

Для диагностики *in vitro*

P0228(10)

Для использования с системой BD MAX™

2020-11

Русский



НАЗНАЧЕНИЕ

Анализ на туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ) BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB), выполняемый в системе BD MAX, представляет собой автоматизированный качественный диагностический тест *in vitro* для прямого определения ДНК комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) в осажденных образцах необработанной или концентрированной мокроты, которые готовятся из индуцированной или откашливаемой мокроты. В образцах с выявленной ДНК MTBC анализ BD MAX MDR-TB также выявляет мутации гена *rpoB*, связанные с устойчивостью к рифампину, и мутации гена *katG* и промоторной области *inhA*, связанные с устойчивостью к изониазиду.

В данном анализе используется полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени для амплификации специфических мишеней ДНК и флуорогенные гибридизационные зонды для конкретных мишеней для обнаружения ДНК MTBC, а также ДНК, связанной с мутациями генов *rpoB* и *katG* и промоторной области *inhA*, которые связаны с ТБ с множественной лекарственной устойчивостью.

Анализ BD MAX MDR-TB предназначен для применения с образцами пациентов с клиническим подозрением на туберкулез (ТБ), которые не получали противотуберкулезной терапии или получали лечение в течение менее трех суток за последние три месяца. Данный тест предназначен для использования в качестве вспомогательного средства при диагностике туберкулеза легких в сочетании с клиническими и прочими лабораторными данными.

КРАТКИЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ

Туберкулез (ТБ) представляет собой инфекционное заболевание, вызываемое видами комплекса *M. tuberculosis* (MTBC), и остается крупной глобальной проблемой здравоохранения. Расчетное количество случаев заболевания составляет 10,4 миллиона, случаев смерти — 1,7 миллиона ежегодно¹. ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ) представляет собой непрекращающуюся угрозу и более сложную форму заболевания, так как MTBC устойчив к рифампину (RIF) и изониазиду (INH)¹. В 2016 г. было отмечено 600 000 новых случаев заболевания с устойчивостью к рифампину (УРТБ) — наиболее эффективному препарату первой линии, — из которых в 490 000 случаях наблюдался ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ)¹. В 2016 г. ВОЗ выпустила новые методические указания по анализам на ТБ, требующие применения молекулярных тестов для быстрого обнаружения ТБ МЛУ². Быстрое и точное выявление MTBC и форм его лекарственной устойчивости имеет важное значение для правильного выявления и лечения пациентов, страдающих данным заболеванием, чтобы снизить уровень смертности и остановить распространение ТБ³.

Анализ BD MAX MDR-TB позволяет получить комплексный результат для MTBC (мультикопийные геномные мишени IS6110 и IS1081, а также малокопийная геномная мишень), RIF (кодона RRDR 507–533) и INH (промоторная область *inhA* и кодон *katG* 315) устойчивости, автоматизировать процесс анализа и сократить вмешательство оператора с момента помещения образца в систему BD MAX до получения результатов. При обработке анализа BD MAX MDR-TB с помощью системы BD MAX можно получить результаты для 24 образцов в течение менее чем 4 часов (традиционное культивирование и тестирование на лекарственную устойчивость могут занимать несколько недель).

ПРИНЦИПЫ МЕТОДИКИ

Осажденные образцы необработанной или концентрированной мокроты готовятся из индуцированной или откашливаемой мокроты, полученной от пациентов и отправленной в лабораторию в герметичном контейнере для образцов. Разбавление образцов выполняется в контейнере для образцов с BD MAX STR в достаточном количестве, чтобы итоговое соотношение STR и образца было 2 : 1. Затем контейнер встряхивается 10 раз, после чего инкубируется при комнатной температуре в течение 5 минут и снова энергично встряхивается 10 раз. Далее образец, обработанный раствором BD MAX STR, инкубируется при комнатной температуре в течение 25 минут. С помощью пипетки для переноса BD MAX Transfer Pipet 2,5 мл образца, обработанного STR, переносят в маркированную пробирку для образца BD MAX MDR-TB Sample Tube. Пробирка для образца BD MAX MDR-TB Sample Tube закрывается крышкой с уплотнителем и переносится в систему BD MAX. После создания рабочего списка и загрузки в прибор BD MAX образца вместе с составной полоской реагентов BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip и картриджем для ПЦР процесс запускается, дальнейшего вмешательства оператора не требуется. Система BD MAX автоматизирует подготовку образца, включая лизис целевых микроорганизмов, экстракцию и концентрирование ДНК, регидратацию реагентов, амплификацию и обнаружение целевой последовательности нуклеиновой кислоты с использованием ПЦР в режиме реального времени. Интерпретация сигнала осуществляется системой BD MAX в автоматическом режиме. Анализ также включает контроль обработки образца, содержащийся в пробирке для экстракции и проходящий этапы экстракции, концентрирования и амплификации. Контроль обработки образца используется, чтобы убедиться в отсутствии ингибирующих веществ и сбоев, связанных с системой или реагентами.

В системе BD MAX используется комбинация реагентов и подогрева для лизиса клеток и экстракции ДНК. Высвобождаемые нуклеиновые кислоты захватываются магнитными гранулами для аффинной хроматографии. Гранулы со связанными нуклеиновыми кислотами промываются, и нуклеиновые кислоты элюируются под воздействием высокой температуры в элюирующий буфер. Элюированная ДНК нейтрализуется и переносится в пробирки с реакционной смесью для регидратации реагентов ПЦР. После регидратации система BD MAX переносит фиксированный объем готового к ПЦР раствора в картридж для ПЦР BD MAX PCR Cartridge. Перед инициацией ПЦР микроклапаны картриджа BD MAX PCR Cartridge герметично закрываются системой, предохраняя таким образом содержащуюся в нем амплификационную смесь от испарения и контаминации ампликонами.

Амплифицированные ДНК-мишени обнаруживаются с использованием гидролизных (TaqMan®) зондов, меченных на одном конце флуоресцентным репортерным красителем (флуорофором), а на другом конце — гасителем. Зонды, меченные разными флуорофорами, используются для обнаружения ампликонов ДНК комплекса *M. tuberculosis*, устойчивости к рифампину, устойчивости к изониазиду и контроля обработки образца в пяти различных оптических каналах системы BD MAX. Для выявления устойчивости к рифампину используется химия плавления с выявлением мутаций в участке гена устойчивости к рифампину *rpoB* RRDR длиной 81 пара оснований, устойчивость к изониазиду определяется путем выявления мутаций в промоторной области *inhA* и гене *katG*. Система BD MAX отслеживает эти сигналы в каждом цикле и интерпретирует данные по завершении программы для выдачи окончательных результатов.

РЕАГЕНТЫ И МАТЕРИАЛЫ

№ по кат.	Содержимое	Количество
443878	Реакционная смесь BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) Высушенная реакционная смесь для ПЦР, содержащая нуклеотиды, специфичные для мишени молекулярные зонды (0,006 % масс./об.) и праймеры (0,01 % масс./об.), а также фермент для ПЦР (3E-14 % масс./об.)	24 анализа (2 × 12 пробирок)
	Реакционная смесь BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) Высушенная реакционная смесь для ПЦР, содержащая нуклеотиды и специфичные для мишени и контроля обработки образца молекулярные зонды (0,006 % масс./об.) и праймеры (0,008 % масс./об.), а также фермент для ПЦР (3E-14 % масс./об.)	24 анализа (2 × 12 пробирок)
	Полоски реагентов BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips Составные полоски реагентов, содержащие буфер промывки с 0,1 % об./об. Tween® 20 (0,7 мл) и 3,8 % об./об. Tween 80 (0,75 мл), элюирующий буфер (0,75 мл), буфер нейтрализации с 0,02 % об./об. Tween 20 (0,75 мл), связующий раствор с 5 % об./об. Triton® X-100 (0,75 мл) а также одноразовые наконечники для пипетки, необходимые для обработки образцов и экстракции ДНК	24 анализа
	Пробирки для экстракции BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (E7) Высушенный реагент для экстракции, содержащий магнитные гранулы для аффинной хроматографии ДНК (6,4 % масс./об.), реагенты протеазы (6,7 % масс./об.) и контроль обработки образца	24 анализа (2 × 12 пробирок)
	Пробирка для образца BD MAX™ MDR-TB Sample Tube	24 анализа (2 × 12 пробирок)
	Пипетки для переноса BD MAX™ Transfer Pipets	25
	Крышки с уплотнителем	25

НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

- Реагент для обработки образцов BD MAX™ STR (Sample Treatment Reagent) (№ по каталогу BD 443806)
- Картриджи для ПЦР BD MAX PCR™ Cartridge (№ по каталогу BD 437519)
- Внешние контроли
- Лабораторная одежда и одноразовые перчатки без талька
- Контейнеры для биомедицинских отходов
- Секундомер или таймер

Для сбора необработанной мокроты

- Сухие чистые герметичные контейнеры для сбора образцов мокроты

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

- Нефелометр
- Стерильные пробирки
- Стерильные стеклянные шарики 3–5 мм
- Среда для культивирования (бульон MGIT™ или бульон 7H9)
- Middlebrook OADC
- Чашки с агаром 7H10/7H11
- Фосфатно-солевой буферный раствор
- Шпатели для чашек
- Мешалка-вортекс
- BD BBL™ MycoPrep™

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Опасно



H312 Наносит вред при контакте с кожей.

H314 Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз.

H315 Вызывает раздражение кожи.

H317 Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

H319 Вызывает серьезное раздражение глаз.

H334 При вдыхании может вызывать аллергические или астматические симптомы или затруднение дыхания.

H335 Может вызывать раздражение дыхательных путей.

H411 Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями.

H412 Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

P260 Не допускать вдыхания пыли, дыма, газа, тумана, паров, распылителей жидкости.

P261 Избегать вдыхания пыли, дыма, газа, тумана, паров, распылителей жидкости.

P264 Тщательно промыть после использования.

P272 Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.

P273 Не допускать попадания в окружающую среду.

P280 Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/ средствами защиты глаз/лица.

P285 При отсутствии надежной вентиляции пользоваться средствами защиты органов дыхания.

P301+P330+P331 ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту.

P312 При плохом самочувствии обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к специалисту.

P303+P361+P353 ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): снять/удалить немедленно всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой (или под душем).

P363 Постирать загрязненную одежду перед последующим использованием.

P321 Применение специальных мер (см. данный маркировочный знак).

P304+P340 ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.

P310 Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу.

P305+P351+P338 ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз.

P302+P352 ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: промыть большим количеством воды/...

P333+P313 Если происходит раздражение кожи или появление сыпи: обратиться к врачу.

P337+P313 Если раздражение глаз не проходит: обратиться к врачу.

P391 Ликвидация разлива

P405 Хранить под замком.

P403+P233 Хранить в хорошо вентилируемом месте. Держать крышку контейнера плотно закрытой.

P501 Утилизировать содержимое/контейнер в подходящем учреждении по обработке и утилизации отходов в соответствии с действующими законами и постановлениями с учетом характеристик продукта на момент утилизации.

- Анализ BD MAX MDR-TB предназначен для диагностики *in vitro*.
- Для максимальной эффективности анализ BD MAX MDR-TB должен выполняться при температуре окружающей среды в лаборатории от 18 до 28 °C и относительной влажности в лаборатории от 20 до 80 %.
- Анализ BD MAX MDR-TB предназначен для тестирования осажденных образцов необработанной или концентрированной мокроты, которые готовятся из индуцированной или откашлянной мокроты.
- Не используйте реагенты и (или) материалы с истекшим сроком годности.
- Не используйте набор при повреждении в ходе транспортировки этикетки, герметизирующей внешнюю упаковку.
- Не используйте реагенты, если защитные пакеты вскрыты или повреждены при транспортировке.
- Не используйте реагенты, если осушитель внутри пакета с реагентами отсутствует или поврежден.
- Не извлекайте осушитель из пакетов с реагентами.
- После каждого использования незамедлительно закрывайте защитные пакеты реагентов герметизирующей застежкой. Перед герметизацией удалите избыточный воздух из пакетов.
- Берегите реагенты от высокой температуры и влажности. Длительное воздействие влажности может повлиять на эффективность продукта.

- Не используйте реагенты, если фольга разорвана или повреждена.
- Не смешивайте реагенты из различных пакетов, и (или) наборов, и (или) партий.
- Не меняйте местами и не используйте повторно крышки, которыми были закрыты пробирки, содержащие образцы, обработанные STR, так как это может привести к контаминации и отрицательно повлиять на результаты анализа.
- Не используйте пробирки для образцов BD MAX Sample Tube повторно.
- Проверяйте составные полоски реагентов на правильность заполнения жидкостями (убедитесь, что жидкости находятся на дне емкостей с реагентами) (см. рис. 1).
- Проверяйте составные полоски реагентов на наличие всех наконечников для пипетки (см. рис. 1).
- Соблюдайте осторожность при обращении с химическими растворами, так как может быть нарушена считываемость штрихкода реакционной смеси и пробирки для экстракции.
- Данный анализ эффективен только при соблюдении надлежащей лабораторной практики. В связи с высокой аналитической чувствительностью данного анализа следует соблюдать повышенную осторожность для сохранения чистоты всех материалов и реагентов.
- При проведении других анализов ПЦР в тех же общих помещениях лаборатории необходимо соблюдать меры предосторожности для предотвращения контаминации набора BD MAX MDR-TB, любых необходимых для анализа дополнительных реагентов и системы BD MAX. На всем протяжении анализа избегайте контаминации реагентов микроорганизмами и дезоксирибонуклеазой (ДНКазой). Перед работой с реагентами и картриджами необходимо сменить перчатки.
- Для предотвращения загрязнения окружающей среды ампликонами не нарушайте целостность картриджей для ПЦР BD MAX PCR Cartridge после использования. Уплотнители в картриджах BD MAX PCR Cartridges предназначены для предотвращения контаминации.
- Лаборатория должна регулярно проводить мониторинг окружающей среды для сведения к минимуму риска перекрестной контаминации.
- Несоблюдение рекомендованных временных и температурных пределов транспортировки и хранения образца может привести к получению недостоверных результатов анализа BD MAX MDR-TB. Анализы, проведенные с нарушением обозначенных временных и температурных диапазонов, следует повторить.
- В соответствии с руководствами и требованиями федеральных и местных законов, а также законодательства штата и (или) провинции могут анализироваться дополнительные контроли.
- Всегда обращайтесь с образцами как с инфекционным материалом, соблюдая безопасные лабораторные методики. Таковые, например, описаны в CLSI Document M29⁴ и руководстве «Биологическая безопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях» (Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories)⁵.
- При обращении с любыми реагентами надевайте защитную одежду и одноразовые перчатки.
- После проведения анализа тщательно мойте руки.
- Не пипетируйте с помощью рта.
- Не курите, не принимайте пищу или напитки и не пользуйтесь жевательной резинкой в зонах, в которых проводятся работы с образцами или реагентами из набора.
- Утилизируйте неиспользованные реагенты и отходы в соответствии с федеральными и местными законами.
- Дополнительные предупреждения, меры предосторожности и методики изложены в Руководстве пользователя системы BD MAX[®].

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СТАБИЛЬНОСТЬ

Собранные образцы необработанной мокроты во время транспортировки можно хранить при 2–35 °C не более трех дней. Избегайте воздействия избыточного тепла.

Необработанная мокрота: образцы могут храниться перед обработкой реагентом STR не более 168 часов (7 дней) при температуре 2–8 °C.

Осажденная мокрота: образцы могут храниться перед обработкой реагентом STR не более 168 часов (7 дней) при температуре 2–8 °C.

Образцы, обработанные реагентом BD MAX STR, можно хранить при 2–28 °C не более 72 часов.

Готовые пробирки с образцами BD MAX MDR-TB Sample Tubes могут храниться при 2–28 °C не более 72 часов после обработки STR.

Компоненты анализа BD MAX MDR-TB стабильны при температуре 2–28 °C до истечения установленного срока годности. Не используйте компоненты с истекшим сроком годности.

Реакционная смесь BD MAX MDR-TB Master Mix и пробирки для экстракции BD MAX MDR-TB Extraction Tubes поставляются в герметичных пакетах. После вскрытия незамедлительно закройте пакет снова для защиты продукта от влажности. После первоначального вскрытия и последующего герметичного закрытия пакета пробирки с реагентом стабильны в течение 14 дней при температуре 2–28 °C.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

Отбор и транспортировка образцов

В целях получения пригодного образца необходимо строго следовать процедуре сбора образца. Все образцы следует собирать и транспортировать в соответствии с рекомендациями Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC)⁵, *Руководства по клиническим микробиологическим процедурам (Clinical Microbiology Procedures Handbook)*⁶ или руководства по процедурам вашего учреждения. Во время сбора образца необработанной мокроты пациент должен находиться в положении сидя или стоя. Перед сбором образца пациенту необходимо прополоскать рот для удаления остатков еды и прочих частиц.

Осажденные образцы необработанной или концентрированной мокроты готовятся из индуцированной или откашливаемой мокроты, полученной при помощи следующей процедуры.

ПРИМЕЧАНИЕ. Не используйте образцы с видимыми частицами пищи или другими твердыми включениями.

1. Необработанная мокрота: соберите не менее 1 мл мокроты в герметичный контейнер для сбора образцов мокроты. Промаркируйте контейнер и отправьте его в лабораторию (см. раздел «Условия хранения и стабильность»).
2. Осажденная мокрота: дезинфицируйте образец мокроты с помощью NALC/NaOH по методу Кента и Кубицы⁷. Ресуспандируйте осадок не более чем в 2 мл 67-миллимолярного водно-фосфатного буфера. Промаркируйте контейнер и отправьте его в лабораторию (см. раздел «Условия хранения и стабильность»). Для проведения анализа BD MAX MDR-TB требуется как минимум 1 мл жидкости.

Подготовка образцов

ПРИМЕЧАНИЕ. Анализ BD MAX MDR-TB можно использовать только с набором BD MAX STR. Этапы обработки мокроты и осадков мокроты описаны в листовке-вкладыше для BD MAX STR.

ПРИМЕЧАНИЕ. Одна (1) пробирка BD MAX STR, одна (1) пипетка для переноса, одна (1) пробирка для образца, одна (1) крышка с уплотнителем, две (2) пробирки с реакционной смесью (одна (E6) и одна (E5)), одна (1) пробирка для экстракции (E7) и одна (1) составная полоска реагентов требуются для каждого подлежащего анализу образца и внешнего контроля. Извлеките требуемое количество материалов из защитных пакетов или коробок. Для хранения вскрытых пакетов с реакционной смесью или с пробирками для экстракции удалите из пакетов избыток воздуха и закройте герметичные застежки.

1. Промаркируйте пробирку для образцов BD MAX MDR-TB Sample Tube со штрихкодом (прозрачная крышка) соответствующим идентификатором образца. Не наносите надписи и этикетки поверх двухмерного штрихкода. Для каждого образца необработанной или осажденной мокроты выполните следующие действия. (Этапы 2–7 описывают использование BD MAX STR (не входит в комплект). Дополнительная информация приводится в листовке-вкладыше для BD MAX STR.)
2. Доведите температуру образца до комнатной.
3. Осторожно откройте крышку герметичного контейнера для сбора образцов мокроты, стараясь не пролить содержимое.
4. Осторожно откройте пробирку BD MAX STR и добавьте требуемый объем, так чтобы итоговое соотношение STR : образец составило 2 : 1.
5. Закройте контейнер и энергично встряхните его (не используя мешалку-вортекс) 10 раз (одно движение вверх и одно движение вниз считаются за один раз).
6. Инкубируйте при комнатной температуре в течение 5 минут и снова энергично встряхните 10 раз.
7. Инкубируйте образец, обработанный раствором BD MAX STR, при комнатной температуре в течение 25 минут.
8. Снимите крышку с пробирки для образца BD MAX MDR-TB Sample Tube и оставьте жесткую крышку при условии хранения образца.
9. С помощью входящей в комплект пипетки для переноса перенесите 2,5 мл обработанного STR образца мокроты в маркированную пробирку для образца BD MAX MDR-TB Sample Tube. Внимательно проверьте, совпадает ли лабораторный номер на пробирке для образца BD MAX MDR-TB Sample Tube с маркировкой на контейнере для сбора образцов.
10. Закройте пробирку для образца BD MAX MDR-TB Sample Tube синей крышкой с уплотнителем.
11. Подготовьте все дополнительные образцы для анализа, повторяя этапы с 1 по 10, прежде чем начинать работу с ними.
12. Подробные сведения о выполнении анализа BD MAX MDR-TB с использованием системы BD MAX см. в разделе «Эксплуатация системы BD MAX».

Эксплуатация системы BD MAX

ПРИМЕЧАНИЕ. Подробные инструкции см. в Руководстве пользователя системы BD MAX⁸ (см. раздел «Эксплуатация»).

ПРИМЕЧАНИЕ. Анализ набора BD MAX MDR-TB должен быть проведен сразу после описанного выше переноса обработанного STR образца в пробирку для образца (см. раздел «Подготовка образцов», этап 9).

1. Включите систему BD MAX (если это еще не выполнено) и войдите в систему, введя <user name> (логин) и <password> (пароль).
2. Перед работой с реагентами и картриджами необходимо сменить перчатки.
3. Извлеките необходимое количество составных полосок реагентов из набора BD MAX MDR-TB. Осторожно постучите каждой составной полоской реагентов по твердой поверхности, чтобы жидкость полностью стекла на дно пробирок.

4. Извлеките из защитных пакетов из набора BD MAX MDR-TB необходимое количество пробирок для экстракции и пробирок с реакционной смесью.
5. Удалите избыточный воздух и герметично закройте пакеты.
6. Для каждого образца, подлежащего анализу, поместите одну (1) составную полоску реагентов на штатив системы BD MAX, начиная с позиции 1 на штативе A.
7. Зафиксируйте по одной (1) пробирке для экстракции (E7) (белая фольга) на каждой составной полоске реагентов в позиции 1, как показано на рис. 1.
8. Зафиксируйте по одной (1) пробирке с реакционной смесью BD MAX MDR-TB (E6) (зеленая фольга) на каждой составной полоске реагентов в позиции 2, как показано на рис. 1.
9. Зафиксируйте по одной (1) пробирке с реакционной смесью BD MAX MDR-TB (E5) (синяя фольга) на каждой составной полоске реагентов в позиции 4, как показано на рис. 1.

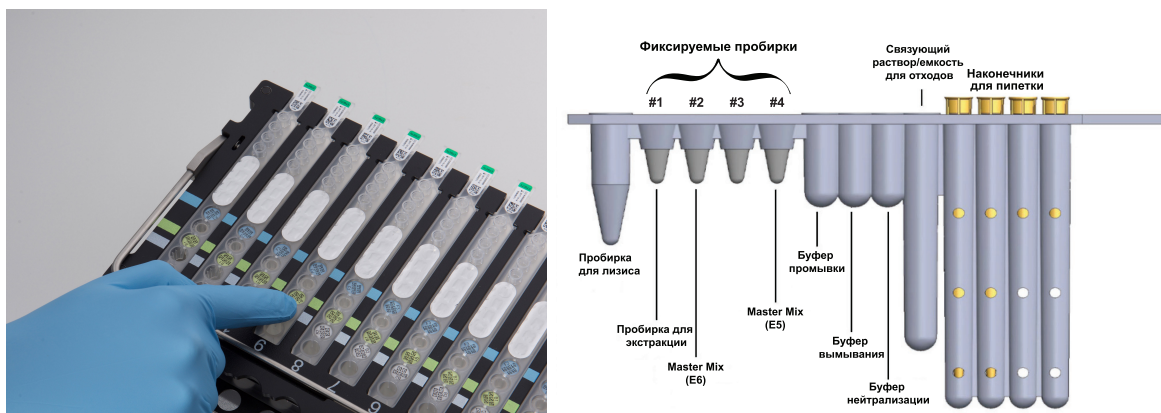


Рис. 1. Фиксация пробирок для экстракции BD MAX MDR-TB и пробирок с реакционной смесью BD MAX MDR-TB на составных полосках реагентов

10. Нажмите значок Run (Тестирование), затем Inventory (Инвентаризация). Введите номер партии набора BD MAX MDR-TB (для отслеживания партии), отсканировав штрихкод или вручную (номер указан на внешней упаковке).

ПРИМЕЧАНИЕ. Повторяйте этап 10 каждый раз при использовании новой партии наборов.

11. Перейдите в Worklist (Рабочий список). Выберите пункт **<BD MAX MDR TB 70>** в раскрывающемся меню.
12. Введите в рабочий список идентификатор пробирки буфера для образцов BD MAX MDR-TB Sample Tube, идентификатор пациента и лабораторный номер (если применимо), отсканировав штрихкод или вручную.
13. Выберите в раскрывающемся меню соответствующий номер партии набора (указан на внешней упаковке набора BD MAX MDR-TB).
14. Повторите этапы 11–13 для всех оставшихся пробирок для образцов.
15. Поместите пробирки для образцов в штативы системы BD MAX соответственно составным полоскам реагентов, собранным на этапах 6–9.

ПРИМЕЧАНИЕ. Поместите пробирки для образцов в штатив для образцов линейными штрихкодами наружу (это облегчит сканирование пробирок для образцов во время регистрации образцов).

16. Поместите требуемое количество картриджей для ПЦР BD MAX PCR Cartridge в систему BD MAX (см. рис. 2).
 - Каждый картридж для ПЦР BD MAX PCR Cartridge вмещает до 12 образцов.
 - Система BD MAX автоматически выбирает позицию и строку картриджа для ПЦР BD MAX PCR Cartridge в каждом тестировании. Картриджи для ПЦР BD MAX PCR Cartridge можно использовать несколько раз, пока не будут использованы все очереди.
 - Чтобы максимально оптимизировать использование картриджей BD MAX PCR Cartridge в режиме 2000 Sample Mode (Режим образца 2000), выберите пункт Run Wizard (Мастер тестирования) на вкладке Worklist (Рабочий список) для назначения очередей.
 - Дополнительные сведения см. в Руководстве пользователя системы BD MAX⁸.



Рис. 2. Загрузка картриджей для ПЦР BD MAX PCR Cartridge

17. Загрузите штатив(ы) в систему BD MAX (см. рис. 3).



Сторона А Сторона В
Рис. 3. Загрузка штатива(-ов) в систему BD MAX

18. Закройте крышку системы BD MAX и щелкните **<Start>** (Запуск) для начала обработки.
19. По завершении тестирования проверьте результаты незамедлительно или храните пробирки для образцов до проверки результатов при 2–28 °C в течение до 72 часов после обработки STR.
ПРИМЕЧАНИЕ. Замените крышку с уплотнителем на жесткую крышку перед хранением образца.
ПРИМЕЧАНИЕ. Готовые пробирки с образцами BD MAX MDR-TB Sample Tubes могут храниться при 2–28 °C не более 72 часов. При получении неопределенного (IND), неразрешенного (UNR) или неполного (INC) результата, а также при сбое внешнего контроля необходимо провести повторный анализ подготовленной пробирки с образцом в пределах указанных временных рамок (см. раздел «Методика повторного анализа»).
ПРИМЕЧАНИЕ. Если результат внешнего контроля не соответствует ожиданиям, повторите тестирование всех образцов, используя свежий внешний контроль (см. раздел «Контроль качества»).

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

С помощью процедур контроля качества отслеживаются рабочие характеристики анализа. Необходимо установить в лабораториях количество, тип и частоту анализа контрольных материалов в соответствии с инструкциями и требованиями местного и федерального законодательства, а также сертификационных организаций в целях контроля эффективности аналитического процесса на всем его протяжении. С общими положениями по контролю качества можно ознакомиться, изучив документы CLSI MM3⁹ и EP12¹⁰.

1. Внешние контрольные материалы компанией BD не предоставляются. Внешние положительный и отрицательный контроли не используются программным обеспечением системы BD MAX в целях интерпретации результатов анализа образца. Внешние контроли обрабатываются аналогично образцам пациентов. Для приготовления внешних контролей требуется BD MAX STR. (Информацию об интерпретации результатов анализа внешних контролей см. в таблице в разделе «Интерпретация результатов».)
2. Один внешний положительный контроль и один внешний отрицательный контроль должны анализироваться как минимум ежедневно до достижения адекватной валидации процесса анализа с помощью системы BD MAX в конкретном лабораторном учреждении. Снижение частоты контрольных анализов должно соответствовать действующим нормативам.
3. Внешний положительный контроль предназначен для контроля существенных отклонений качества реагентов. Внешний отрицательный контроль применяется для выявления контаминации реагента или окружающей среды (при переносе) целевыми нуклеиновыми кислотами.

4. Контрольные штаммы должны анализироваться в соответствии с инструкциями или федеральными и местными законами, а также требованиями законодательства штата или сертификационных организаций в целях мониторинга эффективности аналитического процесса на всем его протяжении.
5. Рекомендуются различные типы внешних контролей, чтобы пользователь мог выбрать наиболее подходящую для его лаборатории программу контроля качества.
 - А. Внешние отрицательные контроли должны содержать 2,5 мл раствора STR (2 части STR : 1 часть деионизированной воды).
 - Б. Внешний положительный контроль: суспензия любого подтвержденного микроорганизма комплекса *M. tuberculosis*, приобретенная в коммерческой продаже или полученная путем выделения и культивирования ранее описанного образца с известным положительным результатом.

При использовании контрольных микроорганизмов.

 - А. Вырастите микроорганизм в бульоне 7H9 или бульоне MGIT с добавлением OADC при 37 °C. Вырастите до примерного значения мутности $\geq 0,5$ по МакФарланду (обычно в течение 7–10 суток или дольше в зависимости от штамма).
 - Б. Удалите жидкую культуру центрифугированием в течение 10 минут при 3000 g.
 - В. Ресуспендируйте микроорганизм в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS).
 - Г. Перенесите суспензию в стерильную пробирку, содержащую до десяти (10) шариков 3–5 мм. Встряхивайте культуру на мешалке-вортексе приблизительно 30 секунд.
 - Д. Позвольте суспензии осесть в течение примерно 5 минут, чтобы более крупные частицы достигли дна пробирки.
 - Е. Перенесите суспензию в новую стерильную пробирку, избегая скоплений на дне пробирки, и убедитесь, что сохраняется мутность $\geq 0,5$ по МакФарланду.
 - 1) Размеры пробирки должны быть специфичны для нефелометра.
 - Ж. Выполните серийные разведения и посейте микроорганизм на чашки с агаром (агар 7H10 или 7H11) для количественного определения. Инкубируйте чашки с агаром при 37 °C в течение 2–4 недель.
 3. После количественного определения микроорганизма разведите микроорганизм до концентрации 1×10^5 КОЕ/мл в PBS.
 - 1) Суспензия может быть приготовлена до окончательного разведения, разделена на порции по 300 мкл, заморожена и использована для текущих анализов.
 - И. Добавьте 2,25 мл раствора STR (2 части STR : 1 часть деионизированной воды) в пробирку с образцом.
 - К. Добавьте 250 мкл окончательного разведения в пробирку для образца BD MAX MDR-TB Sample Tube и закройте пробирку синей крышкой с уплотнителем.
 - Л. Обработайте внешний контроль так же, как и образец пациента, в соответствии с методикой, описанной в разделе «Эксплуатация системы BD MAX».
6. Все внешние контроли должны давать ожидаемые результаты (положительный для внешнего положительного контроля, отрицательный для внешнего отрицательного контроля), не должно быть ошибок внешнего контроля (неразрешенных или неопределенных результатов). Приемлемые результаты для внешнего положительного контроля приводятся в таблице ниже.

Микроорганизм <i>M. tuberculosis</i> или описанный образец	Результат анализа
Чувствительность к RIF и чувствительность к INH	MTB обнаружены, устойчивость к RIF НЕ обнаружена, устойчивость к INH НЕ обнаружена
Чувствительность к RIF / устойчивость к INH	MTB обнаружены, устойчивость к RIF НЕ обнаружена, устойчивость к INH обнаружена
Устойчивость к RIF / чувствительность к INH	MTB обнаружены, устойчивость к RIF обнаружена, устойчивость к INH НЕ обнаружена
Устойчивость к RIF / устойчивость к INH	MTB обнаружены, устойчивость к RIF обнаружена, устойчивость к INH обнаружена

- А. Получение положительного результата анализа внешнего отрицательного контроля свидетельствует о нарушении условий обработки образца и (или) контаминации. Проверьте методику обработки пробы для исключения ее перепутывания и (или) контаминации. Отрицательный результат анализа внешнего положительного контроля свидетельствует о проблеме, связанной с обработкой/подготовкой пробы. Проверьте методику обработки/подготовки пробы.
- Б. Получение неразрешенного, неопределенного или неполного результата анализа внешнего контроля свидетельствует о сбое, связанном с реагентом или системой BD MAX. Проверьте монитор системы BD MAX на наличие сообщений об ошибках. Для интерпретации кодов предупреждений и ошибок ознакомьтесь с разделом «Поиск и устранение неисправностей» Руководства пользователя системы BD MAX[®]. Если проблема сохраняется, используйте реагенты из невскрытого пакета или новые наборы BD MAX-TB.
- В. Каждая пробирка для экстракции BD MAX MDR-TB Extraction Tube содержит контроль обработки образца, представляющий собой плазмиду, содержащую синтетическую целевую последовательность ДНК. Контроль обработки образца выделяется, элюируется и амплифицируется вместе с целевой ДНК, присутствующей в обработанном образце. Контроль обработки образца позволяет отслеживать эффективность захвата, отмывки и элюирования ДНК в ходе этапов обработки образца, а также эффективность амплификации мишени и обнаружения ДНК в ходе анализа ПЦР. Если результат контроля обработки образца не удовлетворяет критериям допустимости,

результат анализа пробы регистрируется как неразрешенный; однако любые положительные результаты МТВС («МТВ обнаружены») будут переданы. При получении неразрешенного результата повторите анализ данной пробы в соответствии с разделом «Методика повторного анализа», приведенным ниже.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты доступны на вкладке **<Results>** (Результаты) в окне **<Results>** (Результаты) на мониторе системы BD MAX. Программное обеспечение системы BD MAX автоматически интерпретирует результаты анализа. Результаты регистрируются для каждого анализа и для контроля обработки образца. Результат анализа может описываться как «МТВ обнаружены», «МТВ низкий POS», «МТВ НЕ обнаружены», «Устойчивость к RIF обнаружена», «Устойчивость к RIF НЕ обнаружена», «Устойчивость к RIF НЕ ПОДЛЕЖИТ РЕГИСТРАЦИИ», «Устойчивость к INH обнаружена» (также сообщаются результаты «Мутация *katG* НЕ обнаружена»; «Мутация *katG* обнаружена»; «Мутация *inhA* НЕ обнаружена»; «Мутация *inhA* обнаружена»), «Устойчивость к INH НЕ обнаружена», «Устойчивость к INH НЕ ПОДЛЕЖИТ РЕГИСТРАЦИИ» или UNR (Неразрешенный) в зависимости от статуса амплификации мишени и контроля обработки образца. Результат IND (Неопределенный) или INC (Неполный) свидетельствует о сбое системы BD MAX. Интерпретация результатов анализа BD MAX MDR-TB описана ниже в табл. 1.

Табл. 1. Интерпретация результатов анализа BD MAX MDR-TB

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА		ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТА
MTB Detected (MTB обнаружены)		Обнаружена ДНК комплекса <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTB Low POS (MTB Low POS)		Обнаружена ДНК комплекса <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , определение показателей устойчивости невозможно; ≥ 2 RRDR ^a , <i>katG</i> или <i>inhA</i> промоторных зондов не дали сигнал, что свидетельствует о низкой бактериальной нагрузке
MTB NOT Detected (MTB НЕ обнаружены)		ДНК комплекса <i>Mycobacterium tuberculosis</i> не обнаружена, контроль обработки образца обнаружен
RIF Resistance Detected (Устойчивость к RIF обнаружена)		Обнаружены мутации в RRDR ^a
RIF Resistance NOT Detected (Устойчивость к RIF НЕ обнаружена)		Мутации в RRDR ^a не обнаружены
RIF Resistance UNREPORTABLE (Устойчивость к RIF НЕ ПОДЛЕЖИТ РЕГИСТРАЦИИ)		Обнаружена ДНК комплекса <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , но определение показателей устойчивости к RIF невозможно; один зонд <i>rpoB</i> не дал сигнал, а оставшиеся зонды <i>rpoB</i> представлены как сигналы дикого типа
INH Resistance Detected ^a (Устойчивость к INH обнаружена)	<i>katG</i> Mut NOT Detected (Мутация <i>katG</i> НЕ обнаружена)	Обнаружена ДНК устойчивости к INH; мутаций в мишени анализа <i>katG</i> не обнаружено
	<i>katG</i> Mut Detected (Мутация <i>katG</i> обнаружена)	Обнаружена ДНК устойчивости к INH; обнаружены мутации в мишени анализа <i>katG</i>
	<i>inhA</i> Mut NOT Detected (Мутация <i>inhA</i> НЕ обнаружена)	Обнаружена ДНК устойчивости к INH; мутаций в мишени анализа промотора <i>inhA</i> не обнаружено
	<i>inhA</i> Mut Detected (Мутация <i>inhA</i> обнаружена)	Обнаружена ДНК устойчивости к INH; обнаружены мутации в мишени анализа промотора <i>inhA</i>
INH Resistance NOT Detected (Устойчивость к INH НЕ обнаружена)		Мутаций в мишени анализа <i>katG</i> и мишени анализа промотора <i>inhA</i> не обнаружено
INH Resistance UNREPORTABLE (Устойчивость к INH НЕ ПОДЛЕЖИТ РЕГИСТРАЦИИ)		Обнаружена ДНК комплекса <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , но определение показателей устойчивости к INH невозможно; один из зондов <i>katG</i> или промотора <i>inhA</i> не дал сигнал, другой представлен как сигнал дикого типа
MTB Unresolved (MTB UNR) (Неразрешенный на МТВ)		ДНК комплекса <i>Mycobacterium tuberculosis</i> не обнаружена, контроль обработки образца не обнаружен (свидетельствует об ингибирующих свойствах образца или о сбое, связанном с реагентами)
Неопределенный (IND)		Неопределенный результат из-за сбоя системы BD MAX (с предупреждением или кодом ошибки ^г)
Incomplete (INC) (Неполный)		Неполное тестирование (с предупреждением или кодом ошибки ^г)

^a RRDR — участок, определяющий устойчивость к рифампину (Rifampin Resistance Determining Region) (участок гена *rpoB* длиной 81 п. н., кодоны 507–533).

^b *inhA* — промоторная область *inhA*.

^c Если устойчивость *katG* или *inhA* («Мутация НЕ обнаружена» или «Мутация обнаружена») не зарегистрирована с результатом «Устойчивость к INH обнаружена», то результат для этой мишени не подлежит регистрации. Зонд анализа для этой мишени не дал сигнал.

^г Для интерпретации кодов предупреждений и ошибок ознакомьтесь с разделом «Поиск и устранение неисправностей» Руководства пользователя системы BD MAX System[®].

МЕТОДИКА ПОВТОРНОГО АНАЛИЗА

ПРИМЕЧАНИЕ. Объем образца в пробирке для образца BD MAX MDR-TB Sample Tube позволяет провести один повторный анализ. Если готовые пробирки для образцов BD MAX MDR-TB Sample Tubes хранятся при температуре 2–28 °С, повторный анализ необходимо провести в течение 72 часов после первичной обработки образца BD MAX STR. Оставшийся образец мокроты, обработанный с помощью STR, также может быть использован для повторного анализа в течение 72 часов при условии хранения при температуре 2–28 °С.

ПРИМЕЧАНИЕ. Одновременно с образцами, анализируемыми повторно, в том же тестировании могут анализироваться новые образцы.

Результат «Низкий POS на MTB»

Результаты «Низкий POS на MTB» наблюдаются в тех случаях, когда образцы положительны на MTB и наблюдается потеря сигнала в ≥ 2 зонах мишени устойчивости, что указывает на бактериальную нагрузку в диапазоне между пределами определения анализов для обнаружения MTB и определения устойчивости.

Анализ может быть выполнен повторно, как описано выше, однако имеется вероятность, что результаты определения устойчивости не будут сообщены, так как бактериальная нагрузка в образце может быть ниже пределов определения анализов на устойчивость к RIF и (или) INH.

Может быть проведен повторный анализ образцов из соответствующих пробирок для образцов в пределах указанных выше временных рамок. Повторите процедуру в соответствии с разделом «Эксплуатация системы BD MAX». Оставшийся образец мокроты также может быть использован для повторного анализа с новой подготовленной пробиркой для образцов в пределах временных рамок, указанных выше. Начните повторный анализ с раздела «Подготовка образцов».

Результат «Устойчивость к RIF (или INH) не подлежит регистрации»

Не подлежащие регистрации результаты определения устойчивости могут быть получены в случае потери сигнала для одного зонда мишени устойчивости. Тест должен быть выполнен повторно, как описано выше.

Может быть проведен повторный анализ образцов из соответствующих пробирок для образцов в пределах указанных выше временных рамок. Повторите процедуру в соответствии с разделом «Эксплуатация системы BD MAX». Оставшийся образец мокроты также может быть использован для повторного анализа с новой подготовленной пробиркой для образцов в пределах временных рамок, указанных выше. Начните повторный анализ с раздела «Подготовка образцов».

Результат «Неразрешенный на MTB»

Результат «Неразрешенный на MTB» может быть получен, если ингибирование, связанное с образцом, или сбой, связанный с реагентами, препятствует надлежащей амплификации мишени и (или) контролю обработки образца. Если в контроле обработки образца не будет наблюдаться амплификации, результат будет сообщен как «UNR на MTB». Тест должен быть выполнен повторно, как описано выше.

Может быть проведен повторный анализ образцов из соответствующих пробирок для образцов в пределах указанных выше временных рамок. Повторите процедуру в соответствии с разделом «Эксплуатация системы BD MAX». Оставшийся образец мокроты, обработанный с помощью STR, также может быть использован для повторного анализа с новой подготовленной пробиркой для образцов в пределах временных рамок, указанных выше. Начните повторный анализ с раздела «Подготовка образцов».

Неопределенный результат

Неопределенный результат может быть получен в случае возникновения системного сбоя. Может быть проведен повторный анализ образцов из соответствующих пробирок для образцов в пределах указанных выше временных рамок. Повторите процедуру в соответствии с разделом «Эксплуатация системы BD MAX». Оставшиеся образцы, обработанные STR, приготовленные с использованием новой пробирки для образца, могут также быть использованы для повторного анализа в пределах временных рамок, указанных выше. Повторите анализ, начиная с раздела «Подготовка образцов». Значение сообщений с кодами предупреждений и ошибок см. в Руководстве пользователя системы BD MAX[®] (раздел «Поиск и устранение неисправностей»).

Неполный результат

Неполные результаты могут быть получены, если не полностью выполнены этапы подготовки образца или ПЦР. Может быть проведен повторный анализ образцов из соответствующих пробирок для образцов в пределах указанных выше временных рамок. Повторите процедуру в соответствии с разделом «Эксплуатация системы BD MAX». Оставшиеся образцы, обработанные STR, приготовленные в новой пробирке для образца, могут также быть использованы для повторного анализа в сроки, определенные выше. Повторите анализ, начиная с раздела «Подготовка образцов». Для интерпретации сообщений с кодами предупреждений и ошибок ознакомьтесь с Руководством пользователя системы BD MAX[®] (раздел «Поиск и устранение неисправностей»).

Сбой внешнего контроля

При анализе внешних контролей должны быть получены ожидаемые результаты. Если образцы подлежат повторному анализу в связи с неправильным результатом внешнего контроля, их анализ необходимо проводить из тех же пробирок с образцами параллельно со свежеприготовленными внешними контролями и в пределах временных рамок, указанных выше. Повторите процедуру в соответствии с разделом «Эксплуатация системы BD MAX».

ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДИКИ

- Этот продукт может использоваться с системой BD MAX только обученным персоналом лаборатории.
- Этот продукт предназначен только для использования с осажденными образцами необработанной или концентрированной мокроты, подготовленными из индуцированной или откашлянной мокроты с использованием BD MAX STR.
- Ошибочные результаты могут быть получены в связи с несоблюдением правил сбора образцов, их обработки и хранения, из-за технической ошибки, перепутывания образцов или в связи с недостаточным количеством микроорганизмов в образце (ниже аналитической чувствительности метода).
- Если для анализа BD MAX MDR-TB получен результат IND, INC или UNR, анализ необходимо повторить.
- Взаимодействие с анализом BD MAX MDR-TB наблюдалось в присутствии муцина в концентрациях более 1,5 % масс./об. (табл. 24 раздела «Рабочие характеристики»).
- Положительный результат анализа BD MAX MDR-TB не обязательно свидетельствует о присутствии жизнеспособных микроорганизмов. Тем не менее он указывает на наличие целевой ДНК.
- Мутации или полиморфизм участков связывания праймеров или зондов могут негативно повлиять на эффективность обнаружения новых или неизвестных вариантов мишеней, обусловив получение ошибочного результата анализа BD MAX MDR-TB.
- Так же, как и во всех тестах, основанных на ПЦР, могут обнаруживаться чрезвычайно низкие уровни мишени (ниже предела аналитической чувствительности метода), но результаты могут быть невоспроизводимыми.
- Ложноотрицательные результаты могут быть получены в связи с потерей нуклеиновой кислоты из-за неправильного сбора, транспортировки или хранения образцов, а также из-за недостаточного лизиса бактерий. В анализ добавлен контроль обработки образца, чтобы способствовать идентификации образцов, содержащих ингибиторы амплификации ПЦР, а также в качестве контроля сохранности реагентов и тест-системы в целом. Контроль обработки образца не показывает, связана ли потеря нуклеиновой кислоты с неадекватным сбором, транспортировкой или хранением образцов или она произошла ввиду неадекватного лизиса бактериальных клеток.
- На результаты анализа BD MAX MDR-TB может оказывать влияние сопутствующая терапия, которая может сократить количество присутствующих целевых микроорганизмов.
- Данный анализ является качественным и не предоставляет количественных данных, в том числе о количестве присутствующих микроорганизмов.
- Эффективность анализа BD MAX MDR-TB при использовании образцов пациентов детского возраста не оценивалась.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Процент положительных тестов образцов, положительных на *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), устойчивость к рифампину (RIF) и устойчивость к изониазиду (гидразиду изоникотиновой кислоты) (INH), зависит от популяции пациентов. Факторы включают страну происхождения. В клиническом исследовании анализа BD MAX MDR-TB (март 2016 г. — август 2017 г.) всего 761 образец мокроты был получен в странах с известной высокой распространенностью случаев ТБ и ТБ МЛУ и затем заморожен. Каждый образец мокроты разделялся на две (2) порции, одна из которых обрабатывалась NALC/NaOH⁷ (обработанная порция), а вторая считалась необработанным образцом. Анализ BD MAX MDR-TB выполнялся для обеих порций. Процент положительных тестов на MTB был рассчитан для 635 необработанных образцов мокроты и 674 обработанных образцов мокроты, которые совпадали на уровне образца и BD MAX MDR-TB с подлежащим регистрации результатом (табл. 2). Процент положительных тестов на RIF был рассчитан для 316 необработанных образцов мокроты и 334 обработанных образцов мокроты, которые совпадали на уровне образца и BD MAX MDR-TB с подлежащим регистрации результатом для RIF. Процент положительных тестов на INH был получен с использованием 327 необработанных образцов мокроты и 338 обработанных образцов мокроты, которые совпадали на уровне образца и BD MAX MDR-TB с подлежащим регистрации результатом для INH. Данные образцы были получены в 6 странах.

Табл. 2. Положительные результаты анализа BD MAX MDR-TB по стране происхождения замороженной мокроты

Страна сбора	Тип образца	Процент положительных тестов MAX		
		MTB	RIF	INH
Мали	Необработанная мокрота	43,0 % (92/214)	4,2 % (3/72)	8,3 % (6/72)
	Обработанная мокрота	41,0 % (87/212)	5,6 % (4/71)	9,6 % (7/73)
Мексика	Необработанная мокрота	100 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
	Обработанная мокрота	75,0 % (6/8)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/6)
Молдова	Необработанная мокрота	94,3 % (82/87)	28,2 % (20/71)	43,9 % (36/82)
	Обработанная мокрота	96,6 % (84/87)	33,3 % (25/75)	43,0 % (34/79)
Россия	Необработанная мокрота	87,5 % (14/16)	50,0 % (5/10)	36,4 % (4/11)
	Обработанная мокрота	81,3 % (13/16)	33,3 % (3/9)	40,0 % (4/10)

ЮАР	Необработанная мокрота	69,2 % (72/104)	0,0 % (0/65)	1,6 % (1/64)
	Обработанная мокрота	67,3 % (70/104)	1,5 % (1/68)	1,6 % (1/64)
Уганда	Необработанная мокрота	51,9 % (107/206)	1,1 % (1/91)	3,3 % (3/91)
	Обработанная мокрота	53,7 % (131/244)	0,0 % (0/103)	2,9 % (3/104)
Неизвестно	Необработанная мокрота	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
	Обработанная мокрота	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
Итого	Необработанная мокрота	58,9 % (374/635)	9,2 % (29/316)	15,3 % (50/327)
	Обработанная мокрота	58,3 % (393/674)	9,9 % (33/334)	14,5 % (49/338)

Во втором клиническом исследовании анализа BD MAX MDR-TB (май 2017 г. — март 2018 г.) всего 1063 соответствующих критериям образца мокроты были получены в странах с известной высокой распространенностью случаев ТБ и ТБ МЛУ. Каждый свежий образец мокроты разделялся на две (2) порции, одна из которых обрабатывалась NALC/NaOH⁷ (обработанная порция), а вторая считалась необработанным образцом. Анализ BD MAX MDR-TB выполнялся для обеих порций. Процент положительных тестов на МТВ был рассчитан для 953 необработанных образцов мокроты и 965 обработанных образцов мокроты, которые совпадали на уровне образца и BD MAX MDR-TB с подлежащим регистрации результатом (табл. 3). Процент положительных тестов на RIF был рассчитан для 255 необработанных образцов мокроты и 236 обработанного образца мокроты, которые совпадали на уровне образца и BD MAX MDR-TB с подлежащим регистрации результатом для RIF. Процент положительных тестов на INH был получен с использованием 256 необработанных образцов мокроты и 233 обработанных образцов мокроты, которые совпадали на уровне образца и BD MAX MDR-TB с подлежащим регистрации результатом для INH. Данные образцы были получены в четырех странах.

Табл. 3. Положительные результаты анализа BD MAX MDR-TB по стране происхождения свежей мокроты

Страна сбора	Тип образца	Процент положительных тестов MAX		
		MTBC	RIF	INH
Индия	Необработанная мокрота	42,3 % (52/123)	4,4 % (2/45)	9,3 % (4/43)
	Обработанная мокрота	43,5 % (54/124)	2,5 % (1/40)	10,0 % (4/40)
Перу	Необработанная мокрота	49,6 % (125/252)	13,1 % (16/122)	15,4 % (19/123)
	Обработанная мокрота	49,0 % (124/253)	14,5 % (17/117)	14,2 % (16/113)
ЮАР	Необработанная мокрота	10,4 % (33/318)	0,0 % (0/22)	0,0 % (0/23)
	Обработанная мокрота	12,1 % (39/322)	4,5 % (1/22)	5,0 % (1/20)
Уганда	Необработанная мокрота	28,8 % (75/260)	3,0 % (2/66)	4,5 % (3/67)
	Обработанная мокрота	26,7 % (71/266)	3,5 % (2/57)	5,0 % (3/60)
Итого	Необработанная мокрота	29,9 % (285/953)	7,8 % (20/255)	10,2 % (26/256)
	Обработанная мокрота	29,8 % (288/965)	8,9 % (21/236)	10,3 % (24/233)

Гипотетический показатель прогностической ценности положительного результата (PPV) и показатель прогностической ценности отрицательного результата (NPV) рассчитаны и представлены в табл. 4–6 для МТВ, устойчивости к RIF и устойчивости к INH соответственно. Эти расчеты основаны на гипотетической распространенности и общей чувствительности и специфичности, полученных в сравнении с контрольными методами исследования.

Табл. 4. Гипотетический показатель прогностической ценности положительного и отрицательного результата для *M. tuberculosis* по типу свежей мокроты

MTBC				PPV		NPV	
Тип образца МАХ	Распростра-ненность	Общая чувствительность	Общая специфичность	Оценка	95%-й ДИ	Оценка	95%-й ДИ
Не обрабо- танная мокрота	1 %	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	40,9 %	(26,6 %, 60,7 %)	99,9 %	(99,9 %, 100 %)
	2,5 %			63,7 %	(47,9 %, 79,7 %)	99,8 %	(99,7 %, 99,9 %)
	5 %			78,3 %	(65,3 %, 88,9 %)	99,6 %	(99,4 %, 99,7 %)
	10 %			88,4 %	(79,9 %, 94,4 %)	99,2 %	(98,8 %, 99,5 %)
	15 %			92,4 %	(86,3 %, 96,4 %)	98,7 %	(98,1 %, 99,2 %)
	20 %			94,5 %	(90,0 %, 97,5 %)	98,2 %	(97,3 %, 98,8 %)
	25 %			95,8 %	(92,3 %, 98,1 %)	97,6 %	(96,4 %, 98,4 %)
	30 %			96,7 %	(93,9 %, 98,5 %)	96,9 %	(95,5 %, 98,0 %)
	40 %			97,9 %	(96,0 %, 99,0 %)	95,2 %	(93,1 %, 96,9 %)
	50 %			98,6 %	(97,3 %, 99,4 %)	93,0 %	(90,0 %, 95,4 %)
Обработанная мокрота	1 %	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)	20,6 %	(14,8 %, 28,9 %)	99,9 %	(99,8 %, 99,9 %)
	2,5 %			39,7 %	(30,6 %, 50,8 %)	99,7 %	(99,6 %, 99,8 %)
	5 %			57,4 %	(47,5 %, 67,9 %)	99,4 %	(99,2 %, 99,6 %)
	10 %			74,0 %	(65,6 %, 81,7 %)	98,8 %	(98,3 %, 99,1 %)
	15 %			81,9 %	(75,2 %, 87,7 %)	98,1 %	(97,4 %, 98,6 %)
	20 %			86,5 %	(81,1 %, 91,0 %)	97,3 %	(96,3 %, 98,1 %)
	25 %			89,5 %	(85,1 %, 93,1 %)	96,4 %	(95,1 %, 97,4 %)
	30 %			91,7 %	(88,0 %, 94,5 %)	95,4 %	(93,8 %, 96,7 %)
	40 %			94,5 %	(92,0 %, 96,4 %)	93,0 %	(90,7 %, 95,0 %)
	50 %			96,2 %	(94,5 %, 97,6 %)	89,9 %	(86,7 %, 92,7 %)

Табл. 5. Гипотетический показатель прогностической ценности положительного и отрицательного результата для устойчивости *M. tuberculosis* к рифампину (RIF) по типу свежей мокроты

RIF				PPV		NPV	
Тип образца МАХ	Распростра-ненность	Общая чувствительность	Общая специфичность	Оценка	95%-й ДИ	Оценка	95%-й ДИ
Не обрабо- танная мокрота	1 %	94,1 % (16/17) (73,0 %, 99,0 %)	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	39,4 %	(18,9 %, 73,9 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			62,3 %	(37,2 %, 87,8 %)	99,8 %	(99,3 %, 100 %)
	5 %			77,2 %	(54,8 %, 93,6 %)	99,7 %	(98,5 %, 100 %)
	10 %			87,7 %	(71,9 %, 96,9 %)	99,3 %	(96,9 %, 100 %)
	15 %			91,9 %	(80,3 %, 98,0 %)	99,0 %	(95,2 %, 100 %)
	20 %			94,1 %	(85,2 %, 98,6 %)	98,5 %	(93,3 %, 100 %)
	25 %			95,5 %	(88,5 %, 98,9 %)	98,0 %	(91,3 %, 99,9 %)
	30 %			96,5 %	(90,8 %, 99,2 %)	97,5 %	(89,0 %, 99,9 %)
	40 %			97,7 %	(93,9 %, 99,5 %)	96,2 %	(83,9 %, 99,9 %)
	50 %			98,5 %	(95,8 %, 99,6 %)	94,4 %	(77,7 %, 99,8 %)
Обработанная мокрота	1 %	93,8 % (15/16) (71,7 %, 98,9 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)	27,1 %	(14,2 %, 51,3 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			48,5 %	(29,5 %, 72,8 %)	99,8 %	(99,2 %, 100 %)
	5 %			65,9 %	(46,2 %, 84,6 %)	99,7 %	(98,4 %, 100 %)
	10 %			80,3 %	(64,5 %, 92,1 %)	99,3 %	(96,7 %, 100 %)
	15 %			86,6 %	(74,2 %, 94,8 %)	98,9 %	(94,9 %, 100 %)
	20 %			90,2 %	(80,3 %, 96,3 %)	98,4 %	(92,9 %, 100 %)
	25 %			92,5 %	(84,5 %, 97,2 %)	97,9 %	(90,8 %, 99,9 %)
	30 %			94,0 %	(87,5 %, 97,8 %)	97,3 %	(88,5 %, 99,9 %)
	40 %			96,1 %	(91,6 %, 98,6 %)	95,9 %	(83,1 %, 99,9 %)
	50 %			97,4 %	(94,2 %, 99,1 %)	94,0 %	(76,6 %, 99,8 %)

Табл. 6. Гипотетический показатель прогностической ценности положительного и отрицательного результата для устойчивости *M. tuberculosis* к изониазиду (INH) по типу свежей мокроты

Тип образца MAX	INH			PPV		NPV	
	Распростра- ненность	Общая чувствительность	Общая специфичность	Оценка	95%-й ДИ	Оценка	95%-й ДИ
Необрабо- танная мокрота	1 %	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 %	(33,9 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 99,9 %)
	2,5 %			100 %	(56,5 %, 100 %)	99,5 %	(99,0 %, 99,8 %)
	5 %			100 %	(72,7 %, 100 %)	99,0 %	(98,0 %, 99,7 %)
	10 %			100 %	(84,9 %, 100 %)	98,0 %	(95,9 %, 99,3 %)
	15 %			100 %	(89,9 %, 100 %)	96,8 %	(93,7 %, 98,9 %)
	20 %			100 %	(92,7 %, 100 %)	95,6 %	(91,3 %, 98,4 %)
	25 %			100 %	(94,4 %, 100 %)	94,2 %	(88,7 %, 97,9 %)
	30 %			100 %	(95,6 %, 100 %)	92,6 %	(86,0 %, 97,4 %)
	40 %			100 %	(97,1 %, 100 %)	89,0 %	(79,8 %, 96,0 %)
	50 %			100 %	(98,1 %, 100 %)	84,4 %	(72,4 %, 94,1 %)
Обработанная мокрота	1 %	84,0 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)	100 % (188/188) (98,0 %, 100 %)	100 %	(32,5 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 100 %)
	2,5 %			100 %	(55,0 %, 100 %)	99,6 %	(99,1 %, 99,9 %)
	5 %			100 %	(71,5 %, 100 %)	99,2 %	(98,1 %, 99,8 %)
	10 %			100 %	(84,1 %, 100 %)	98,3 %	(96,1 %, 99,5 %)
	15 %			100 %	(89,4 %, 100 %)	97,3 %	(94,0 %, 99,2 %)
	20 %			100 %	(92,3 %, 100 %)	96,2 %	(91,7 %, 98,9 %)
	25 %			100 %	(94,1 %, 100 %)	94,9 %	(89,3 %, 98,5 %)
	30 %			100 %	(95,3 %, 100 %)	93,6 %	(86,6 %, 98,1 %)
	40 %			100 %	(96,9 %, 100 %)	90,4 %	(80,6 %, 97,1 %)
	50 %			100 %	(97,9 %, 100 %)	86,2 %	(73,5 %, 95,7 %)

РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Клиническая эффективность

Клинические рабочие характеристики анализа BD MAX MDR-TB были определены в ходе многоцентрового экспериментального исследования. В исследовании использовались проспективно отобранные замороженные образцы, полученные у 761 пациента в шести странах с известной высокой заболеваемостью ТБ и высокой частотой случаев ТБ МЛУ. В исследование включались пациенты старше 18 лет с подозрением на туберкулез (ТБ), которые не получали противотуберкулезной терапии или получали лечение в течение менее трех (3) суток за последние шесть (6) месяцев. Замороженные образцы направлялись в компанию BD, где они случайным образом разделялись и направлялись в два (2) исследовательских центра, где каждый образец мокроты был разделен на две (2) порции: одна порция обрабатывалась NALC/NaOH⁷ (обработанная порция), а вторая считалась необработанным образцом. Всего три (3) исследовательских центра использовали контрольный метод (KM) для анализа обработанной мокроты, а именно флуоресцентную микроскопию (только в целях стратификации), культивирование в жидкой среде с последующим анализом лекарственной чувствительности (DST) и анализ амплификации нуклеиновых кислот (NAAT) Cepheid® Xpert MTB/RIF. В случае MTB и RIF культивирование/DST или NAAT должны были дать положительный результат для получения положительного результата KM. Оба метода должны были дать отрицательный результат для получения отрицательного результата KM. В случае INH в качестве KM использовалось только культивирование/DST. Два (2) других исследовательских центра выполняли анализ BD MAX MDR-TB обработанных и необработанных порций образцов. Всего 761 пациент предоставил образец мокроты. Образцы исключались из исследования по причине ненадлежащей подготовки и обработки образца, ненадлежащего полученного количества образца, отсутствия соответствующих результатов BD MAX и объема мокроты менее 1,5 мл. Всего 643 образца необработанной мокроты и 678 обработанных образцов мокроты 686 пациентов соответствовали требованиям на уровне BD MAX MDR-TB. Из них 596 необработанных образцов мокроты и 635 обработанных образцов мокроты 645 пациентов также совпадали с контрольным методом и были включены в расчеты рабочих характеристик. В общей сложности в расчеты рабочих характеристик были включены 384 мужчины, 256 женщин и 5 лиц неуказанного пола. Образцы, которые давали несовпадающий или отсутствующий результат KM или отсутствующий результат BD MAX, были исключены из расчетов клинических данных. При не подлежащем регистрации исходном результате BD MAX анализ выполнялся повторно.

В табл. 7 представлены чувствительность и специфичность по типу образца и состоянию мазка для MTB. В табл. 8 и 9 представлены чувствительность и специфичность по типу образца для устойчивости к RIF и INH.

Табл. 7. Чувствительность и специфичность для МТВ в сравнении с совокупным КМ (культивирование плюс NAAТ) для замороженных образцов

	Необработанная мокрота	Обработанная мокрота
Чувствительность Положительный мазок	98,3 % (229/233) (95,7 %, 99,3 %)	99,2 % (245/247) (97,1 %, 99,8 %)
Чувствительность Отрицательный мазок	88,5 % (131/148) (82,4 %, 92,7 %)	90,3 % (139/154) (84,6 %, 94,0 %)
Общая чувствительность	94,5 % (360/381) (91,7 %, 96,4 %)	95,8 % (384/401) (93,3 %, 97,3 %)
Общая специфичность	94,9 % (204/215) (91,1 %, 97,1 %)	97,0 % (227/234) (94,0 %, 98,5 %)

Из 360 истинно положительных на МТВ результатов для образцов необработанной мокроты у 106 контрольный метод RIF не подлежал оценке. Из 254 истинно положительных на МТВ образцов с подлежащим оценке КМ RIF 15 и 13 образцов исходно показали результат «Низкий POS на МТВ» и «Устойчивость к RIF не подлежит регистрации» соответственно. При повторном анализе 7 образцов и 4 образца действительно повторно показали результат «Низкий POS на МТВ» и «Устойчивость к RIF не подлежит регистрации» соответственно.

Из 384 истинно положительных на МТВ результатов для образцов обработанной мокроты у 118 контрольный метод RIF не подлежал оценке. Из 266 истинно положительных на МТВ образцов с подлежащим оценке КМ RIF 24 и 11 образцов исходно показали результат «Низкий POS на МТВ» и «Устойчивость к RIF не подлежит регистрации» соответственно. При повторном анализе 11 образцов и 2 образца действительно повторно показали результат «Низкий POS на МТВ» и «Устойчивость к RIF не подлежит регистрации» соответственно.

Табл. 8. Характеристики устойчивости к RIF в целом в сравнении с совокупным КМ (культивирование/DST плюс NAAТ) для замороженных образцов

	Необработанная мокрота	Обработанная мокрота
Общая чувствительность	100 % (26/26) (87,1 %, 100 %)	100 % (30/30) (88,6 %, 100 %)
Общая специфичность	100 % (206/206) (98,2 %, 100 %)	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)

Из 360 истинно положительных на МТВ результатов для образцов необработанной мокроты у 107 контрольный метод INH не подлежал оценке. Из 253 истинно положительных на МТВ образцов с подлежащим оценке КМ INH 14 и 2 образца исходно показали результат «Низкий POS на МТВ» и «Устойчивость к INH не подлежит регистрации» соответственно. При повторном анализе 7 образцов и 0 образца действительно повторно показали результат «Низкий POS на МТВ» и «Устойчивость к INH не подлежит регистрации» соответственно.

Из 384 истинно положительных на МТВ результатов для образцов обработанной мокроты у 115 контрольный метод INH не подлежал оценке. Из 269 истинно положительных на МТВ образцов с подлежащим оценке КМ INH 29 и 3 образца исходно показали результат «Низкий POS на МТВ» и «Устойчивость к INH не подлежит регистрации» соответственно. При повторном анализе 15 образцов и 2 образца действительно повторно показали результат «Низкий POS на МТВ» и «Устойчивость к INH не подлежит регистрации» соответственно.

Табл. 9. Характеристики устойчивости к INH в целом в сравнении с КМ (культивирование/DST) для замороженных образцов

	Необработанная мокрота	Обработанная мокрота
Общая чувствительность	100 % (43/43) (91,8 %, 100 %)	100 % (41/41) (91,4 %, 100 %)
Общая специфичность	100 % (199/199) (98,1 %, 100 %)	100 % (209/209) (98,2 %, 100 %)

Всего 643 образца необработанной мокроты и 678 образцов обработанной мокроты были основаны на совпадающих образцах мокроты и результатах BD MAX MDR-TB. При не подлежащем регистрации исходном результате BD MAX MDR-TB анализ выполнялся повторно. В табл. 10 представлена частота неразрешенных, неопределенных и неполных результатов для MTB по типу образца.

Табл. 10. Частота результатов UNR, IND, INC и совокупных не подлежащих регистрации результатов для MTB по типу замороженного образца

Тип образца	Неразрешенный (UNR) на MTB		Неопределенный (IND)		Неполный (INC)		Всего не подлежащих регистрации результатов (UNR + IND + INC)	
	Первоначальный (95%-й ДИ)	Действительный повторный (95%-й ДИ)	Первоначальный (95%-й ДИ)	Действительный повторный (95%-й ДИ)	Первоначальный (95%-й ДИ)	Действительный повторный (95%-й ДИ)	Первоначальный (95%-й ДИ)	Действительный повторный (95%-й ДИ)
Необработанная мокрота	2,5 % (16/643) (1,5 %, 4,0 %)	0,2 % (1/636) (0,0 %, 0,9 %)	3,1 % (20/643) (2,0 %, 4,8 %)	0,0 % (0/636) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/643) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/636) (0,0 %, 0,6 %)	5,6 % (36/643) (4,1 %, 7,7 %)	0,2 % (1/636) (0,0 %, 0,9 %)
Обработанная мокрота	0,7 % (5/678) (0,3 %, 1,7 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,2 % (8/678) (0,6 %, 2,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/678) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,9 % (13/678) (1,1 %, 3,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)

Клинические рабочие характеристики анализа BD MAX MDR-TB были определены в ходе второго многоцентрового экспериментального исследования. В исследовании использовались проспективно отобранные свежие образцы из четырех стран с известной высокой заболеваемостью ТБ и высокой частотой случаев ТБ МЛУ. В группу выявления больных включались пациенты старше 18 лет с подозрением на туберкулез (ТБ), которые не получали противотуберкулезной терапии или получали лечение в течение менее трех (3) суток за последние шесть (6) месяцев. В группу ТБ с лекарственной устойчивостью включались пациенты старше 18 лет с подозрением на туберкулез (ТБ), которые соответствовали хотя бы одному из следующих критериев: i) диагностированный ТБ легких с подозрением на неэффективность терапии, ii) ТБ с лекарственной устойчивостью и противотуберкулезной терапией в течение не менее 3 месяцев в анамнезе, iii) микробиологически подтвержденный ТБ легких с документированной устойчивостью к RIF и противотуберкулезной терапией в течение не более 31 дня.

Рабочие характеристики для MTB определили только для популяции группы выявления больных. В целях определения рабочих характеристик для устойчивости к RIF и INH обе популяции были объединены. Каждый свежий образец мокроты был разделен на две (2) порции: одна порция обрабатывалась NALC/NaOH⁷ (обработанная порция), а вторая считалась необработанным образцом. Каждый из четырех (4) исследовательских центров выполнил анализ BD MAX MDR-TB обработанной и необработанной части образцов и использовал контрольный метод (KM) для анализа обработанной мокроты, а именно культивирование в жидкой среде с последующим анализом лекарственной чувствительности (DST) и анализ амплификации нуклеиновых кислот (NAAT) Cepheid Xpert MTB/RIF. Компания BD выполнила двунаправленное секвенирование участка гена *rpoB* для подтверждения результатов устойчивости к RIF, полученных с использованием метода NAAT. В случае MTB культивирование или NAAT должно было дать положительный результат для получения положительного результата KM. Оба метода должны были дать отрицательный результат для получения отрицательного результата KM. В случае устойчивости к RIF или DST, или NAAT с последующим двунаправленным секвенированием должны были дать положительный результат для получения положительного результата KM. Оба метода должны были дать отрицательный результат для получения отрицательного результата KM. В случае INH в качестве KM использовалось только культивирование/DST. Для необработанной и обработанной части образцов было выполнено окрашивание по Цилю — Нильсену и окрашивание аураминем О.

Всего 1091 и 11 пациентов были включены в группу выявления больных и группу ТБ с лекарственной устойчивостью соответственно. Из них 1076 и 10 пациентов совпадали с группой выявления больных и группой ТБ с лекарственной устойчивостью соответственно согласно критериям протокола. Всего 1053 и 10 пациентов из группы выявления больных и группы ТБ с лекарственной устойчивостью соответственно предоставили совпадающий образец мокроты. Образцы исключали из исследования ввиду неаккуратного обращения с образцом и его обработки, недостаточного полученного количества образца, отсутствия соответствующих результатов BD MAX и слишком большого для тестирования срока хранения образца. Всего 1033 образца необработанной мокроты и 1034 образца обработанной мокроты совпадали на уровне BD MAX MDR-TB. Из них 889 образцов необработанной мокроты и 899 образцов обработанной мокроты 911 пациентов были включены в расчеты рабочих характеристик. Четыреста восемьдесят девять (489) мужчин и четыреста двадцать две (422) женщины были включены в расчеты рабочих характеристик. Образцы, которые давали несовпадающий или отсутствующий результат KM или отсутствующий результат BD MAX, были исключены из расчетов клинических данных. При не подлежащем регистрации исходном результате BD MAX анализ выполнялся повторно.

В табл. 11 приведена полученная распространенность для каждой мишени по странам.

Табл. 11. Распространенность MTB, устойчивости к RIF и устойчивости к INH по странам для свежих образцов

Страна сбора	Распространенность KM					
	MTB	RIF	INH	Устойчивость только к RIF (чувствительность к INH) ^a	Устойчивость только к INH (чувствительность к RIF) ^a	Устойчивость к RIF и INH ^a
Индия	43,6 % (58/133)	4,9 % (2/41)	14,0 % (7/50)	0,0 % (0/41)	9,8 % (4/41)	4,9 % (2/41)
Перу	56,6 % (151/267)	11,5 % (15/130)	15,6 % (22/141)	3,1 % (4/129)	7,8 % (10/129)	7,8 % (10/129)
ЮАР	10,6 % (34/320)	3,8 % (1/26)	3,4 % (1/29)	0,0 % (0/26)	0,0 % (0/26)	3,8 % (1/26)
Уганда	33,7 % (88/261)	2,9 % (2/68)	3,9 % (3/77)	2,9 % (2/68)	4,4 % (3/68)	0,0 % (0/68)
Итого	33,7 % (331/981)	7,5 % (20/265)	11,1 % (33/297)	2,3 % (6/264)	6,4 % (17/264)	4,9 % (13/264)

^a Знаменатель — это все образцы, у которых есть подлежащий регистрации результат POS/NEG и для совокупного KM RIF (культивирование/DST плюс NAAT и двунаправленное секвенирование), и для KM INH (культивирование/DST).

В табл. 12 и 13 приведены сводные данные по эффективности для MTB, стратифицированные по методам окрашивания по Цилю — Нильсену и окрашивания аурамино О, при окрашивании необработанной и обработанной мокроты соответственно.

Табл. 12. Чувствительность для MTB, стратифицированная по методам окрашивания по Цилю — Нильсену и окрашивания аурамино О, при окрашивании свежих образцов необработанной мокроты

Окрашивание необработанной мокроты	Окрашивание аурамино О ^a		Окрашивание по Цилю — Нильсену ^b	
	Анализ BD MAX MDR-TB с использованием		Анализ BD MAX MDR-TB с использованием	
	Необработанная мокрота	Обработанная мокрота	Необработанная мокрота	Обработанная мокрота
	Процент (95%-й ДИ)	Процент (95%-й ДИ)	Процент (95%-й ДИ)	Процент (95%-й ДИ)
Положительный мазок на чувствительность	100 % (178/178) (97,9 %, 100 %)	100 % (176/176) (97,9 %, 100 %)	100 % (149/149) (97,5 %, 100 %)	100 % (147/147) (97,5 %, 100 %)
Отрицательный мазок на чувствительность	81,5 % (97/119) (73,6 %, 87,5 %)	73,1 % (87/119) (64,5 %, 80,3 %)	85,1 % (126/148) (78,5 %, 90,0 %)	78,4 % (116/148) (71,1 %, 84,2 %)

^a Результаты анализа мазков отсутствовали для 3 образцов с отрицательным результатом согласно контрольному методу.

^b Результаты анализа мазков отсутствовали для 2 образцов с отрицательным результатом согласно контрольному методу.

Табл. 13. Чувствительность для MTB, стратифицированная по методам окрашивания по Цилю — Нильсену и окрашивания аурамино О, при окрашивании свежих образцов обработанной мокроты

Окрашивание обработанной мокроты	Окрашивание аурамино О ^a		Окрашивание по Цилю — Нильсену ^b	
	Анализ BD MAX MDR-TB с использованием		Анализ BD MAX MDR-TB с использованием	
	Необработанная мокрота	Обработанная мокрота	Необработанная мокрота	Обработанная мокрота
	Процент (95%-й ДИ)	Процент (95%-й ДИ)	Процент (95%-й ДИ)	Процент (95%-й ДИ)
Положительный мазок на чувствительность	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)	99,5 % (213/214) (97,4 %, 99,9 %)	99,5 % (193/194) (97,1 %, 99,9 %)	99,5 % (191/192) (97,1 %, 99,9 %)
Отрицательный мазок на чувствительность	75,3 % (61/81) (64,9 %, 83,4 %)	61,7 % (50/81) (50,8 %, 71,6 %)	79,6 % (82/103) (70,8 %, 86,3 %)	69,9 % (72/103) (60,5 %, 77,9 %)

^a Результаты анализа мазков отсутствовали для 2 образцов с отрицательным результатом согласно контрольному методу.

^b Результаты анализа мазков отсутствовали для 3 образцов с отрицательным результатом согласно контрольному методу.

В табл. 14 представлены чувствительность и специфичность по типу образца и месту сбора для MTB.

В табл. 15 и 16 представлены чувствительность и специфичность по типу образца для устойчивости к RIF и INH.

Табл. 14. Чувствительность и специфичность для MTB в сравнении с совокупным КМ (культивирование плюс NAAТ) для свежих образцов

Лаборатория	Необработанная мокрота		Обработанная мокрота	
	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность
	Процент (95%-й ДИ)	Процент (95%-й ДИ)	Процент (95%-й ДИ)	Процент (95%-й ДИ)
ЮАР	91,2 % (31/34) (77,0 %, 97,0 %)	99,3 % (265/267) (97,3 %, 99,8 %)	84,8 % (28/33) (69,1 %, 93,3 %)	95,9 % (260/271) (92,9 %, 97,7 %)
Уганда	92,2 % (71/77) (84,0 %, 96,4 %)	98,7 % (148/150) (95,3 %, 99,6 %)	87,0 % (67/77) (77,7 %, 92,8 %)	98,7 % (153/155) (95,4 %, 99,6 %)
Индия	98,0 % (49/50) (89,5 %, 99,6 %)	95,6 % (65/68) (87,8 %, 98,5 %)	92,0 % (46/50) (81,2 %, 96,8 %)	91,3 % (63/69) (82,3 %, 96,0 %)
Перу	91,2 % (124/136) (85,2 %, 94,9 %)	99,1 % (106/107) (94,9 %, 99,8 %)	90,4 % (122/135) (84,2 %, 94,3 %)	98,2 % (107/109) (93,6 %, 99,5 %)
Всего	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)

Из 275 + 3 истинно положительных на MTB результатов для образцов необработанной мокроты из группы выявления больных и группы устойчивости у 44 совокупный контрольный метод RIF не подлежал оценке. Из 234 истинно положительных на MTB образцов с подлежащим оценке КМ RIF 16 и 3 образца исходно показали результат «Низкий POS на MTB» и «Устойчивость к RIF не подлежит регистрации» соответственно. При повторном анализе 9 образцов и 2 образца действительно повторно показали результат «Низкий POS на MTB» и «Устойчивость к RIF не подлежит регистрации» соответственно.

Из 263 + 3 истинно положительных на MTB результатов для образцов обработанной мокроты из группы выявления больных и группы устойчивости у 36 совокупный контрольный метод RIF не подлежал оценке. Из 230 истинно положительных на MTB образцов с подлежащим оценке КМ RIF 28 и 4 образца исходно показали результат «Низкий POS на MTB» и «Устойчивость к RIF не подлежит регистрации» соответственно. При повторном анализе 13 образцов и 1 образца действительно повторно показали результат «Низкий POS на MTB» и «Устойчивость к RIF не подлежит регистрации» соответственно.

Табл. 15. Характеристики устойчивости к RIF в целом в сравнении с совокупным КМ (культивирование/DST плюс NAAТ и двунаправленное секвенирование) для свежих образцов

	Необработанная мокрота	Обработанная мокрота
Общая чувствительность	94,1 % (16/17) ^a (73 %, 99 %)	93,8 % (15/16) ^b (71,7 %, 98,9 %)
Общая специфичность	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)

^a Из 17 устойчивых к RIF образцов 7 были чувствительными к RIF или не подлежали оценке согласно DST, но метод Xpert MTB/RIF выявил устойчивость к RIF и двунаправленное секвенирование ее подтвердило. Устойчивость была выявлена в L511P, D516Y, D516F, H526N и L533P.

^b Из 16 устойчивых к RIF образцов 6 были чувствительными к RIF согласно DST, но метод Xpert MTB/RIF выявил устойчивость к RIF и двунаправленное секвенирование ее подтвердило. Устойчивость была выявлена в L511P, D516Y, D516F и L533P.

Из 275 + 3 истинно положительных на MTBC результатов для образцов необработанной мокроты из группы выявления больных и группы устойчивости у 26 контрольный метод INH не подлежал оценке. Из 252 истинно положительных на MTBC образцов с подлежащим оценке КМ INH 22 и 8 образцов исходно показали результат «Низкий POS на MTBC» и «Устойчивость к INH не подлежит регистрации» соответственно. При повторном анализе 17 образцов и 2 образца действительно повторно показали результат «Низкий POS на MTBC» и «Устойчивость к INH не подлежит регистрации» соответственно.

Из 263 + 3 истинно положительных на MTB результатов для образцов обработанной мокроты из группы выявления больных и группы устойчивости у 23 контрольный метод INH не подлежал оценке. Из 243 истинно положительных на MTB образцов с подлежащим оценке КМ INH 35 и 12 образцов исходно показали результат «Низкий POS на MTB» и «Устойчивость к INH не подлежит регистрации» соответственно. При повторном анализе 19 образцов и 10 образца действительно повторно показали результат «Низкий POS на MTB» и «Устойчивость к INH не подлежит регистрации» соответственно.

Табл. 16. Характеристики устойчивости к INH в целом в сравнении с КМ (культивирование/DST) для свежих образцов

	Необработанная мокрота	Обработанная мокрота
Общая чувствительность	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	84 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)
Общая специфичность	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 % (188/188) (98 %, 100 %)

Всего 1033 образца необработанной мокроты и 1034 образца обработанной мокроты были основаны на совпадающих образцах мокроты и результатах BD MAX MDR-TB. При не подлежащем регистрации исходном результате BD MAX MDR-TB анализ выполнялся повторно. В табл. 17 представлена частота неразрешенных, неопределенных и неполных результатов для MTB по типу образца.

Табл. 17. Частота результатов UNR, IND, INC и совокупных не подлежащих регистрации результатов для MTB по типу мокроты для свежих образцов

	Неразрешенный (UNR) на MTB		Неопределенный (IND)		Неполный (INC)		Всего не подлежащих регистрации результатов (UNR + IND + INC)	
Тип образца	Первоначальный (95%-й ДИ)	Действительный повторный (95%-й ДИ)	Первоначальный (95%-й ДИ)	Действительный повторный (95%-й ДИ)	Первоначальный (95%-й ДИ)	Действительный повторный (95%-й ДИ)	Первоначальный (95%-й ДИ)	Действительный повторный (95%-й ДИ)
Необработанная мокрота	3,8 % (39/1033) (2,8 %, 5,1 %)	1,0 % (10/1020) (0,5 %, 1,8 %)	2,8 % (29/1033) (2,0 %, 4,0 %)	0,6 % (6/1020) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1033) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1020) (0,3 %, 1,3 %)	7,2 % (74/1033) (5,7 %, 8,9 %)	2,2 % (22/1020) (1,4 %, 3,2 %)
Обработанная мокрота	2,7 % (28/1034) (1,9 %, 3,9 %)	0,3 % (3/1022) (0,1 %, 0,9 %)	1,3 % (13/1034) (0,7 %, 2,1 %)	0,1 % (1/1022) (0,0 %, 0,6 %)	0,7 % (7/1034) (0,3 %, 1,4 %)	0,4 % (4/1022) (0,2 %, 1,0 %)	4,6 % (48/1034) (3,5 %, 6,1 %)	0,8 % (8/1022) (0,4 %, 1,5 %)

Аналитическая инклюзивность

В это исследование был включен широкий диапазон целевых штаммов анализа BD MAX TB-MDR. Критерии отбора штаммов включали культуры, чувствительные и устойчивые к рифампину и изониазиду, из различных географических регионов. В данное исследование была включена комбинация количественно оцененных микроорганизмов, термических клеточных лизатов (полученных из общественной коллекции Бельгийской координированной коллекции микроорганизмов / Института тропической медицины (BCCM/ITM)) и геномной ДНК. Сорок четыре (44) подробно описанных штамма *M. tuberculosis* были проанализированы для выявления устойчивости к RIF/INH с использованием анализа BD MAX MDR-TB (табл. 18 и 19). Штаммы, протестированные на инклюзивность комплексного вида *M. tuberculosis*, включали *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canneti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* (табл. 20).

Табл. 18. Определение устойчивости с использованием анализа BD MAX MDR-TB и термических клеточных лизатов

ИД штамма	Происхождение	Устойчивость к рифампину ^а		Устойчивость к изониазиду ^б			Результат BD MAX MDR-TB
		У/Ч	Кодон RRDR	У/Ч	Кодон katG	inhApr нуклеотид	
041679	Непал	У	Ser512Gly Ser531Trp	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация katG обнаружена Мутация inhApr НЕ обнаружена
971524	Бангладеш	У	Met515Ile Asp516Tyr	Ч	WT	WT	Устойчивость к RIF обнаружена
980166	Бангладеш	У	Ser509Arg His526Arg	Ч	WT	WT	Устойчивость к RIF обнаружена
970472	Бангладеш	Ч	WT	У	Ser315Ile	WT	Устойчивость к INH обнаружена Мутация katG обнаружена Мутация inhApr НЕ обнаружена
041204	Южная Корея	У	Asp516Val	У	WT	C-15T	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация katG НЕ обнаружена Мутация inhApr обнаружена
041207	Южная Корея	У	Ser531Leu	У	WT	G-9A	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация katG НЕ обнаружена Мутация inhApr обнаружена

ИД штамма	Происхождение	Устойчивость к рифампину ^a		Устойчивость к изониазиду ^b			Результат BD MAX MDR-TB
		У/Ч	Кодон RRDR	У/Ч	Кодон <i>katG</i>	<i>inhA</i> р нуклеотид	
041226	Южная Корея	У	Leu511 Pro	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р HE обнаружена
041203	Южная Корея	Ч	WT	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р HE обнаружена
042763	Филиппины	У	Ser531Leu	У	WT	C-15T	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> HE обнаружена Мутация <i>inhA</i> р обнаружена
000440	Казахстан	У	Ser531Trp	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р HE обнаружена
020115	Грузия	Ч	WT	У	WT	C-15T	Устойчивость к INH обнаружена Мутация <i>katG</i> HE обнаружена Мутация <i>inhA</i> р обнаружена
042928	Испания	Ч	WT	У	Ser315Asn	WT	Устойчивость к INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р HE обнаружена
041668	Германия	Ч	WT	У	Ser315Thr	C-15T	Устойчивость к INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р обнаружена
992092	Франция	У	Ser531Leu	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р HE обнаружена
041655	Боливия	У	Ser531Leu	У	Ser315Asn	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р HE обнаружена
041290	Бразилия	Ч	WT	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р HE обнаружена
041281	Бразилия	У	Asp516Val	Ч	Ser315Ser	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена ^a Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р HE обнаружена
041289	Бразилия	У	His526Arg	У	Ser315Thr	C-15T	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р обнаружена
042611	Перу	У	His526Arg	У	Ser315Asn	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р HE обнаружена
040850	ЮАР	У	Leu533Pro	У	Ser315Thr	T-8G	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р обнаружена
041086	Руанда	У	Ser531Leu	У	Ser315Thr	C-15T	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р обнаружена
991451	Конго	У	Asp516Tyr	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р HE обнаружена
021555	Бурунди	Ч	WT	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> р HE обнаружена

^a У — устойчивые к рифампину, Ч — чувствительные к рифампину, WT — дикий тип, без изменений в нуклеотидах или кодонах.

^b У — устойчивые к изониазиду, Ч — чувствительные к изониазиду, WT — дикий тип, без изменений в нуклеотидах или кодонах.

^a Фенотипическая чувствительность к INH, но устойчивость к INH по результатам секвенирования ДНК и анализа BD MAX MDR-TB.

Табл. 19. Определение устойчивости с использованием анализа BD MAX™ MDR-TB и культур из хранилища *Mycobacterium* BD

ИД штамма	Устойчивость к рифампину		Устойчивость к изониазиду			Результат BD MAX MDR-TB
	У/Ч	Кодон RRDR	У/Ч	Кодон <i>katG</i>	<i>inhApr</i> нуклеотид	
TB006	У	Gln513Lys	У	WT	C-15T	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> НЕ обнаружена Мутация <i>inhApr</i> обнаружена
TB007	У	Gln513Lys	У	WT	C-15T	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> НЕ обнаружена Мутация <i>inhApr</i> обнаружена
TB009	У	Gln513Lys	Ч	WT	WT	Устойчивость к RIF обнаружена
TB010	У	Ser531Leu	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF ^с и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhApr</i> НЕ обнаружена
TB012 ^а	У	His526Tyr	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhApr</i> НЕ обнаружена
TB022	У	His526Tyr	Ч	WT	WT	Устойчивость к RIF обнаружена
TB023	У	Asp516Tyr	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhApr</i> НЕ обнаружена
TB028	У	His526Tyr	У	Ser315Thr	C-15T	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhApr</i> обнаружена
TB037	У	Asp516Val	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhApr</i> НЕ обнаружена
TB041	У	His526Asp	Ч	WT	WT	Устойчивость к RIF обнаружена
TB047	У	кодон делеции 519 (AAC)	Ч	WT	WT	Устойчивость к RIF обнаружена
TB049	У	Asp516Val	Ч	WT	WT	Устойчивость к RIF обнаружена, устойчивость к INH не подлежит регистрации ^б
TB053	У	Ser531Leu	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhApr</i> НЕ обнаружена
TB058	У	Asp516Val	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhApr</i> НЕ обнаружена
TB059	У	His526Asp	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhApr</i> НЕ обнаружена
TB062	У	His526Arg	Ч	WT	WT	Устойчивость к RIF обнаружена
TB063	У	Gln513Glu	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF и INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhApr</i> НЕ обнаружена
TB094	У	Leu511Pro Ser512Thr	Ч	WT	WT	Устойчивость к RIF обнаружена
TB112	У	His526Leu	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к RIF обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhApr</i> НЕ обнаружена

ИД штамма	Устойчивость к рифампину		Устойчивость к изониазиду			Результат BD MAX MDR-TB
	У/Ч	Кодон RRDR	У/Ч	Кодон <i>katG</i>	<i>inhA</i> pr нуклеотид	
TB121	Ч	WT	У	Ser315Asn	C-15T	Устойчивость к INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> pr обнаружена
TB123	Ч	WT	У	Ser315Thr	WT	Устойчивость к INH обнаружена Мутация <i>katG</i> обнаружена Мутация <i>inhA</i> pr НЕ обнаружена

^a Геномная ДНК.

^b Фенотипическая чувствительность к INH, но не подлежащие регистрации результаты секвенирования ДНК и анализа BD MAX MDR-TB.

^c В 20 % тестовых повторов не сообщалось о RIF для штамма TB010 в тестируемой концентрации. Мутация Ser531Leu была успешно обнаружена в штамме TB053, поэтому TB010 не тестировался в более высоких концентрациях.

Табл. 20. Инклюзивность *M. tuberculosis*

Микроорганизм комплекса MTB	ИД штамма
<i>Mycobacterium africanum</i>	ATCC® 25420
<i>Mycobacterium bovis</i>	ATCC TMC 407
<i>Mycobacterium canettii</i>	BCCM/ITM C02321
<i>Mycobacterium caprae</i> ⁶	ATCC BAA-824D-2
<i>Mycobacterium microti</i>	ATCC 35782
<i>Mycobacterium pinnipedi</i> ^a	BCCM/ITM 2015-00021

^a Термический клеточный лизат.

⁶ Геномная ДНК.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность (предел определения, ПО) анализа BD MAX MDR-TB оценивалась следующим образом: культуры микроорганизмов *M. tuberculosis* и *M. bovis* BCG (бацилла Кальметта — Герена) были подготовлены и количественно оценены перед включением в данное исследование. Микроорганизмы были перенесены в пробирки для образцов, уже содержащие мокроту или осадок мокроты, обработанные STR и заранее определенные как отрицательные на все мишени, выявляемые анализом BD MAX MDR-TB. Предположительный ПО оценивался для каждого анализируемого микроорганизма не менее 36 раз для каждого типа образца (мокроты или осадка мокроты) с использованием 3 различных производственных партий анализа BD MAX MDR-TB. Полученные концентрации ПО для конкретных микроорганизмов дополнительно анализировались не менее 20 раз для подтверждения. Аналитическая чувствительность (ПО) была определена как наименьшая концентрация, результаты анализа которой были положительны не менее чем в 95 % всех повторных анализов (см. табл. 21).

Табл. 21. Предел обнаружения анализа BD MAX MDR-TB

Микроорганизм (штамм)	Заявленный ПО	Мокрота (КОЕ/мл)	Осадок мокроты (КОЕ/мл)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Устойчивость	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Устойчивость	6,0	

Аналитическая специфичность (перекрестная реактивность и эксклюзивность)

Был проведен анализ BD MAX MDR-TB проб, содержащих филогенетически родственные виды и другие микроорганизмы (бактерии, вирусы и дрожжи), которые с высокой вероятностью могут быть обнаружены в образцах мокроты. Бактериальные клетки и дрожжевые грибы были протестированы в пробирке буфера для образцов в концентрации $\geq 1 \times 10^6$ клеток/мл или КОЕ/мл, а *Chlamydia* — в концентрации $> 1 \times 10^6$ ЭТ/мл в мокроте человека, обработанной STR. Для видов вирусов, бактерий или дрожжей, которые было сложно приобрести, выполнялся анализ *in silico* с каждой мишенью анализа MDR-TB. Всего было испытано 114 микроорганизмов, которые перечислены в табл. 22. Организмы, для которых выполнялся анализ *in silico*, перечислены в табл. 23. Для всех протестированных штаммов бактерий и дрожжей в анализе BD MAX MDR-TB были получены отрицательные результаты.

Табл. 22. Результаты специфичности BD MAX MDR-TB (бактерии, дрожжи, вирусы)

Микроорганизм		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> , продуцирующая CTX-M-15 ESBL	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Fuseobacterium nucleatum</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Bordetella parapertussi</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella micdadei</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> серовар H	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium gastris</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium malmoeense</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus equinus</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus criceti</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	
<i>Streptococcus equi</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	

Табл. 23. BD MAX MDR-TB, анализ *in silico*

Микроорганизм	
Аденовирус	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Вирус иммунодефицита человека	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Вирус гриппа человека (тип А)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Вирус гриппа человека (тип Б)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Человеческий метапневмовирус	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Вирус парагриппа человека (тип 1)	<i>Mycobacterium leprae</i>
Вирус парагриппа человека (тип 2)	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Вирус парагриппа человека (тип 3)	<i>M. shimoidei</i> ^a
Вирус парагриппа человека (тип 4)	<i>Nocardia farcinica</i>
Вирус эпидемического паротита	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Респираторно-синцитиальный вирус	<i>Nocardia otitidisdiscreta</i>
Риновирус	<i>Penicillium</i> spp.
Вирус краснухи	<i>Rhizopus</i> spp.
Вирус кори	<i>Scedosporium</i> spp.
Вирус ветряной оспы	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^a В праймерах, требуемых для амплификации целевой ДНК *M. obuense* и *M. shimoidei*, также имеются несовпадения нескольких пар оснований, что снижает эффективность амплификации данных мишеней.

Взаимодействующие вещества

Тридцать четыре (34) биологических и химических вещества, которые могут присутствовать в образцах мокроты человека, были оценены на потенциальное взаимодействие с анализом BD MAX MDR-TB. Эти вещества были протестированы в концентрациях, приведенных в табл. 24 ниже, в присутствии и в отсутствие *M. bovis* BCG при 2 × ПО МТВС. Из 34 протестированных веществ только одно вещество, 5 %-й муцин, продемонстрировало ингибирование анализа. При разведении муцина до 1,5 % ингибирования более не наблюдалось. Прочего подлежащего регистрации взаимодействия с другими протестированными веществами не наблюдалось (см. табл. 24).

Табл. 24. Эндогенные и экзогенные вещества, протестированные с анализом BD MAX MDR-TB

Вещество	Результат	Вещество	Результат
Лидокаин (12 мкг/мл)	Нет	Фенилэфрин (50 % об./об.)	Нет
Мупироцин (5 % масс./об.)	Нет	Оксиметазолин (20 % об./об.)	Нет
Стрептомицин (25 мкг/мл)	Нет	Хлорид натрия, назальный спрей (100 %)	Нет
Занамивир (10 мг/мл)	Нет	NaCl (5 % масс./об.)	Нет
Кровь человека (40 % об./об.)	Нет	Бензокаин (5 % масс./об.)	Нет
Желудочная кислота (100 %)	Нет	Гвайфенезин (5 мг/мл)	Нет
ДНК человека (1,0Е+6 клеток/мл)	Нет	Цетилпиридиния хлорид (0,5 %)	Нет
Лейкоциты человека (100%-я лейкоцитарная пленка)	Нет	Никотин (4 мкг/мл)	Нет
Муцин (5 %)	Есть ^a	Тобрамицин (24 мкг/мл)	Нет
Листерин (20 % об./об.)	Нет	Амоксициллин (75,2 мкг/мл)	Нет
Эпинефрин (1 мг/мл)	Нет	Левифлоксацин (5 мг/мл)	Нет
Масло чайного дерева (1 % об./об.)	Нет	Пентамидин (300 нг/мл)	Нет
Желтокорень (100 %)	Нет	Изониазид (50 мкг/мл)	Нет
Альбутерола сульфат (100 мкг/мл)	Нет	Рифампин (120 мкг/мл)	Нет
Будесонид (12,8 мкг/мл)	Нет	Пиразинамид (500 мкг/мл)	Нет
Флутиказон (5 мкг/мл)	Нет	Этамбутол (60 мкг/мл)	Нет
Зикам (1 тампон / образец мокроты 1,67 мл)	Нет	Стрептомицин (25 мкг/мл)	Нет

Нет: подлежащего регистрации взаимодействия с анализом BD MAX MDR-TB нет.

Есть: подлежащее регистрации взаимодействие с анализом BD MAX MDR-TB есть.

^a Максимальная концентрация, при которой взаимодействия не наблюдалось, — 1,5 % масс./об.

Смешанные инфекции — конкурентное взаимодействие

Изучение смешанных инфекций и конкурентного взаимодействия выполнялось для оценки способности анализа BD MAX MDR-TB определять низкоположительные результаты в присутствии микроорганизмов, не относящихся к микобактериям туберкулеза (NTM), которые могут присутствовать в мокроте человека. Четыре (4) микроорганизма были протестированы в высоких концентрациях (1×10^6 клеток/мл мокроты) в смеси с *M. bovis* BCG при $2 \times$ ПО МТВС. Протестированные микроорганизмы включали *M. avium*, *M. intracellular*, *M. kansasii* и *M. malmoense*. МТВС был успешно распознан анализом BD MAX MDR-TB в сочетании с растворами с высокой концентрацией смешанных инфекций.

Прецизионность

Прецизионность анализа BD MAX MDR-TB в пределах лаборатории оценивалась на базе одной (1) лаборатории. Оценка проводилась в течение 12 дней — по 2 тестирования в день (по одному на каждого из 2 лаборантов), итого 24 тестирования. Каждая панель содержала штамм *M. tuberculosis* дикого типа (чувствительный к RIF и INH) и готовилась в образце необработанной мокроты. В качестве концентраций целевых микроорганизмов — компонентов каждой панели — использовались следующие значения.

- Устойчивый, умеренно положительный (MP): ≥ 2 и $\leq 3 \times$ ПО
- Умеренно положительный (MP) на МТВ: ≥ 2 и $\leq 3 \times$ ПО
- Устойчивый, низкоположительный (LP): ≥ 1 и $< 2 \times$ ПО
- Низкоположительный на МТВ (LP): ≥ 1 и $< 2 \times$ ПО
- Достоверно отрицательный (TN): отрицательный образец (мишень отсутствует)

Результаты исследования прецизионности для TN, устойчивых MP, МТВ MP и устойчивых MP образцов продемонстрировали 100%-ю согласованность (табл. 25). Результаты исследования прецизионности для устойчивых LP образцов продемонстрировали 98,6%-ю согласованность. Все образцы с первоначальными результатами, не подлежащими регистрации, за исключением одного, были проанализированы повторно в соответствии с инструкциями в листовке-вкладыше. Образцы, которые изначально показали результат <Низкий POS на МТВ>, показали ожидаемый результат при повторном анализе.

Табл. 25. Результаты исследования прецизионности с использованием одной партии анализа BD MAX MDR-TB

Категория	Согласованность с ожидаемыми результатами	
	<i>M. tuberculosis</i> (95%-й ДИ)	Устойчивость (95%-й ДИ)
MP	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)
LP	100 % 72/72 (94,9–100,0)	98,6 % 70/71 (92,4 %–99,8 %)
TN ^a	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)

^a Для категории достоверно отрицательных образцов (TN) полученное совпадение означает процент отрицательных результатов.

Воспроизводимость

Исследование воспроизводимости между приборами проводилось с использованием тех же панелей, которые описаны выше для исследования прецизионности.

Образцы каждой категории тестировались по три раза в пять (5) разных дней двумя (2) разными лаборантами на трех (3) разных приборах с использованием одной (1) партии реагентов.

При оценке воспроизводимости между приборами общая согласованность результатов составила 100 % для МТВ MP, МТВ LP, устойчивых MP и TN. Общий процент согласованности составил 97,8 % для устойчивых LP (табл. 26). Количественная воспроизводимость между лабораториями и по категориям образцов представлена ниже в табл. 27.

Табл. 26. Результаты исследования воспроизводимости между приборами с использованием одной партии анализа BD MAX MDR-TB

Категория	Прибор 1	Прибор 2	Прибор 3	Всего	
				Согласованность	95%-й ДИ
TN	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
МТВ LP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Устойчивые LP	100 % (30/30)	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	97,8 % (87/89)	(92,2–99,4)
МТВ MP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Устойчивые MP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)

Табл. 27. Общие результаты для опорных цифровых значений при оценке количества между приборами

Переменная	Категория	Совпадений/N	Среднее значение	В пределах тестирования		Между тестированиями в течение дня		Между днями		Между приборами		Всего	
				CO	%KB	CO	%KB	CO	%KB	CO	%KB	CO	%KB
Оценка кол-ва (MTB1)	MP	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	LP	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Оценка кол-ва (MTB2)	MP	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	LP	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

ПРИМЕЧАНИЕ. Приведенные значения получены для мишени в образцах с результатом «MTB обнаружены».

При оценке воспроизводимости между партиями образцы в каждой категории анализировались трижды с тремя партиями реагентов на одном приборе с 2 тестированиями в день на протяжении пяти разных дней. Использовались такие же панели, как описано в разделе «Прецизионность» выше. Результаты за 5 дней исследования между приборами использовались в качестве данных по одной партии реагентов в рамках исследования воспроизводимости между партиями. При оценке воспроизводимости между партиями общая согласованность результатов составила 98,9 % для MTB MP, MTB LP и устойчивых MP, 96,6 % для устойчивых LP и 100 % для TN соответственно (табл. 28).

Табл. 28. Результаты оценки воспроизводимости между партиями с использованием трех партий анализа BD MAX MDR-TB

Категория	Партия 1	Партия 2	Партия 3	Всего	
				Согласованность	95%-й ДИ
TN	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9 %, 100 %)
MTB LP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Устойчивые LP	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	96,7 % (29/30)	96,6 % (86/89)	(90,6 %, 98,8 %)
MTB MP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Устойчивые MP	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	100 % (30/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)

Перенос — перекрестная контаминация

Было проведено исследование для изучения переноса в рамках тестирования и между тестированиями в ходе обработки образцов с высокой бактериальной нагрузкой MTBC в анализе BD MAX MDR-TB. Положительная панель включала микроорганизм MTBC, добавленный в обработанную STR мокроту в концентрации 1×10^6 КОЕ/мл. Компоненты отрицательной панели не содержали микроорганизмов MTBC. В каждом тестировании было выполнено по 12 повторных анализов высокоположительного компонента панели и 12 повторных анализов отрицательного компонента панели с чередованием отрицательных и положительных образцов. Всего было выполнено 9 тестирований по 24 образца на разных приборах. Из 108 отрицательных образцов, проанализированных в этом исследовании, для одного образца был получен положительный результат.

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: WHO, 2017.
2. World Health Organization. Framework of Indicators and Targets for Laboratory Strengthening under the End TB Strategy Geneva: WHO, 2016.
3. Pai M, Schito M. *Tuberculosis* diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. J Infect Dis 2015; 211 Suppl 2:S21-8.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to the latest edition).
5. Centers for Disease Control and Prevention, and National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood L.C. and Wislon D.E. (eds) (2009). HHS Publication No. (CDC) 21–1112.
6. Leber, Amy L. (ed.) 2016. Clinical Microbiology Handbook. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
7. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology – A Guide for the Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
8. BD MAX System User's Manual (refer to the latest version) BD Life Sciences, Sparks, MD 21152 USA.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline. Document MM3 (refer to the latest edition).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test performance; Approved Guideline, Document EP12 (refer to the latest edition).

История изменений

Редакция	Дата	Краткое описание изменений
(08)	2019-06	В таблице 19 изменен результат У/Ч для штамма TB112. В табл. 21 изменен предел определения в мокроте (КОЕ/мл) микроорганизмов <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC
(09)	2020-05	Печатные инструкции по применению преобразованы в электронный формат, также добавлена информация о доступе к документу на сайте bd.com/e-labeling . Уточнено назначение. Добавлена дополнительная информация в раздел «Реагенты и материалы». Обновлены рисунки 1, 2 и 3. Добавлено ограничение касательно пациентов детского возраста. Внесены изменения и уточнения в раздел «Рабочие характеристики». Обновлены адреса спонсоров в Австралии и Новой Зеландии.
(10)	2020-11	Обновлены данные GHS в разделе «Предупреждения и меры предосторожности». Таблицы показателей эффективности были пересмотрены в соответствии с усовершенствованием определения устойчивости к RIF, примененном в программном обеспечении. Это изменение привело к обновлению номеров обнаружения RIF в таблицах 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 и 28 и связанных с ними.

Некоторые перечисленные ниже символы могут не относиться к этому продукту.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Toolja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabricante / Атқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商



Use by / Исползуйте до / Spotføjbejite do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати до/line / 使用截止日期

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
EEEE-HH-NN / EEEE-HH (HH = hónap utolsó napja)
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
ЖОЖОЖ-АА-КК / ЖОЖОЖ-АА / (АА = айдың соңы)
YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutten av månaden)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Katalanor nömipi / 카탈로그 번호 / Katalog / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталору / Katalógové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目錄号



Authorized Representative in the European Community / Оторизиран представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizuirani predstavnik u Evropskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségekben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Igallotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүзретін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisas / Medicinas ierices, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicinska pomůcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uredaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики ин витро / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperatuuri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūros ierobojojimai / Temperatuurilimiet / Temperaturbegrensning / Organizzazione temperatura / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sicaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Kod na partidatu / Kód (číslo) šarže / Batch-code (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotti) / Тонтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-code (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Kod partii (lot) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Kod partii / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> тесттегі үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultati instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na roužvanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Do not reuse / Не използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egsyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiți / Не использовать повторно / Nepoužívejte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullannaymın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Сериен номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérjas numurs / Serie nummer / Numer serijny / Número de série / Număr de serie / Сериальный номер / Seri numarasi / Номер серії / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Само u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárolag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-tydelse / Tyklo do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro diagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans deęerlendirilmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估

For US: "For Investigational Use Only"



Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najniža dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат етілген жоғарғы шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurilimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite minimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sicaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限



Control / Контроль / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Mārtņpūcs / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolè / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照



Positive control / Положительный контроль / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiive kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontroll / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitivā kontrole / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивный контроль / 阳性对照试剂



Negative control / Отрицательный контроль / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negativne kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negativ kontroll / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negativā kontrole / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: етиленов оксид / Způsob sterilizace: ethylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Sterilisieringsmetode: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Sterilizacija adici – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksisds / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterilizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etylénoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: етиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷



Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringsmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Sterilisieringsmetode: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizacija adici – сәулә түсірі / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringsmetode: bestraling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metódă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metóda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: stråling / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опромінненням / 灭菌方法: 辐射



Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiallag veszélyes / Rischio biologico / Биологичный тауекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biolojik Riskler / Биологічна небезпека / 生物学风险



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugeda kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dėmesio, žiūrėkite priedamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Vystřaha, pozri sprieovodné dokumenty / Pažnjal Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію / 小心, 请参阅附带文档。



Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurilimiet / Øvre temperaturgrænse / Górná granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sicaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限



Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Orbevares tørt / Trocklegen / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausi / Uzglabāt sausu / Droog houden / Hoides tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологості / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmeuhrzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жынау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de coleta / Ora colectării / Время сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间



Peel / Обленете / Otevřete zde / Åbn / Abziehen / Ατοκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ўстїгі қабатын алып таста / 벗기 / Plęsti čia / Atīmēt / Schillen / Trekk av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odtrhněti / Oljuštiti / Dra isår / Ayırma / Відклеїти / 撕下



Perforation / Перфорация / Perforace / Perforening / Διότρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik teci / 절취선 / Perforacija / Perforâcija / Perforatie / Perforacia / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔



Do not use if package damaged / Не используйте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packung nicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιώ. / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Erep paket бузылган болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívejte, ak je obal poškozený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用



Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přilísnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Óvja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не награвать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Беретти від дії тепла / 请远离热源



Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Rezi / Vágja ki / Tagliare / Keciñiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogriezt / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortir / Decupați / Отрезать / Odstřihněte / Iseci / Klipp / Kesme / Pozpizati / 剪下



Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаған тізбекүні / 수집 날짜 / Paémimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato prøvetaking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Dátum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toploma tarihi / Дата забору / 采集日期



µL/test / µL/тест / µL/Test / µL/εξέταση / µL/prueba / µL/teszt / µL/테스트 / мкл/тест / µL/tyrimas / µL/pārbaude / µL/teste / мкл/анализ / µL/检测



Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródeł światła / Manter ao abrigo da luz / Feriti de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线



Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plyného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadrží hydrogen vodík / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөктес сутери пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdeņradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobene použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätsgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакция з виділенням водню / 会产生氢气



Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacjenta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентификатор пациента / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Křehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Őrn, kásitsege ettevaatlukult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сығыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, eliktis atsargiai. / Trausls; rikoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålilig, håndter forsigtigt. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, vyžaduje se opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放

 bd.com/e-labeling



Служба технической поддержки: Обратитесь к местному представителю компании BD или на сайт bd.com.



Becton, Dickinson and Company
7 Loveton Circle
Sparks, Maryland 21152 USA



Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland

Australian Sponsor:

Becton Dickinson Pty Ltd.
66 Waterloo Road
Macquarie Park NSW 2113
Australia

New Zealand Sponsor:

Becton Dickinson Limited
14B George Bourke Drive
Mt. Wellington Auckland 1060
New Zealand

BD, the BD Logo, BBL, MAX, MGIT, and MycoPrep are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. © 2020 BD. All rights reserved.