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; KAN Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; ETH Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН					
Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название аналита		Температура Пика Плавления		Высота Пика Плавления		
inhA-melt			76,3			292,5
katG-melt			73,8			107,0
fabG 1-melt			71,5			242,0
ahpC-melt			68,7			41,3
gyrA1-melt			76,2			73,9
gyrA2-melt			70,4			75,8
gyrA3-melt			71,0			129,8
gyrB2-melt			69,5			77,8
rrs-melt			75,0			188,7
eis-melt			68,5			145,3
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG 1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Рисунок 8. МТВ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH, FLQ, АМК, KAN, CAP и ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА

Результат	Результат по анализу	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название теста МТВ-XDR Версия 3						
Результат	МТВ ОБНАРУЖЕН; INH Resistance ОБНАРУЖЕН; FLQ Resistance ОБНАРУЖЕН; AMK Resistance ОБНАРУЖЕН; KAN Resistance ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance ОБНАРУЖЕН; ETH Resistance ОБНАРУЖЕН					

Результат	Результат по анализу	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название аналита		Температура Пика Плавления	Высота Пика Плавления			
inhA-melt						
katG-melt						
fabG 1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt		76,1	90,0			
gyrA2-melt		69,6	39,7			
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt		70,9	259,6			
katG-mut melt		68,4	214,0			
fabG 1-mut melt		75,9	181,1			
ahpC-mut melt		66,2	68,2			
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt		76,0	125,0			
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt		66,0	103,2			
rrs-mut melt		71,0	125,7			
eis-mutA melt		71,4	163,9			
eis-mutB melt						

Рисунок 9. МБТ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH, FLQ, AMK, KAN, CAP и ETH ОБНАРУЖЕНА

Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название теста	MTB-XDR	Версия	3			
Результат	MTB ОБНАРУЖЕН; INH Resistance ОБНАРУЖЕН; FLQ Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; AMK Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; KAN Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; ETH Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН					

Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название аналита	Температура Пика Плавления	Высота Пика Плавления				
inhA-melt	76,6	284,9				
katG-melt	74,0	105,2				
fabG1-melt						
ahpC-melt	69,0	35,4				
gyrA1-melt	76,6	65,2				
gyrA2-melt	70,4	64,9				
gyrA3-melt	71,4	92,2				
gyrB2-melt	69,7	84,7				
rrs-melt	75,3	146,8				
eis-melt	68,7	124,2				
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt	75,9	178,0				
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Рисунок 10. МБТ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА

Результат	Результат по анализу	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название теста	MTB-XDR		Версия 4			
Результат	<p>MTB ОБНАРУЖЕН; INH Resistance ОБНАРУЖЕН; FLQ Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; AMK Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ; KAN Resistance ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ; ETH Resistance ОБНАРУЖЕН</p>					
Результат	Результат по анализу	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
	Название аналита		Температура Пика Плавления			Высота Пика Плавления
	inhA-melt					
	katG-melt					
	fabG1-melt			71,5		254,6
	ahpC-melt			68,7		49,4
	gyrA1-melt			76,3		62,9
	gyrA2-melt			70,2		59,8
	gyrA3-melt			71,5		56,5
	gyrB2-melt			69,4		74,8
	rrs-melt					
	eis-melt					
	inhA-mut melt			70,9		277,7
	katG-mut melt			68,2		157,7
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt			62,6		46,5

Рисунок 11. МБТ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH и KAN ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к AMK и CAP НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ

Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название теста	МТВ-ХDR		Версия 3			
Результат	<p>МТВ ОБНАРУЖЕН; INH Resistance ОБНАРУЖЕН; Low FLQ Resistance ОБНАРУЖЕН; AMK Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; KAN Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; ETH Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН</p>					
Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название аналита			Температура Пика Плавления	Высота Пика Плавления		
inhA-melt			76,5	313,1		
katG-melt				211,5		
fabG1-melt			71,7	47,2		
ahpC-melt			69,0			
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt			69,6	81,1		
rrs-melt			75,2	248,1		
eis-melt			68,8	158,2		
inhA-mut melt						
katG-mut melt			68,4	184,6		
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt			72,3	125,0		
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt			76,0	207,9		
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt			76,5	128,0		
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Рисунок 12. МБТ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH и низкая устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА

Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название теста		MTB-XDR				
Версия		3				
Результат	<p>MTB ОБНАРУЖЕН; INH Resistance ОБНАРУЖЕН; FLQ Resistance ОБНАРУЖЕН; AMK Resistance ОБНАРУЖЕН; KAN Resistance ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; ETH Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН</p>					
Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название аналита	Температура Пика Плавления	Высота Пика Плавления				
inhA-melt	76,6	278,9				
katG-melt						
fabG1-melt	71,7	226,6				
ahpC-melt	69,0	42,9				
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt	69,8	68,7				
rrs-melt	75,3	198,7				
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt	68,5	204,1				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt	72,9	88,0				
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt	69,1	113,4				
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt	71,6	183,4				
eis-mutB melt						

Рисунок 13. МБТ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH, FLQ, AMK и KAN ОБНАРУЖЕНА

Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название теста		МТВ-ХDR		Версия 3		
Результат		МТВ НЕ ОБНАРУЖЕН				
Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название аналита	Температура Пика Плавления	Высота Пика Плавления				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Рисунок 14. МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTV NOT DETECTED)

Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название теста		МТВ-ХDR		Версия 3		
Результат		НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ				
Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название аналита	Температура Пика Плавнения	Высота Пика Плавнения				
inhA-melt	76,8	102,1				
katG-melt						
fabG1-melt	71,7	53,1				
ahpC-melt	69,1	34,9				
gyrA1-melt	76,6	71,4				
gyrA2-melt						
gyrA3-melt	71,5	40,7				
gyrB2-melt	70,2	38,9				
rrs-melt						
eis-melt	68,6	109,4				
inhA-mut melt						
katG-mut melt	68,5	49,4				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Рисунок 15. НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)

Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название теста	MTB-XDR		Версия 3			
Результат	ОШИБКА					
Результат	Результат по аналиту	Опытный	Пики плавления	Ошибки	История	Поддержка
Название аналита	Температура Пика Плавления	Высота Пика Плавления				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Рисунок 16. ОШИБКА (ERROR)

16 Повторное выполнение теста

16.1 Причины повторного выполнения теста

При получении любого из следующих результатов анализа повторите анализ в соответствии с указаниями, изложенными в Раздел 16.2. Процедура повторного теста.

- **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат указывает на то, что не пройдены проверки SPC. Процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом, ПЦР была ингибирована или не соблюдались правила взятия образца.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** мог быть обусловлен, помимо прочего, непрохождением контроля зондов или превышением пределов максимального давления.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.
- Результат **«НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (INDETERMINATE)»** указывает на то, что нельзя сделать окончательный вывод об устойчивости к данному препарату на основе алгоритма теста (подробнее см. Раздел 17. Ограничения). Повторное тестирование с другим образцом может привести или не привести к другому результату.

16.2 Процедура повторного теста

Повторите анализ с новым картриджем (не используйте картридж повторно). При наличии неиспользованной мокроты (не менее 1,0 мл) или восстановленного осадка (не менее 0,5 мл) всегда следует использовать новый реагент для образцов с целью деконтаминации и разжижения мокроты перед проведением теста. Следуйте инструкциям по обработке образцов в соответствии с указаниями Раздел 12.1. Процедура с использованием необработанной мокроты или Раздел 12.2. Процедура с использованием деконтаминированного концентрированного осадка мокроты.

Если имеется достаточное количество неиспользованного образца, обработанного реагентов для образцов, который хранился не более 2,5 часов при температуре до 35 °С или не более 4 часов при 2–8 °С с момента первоначального добавления реагента для образцов, то такой оставшийся образец можно проанализировать с помощью нового картриджа. При повторном тестировании всегда используйте новый картридж и начинайте тест в течение 30 минут после добавления обработанного образца в картридж. См. Раздел 12.3. Подготовка картриджа.

17 Ограничения

- Функциональные характеристики теста Хpert МТВ/ХDR прошли валидацию только с использованием процедур, описанных в данном вкладыше-инструкции. Изменения процедуры теста ХDR следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.
- Рабочие характеристики теста Хpert МТВ/ХDR зависят от профессиональных навыков оператора и соблюдения процедур выполнения теста. Ошибки при выполнении теста могут приводить к получению ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Все операторы, работающие с устройством, должны пройти надлежащее обучение по работе с устройством и тестом.
- Квалифицированный медицинский работник должен интерпретировать результаты теста, учитывая историю болезни пациента, клинические признаки и симптомы, а также результаты других диагностических тестов.
- Так как возможность обнаружения ДНК комплекса МБТ зависит от количества присутствующих в образце микроорганизмов, достоверность результатов теста зависит от правильности сбора образца, обращения с ним и его хранения. Ошибочные результаты анализа могут быть связаны с неправильным сбором образца, несоблюдением рекомендованной процедуры сбора образцов, инструкций по обращению и хранению, технической ошибкой, перемешиванием образцов или недостаточной концентрацией исходного материала. Чтобы избежать получения ошибочных результатов необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данном листке-вкладыше.
- Также на результаты теста может повлиять сопутствующий или предшествующий прием антибиотиков. При помощи этого теста нельзя оценивать успех или неэффективность лечения, так как возможно присутствие ДНК микобактерий в образцах и после завершения противотуберкулезной терапии.
- Положительный результат теста не свидетельствует однозначно о присутствии жизнеспособных микроорганизмов. Однако предполагается наличие ДНК комплекса МБТ, включая мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду, фторхинолону, амикацину, канамицину, капреомицину и этионамиду.
- Мутации или полиморфизмы в участках связывания праймера или зонда могут повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных штаммов ШЛУ-МБТ и привести к получению результата о наличии чувствительности к лекарственному препарату.
- Тест Хpert МТВ/ХDR не подтверждает чувствительность к изониазиду, фторхинолону, амикацину, канамицину, капреомицину и этионамиду, поскольку могут существовать механизмы устойчивости, отличные от тех, которые выявляются с помощью данного теста, и которые могут быть связаны с отсутствием клинического ответа на лечение.

- Возможность использования теста Xpert MTB/XDR для анализа крови, спинномозговой жидкости, желудочного аспирата, кала, тканей, мочи не оценивалась.
- Хотя образцы индуцированной мокроты не были включены в оценку клинической эффективности теста Xpert MTB/XDR, изотонические или гипертонические растворы, бронходилататоры и ингаляционные бронхорасширяющие средства, обычно используемые при сборе индуцированной мокроты, были протестированы и было установлено, что они не влияют на результаты теста. Индукция солевым раствором может привести к недостаточному количеству восстановленных микроорганизмов и может повлиять на обнаружение *M. tuberculosis*.
- Концентрированные осадки мокроты, использованные при оценке эффективности теста Xpert MTB/XDR, были приготовлены с применением NALC-NaOH по методу Кента (Kent) и Кубица (Kubica)¹¹. Использование других методов подготовки осадка может повлиять на результаты теста.
- Отрицательный результат теста не исключает возможности выделения ДНК комплекса МБТ из образца мокроты. Тест Xpert MTB/XDR следует использовать в сочетании с микобактериальной культурой во избежание риска получения ложноотрицательных результатов и для выделения микроорганизмов для их дальнейшего определения и тестирования на чувствительность к лекарственным препаратам.
- Ожидается, что показатели образцов с результатами **«ОБНАРУЖЕНЫ следы МБТ (MTB Trace DETECTED)»** при анализе с помощью теста Xpert MTB/RIF Ultra будут ниже порога обнаружения теста MTB/XDR; их не рекомендуется использовать для анализа с помощью теста Xpert MTB/XDR.
- Методика теста Xpert MTB/XDR не предусматривает выявления различий между видами комплекса МБТ (например, *МБТ*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi* и *M. orygis*). Кроме того, необходимо также провести культивирование, чтобы определить, присутствует ли штамм НТМ наряду с комплексом МБТ.
- В публикациях сообщается о более низкой чувствительности у пациентов детского возраста из-за диффузного характера инфекции МБТ в легких этой популяции пациентов, а также из-за трудности получения нужных образцов^{16,17}.
- Смешанные инфекции, вызванные МБТ и *M. marinum*, могут привести к получению результата **«НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (INDETERMINATE)»** для фторхинолона при $>10^4$ КОЕ/мл *M. marinum* на фоне МБТ на уровне ≤ 408 КОЕ/мл.
- В редких случаях праймеры и зонды *rrs* могут перекрестно взаимодействовать с микробами окружающей среды или микрофлорой мокроты, что может привести к получению результата **«НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (INDETERMINATE)»** для амикацина, канамицина и капреомицина.
- Тест Xpert MTB/XDR определяет устойчивость к этионамиду, связанную только с мутациями в промоторной области *inhA*. Отсутствие мутаций в промоторной области гена *inhA* не исключает устойчивости к этионамиду (ETH). Было установлено, что мутации, обеспечивающие устойчивость к этионамиду, присутствуют в геномных областях, не охваченных тестом Xpert MTB/XDR.¹⁵
- Связь мутаций в генах *oxyR-ahpC* и *gyrB* с устойчивостью к изониазиду и фторхинолону, соответственно, окончательно не установлена; однако в опубликованных исследованиях сообщается, что эти мутации обнаруживаются в штаммах, устойчивых к изониазиду и фторхинолонам^{18,19}.
- Наличие делеций или редких мутаций в любом из генов-мишеней может привести к получению результата **«НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (INDETERMINATE)»** для конкретного лекарственного препарата.
- В случае образцов со смешанной популяцией как чувствительных, так и устойчивых штаммов, существует вероятность того, что тест Xpert MTB/XDR может не обнаружить мутацию, если устойчивая популяция присутствует на неопределяемых для теста уровнях.
- В образцах с очень низкой бактериальной нагрузкой или в смеси чувствительных и устойчивых штаммов тест Xpert MTB/XDR не может надежно различить низкий и высокий уровень устойчивости к фторхинолону.

18 Клинические функциональные характеристики

Было проведено два клинических исследования. Клиническая эффективность теста Xpert MTB/XDR оценивалась с использованием ретроспективно собранных заархивированных замороженных образцов необработанной мокроты и концентрированного осадка мокроты в Клиническом исследовании 1, а также по проспективным образцам мокроты и культуры MGIT (индикаторная пробирка роста микобактерий) в Клиническом исследовании 2.

18.1 Образцы мокроты

Было проведено слепое клиническое исследование для оценки эффективности теста Xpert MTB/XDR относительно микробиологических и молекулярных эталонных методов, то есть тестирование и секвенирование фенотипической лекарственной чувствительности (фТЛЧ) для выявления лекарственной устойчивости к изониазиду, этионамиду,

фторхинолону и инъекционным препаратам второй линии (амикацину, канамицину и капреомицину). Кроме того, клиническую эффективность теста Хpert МТВ/XDR для обнаружения МБТ сравнивали с тестом Хpert МТВ/RIF или тестом Хpert МТВ/RIF Ultra. В двух исследовательских центрах с известной высокой распространенностью МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ были получены замороженные архивные необработанные образцы мокроты или концентрированного осадка мокроты, о которых известно, что они являются положительными или отрицательными по посеву МБТ

В Таблица 5 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/XDR для определения лекарственной устойчивости относительно фТЛЧ. Чувствительность составляла >90 % для изониазида, фторхинолона и амикацина, >85 % для канамицина и карпреомицина, >64 % для этионамида; показатель специфичности составлял >98 % для всех лекарственных препаратов.

Таблица 5. Хpert МТВ/XDR по сравнению с фТЛЧ для определения лекарственной устойчивости (ретроспективные образцы)

Лекарственные препараты	N	ИП	ЛО	ИО	ЛП	Чувствительность (%)	95%ДИ	Специфичность (%)	95 % ДИ
INH	478	244	23	209	2	91,4	87,4–94,2	99,1	96,6–99,7
FLQ	417	148	11	254	4	93,1	88,0–96,1	98,5	96,1–99,4
AMK	405	79	7	317	2	91,9	84,1–96,0	99,4	97,7–99,8
KAN	343	58	8	276	1	87,9	77,9–93,7	99,6	98,0–99,9
CAP	167	21	4	142	0	84,0	65,3–93,6	100,0	97,4–100,0
ETH	230	75	41	112	2	64,7 ^a	55,6–72,8	98,3	93,8–99,5

^a Сообщение о резистентности к этионамиду основано только на обнаружении мутаций промотора inhA, что приводит к более низкой чувствительности.

В Таблица 6 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/XDR для определения лекарственной устойчивости относительно секвенирования. Чувствительность составляла >93 % для FLQ (фторхинолон) и более 96 % для INH (изониазид), AMK (амикацин), KAN (канамицин), CAP (капреомицин) и ETH (этионамид); специфичность составляла 100,0 % для всех лекарств, перечисленных в таблице, кроме INH, для этот параметр был равен 98,7 %.

Таблица 6. Хpert МТВ/XDR по сравнению с секвенированием для определения лекарственной устойчивости (ретроспективные образцы)

Лекарственные препараты	N	ИП	ЛО	ИО	ЛП	Чувствительность (%)	95%ДИ	Специфичность (%)	95 % ДИ
INH	471	241	3	224	3	98,8	96,5–99,6	98,7	96,2–99,5
FLQ	469	152	11	306	0	93,3	88,3–96,2	100,0	98,8–100,0
AMK	463	81	3	379	0	96,4	90,0–98,8	100,0	99,0–100,0
KAN	463	88	3	372	0	96,7	90,8–98,9	100,0	99,0–100,0
CAP	463	78	3	382	0	96,3	89,7–98,7	100,0	99,0–100,0
ETH	473	104	3	366	0	97,2	92,1–99,0	100,0	99,0–100,0

В Таблица 7 представлены показатели процента совпадения положительных результатов (positive percent agreement, PPA) и процента совпадения отрицательных результатов (negative percent agreement, NPA) теста Хpert МТВ/XDR относительно теста Хpert МТВ/RIF для обнаружения МБТ, которые составляют 98,9 % и 93,8 % соответственно.

Таблица 7. Хpert MTB/XDR по сравнению с тестом Хpert MTB/RIF для определения МБТ

		Хpert MTB/RIF Тест		
		МБТ обнаружена (MTB detected)	МБТ не обнаружена (MTB not detected)	Всего
Хpert MTB/XDR	МБТ обнаружена (MTB detected)	273	2 ^a	275
	МБТ не обнаружена (MTB not detected)	3 ^b	30	33
	Всего	276	32	308
		PPA	98,9 % (95 % ДИ: 96,9–99,6)	
		NPA	93,8 % (95 % ДИ: 79,9–98,3)	

^a На момент сбора образцов пациенты проходили длительную противотуберкулезную терапию.

^b Образцы были ниже порога обнаружения для теста Хpert MTB/XDR.

В Таблица 8 представлены значения PPA и NPA для теста Хpert MTB/XDR относительно теста Хpert MTB/RIF Ultra для обнаружения МБТ, которые составляют 99,5 % и 100,0 % соответственно.

Таблица 8. Хpert MTB/XDR по сравнению с Хpert MTB/RIF Ultra для определения МБТ

		Хpert MTB/RIF Ultra		
		МБТ обнаружена (MTB detected)	МБТ не обнаружена (MTB not detected)	Всего
Хpert MTB/XDR	МБТ обнаружена (MTB detected)	207	0	207
	МБТ не обнаружена (MTB not detected)	1 ^a	14	15
	Всего	208	14	222
		PPA	99,5 % (95 % ДИ: 97,3–99,9)	
		NPA	100,0 % (95 % ДИ: 78,5–100,0)	

^a Полученный Хpert MTB/RIF Ultra результат: **Обнаружены следы МБТ (MTB Trace Detected)**.

В 15 из выполненных 531 циклов теста Хpert MTB/XDR в рамках этого исследования с первой попытки были получены неопределенные результаты (**ОШИБКА (ERROR), НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**). При повторном тестировании этих 15 образцов один результат остался неопределенным. Показатель неопределенных результатов первичного теста составил 2,8 % (15 из 531), а показатель неопределенных результатов конечного теста составил 0,2 % (1 из 531).

Целью многоцентрового клинического исследования (Клиническое исследование 2) была оценка эффективности теста Хpert MTB/XDR относительно фТЛЧ и секвенирования для выявления в образцах мокроты устойчивости к изониазиду, этионамиду, фторхинолону и инъекционным препаратам второй линии (амикацину, канамицину и капреомицину). В исследование были включены проспективно собранные образцы мокроты из четырех центров с высокой распространенностью МЛУ-ТБ. Необработанные образцы мокроты и образцы изолятов культуры MGIT, которые, как было известно, были МБТ-положительными, были проанализированы на лекарственную устойчивость.

В Таблица 9 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Хpert MTB/XDR для любой лекарственной устойчивости относительно фТЛЧ при анализе образцов мокроты. Чувствительность составила >90 % для изониазида, фторхинолона и канамицина, >85 % для амикацина, >70 % для капреомицина и >50 % для этионамида. Специфичность для всех препаратов составила ≥ 92 %.

Таблица 9. Хpert МТВ/ХDR по сравнению с фТЛЧ для определения лекарственной устойчивости (проспективные образцы)

Лекарственные препараты	N	ИП	ЛО	ИО	ЛП	Чувствительность (%)	95 % ДИ	Специфичность (%)	95 % ДИ
INH	587	452	24	106	5	95,0	92,6–96,6	95,5	89,9–98,1
FLQ	583	203	13	347	20	94,0	90,0–96,4	94,6 ^a	91,7–96,4
AMK	571	54	9	500	8	85,7	75,0–92,3	98,4	96,9–99,2
KAN	573	155	14	372	32	91,7	86,6–95,0	92,1 ^b	89,0–94,3
CAP	573	50	17	503	3	74,6	63,1–83,5	99,4	98,3–99,8
ETH	588	169	148	258	13	53,3 ^c	47,8–58,7	95,2	92,0–97,2

- ^a Несколько образцов с мутациями A90V/S91P/D94A в гене *gugA* были определены с помощью фТЛЧ как чувствительные, но как устойчивые с помощью теста, что привело к снижению специфичности.
- ^b Несколько образцов с мутациями промотора *eis* и геном дикого типа *grs* были определены с помощью фТЛЧ как чувствительные, но как устойчивые с помощью теста, что привело к снижению специфичности.
- ^c Сообщение о резистентности к этионамиду основано только на обнаружении мутаций промотора *inhA*, что приводит к более низкой чувствительности.

В Таблица 10 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/ХDR для любой лекарственной устойчивости относительно секвенирования при анализе образцов мокроты. Чувствительность составила >90 % для изониазида, фторхинолона и канамицина (показатель округлен с 89,5 %), >70 % для амикацина, >65 % для капреомицина и >95 % для этионамида. Специфичность для всех лекарственных препаратов составила ≥ 98 %.

Таблица 10. Хpert МТВ/ХDR по сравнению с секвенированием для определения лекарственной устойчивости (проспективные образцы)

Лекарственные препараты	N	ИП	ЛО	ИО	ЛП	Чувствительность (%)	95 % ДИ	Специфичность (%)	95 % ДИ
INH	515	411	17	85	2	96,0	93,7–97,5	97,7	92–99,4
FLQ	513	201	6	303	3	97,1	93,8–98,7	99,0	97,2–99,7
AMK	501	50	18	430	3	73,5	62–82,5	99,3	98–99,8
KAN	503	170	20	308	5	89,5	84,3–93,1	98,4	96,3–99,3
CAP	504	45	23	435	1	66,2	54,3–76,3	99,8	98,7–100
ETH	517	160	6	347	4	96,4	92,3–98,3	98,9	97,1–99,6

18.2 Образцы MGIT

Целью многоцентрового клинического исследования (Клиническое исследование 2) была также оценка эффективности теста Хpert МТВ/ХDR относительно фТЛЧ и секвенирования для выявления в МБТ-положительных образцах устойчивости к изониазиду, этионамиду, фторхинолону и инъекционным препаратам второй линии (амикацину, канамицину и капреомицину). В исследование были включены проспективно собранные образцы мокроты из четырех центров с высокой распространенностью МЛУ-ТБ. Необработанные образцы мокроты и изоляты культур MGIT от каждого субъекта были протестированы с помощью Хpert МТВ/ХDR. После непосредственного тестирования с применением теста Хpert МТВ/ХDR обеззараженные и концентрированные образцы мокроты инокулировали в питательную среду MGIT и инкубировали для выявления положительного роста МБТ. Положительные изоляты культуры MGIT анализировали с помощью теста Хpert МТВ/ХDR. Изоляты культур MGIT перед тестированием хранили при 2–8 °С, и большинство образцов (96,9 %) были протестированы в течение 2 месяцев после получения положительного результата на культуру MGIT.

В Таблица 11 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Хpert MTB/XDR для любой лекарственной устойчивости относительно фТЛЧ. Чувствительность составила >90 % для изониазида, фторхинолона и канамицина, >85 % для амикацина, >75 % для капреомицина и 55 % для этионамида. Специфичность для всех препаратов составила \geq 92 %.

Таблица 11. Хpert MTB/XDR по сравнению с фТЛЧ для определения устойчивости к лекарственным средствам (положительный результат по культуре MGIT)

Лекарственные препараты	N	ИП	ЛО	ИО	ЛП	Чувствительность (%)	95 % ДИ	Специфичность (%)	95 % ДИ
INH	596	459	23	109	5	95,2	92,9–96,8	95,6	90,1–98,1
FLQ	594	208	12	356	18	94,5	90,7–96,9	95,2	92,5–96,9
AMK	593	57	8	520	8	87,7	77,5–93,6	98,5	97,0–99,2
KAN	594	163	11	388	32	93,7	89,0–96,4	92,4 ^a	89,4–94,6
CAP	595	52	17	524	2	75,4	64,0–84,0	99,6	98,6–99,9
ETH	597	177	145	258	17	55,0	49,5–60,3	93,8	90,3–96,1

^a Несколько образцов с мутациями промотора *eis* и геном дикого типа *rrs* были определены с помощью фТЛЧ как чувствительные, но как устойчивые с помощью теста, что привело к снижению специфичности.

В Таблица 12 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Хpert MTB/XDR для определения лекарственной устойчивости относительно секвенирования. Чувствительность составила >96 % для изониазида, фторхинолона и этионамида, >85 % для канамицина, >70 % для амикацина и >62 % для капреомицина. Специфичность для всех препаратов составила \geq 97 %.

Таблица 12. Хpert MTB/XDR по сравнению с секвенированием для определения устойчивости к лекарственным средствам (положительный результат по культуре MGIT)

Лекарственные препараты	N	ИП	ЛО	ИО	ЛП	Чувствительность (%)	95 % ДИ	Специфичность (%)	95 % ДИ
INH	522	418	15	88	1	96,5	94,4–97,9	98,9	93,9–99,8
FLQ	521	205	5	309	2	97,6	94,5–99,0	99,4	97,7–99,8
AMK	520	52	20	446	2	72,2	61,0–81,2	99,6	98,4–99,9
KAN	520	177	20	319	4	89,8	84,8–93,3	98,8	96,9–99,5
CAP	522	45	27	450	0	62,5	51,0–72,8	100,0	99,2–100,0
ETH	523	167	4	344	8	97,7	94,1–99,1	97,7	95,6–98,8

Из 1211 циклов теста Хpert MTB/XDR, выполненных в этом исследовании (606 на образцах мокроты, 605 на образцах MGIT), 35 продемонстрировали неопределенные результаты в первичном тесте. При повторном тестировании этих 35 образцов два результата остались неопределенными. Показатель неопределенных результатов первичного теста составил 2,9 % (35 из 1211), а показатель неопределенных результатов конечного теста составил 0,2 % (2 из 1211).

19 Аналитические функциональные характеристики

19.1 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения)

На протяжении трех дней испытаний были проведены исследования для определения аналитического порога обнаружения с применением теста Хpert MTB/XDR и двух партий реагентов. Результат, положительный в отношении микобактерии туберкулеза (МБТ), основан на обнаружении одной единственной копии целевой последовательности *inhA*. Для верификации выбирали более высокий порог обнаружения, определенный пробит-анализом для штамма и для партии. Проверку утверждения об оцененном LoD выполняли с одной партией

реагентов на протяжении, как минимум, трех дней испытаний. Порог обнаружения был определен с применением репрезентативного образца комплекса МБТ — *Mycobacterium bovis* BCG (корова туберкулезная палочка, бактерия Кальмета-Герена), добавленного в МБТ-отрицательную необработанную мокроту и в МБТ-отрицательный концентрированный осадок мокроты.

Порог обнаружения — это наименьшая концентрация (регистрируемая в КОЕ/мл), воспроизводимо отличимая от отрицательных образцов с достоверностью $\geq 95\%$. Исследовали не менее 20 повторов при пяти — восьми концентрациях из двух разных партий реагентов на протяжении 3 дней; порог обнаружения определяли с применением пробит-анализа.

Для верификации выбирали более высокий порог обнаружения, определенный пробит-анализом для каждого образца и для партии. Проверку утверждения об оцененном LoD выполняли с одной партией реагентов на протяжении, как минимум, трех дней испытаний, основываясь, как минимум, на 19 из 20 положительных повторов. Точечные оценки порога обнаружения в КОЕ/мл приведены в Таблица 13.

Таблица 13. Аналитическая чувствительность (порог обнаружения)

Тип образца	Точечная оценка порога обнаружения, КОЕ/мл
Необработанная мокрота	136
Осадок	86

19.2 Аналитическая специфичность (эксклюзивность)

Аналитическая специфичность теста Xpert MTB/XDR оценивалась путем тестирования панели из 57 микроорганизмов, состоящих из 21 бактерии, 1 грибка, 7 вирусов и 28 нетуберкулезных микобактерий (НТМ), представляющих общие респираторные патогены или те, которые потенциально встречаются в дыхательных путях и (или) флоре ротоглотки. Три повтора каждого штамма бактерий и дрожжей были протестированы при концентрациях $\geq 1 \times 10^6$ КОЕ/мл. Все вирусы были протестированы при $\geq 1 \times 10^5$ (инфицирующая доза для тканевой культуры) TCID₅₀/мл. ДНК или РНК были протестированы на 2 бактериальных и 1 грибковом штаммах в концентрациях $\geq 10^6$ копий/мл, поскольку целых микроорганизмов не было в наличии или они не были доступны из-за ограничений биобезопасности. Три повтора каждого вируса были проанализированы при концентрациях $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/мл. Аналитическая специфичность составила 100%. Исследованные микроорганизмы перечислены в Табл. 1, Табл. 2 и Табл. 3. Ни один из протестированных микроорганизмов не продемонстрировал перекрестного взаимодействия с зондом для обнаружения МБТ, генерируя результат «МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB NOT DETECTED)» для всех микроорганизмов и для всех повторов. В таблицах ниже перечислены микроорганизмы, протестированные с целью анализа аналитической специфичности. *Aspergillus fumigatus* был проанализирован и не продемонстрировал влияния или перекрестного взаимодействия. Перекрестное взаимодействие с любыми другими видами грибка не очевидно при выполнении смоделированного анализа.

Таблица 14. Аналитическая специфичность Xpert MTB/XDR (бактериальный/грибковый)

Микроорганизм
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Chlamydomyces pneumoniae</i> ^a
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Neisseria mucosa</i>

Микроорганизм
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>

^a Геномная ДНК

Таблица 15. Аналитическая специфичность Хpert МТВ/ХDR (вирусов)

Микроорганизм
Coronavirus 229E
Метапневмовирус человека (hMPV) 16 тип А1
Вирус парагриппа тип 1
Вирус парагриппа тип 2
Вирус парагриппа тип 3
Респираторно-синцитиальный вирус
Rhinovirus 1A

Таблица 16. Аналитическая специфичность Хpert МТВ/ХDR (НТМ)

Микроорганизм
<i>Mycobacterium asiaticum</i>
<i>Mycobacterium avium</i> NJH
<i>Mycobacterium celatum</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>Fortuitum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i> (3 штамма. См. Таблица 20.)
<i>Mycobacterium genavense</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>
<i>Mycobacterium malmoeense</i>

Микроорганизм
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>

19.3 Аналитическая реактивность (инклюзивность)

Аналитическая реактивность (инклюзивность) теста Xpert MTB/XDR оценивалась с использованием филогенетически разнородной панели, состоящей из чувствительных и устойчивых к лекарствам штаммов МБТ с целью определения точности результатов анализа на чувствительность к лекарственным препаратам. Панель из 22 (двадцати двух) штаммов комплекса МБТ включала 8 (восемь) чувствительных к лекарственным препаратам штаммов с генами-мишенями дикого типа (Таблица 17) и 14 (четырнадцать) хорошо охарактеризованных лекарственно-устойчивых штаммов (Таблица 18). Все штаммы тестировали в трех экземплярах при концентрациях, равных или близких к 3-кратному значению порога обнаружения промотора-мишени *inhA*. Число копий, проанализированных для лизатов геномной ДНК, было основано на анализе связывания флуоресцентного красителя, специфичного для двухцепочечной ДНК (дцДНК).

Были протестированы штаммы, чувствительные к лекарственным препаратам; к ним относятся пять штаммов МБТ (AR2, GD139, AN1, HR36, H37Rv) и три вида микобактерий комплекса МБТ (*M. bovis*, *M. canetti* и *M. microti*). Штаммы МБТ были отобраны таким образом, чтобы широко представлять диапазон генетического разнообразия и включать по одному представителю от каждой из основных филогенетических линий на основе групп кластеров однонуклеотидных полиморфизмов²⁰.

Четырнадцать штаммов МБТ с лекарственной устойчивостью были протестированы с использованием лизатов геномной ДНК из хорошо охарактеризованных образцов, которые содержат 16 клинически значимых традиционных мутаций *s*, по крайней мере, одной из восьми областей, на которые направлен тест. Эти мутации обычно присутствуют по всему миру в штаммах МБТ с множественной или широкой лекарственной устойчивостью, за исключением мутации в гене *gyrB*.

В Таблица 17 представлены итоговые результаты с чувствительными к лекарственным препаратам штаммами. Эти показатели отображают количество правильных результатов для каждого из отдельных анализируемых веществ в тесте. Для всех компонентов панели был получен результат **«МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); УСТОЙЧИВОСТЬ НЕ ОБНАРУЖЕНА (RESISTANCE NOT DETECTED)»**. Тест Xpert MTB/XDR правильно идентифицировал все повторы штаммов, исследуемых близко к порогу обнаружения, с результатами для дикого типа для всех зондов, кроме *oxyR-ahpC*. Поскольку мишень *oxyR-ahpC* имеет более высокий порог обнаружения, чем другие мишени теста, некоторые протестированные повторы не дали результатов по температуре плавления.

Результаты в Таблица 18 показывают, что тест также правильно идентифицировал ожидаемые мутации устойчивости во всех 14 штаммах, устойчивых к изониазиду, с мутациями в промоторе *inhA*, интергенной области *katG* и *oxyR-ahpC*; устойчивость к инъекционным препаратам второй линии с мутациями *rrs* и промоторной области *eis*; и устойчивость к фторхинолону с мутациями в *gyrA*.

**Таблица 17. Аналитическая реактивность (инклюзивность)
для штаммов, чувствительных к лекарственным препаратам**

Образец	Линия штамма	inhA	katG	fabG1	oxyR-ahpC ^a	gyrA1	gyrA2	gyrA3	gyrB2	rrs	eis
(<i>M. bovis</i> (БЦЖ))	Не назначен	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)					
<i>M. bovis</i>	Не назначен	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)					
МБТ (AR2)	2	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
МБТ (GD139)	3	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
МБТ (AH1)	4	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
МБТ (HR36)	5	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
МБТ (HR37Rv)	4	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)					
<i>M. canetti</i>	Не назначен	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)					
<i>M. microti</i>	Не назначен	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)

^a Порог обнаружения для *oxyR-ahpC* выше, чем для *inhA*, используемого для определения положительного результата МБТ. Результат «ПРОЙДЕН (PASS)» указывает, что все протестированные повторы генерировали ожидаемую температуру плавления дикого типа; результат «НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)» указывает, что по меньшей мере один или несколько повторов не сгенерировали значений температуры плавления.

Таблица 18. Аналитическая реактивность (инклюзивность) для штаммов, устойчивых к лекарственным препаратам (количество положительных результатов/общее количество проанализированных образцов)

Идентификатор штамма	Ген	Ожидаемая мутация	МБТ обнаружена (MTB detected)	Обнаружена температура плавления мутантного зонда (количество положительных результатов/ количество проанализированных образцов)	Правильные результаты «УСТОЙЧИВОСТЬ ОБНАРУЖЕНА (RESISTANCE DETECTED)» (# положительный/ протестирован)
Клинический	gyrA	GAC 94 TAC	3/3	gyrA1-MutB (3/3); gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	fabG1	G609A		fabG1 Mut (3/3)	INH [3/3]
Клинический	gyrA	GGC 88 GCC, GCG 90 GTG, TCG 91 CCG	3/3	gyrA1-MutB (2/3), ^a gyrA1-MutC (2/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutB (1/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
Клинический	gyrA	GAC 94 GGC	3/3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
14-14194	gyrA	GAC 94 GCC	3/3	gyrA1-MutA, gyrA2-MutA	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
15-14175	katG	AGC 315 ACC	3/3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
15-14191	katG	AGC 315 ACC	3/3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05612	katG	AGC 315 ACC	3/3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05613	katG	AGC 315 ACC	3/3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
14-13764	katG	AGC 315 ACC	3/3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpC-Mut (3/3)	INH [3/3]
14-13806	katG	AGC 315 ACC	3/3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpC-Mut (3/3)	INH [3/3]
Клинический	gyrA	GCG 90 GTG, GAC 94 GGC	3/3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]

Идентификатор штамма	Ген	Ожидаемая мутация	МБТ обнаружена (MTB detected)	Обнаружена температура плавления мутантного зонда (количество положительных результатов/ количество проанализированных образцов)	Правильные результаты «УСТОЙЧИВОСТЬ ОБНАРУЖЕНА (RESISTANCE DETECTED)» (# положительный/ протестирован)
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	G-6A		ahpC (2/3) ^b	INH [3/3]
Клинический	katG	AGC 315 ACC	3/3	katG Mut (3/3)	INH [3/3]
Клинический	gyrB2	ACC 539 AAC	3/3	gyrB2 WT ^c	*Устойчивость не обнаружена [0/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
	gyrA	GCG 90 GTG		gyrA1 MuB (3/3), gyrA2 MutA (3/3), gyrA3 MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	ahpC	g -6 a		ahpC Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
Клинический	gyrA	TCG 91 CCG	3/3	gyrA1-MutB (3/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]

- ^a В этом образце, содержащем три разные мутации гена *gyrA*, все три зонда *gyrA* не выявляют температуру плавления (Tm), характерную для мутаций, на постоянной основе. Однако, чтобы определение устойчивости считалось успешным, по крайней мере один зонд должен обнаружить температуру плавления, характерную для мутации. Успешным обнаружением для всех повторов считается ситуация, когда при тестировании хотя бы один зонд *gyrA* постоянно выявляет по крайней мере одну мутантную температуру плавления.
- ^b Этот образец является двойным мутантом *katG/ahpC*. Повтор с пропущенной мутантной температурой плавления *ahpC* был назван INH-R («устойчивый к изониазиду») из-за наличия мутации *katG*, которая была обнаружена данным тестом.
- ^c Эта специфическая мутация не обнаружена тестом. Однако существует ограниченное количество клинических доказательств того, что эта мутация может действительно способствовать устойчивости к фторхинолону (мутация с низкой достоверностью для устойчивости к фторхинолону).

19.4 Изучение субстанций, препятствующих проведению анализа

Функциональные характеристики теста Xpert MTB/XDR изучали в присутствии 35 потенциально влияющих на результат веществ, которые могут присутствовать в мокроте. Классы потенциально влияющих на результат веществ включают эндогенные вещества, которые могут присутствовать в образце, и экзогенные вещества, которые могут быть введены в образец. Изотонические или гипертонические растворы, бронхорасширяющие средства и ингаляционные бронхорасширяющие средства, обычно используемые при сборе индуцированной мокроты, были протестированы и было установлено, что они не влияют на результаты теста. Индукция солевым раствором может привести к недостаточному количеству восстановленных микроорганизмов и может повлиять на обнаружение *M. tuberculosis*.

Исследованные вещества с указанием их активных компонентов и концентраций перечислены в Таблица 19. Отрицательные образцы (n = 8) анализировали для каждой субстанции с целью определения влияния на функциональные характеристики контроля обработки образца (Sample Processing Control, SPC). Положительные образцы (n = 8) *Mycobacterium bovis*, *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* с повышенным в 3 раза аналитическим порогом обнаружения на туберкулез анализировали для каждого вещества. Все вещества были протестированы на МБТ-отрицательном фоне смешанных образцов мокроты человека, включенной в это исследование. Все положительные и отрицательные повторы были правильно идентифицированы с помощью теста Xpert MTB/XDR, за исключением геля Zisam (50 % вес/объем; результат «МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB NOT DETECTED)» в 11,1 % протестированных повторов).

Таблица 19. Субстанции в тесте Xpert MTB/XDR, вероятно препятствующие проведению анализа

Субстанция/класс	Описание/ активный компонент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Кровь (человеческая)	Кровь 5 % (по объему)	5 % по объему
Человеческая ДНК/клетки	Клеточная линия HELA 229	10 ⁶ клеток в 1 мл
Лейкоциты (человека)	Лейкоциты/материал гноя (30 % лейкоцитарная пленка; 30 % плазма; 40 % ФСБ) [^]	100 % (по объему)
Противогрибковое средство; антибиотик	Нистатин 500КУ (100 %)	20 % по объему
Бактерицидное средство для полоскания рта	Хлоргексидина глюконат (0,12 %) для полоскания ротовой полости, Фармакопоя США	20 % по объему
Реактивы для обработки образца	Цетилпиридина хлорид, 1 % в 2 % NaCl	0,5% по объему в 1 % NaCl
Реактивы для обработки образца	Цетилпиридина хлорид, 1 % в 2 % NALC	0,5% по объему в 1 % NALC
Реактивы для обработки образца	Цетилпиридина хлорид, 1 % в 2 % NALC и 25 мМ цитрата	0,5 % (по объему) в 1 % NALC с добавлением 12,5 мМ цитрата
Кислота желудочного сока	pH от 3 до 4, раствор в воде, нейтрализованный бикарбонатом натрия	100 % (по объему)
Анестетики (эндотрахеальная интубация)	Лидокаин HCl 4 %	4 % (по объему)
Растворы для распыления	NaCl 5% вес/объем	5 % масса/объем
Муцин	Муцин 5% вес/объем	5 % масса/объем
Антибактериальные средства, системные	Левофлоксацин 25 мг/мл	5 мг/мл
Интраназальные кортикостероиды	Флутиказон 500 мкг/спрей	5 мкг/мл;
Ингаляционные бронхорасширяющие средства	Альбутерола сульфат (2 мг/5 мл)	100 мкг/мл
Анестетики для полости рта	Орагель (20 % бензокаина)	5 % масса/объем
Противовирусные препараты	Ацикловир	50 мкг/мл
Антибиотиковая интраназальная мазь	Неоспорин (400 ед. бацитрацина, 3,5 мг неомицина, 5000 ед. полимиксина В)	5 % масса/объем
Табак	Никогель (40 % экстракт табака)	0,5 %
Противотуберкулезные препараты	Стрептомицин 1 мг/мл	25 мкг/мл
Противотуберкулезные препараты	Этамбутол 1 мг/мл	50 мкг/мл
Противотуберкулезные препараты	Изониазид 50 мг/5мл	50 мкг/мл

Субстанция/класс	Описание/ активный компонент	Концентрация, применявшаяся в анализе
Отхаркивающие средства для перорального применения	Гуайфенезин (400 мг/таблетка)	5 мг/мл
Противотуберкулезные препараты	Пиразинамид (500 мг/таблетка)	100 мкг/мл
Интраназальный гель (гомеопатический)	Гель Цикам	50 % вес/объем
		20 % (вес/объем)
Интраназальный спрей	Фенилэфрин, 1 %	0,5 % (по объему)
Противотуберкулезные препараты	Рифампицин (300 мг/таблетка)	25 мкг/мл
Средство для облегчения аллергии (гомеопатическое)	100 % чистое масло чайного дерева (<5% Cineole, >35 % терпинин-4-ол)	0,5 % (по объему)
Растворы для распыления	Пентамидин изетионат	300 нг/мл
Противотуберкулезные препараты	Амоксициллин	25 мкг/мл
Бронхорасширяющее средство	Адреналин	1 мг/мл
Противотуберкулезные препараты	Амикацин	70 мкг/мл
Противотуберкулезные препараты	Капреомицин	50 мкг/мл
Противотуберкулезные препараты	Канамицин	50 мкг/мл
Противотуберкулезные препараты	Этионамид	50 мкг/мл
Flu Mist Qual Nasal	Вакцина против вируса гриппа живая назальная	5%

19.5 Исследование контаминации продуктами предыдущей реакции

Было проведено исследование, чтобы продемонстрировать, что переходящая перекрестная контаминация не происходит при использовании одноразовых автономных картриджей Хpert МТВ/ХDR. Исследование заключалось в обработке отрицательного образца сразу после обработки *Mycobacterium bovis-Bacille Calmette-Guerin* (BCG) в высокой концентрации $1 \times 10^{+6}$ КОЕ/мл в образце мокроты человека в том же модуле Gene Хpert. Схема тестирования повторялась не менее 20 раз на двух модулях GeneХpert, всего было выполнено 41 цикл анализа (20 положительных и 21 отрицательных на 1 модуль).

Все 20 положительных образцов продемонстрировали правильные результаты: **МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED)**; **устойчивость к INH НЕ ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance NOT DETECTED)**; **устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED)**; **устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED)**; **устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED)**; **устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED)**; **устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED)**. Во всех 21 отрицательных образцах получен правильный результат «**МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB NOT DETECTED)**». В условиях этого исследования не было никаких доказательств какой-либо переходящей контаминации при тестировании с высокоположительным образцом БЦЖ в концентрации $1,0 \times 10^{+6}$ КОЕ/мл.

19.6 Исследование конкурентной интерференции

Конкурентная интерференция теста, вызванная наличием высоких концентраций нетуберкулезных микобактерий (НТМ), в обнаружение низких уровней МБТ в тесте Xpert MTB/XDR оценивалась путем тестирования репрезентативного образца комплекса МБТ, БЦЖ при концентрации, равной ~ 3-кратному порогу обнаружения (411 КОЕ/мл) в присутствии различных штаммов НТМ при концентрации 1×10^6 КОЕ/мл на фоне буфера отрицательного контроля. Положительный результат МБТ основан на определении действительной высоты пика плавления промотора *inhA* и температуры пика плавления. Определение устойчивости основано на действительной высоте пика плавления мутантного типа и пика температуры плавления мутантного типа для отдельных анализируемых веществ (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2* и *eis*). Анализируемые вещества *oxyR-ahpC* и *fabG1* были исключены из-за более низкой чувствительности, а *rrs* был исключен из-за известного взаимодействия с микрофлорой. Все образцы, содержащие БЦЖ, должны иметь следующие результаты: **«МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); устойчивость к INH НЕ ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance NOT DETECTED); устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED); устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED); устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED); устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED); устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED)»**.

Были протестированы четыре повтора конкурентной смеси НТМ/БЦЖ для каждого условия теста вместе с положительным контролем; при этом порог обнаружения БЦЖ был только трехкратным. Ни один из протестированных штаммов НТМ не помешал выявлению 411 КОЕ/мл БЦЖ и дал правильный результат, как указано выше. При этом в условиях данного исследования конкурентные ингибирующие эффекты наблюдались в присутствии только одного из двух протестированных штаммов *M. marinum* (ATCC 0927). Взаимодействие с зондами *gyrA2* наблюдалось только при концентрациях контрольного заражения $>10^4$ КОЕ/мл, что приводило к появлению результата «Устойчивость к фторхинолону НЕ ОПРЕДЕЛЕНА (FLQ resistance INDETERMINATE)» при этих высоких концентрациях контрольного заражения. Дополнительную информацию см. в Раздел 17. Ограничения.

Таблица 20. Конкурентная интерференция со стороны НТМ при выявлении МБТ и определении чувствительности к лекарственным препаратам

Условия тестирования/ идентификатор штамма НТМ	НТМ КОЕ/мл	МБТ обнаружена (MTB detected)	INH	FLQ	АМК	KAN	CAP	ETH
<i>MTB + M. avium</i> /(NJH)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
<i>MTB + M. gastri</i> / (ATCC 15754)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> /(NJH)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (ATCC 14470)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (ATCC 35760)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
<i>MTB + M. marinum</i> /(NJH)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
<i>MTB + M. marinum</i> / (ATCC 0927)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)

Условия тестирования/ идентификатор штамма НТМ	НТМ КОЕ/мл	МБТ обнаружена (MTB detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH
	10E+05	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
	10E+04	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
	10E+03	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
<i>MTB + M.xenopi/</i> (ATCC 700084)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
<i>MTB + M.avium/</i> (ATCC 15769)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
<i>MTB + M.intracellulare/</i> (ATCC 35771)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
<i>MTB + M.abscessus/</i> (ATCC 19977)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)
<i>MTB + M.kansasii/</i> (ATCC 12478)	10E+06	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)	ПРОЙ-ДЕН (PASS)

«ПРОЙДЕН (PASS)» означает, что все протестированные повторы дали ожидаемый результат «УСТОЙЧИВОСТЬ НЕ ОБНАРУЖЕНА (RESISTANCE NOT DETECTED)» для соответствующих лекарственных препаратов;

результат «НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)» указывает, что по крайней мере один или несколько повторов дали результат «УСТОЙЧИВОСТЬ НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (RESISTANCE INDETERMINATE)» для конкретного лекарственного средства.

19.7 Эквивалентность образцов свежей и замороженной мокроты

Эквивалентность образцов свежей и замороженной мокроты с помощью теста Хpert MTB/XDR оценивали путем анализа клеток *M. bovis* – Bacillus Calmette-Guérin (BCG) на фоне смешанной необработанной МБТ-отрицательной мокроты при двух концентрациях, представляющих трехкратный порог обнаружения (400 КОЕ/мл) и 1000-кратный порог обнаружения ($1,3 \times 10^5$ КОЕ/мл). Повторные образцы в каждой концентрации замораживали и хранили при -80 °С, и по крайней мере 8 повторов размораживали и тестировали после хранения через 1 неделю, 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 9 месяцев. Результаты сравнивали с образцами необработанной мокроты с одинаковыми концентрациями, проанализированными в нулевой момент времени перед замораживанием.

На характеристики теста это не повлияло, и правильные результаты были получены для всех повторов, проанализированных при 3-кратном пороге обнаружения после хранения при температуре -80 °С через 2 недели, 3 месяца и 6 месяцев. Единственный повтор на 1-й неделе дал результат **«Неопределенная устойчивость к INH (INH-Resistance Indeterminate)»** из-за исключения зонда *katG*, и единственный повтор через 1 месяц привел к исключению *ahpC*, но для всех повторов через 3 и 6 месяцев наблюдались правильные результаты. Правильные результаты были получены через 9 месяцев при 3-кратном пороге обнаружения в 8 из 9 повторов (89 %). Никакого влияния на результаты теста не наблюдалось при хранении образцов мокроты с 1000-кратным порогом обнаружения при температуре -80 °С в каждый момент времени выполнения анализа в течение 9 месяцев. Результаты этого исследования подтверждают, что срок хранения необработанной мокроты в замороженном виде при -80 °С составляет до 6 месяцев.

19.8 Инактивация микобактерий в образцах мокроты

Дезинфицирующая способность реагента для образцов Хpert МТВ определялась с использованием стандартизированного метода выращивания туберкулоцидальной культуры.²¹ В образцы мокроты была внесена высокая концентрация жизнеспособных микроорганизмов *M. bovis*, смешанных с реагентом для образцов в соотношении 2:1 и проинкубированных в течение 15 минут. После инкубации смесь реагента для образцов и мокроты была нейтрализована путем разведения и фильтрации, и затем исследовалась культуральным методом. Жизнеспособность *M. bovis* из подготовленной таким образом мокроты была ниже не менее чем на 6 lg по сравнению с неподготовленным контрольным образцом.

Каждая лаборатория должна самостоятельно определять дезинфекционную эффективность реагента для образцов с применением собственных стандартизированных методов и следовать всем нормативным требованиям по биологической безопасности.

20 Прецизионность и воспроизводимость

Прецизионность и воспроизводимость Хpert МТВ/ХDR теста были установлены в многоцентровом (три исследовательских центра) слепом исследовании с использованием многофакторной гнездовой выборки. Исследование проводилось на панели с пятью образцами, где каждый образец был подготовлен путем добавления дикого штамма МБТ (WT) и мутантного штамма МБТ (MUT) в искусственную среду мокроты. Дикие (WT) и мутантные (MUT) штаммы были получены из плазмид (инкапсулированных в инактивированных, химически зафиксированных *E. coli*), содержащих либо дикую последовательность МБТ с ШЛУ, либо мутантную последовательность для целевых генов.

Образцы панели были подготовлены с порогом обнаружения ~1 и ~3 при температуре плавления (Tm) целевого промотора *inhA* в тесте Хpert МТВ/ХDR, который дает результат «МБТ ОБНАРУЖЕНА/МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED/NOT DETECTED)» в зависимости от наличия или отсутствия температуры плавления, специфичной для дикого или мутантного промотора *inhA*. Тестирование проводилось в течение шести дней с использованием трех партий Хpert МТВ/ХDR картриджей. В каждом из исследовательских центров два оператора (Оп.1 и Оп.2) каждый день выполняли по два теста, каждый с двумя повторами/циклами. Повтор выполнялся с одним картриджем. Данные о проценте совпадения для каждого образца панели представлены в Таблица 21.

Таблица 21. Процент совпадения теста Хpert МТВ/ХDR для обнаружения МБТ и *inhA*

Образец	Центр 1			Центр 2			Центр 3			Общее совпадение на образец
	Оп 1	Оп 2	Промежуточный-итог	Оп 1	Оп 2	Промежуточный-итог	Оп 1	Оп 2	Промежуточный-итог	
МТВ MUT 1xLoD	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	96,5 % (139/144)
МТВ MUT 3xLoD	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,92 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
МТВ WT 1xLoD	100 % (24/24)	91,67 % (22/24)	95,8 % (46/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	94,4 % (136/144)
МТВ WT 3xLoD	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
ОТРИЦ	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	99,3 % (143/144)

Результаты Хpert МТВ/ХDR теста на образцах немутантных и мутантных штаммов МБТ при низком (~1) и среднем (~3) пороге обнаружения для каждого целевого гена с обнаруженной МБТ представлены в Таблица 22.

Таблица 22. Процент совпадения для теста Хpert МТВ/ХDR на образцах мутатных и немутантных МБТ

Лекарственный препарат	Процент соответствия			
	МУТ МБТ 1x LoD (95% ДИ) [n совпавших/ всего n]	МУТ МБТ 3x LoD (95% ДИ) [n совпавших/ всего n]	НЕМУТ МБТ 1x LoD (95% ДИ) [n совпавших/ всего n]	НЕМУТ МБТ 3x LoD (95% ДИ) [n совпавших/ всего n]
	INH	100,00 % (97,3–100) [139 из 139]	100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143]	89,1 % (82,6–93,4) [115 из 129]
FLQ	87,80 % (81,3–92,2) [122 из 139]	100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143]	81,4 % (73,8–87,2) [105 из 129]	95,8 % (91,2–98,1) [138 из 144]
ETH	100,00 % (97,3–100) [139 из 139]	100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143]	99,2 % (95,7–99,9) [128 из 129]	100,0 % (97,4–100,0) [144 из 144]
AMK	100,00 % (97,3–100) [139 из 139]	100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143]	91,5 % (85,4–95,2) [118 из 129]	98,6 % (95,1–99,6) [142 из 144]
CAP	99,30 % (96,3–99,0) [138 из 139]	100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143]	98,4 % (94,5–99,6) [127 из 129]	99,3 % (96,2–99,9) [143 из 144]
KAN	100,00 % (97,3–100) [139 из 139]	100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143]	91,5 % (85,4–95,2) [118 из 129]	98,6 % (95,1–99,6) [142 из 144]

21 Литература

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. www.who.int/tb/publications/global_report
2. WHO. 2018, Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis.
3. WHO, 2019, Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis
4. Sulis G, Pai M (2020) Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. *PLoS Med* 17(1): e1003023
5. Soumitesh Chakravorty, Sandy S. Roh, et al Department of Medicine, New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA Detection of Isoniazid-, Fluoroquinolone-, Amikacin-, and Kanamycin-Resistant Tuberculosis in an Automated, Multiplexed 10-Color Assay Suitable for Point-of-Care Use *J Clin Microbiol* Jan 2017 Volume 55 Issue 1.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood, LC and Wilson, DE (eds) (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
7. Институт клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) [панеэ — Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам (National Committee for Clinical Laboratory Standards)]. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Документ M29 (см. последнюю редакцию).

8. Институт клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) [ранее — Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам (National Committee for Clinical Laboratory Standards)]. Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Документ М48А (см. последнюю редакцию).
9. РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 1272/2008 ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И СОВЕТА от 16 декабря 2008 г. о классификации, маркировке и упаковке веществ и смесей, изменяющий и отменяющий Директивы 67/548/ЕЭС и 1999/45/ЕС, и изменяющий Регламент (ЕС) № 1907/2006.
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Kent PT, Kubica GP 1985. Микобактериология общественного здравоохранения - Руководство для лаборатории уровня III, Центры контроля заболеваний, Атланта, публикация № PB 86-216546
12. Camus JC, et al. 2002. Re-annotation of the genome sequence of Mycobacterium tuberculosis H37Rv. Microbiology 148:2967–73.)
13. Zhang et al. 1996. Molecular basis for the exquisite sensitivity of Mycobacterium tuberculosis to isoniazid. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(23):13212–13216
14. Maruri et al. 2012. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system. J Antimicrob Chemother.
15. Vadwai V, Ajbani K, Jose M, Vineeth VP, Nikam C, Deshmukh M, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Can inhA mutation predict ethionamide resistance? Int J Tuberc Lung Dis. 2013 Jan;17(1):129-30. doi: 10.5588/ijtld.12.0511. Электронная публикация, 8 ноября 2012 г. PubMed PMID: 23146620
16. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. 2016. Laboratory diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children. J Clin Microbiol 54:1434 –1441. doi:10.1128/JCM.03043
17. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 1376–1395, 2000.
18. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC (2015) Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in Mycobacterium tuberculosis: A Systematic Review. PLoS ONE 10(3): e0119628. doi:10.1371/journal.pone.0119628
19. Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF, Kaur D, Sloutsky A, Mitnick CD, Murray M. 2016. Gyrase mutations are associated with variable levels of fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 54:727–733. doi:10.1128/JCM.02775-15.
20. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of Mycobacterium tuberculosis and implications for tuberculosis product development. Lancet Infect Dis. 2007 May;7(5):328-37.
21. Banada, P. et.al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point of Care Settings. Journal of Clinical Microbiology. 2010.48:10. 3551-3557.

22 Расположение штаб-квартиры корпорации Cephoid

Головной офис

Cephoid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Европейский офис

Cephoid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cephoidinternational.com

23 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться к нам

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

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

США

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

Франция

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

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

24 Таблица условных обозначений

Символ	Значение
	Номер по каталогу
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Маркировка CE – Европейское соответствие
	Не использовать повторно
	Код партии
	См. инструкцию по применению
	Производитель
	Содержит достаточное количество для <i>n</i> тестов
	Контроль
	Срок годности
	Температурные ограничения
	Биологические риски
	Предупреждение
	Легковоспламеняющиеся жидкости
	Разъедающее воздействие на кожу
	Токсичность для репродуктивных и других органов
	Страна производства
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер



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



25 История изменений

Раздел	Описание изменения
Таблица условных обозначений	В таблицу условных обозначений добавлены символы «CH REP» (Представитель в Швейцарии) и «Импортер», а также их определения. Добавлен символ «CH REP» (Представитель в Швейцарии) с адресом в Швейцарии.
История редакций документа	Обновлена таблица истории изменений.