

Для діагностики *in vitro*

Для використання із системою BD MAX™ System



ПРИЗНАЧЕННЯ

Аналіз BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) (аналіз на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ)), що виконується за допомогою системи BD MAX System, – автоматизований якісний діагностичний тест *in vitro* для прямого виявлення ДНК комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) у зразках необробленого мокротиння або концентрованого осаду мокротиння, приготованих на основі індукованого або відкашляного мокротиння. У зразках, у яких виявлено ДНК MTBC, аналіз BD MAX MDR-TB також виявляє мутації гена *rpoB*, пов'язані з резистентністю до рифампіну, а також мутації гена *katG* та промоторної області *inhA*, що пов'язані з резистентністю до ізоніазиду.

У цьому аналізі застосовується метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі для ампліфікації специфічних цільових ДНК та використовуються флуорогенні гібридаційні зонди для конкретних мішеней із метою виявлення ДНК MTBC, а також ДНК, пов'язаних із мутаціями в генах *rpoB* й *katG* та промоторній області *inhA*, які пов'язані з мультирезистентним туберкульозом.

Аналіз BD MAX MDR-TB призначений для використання зі зразками, узятих у пацієнтів із клінічною підозрою на туберкульоз (ТБ), які не отримували протитуберкульозну терапію або проходили лікування тривалістю менше трьох днів за останні шість місяців. Цей аналіз слід використовувати як допоміжний засіб у діагностиці туберкульозу легень у поєднанні з результатами клінічних та інших лабораторних аналізів.

КОРОТКИЙ ОГЛЯД І ОПИС МЕТОДУ

Туберкульоз (ТБ) – це інфекційне захворювання, спричинене видами комплексу *M. tuberculosis* (MTBC), яке залишається масштабною проблемою в галузі охорони здоров'я у світі. За підрахунками, у зв'язку з цим щороку виникає 10,4 мільйона випадків захворювання та 1,7 мільйона випадків смертей¹. Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) – постійна загроза та складніша форма захворювання через резистентність MTBC до рифампіну (RIF) та ізоніазиду (INH)¹. У 2016 році було зареєстровано 600 000 нових випадків захворювання з резистентністю до рифампіну (PPTB), найефективнішого препарату першої лінії, з яких у 490 000 випадків було виявлено мультирезистентний туберкульоз (МРТБ)¹. У 2016 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) випустила нові вказівки щодо аналізу на ТБ із закликом до використання швидких молекулярних тестів для виявлення МРТБ². Швидке й точне виявлення MTBC та резистентних до лікарських препаратів форм важливе для належної діагностики та лікування пацієнтів, які страждають на туберкульоз, оскільки допомагає знижувати рівень смертності та зупиняти поширення цього захворювання³.

Аналіз BD MAX MDR-TB дає змогу отримати інтегрований результат за показниками MTBC (геномні мішені з декількома копіями IS6110 і IS1081, а також геномні мішені з однією копією), резистентності до RIF (кодони RRDR 507-533) та до INH (промоторна область *inhA* та кодон *katG* 315), автоматизувати процес аналізу та звести до мінімуму втручання оператора з моменту розміщення зразка в системі BD MAX до отримання результатів. За допомогою аналізу BD MAX MDR-TB, що виконується в системі BD MAX System, результати для 24 зразків можна отримати менше ніж за 4 години порівняно з традиційними методами посіву та аналізами на резистентність до препаратів, які можуть вимагати кількох тижнів.

ПРИНЦИПИ МЕТОДУ

Зразки необробленого мокротиння або концентрованого осаду мокротиння, приготовані з індукованого або відкашляного мокротиння, збирають у пацієнтів і транспортують до лабораторії в герметичному контейнері для збору зразків. Розведення зразка виконують у контейнері для збору зразка, додаючи реагент BD MAX STR у такому об'ємі, щоб кінцеве співвідношення STR до зразка становило 2:1. Потім контейнер для збору зразка закривають кришкою й енергійно струшують 10 разів, витримують за кімнатної температури протягом 5 хвилин і знов енергійно струшують 10 разів. Тоді оброблений за допомогою BD MAX STR зразок витримують за кімнатної температури протягом 25 хвилин. Використовуючи піпетку для перенесення зразка BD MAX Transfer Pipet, 2,5 мл зразка, обробленого реагентом STR, переносять до позначеної етикеткою пробірки для зразка BD MAX MDR-TB Sample Tube. Пробірку BD MAX MDR-TB Sample Tube закривають притисною кришкою, струшують і переносять у систему BD MAX. Після створення робочого списку та завантаження в пристрій BD MAX клінічного зразка разом із реагентною смужкою BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip і картриджем для ПЛР запускається процес, у якому подальша участь оператора не потрібна. Система BD MAX автоматизує приготування зразка, що включає лізис цільового мікроорганізму, екстрагування та концентрацію ДНК, регідратацію реагенту, ампліфікацію та виявлення цільової послідовності нуклеїнової кислоти методом ПЛР у реальному часі. Система BD MAX інтерпретує сигнал автоматично. Під час аналізу також використовується препарат внутрішнього контролю обробки зразків, що постачається в пробірці для екстракції; система виконує його екстракцію, концентрацію та ампліфікацію. Контроль обробки зразків дає змогу відстежити можливу наявність інгібуючих речовин, а також збої, пов'язані із системою або реагентами.

У системі BD MAX застосовується комбінація реагентів разом із нагрівом для виконання лізису клітин та екстрагування ДНК. Вивільнені нуклеїнові кислоти захоплюються магнітними афінними частками. Частки зі зв'язаними нуклеїновими кислотами промиваються, і нуклеїнові кислоти випускаються елююванням під дією високої температури в буфер для елюювання. Вилучена ДНК нейтралізується й переноситься в пробірки із сумішшю Master Mix для регідrataції реагентів для ПЛР. Після регідrataції система BD MAX переносить фіксований об'єм готового до ПЛР розчину в картридж BD MAX PCR Cartridge. Перш ніж система розпочне ПЛР, мікроклапани картриджа BD MAX PCR Cartridge із сумішшю для ампліфікації герметично закриваються, щоб запобігти випаровуванню та контамінації ампліконами.

Ампліфіковані ДНК-мішені виявляються за допомогою гідролізних зондів (TaqMan®), мічених флуоресцентним репортерним барвником (флуорофором) на одному кінці та гасником флуоресценції на іншому. Зонди, мічені різними флуорофорами, використовуються для виявлення ДНК комплексу *M. tuberculosis*, резистентності до рифампіну, резистентності до ізоніазиду та ампліконів контролю якості зразків у п'ятих різних оптичних каналах системи BD MAX System. Для виявлення резистентності до рифампіну використовується хімія плавлення з виявленням мутацій в області виявлення резистентності до рифампіну (RRDR) гена *rpoB* довжиною 81 пара основ, а резистентність до ізоніазиду визначається виявленням мутацій у промоторній області *inhA* та гені *katG*. Система BD MAX відстежує ці сигнали в кожному циклі та інтерпретує дані наприкінці програми, щоб видати остаточні результати.

РЕАГЕНТИ ТА МАТЕРІАЛИ

Артикул	Вміст	Кількість
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (Реакційна суміш) (E6) Висушена реакційна суміш Master Mix для ПЛР, що містить нуклеотиди, специфічні до мішені молекулярні зонди (0,006 % мас./об.) і праймери (0,01 % мас./об.), а також фермент для ПЛР (3E-14 % мас./об.).	24 аналізи (2 x 12 пробірок)
	Реакційна суміш BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) Висушена реакційна суміш Master Mix для ПЛР, що містить нуклеотиди, специфічні до мішені та препарату SPC молекулярні зонди (0,006 % мас./об.) і праймери (0,008 % мас./об.), а також фермент для ПЛР (3E-14 % мас./об.).	24 аналізи (2 x 12 пробірок)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (Реагентні смужки) Збірні реагентні смужки, що містять буфер для промивання з Tween® 20 (об'ємний вміст – 0,1 %) і Tween 80 (об'ємний вміст – 3,8 %, 0,75 мл), буфер для елюювання (0,75 мл), буфер для нейтралізації Tween 20 (об'ємний вміст – 0,02 %, 0,75 мл), зв'язувальний розчин Triton® X-100 (об'ємний вміст – 5 %, 0,75 мл) і одноразові наконечники піпеток, необхідні для обробки зразків і екстрагування ДНК.	24 аналізи
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (Пробірки для екстрагування) (E7) Висушений реагент для екстрагування, що містить магнітні афінні частки (6,4 % мас./об.) для екстрагування ДНК, протеолітичні реагенти (6,7 % мас./об.) і препарат контролю обробки зразків.	24 аналізи (2 x 12 пробірок)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (Пробірка для збору зразка)	24 аналізи (2 x 12 пробірок)
	BD MAX™ Transfer Pipets (Піпетки для перенесення)	25
	Притискні кришки	25

НЕОБХІДНІ ОБЛАДНАННЯ Й МАТЕРІАЛИ, ЩО НЕ ВХОДЯТЬ У КОМПЛЕКТ:

- реагент для приготування зразка BD MAX™ STR (Sample Treatment Reagent) (№ 443806 за каталогом продукції BD);
- картриджі BD MAX™ PCR Cartridges (№ 437519 за каталогом продукції BD);
- зовнішні контролю;
- лабораторний одяг і одноразові рукавички без тальку;
- контейнери для біомедичних відходів;
- секундомір або таймер.

Для збору необробленого мокротиння:

- чисті й сухі герметичні контейнери для збору зразків мокротиння.

НЕОБХІДНІ МАТЕРІАЛИ, ЩО НЕ ВХОДЯТЬ У КОМПЛЕКТ:

- нефелометр;
- стерильні пробірки;
- стерильні скляні кульки розміром 3–5 мм;
- поживне середовище (бульйон MGIT™ або 7H9);
- добавка OADC для середовища Міддлбрука;
- чашки з агаром 7H10/7H11;
- забуферений фосфатом фізіологічний розчин;
- шпателі для чашок;
- струшувач типу «вортекс»;
- реагент BD BBL™ MycoPrep™.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Небезпека



H312: шкідливо при контактi зі шкірою.

H314: спричиняє тяжкі опіки шкіри та пошкодження очей.

H315: викликає подразнення шкіри.

H317: може викликати алергічну реакцію на шкірі.

H319: викликає сильне подразнення очей.

H334: у разі вдихання може викликати симптоми алергії або астми чи утруднення дихання.

H335: може викликати подразнення органів дихання.

H411: токсична речовина для водної флори та фауни з довготривалими наслідками.

H412: шкідлива речовина для водної флори та фауни з довготривалими наслідками.

P260: не вдихайте пил/дим/газ/туман/пари/розпилюваний аерозоль.

P261: уникайте вдихання часток/диму/газу/випарів/аерозолі.

P264: після обробки промийте великою кількістю води.

P272: забруднений одяг не можна використовувати за межами робочого місця.

P273: уникайте потрапляння в навколишнє середовище.

P280: використовуйте захисні рукавички/захисний одяг/засоби захисту очей/обличчя.

P285: у разі недостатньої вентиляції використовуйте засоби захисту органів дихання.

P301+P330+P331: У РАЗІ КОВТАННЯ прополощіть рот. НЕ викликайте блювоту.

P312: якщо ви погано себе почуваєте, зателефонуйте в ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР або лікарю.

P303+P361+P353: У РАЗІ ПОТРАПЛЯННЯ НА ШКІРУ (або волосся) негайно зніміть увесь забруднений одяг. Промийте шкіру водою (або під душем).

P363: перед повторним використанням виперіть забруднений одяг.

P321: специфічне лікування (див. на цьому маркуванні).

P304+P340: У РАЗІ ВДИХАННЯ виведіть потерпілого на свіже повітря й розмістіть його в зручному для дихання положенні.

P310: негайно зверніться в ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР або до лікаря.

P305+P351+P338: ПРИ ПОТРАПЛЯННІ В ОЧІ обережно промийте водою протягом кількох хвилин. Зніміть контактні лінзи (якщо ви їх носите й це зручно зробити). Промивайте далі.

P302+P352: У РАЗІ ПОТРАПЛЯННЯ НА ШКІРУ промийте великою кількістю води/...

P333+P313: якщо виникає подразнення шкіри або висипи, зверніться по медичну допомогу.

P337+P313: якщо подразнення очей продовжується, зверніться по медичну допомогу.

P391: ліквідуйте проливи.

P405: зберігайте закритим.

P403+P233: зберігайте в добре провітрюваному приміщенні. Зберігайте контейнер щільно закритим.

P501: утилізуйте вміст/контейнер, здавши його до відповідної організації з оброблення й утилізації відповідно до застосовних законів, правил і характеристик продукту на момент утилізації.

- Аналіз BD MAX MDR-TB призначено для діагностики *in vitro*.
- Для оптимальної ефективності аналіз BD MAX MDR-TB слід виконувати в лабораторному середовищі з температурою 18–28 °C та відносною вологістю 20–80 %.
- Аналіз BD MAX MDR-TB призначений для дослідження зразків із необробленого мокротиння або концентрованого осаду мокротиння, приготованих на основі індукованого або відкашляного мокротиння.
- Не використовуйте реагенти та/або матеріали, термін придатності яких минув.
- Не використовуйте набір, якщо етикетку, яка герметизує зовнішню упаковку, було пошкоджено під час транспортування.
- Не використовуйте реагенти, якщо захисні пакети відкрито або пошкоджено під час транспортування.
- Не використовуйте реагенти, якщо осушувача немає в пакеті або його пошкоджено.
- Не виймайте осушувач із пакетів із реагентами.
- Закривайте захисні пакети для реагентів за допомогою герметизуючої застібки відразу після використання. Перед герметизацією пакетів видаліть зайве повітря.
- Бережіть реагенти від дії тепла та вологості. Тривалий контакт із вологою може негативно вплинути на їх ефективність.
- Не використовуйте реагенти, якщо фольгу розірвано або пошкоджено.
- Не змішуйте реагенти з різних пакетів та/або наборів та/або партій.

- Не міняйте місцями та не використовуйте повторно кришки після їх використання на пробірках, що містять оброблені реагентом STR зразки, оскільки контамінація може спотворити результати аналізу.
- Не використовуйте повторно пробірку для зразка BD MAX Sample Tube.
- Перевірте, чи правильно наповнені збірні смужки з реагентами (переконайтеся, що рідина міститься на дні резервуарів для реагенту) (див. рис. 1).
- Перевірте збірні реагентні смужки на наявність усіх наконечників для дозаторів (див. рис. 1).
- Використовуйте хімічні розчини обережно, оскільки недбайливе поводження може порушити читувальність штрих-коду пробірки з реакційною сумішшю та пробірки для екстрагування.
- Для забезпечення ефективності методу необхідно дотримуватися правил належної лабораторної практики. Через високу чутливість цього аналізу необхідно проявляти особливу обережність, щоб забезпечити чистоту всіх матеріалів і реагентів.
- Якщо в тих самих загальних приміщеннях лабораторії проводять інші аналізи ПЛР, слід уживати заходів для запобігання контамінації реагентів BD MAX MDR-TB, будь-яких додаткових реагентів, необхідних для аналізу, а також системи BD MAX. Не допускайте, щоб у реагенти потрапляли мікроорганізми та дезоксирибонуклеаза (ДНКаз). Перед маніпуляціями з реагентами та картриджами слід замінити рукавички.
- Щоб амплікони не потрапили в навколишній простір, не розламайте картридж BD MAX PCR Cartridge після використання. Ущільнювачі картриджів BD MAX PCR Cartridge служать для запобігання контамінації.
- Потрібно регулярно перевіряти приміщення лабораторії, щоб звести ризик перехресного забруднення до мінімуму.
- Виконання аналізу BD MAX MDR-TB без дотримання рекомендованих часових і температурних діапазонів, передбачених для зберігання й транспортування зразків, може призвести до спотворення результатів. Аналізи, виконані з порушенням зазначених часових і температурних діапазонів, потрібно повторити.
- Залежно від місцевих вимог і нормативів уповноважених установ можуть аналізуватися додаткові препарати контролю.
- Завжди працюйте зі зразками як з інфекційним матеріалом, дотримуючись безпечних лабораторних методик, зокрема тих, що описані в документі CLSI Document M29⁴ і в посібнику Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (Біологічна безпека в мікробіологічних і біомедичних лабораторіях)⁵.
- Використовуйте захисний одяг та одноразові рукавички під час роботи з усіма реагентами.
- Після проведення аналізу ретельно вимийте руки.
- Не виконуйте піпетування ротом.
- Не паліть, не вживайте їжу або напої, не користуйтеся жувальною гумкою в зонах, де виконуються маніпуляції зі зразками або реагентами з набору.
- Утилізуйте невикористані реагенти та відходи відповідно до вимог місцевого законодавства.
- Додаткові попередження, запобіжні заходи та процедури наведено в посібнику користувача системи BD MAX⁸.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ

Зібрані зразки необробленого мокротиння під час транспортування слід зберігати за температури 2–35 °C протягом щонайбільше 3 днів. Не допускайте перегрівання.

Необроблене мокротиння: зразки можна зберігати протягом додаткових 168 годин (7 днів) за температури 2–8 °C перед обробкою реагентом STR.

Осад мокротиння: зразки можна зберігати протягом щонайбільше 168 годин (7 днів) за температури 2–8 °C перед обробкою реагентом STR.

Зразки, оброблені реагентом BD MAX STR, можна зберігати за температури 2–28 °C протягом щонайбільше 72 годин.

Підготовлені пробірки зі зразками BD MAX MDR-TB Sample Tube після обробки реагентом STR можна зберігати за температури 2–28 °C протягом щонайбільше 72 годин.

Компоненти аналізу BD MAX MDR-TB стабільні за температури 2–28 °C протягом указанного терміну придатності. Не використовуйте компоненти, термін придатності яких минув.

Суміш BD MAX MDR-TB Master Mix і екстракційні пробірки Extraction Tube постачаються в герметично закритих пакетах. Для захисту продукту від вологості герметично закривайте пакет одразу після відкриття. Реагентні пробірки стабільні до 14 днів при температурі 2–28 °C після першого відкриття та повторного закриття пакета.

ІНСТРУКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯ

Забір/транспортування зразка

Щоб отримати зразок належної якості, слід неухильно дотримуватися процедури його забору. Збір і транспортування всіх зразків потрібно здійснювати відповідно до рекомендацій Федеральних центрів із контролю та профілактики захворювань (CDC)⁵, а також інструкцій у посібнику *Clinical Microbiology Procedures Handbook (посібник із клінічних мікробіологічних процедур)*⁶ або методик, прийнятих у вашому закладі. Під час збору необробленого мокротиння пацієнти мають сидіти або стояти. Перед збором мокротиння пацієнтам необхідно прополоскати рота для усунення можливих залишків їжі або інших часток.

Зразки необробленого мокротиння або концентрованого осаду мокротиння, приготовані на основі індукованого або відкашляного мокротиння, збирають у пацієнтів відповідно до наведеної нижче процедури.

ПРИМІТКА. Необхідно відбракувати зразки з явною присутністю часток їжі або інших твердих часток.

1. Необроблене мокротиння: зберіть принаймні 1 мл мокротиння в герметичний контейнер для збору зразків мокротиння. Позначте контейнер етикеткою й транспортуйте до лабораторії (див. розділ «Умови зберігання та стабільність»).
2. Осад мокротиння: знезаразьте зразок мокротиння за допомогою NALC/NaOH за методом Кента та Кубіці⁷. Ресуспендуйте осад у щонайбільше 2 мл 67-мілімолярного водно-фосфатного буфера. Позначте контейнер етикеткою й транспортуйте до лабораторії (див. розділ «Умови зберігання та стабільність»). Для виконання аналізу за допомогою BD MAX MDR-TB потрібно щонайменше 1 мл зразка.

Приготування зразка

ПРИМІТКА. Аналіз BD MAX MDR-TB може виконуватися лише з комплектом BD MAX STR. Дії з обробки мокротиння та осаду з мокротиння наведені в листку-вкладиші реагенту BD MAX STR.

ПРИМІТКА. Для аналізу кожного зразка й кожного препарату зовнішнього контролю знадобляться: одна (1) пробірка BD MAX STR, одна (1) піпетка для перенесення, одна (1) пробірка для зразка, одна (1) притиска кришка, дві (2) пробірки Master Mix (одна (E6) і одна (E5)), одна (1) пробірка для екстрагування (E7) і одна (1) збірна реагентна смужка. Візьміть необхідну кількість матеріалів із захисних пакетів або коробок. Для зберігання розпечатаних пакетів із реакційною сумішшю або пробірками для екстрагування видаліть зайве повітря та закрийте пакети за допомогою герметизуючої застібки.

1. Промаркуйте пробірку BD MAX MDR-TB Sample Tube (з прозорою кришкою) зі штрих-кодом, зазначивши відповідний ідентифікатор зразка. Не наносьте маркування (напис або етикетку) на двовимірний штрих-код і не приховуйте його.
Для кожного зразка необробленого мокротиння або осаду мокротиння: (у пунктах 2–7 описано використання реагенту BD MAX STR (не входить у комплект). Для отримання детальнішої інформації див. листок-вкладиш реагенту BD MAX STR).
2. Дайте зразку набутти кімнатної температури.
3. Обережно відкрийте кришку герметичного контейнера для збору мокротиння, намагаючись не пролити його вміст.
4. Обережно відкрийте пробірку BD MAX STR та додайте необхідний об'єм, щоб кінцеве співвідношення STR до зразка становило 2:1.
5. Закрийте кришкою контейнер для збору та струсіть розчин (не використовуйте вортекс) 10 разів (рух угору-вниз рахується як 1 раз).
6. Витримайте за кімнатної температури протягом 5 хвилин і знов енергійно струсіть 10 разів.
7. Витримайте оброблений реагентом BD MAX STR зразок за кімнатної температури протягом 25 хвилин.
8. Зніміть кришку з пробірки для зразка BD MAX MDR-TB Sample Tube; залиште тверду кришку, якщо зразок зберігатиметься.
9. За допомогою піпетки для перенесення зразка, що входить у комплект, перенесіть 2,5 мл зразка мокротиння, обробленого реагентом STR, до маркованої пробірки для зразка BD MAX MDR-TB Sample Tube. Ще раз переконайтеся, що ідентифікатор зразка на пробірці BD MAX MDR-TB Sample Tube відповідає етикетці на контейнері для збору зразка.
10. Закрийте пробірку для зразка BD MAX MDR-TB Sample Tube синьою притисною кришкою.
11. Підготуйте додаткові зразки для аналізу, повторивши кроки 1–10, перш ніж почати роботу з ними.
12. Докладніше про виконання аналізу BD MAX MDR-TB у системі BD MAX див. у розділі «Експлуатація системи BD MAX».

Експлуатація системи BD MAX

ПРИМІТКА. Докладніше див. в посібнику користувача системи BD MAX⁸ (розділ «Експлуатація»).

ПРИМІТКА. Аналіз із використанням комплекту BD MAX MDR-TB слід виконувати одразу після перенесення зразка, обробленого реагентом STR, до пробірки для зразка (пункт 9 у розділі «Приготування зразка»).

1. Увімкніть систему BD MAX System (якщо її ще не ввімкнуто) і ввійдіть, указавши <user name> (<ім'я користувача>) і <password> (<пароль>).
2. Перед маніпуляціями з реагентами та картриджами слід замінити рукавички.
3. Візьміть необхідну кількість збірних реагентних смужок Unitized Reagent Strip із набору BD MAX MDR-TB. Обережно постукайте кожною збірною реагентною смужкою по твердій поверхні, щоб усі рідини зібралися на дні пробірок.
4. Вийміть із захисних пакетів необхідну кількість пробірок для екстрагування та пробірок із реакційною сумішшю з набору BD MAX MDR-TB.
5. Видаліть зайве повітря та закрийте пакети за допомогою герметизуючих застібок.
6. Для кожного зразка, який потрібно проаналізувати, помістіть одну (1) збірну реагентну смужку на штатив системи BD MAX System, починаючи з позиції 1 штатива A.
7. Зафіксуйте по одній (1) пробірці для екстрагування E7 (біла фольга) на кожній збірній реагентній смужці в позиції 1 (див. рис. 1).
8. Зафіксуйте по одній (1) пробірці BD MAX MDR-TB Master Mix Tube (E6) (зелена фольга) на кожній збірній реагентній смужці в позиції 2 (див. рис. 1).
9. Зафіксуйте по одній (1) пробірці BD MAX MDR-TB Master Mix Tube (E5) (синя фольга) на кожній збірній реагентній смужці в позиції 4 (див. рис. 1).

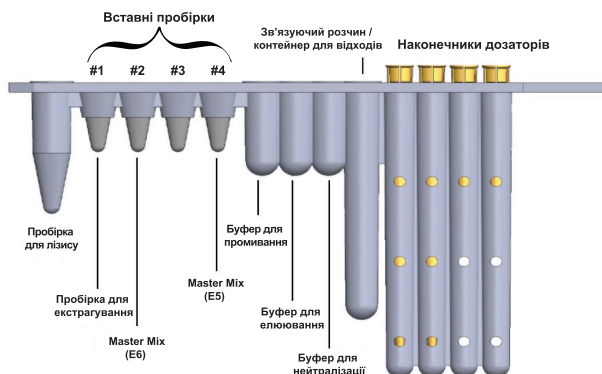


Рисунок 1. Фіксація пробірок для екстрагування BD MAX MDR-TB Extraction Tube і пробірок із реакційною сумішшю BD MAX MDR-TB Master Mix Tube на збірних реагентних смужках

10. Натисніть піктограму Run (Запустити), а потім Inventory (Інвентаризація). Введіть номер партії набору BD MAX MDR-TB (для відстеження партії) вручну або відскануйте штрих-код за допомогою сканера (на зовнішній упаковці).

ПРИМІТКА. Повторюйте крок 10 щоразу, коли використовуєте набір із нової партії.

11. Відкрийте вкладку Worklist (Робочий список). У розкривному меню виберіть пункт **<BD MAX MDR TB 70>**.
12. На вкладці Worklist (Робочий список) відскануйте штрих-код за допомогою сканера чи введіть вручну значення ідентифікатора пробірки BD MAX MDR-TB Sample Tube, Patient ID (Ідентифікатор пацієнта) і Accession Number (Номер зразка) (за необхідності).
13. Виберіть із розкривного меню відповідний номер партії комплекту BD MAX MDR-TB (див. зовнішню упаковку).
14. Повторіть кроки 11–13 для всіх пробірок для зразків, що залишилися.
15. Помістіть пробірки для зразків у штативи системи BD MAX відповідно до збірних реагентних смужок, зібраних на етапах 6–9.

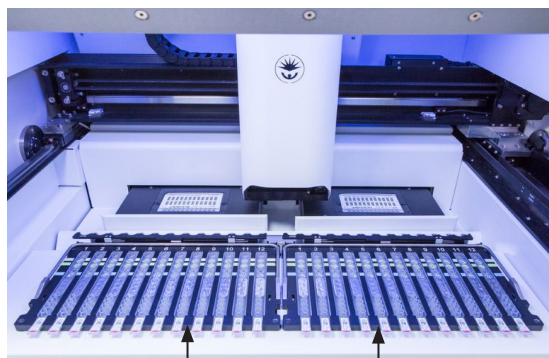
ПРИМІТКА. Розмістіть пробірки для зразків у штативах для зразків одновимірним штрих-кодом назовні (це полегшить сканування пробірок під час реєстрації зразків).

16. Помістіть необхідну кількість картриджів BD MAX PCR Cartridge у систему BD MAX System (див. рис. 2).
 - Кожний картридж BD MAX PCR Cartridge може вмістити до 12 зразків.
 - Система BD MAX System автоматично вибирає позицію та ряд на картриджі BD MAX PCR Cartridge для кожного циклу аналізу. Тестування з одними й тими самими картриджами BD MAX PCR Cartridge можна виконувати багато разів, поки всі реакційні камери не буде використано.
 - Для оптимального використання картриджів BD MAX PCR Cartridge у режимі 2000 Sample Mode (2 000 зразків) виберіть Run Wizard (Майстер циклів) на вкладці Worklist (Робочий список) і розподіліть черги.
 - Детальнішу інформацію можна знайти в посібнику користувача системи BD MAX⁸.



Рисунок 2. Завантаження картриджів BD MAX PCR Cartridge

17. Завантажте штатив(и) в систему BD MAX System (див. рис. 3).



Сторона А Сторона В

Рисунок 3. Завантаження штативів у систему BD MAX System

18. Закрийте кришку системи BD MAX System і натисніть кнопку **<Start>** (Запуск), щоб розпочати обробку.

19. Після завершення циклу перевірте результати відразу або зберігайте пробірки для зразків після їх обробки реагентом STR при температурі 2–28 °C до перевірки результатів (не більше 72 годин).

ПРИМІТКА. Перед зберіганням зразка замініть притисну кришку твердою кришкою.

ПРИМІТКА. Підготовлені пробірки зі зразками BD MAX MDR-TB Sample Tube можна зберігати за температури 2–28 °C протягом щонайбільше 72 годин. Якщо отримано невизначений (IND), суперечливий (UNR) або неповний (INC) результат або якщо сталася помилка зовнішнього контролю, у межах цього часового діапазону слід провести повторний аналіз із підготовленою пробіркою Sample Tube (див. розділ «Процедура повторного аналізу»).

ПРИМІТКА. У разі помилки зовнішнього контролю проведіть аналіз усіх зразків повторно з новими препаратами зовнішнього контролю (див. розділ «Контроль якості»).

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Контроль якості призначено для моніторингу робочих характеристик аналізу. Лабораторії мають затвердити кількість, тип і частоту аналізу контрольних матеріалів відповідно до місцевих, обласних, державних, федеральних та/або національних нормативів або вимог уповноважених установ із метою моніторингу ефективності всього аналітичного процесу. Докладніше про контроль якості див. у документації CLSI MM3⁹ і EP12¹⁰.

1. Матеріали для зовнішнього контролю не надаються компанією BD. Зовнішні позитивні та негативні контролю не використовуються програмою системи BD MAX для інтерпретації результатів аналізу зразка. Препарати для зовнішнього контролю обробляються так само, як і зразки пацієнтів. Для підготування зовнішніх контролів потрібен реагент BD MAX STR. (Докладніше про інтерпретацію результатів аналізу зовнішнього контролю див. в таблиці в розділі «Інтерпретація результатів»).
2. Один зовнішній позитивний контроль і один зовнішній негативний контроль слід аналізувати принаймні щоденно, доки не буде досягнуто адекватної валідації процесу аналізу за допомогою системи BD MAX System у кожній лабораторії. Зменшена частота аналізу контролю має відповідати чинним нормативам.
3. Зовнішній позитивний контроль призначено для моніторингу серйозних відхилень, пов'язаних із реагентом. Зовнішній негативний контроль використовується для виявлення контамінації реагенту або оточуючого середовища цільовими нуклеїновими кислотами (або їх перенесення).
4. Контрольні штами слід аналізувати відповідно до вимог місцевих, державних та/або федеральних нормативів або сертифікаційних організацій для моніторингу ефективності всього аналітичного процесу.
5. Рекомендується застосовувати різні типи препаратів зовнішнього контролю, щоб користувач міг вибрати найбільш підходящий для контролю якості у своїй лабораторії.
 - А. Зовнішні негативні контролю мають містити 2,5 мл розчину STR (2 частини STR : 1 частина деіонізованої води).
 - Б. Зовнішній позитивний контроль: суспензія будь-якого підтвердженого мікроорганізму комплексу *M. tuberculosis*, придбана з доступних у продажу або отримана шляхом виділення культури, або попередньо охарактеризований зразок із підтвердженням позитивним результатом.

У разі використання контрольних мікроорганізмів виконайте зазначені нижче дії.

- А. Виростіть мікроорганізми в бульйоні 7H9 або бульйоні MGIT з додаванням добавки OADC за температури 37 °C. Вирощуйте до приблизного значення каламутності $\geq 0,5$ за Мак-Фарландом (зазвичай 7–10 днів, а можливо й довше залежно від штаму).
- Б. Видаліть рідку культуру, обробивши в центрифугі протягом 10 хвилин за 3 000 g.
- В. Приготуйте суспензію мікроорганізмів у забуференому фосфатом фізіологічному розчині (PBS).
- Г. Перенесіть суспензію в стерильну пробірку, що містить до десяти (10) кульок розміром 3–5 мм. Струсіть культуру у вортексі протягом приблизно 30 секунд.
- Д. Дайте суспензії час осісти протягом приблизно 5 хвилин, щоб більші за розміром частки досягли дна пробірки.

- Е. Перенесіть суспензію в нову стерильну пробірку, уникаючи грудок на дні пробірки, і переконайтеся, що каламутність зберігається на рівні $\geq 0,5$ за Мак-Фарландом.
 - 1) Розміри пробірки мають відповідати конкретному нефелометру.
 - Є. Виконайте послідовні розведення та нанесіть мікроорганізм на чашки з агаром (агар 7Н10 або 7Н11) для кількісного підрахунку. Витримайте чашки з агаром за температури 37 °С протягом 2–4 тижнів.
 - Ж. Після кількісного підрахунку розведіть мікроорганізми в розчині PBS до концентрації 1×10^5 КУО/мл.
 - 1) Суспензію можна приготувати до кінцевого розведення, розділити на аліквоти по 300 мкл, заморозити й використовувати для стандартних процедур аналізу.
 - З. Додайте в пробірку для зразка 2,25 мл розчину STR (2 частини STR : 1 частина деіонізованої води).
 - И. Додайте 250 мкл кінцевого розведення в пробірку для зразка BD MAX MDR-TB Sample Tube і закрийте пробірку синьою притисною кришкою.
 - І. Обробіть зовнішній контроль за тією самою процедурою, що й зразок пацієнта, яку описано в розділі «Експлуатація системи BD MAX».
6. Для всіх зовнішніх контролів мають бути отримані очікувані результати (позитивні для зовнішнього позитивного контролю, негативні для зовнішнього негативного контролю), і не має бути помилок зовнішнього контролю (суперечливих або невизначених результатів). Прийнятні результати аналізу зовнішнього позитивного контролю див. у таблиці нижче.

Мікроорганізм <i>M. tuberculosis</i> або охарактеризований зразок	Результат аналізу
Чутливість до RIF і чутливість до INH	Виявлено MTB, резистентність до RIF НЕ виявлено, резистентність до INH НЕ виявлено
Чутливість до RIF / резистентність до INH	Виявлено MTB, резистентність до RIF НЕ виявлено, виявлено резистентність до INH
Резистентність до RIF / чутливість до INH	Виявлено MTB, виявлено резистентність до RIF, резистентність до INH НЕ виявлено
Резистентність до RIF / резистентність до INH	Виявлено MTB, виявлено резистентність до RIF, виявлено резистентність до INH

- А. Позитивний результат, отриманий для зовнішнього негативного контролю, указує на порушення умов обробки зразка та/або його контамінацію. Перевірте процедуру обробки зразків, щоб уникнути забруднення та/або можливості їх переплутати. Негативний результат, отриманий для зовнішнього позитивного контролю, свідчить про помилку обробки чи підготовки зразка. Перевірте процедуру обробки/підготовки зразка.
- Б. Якщо для зовнішнього контролю отримано суперечливий, невизначений або неповний результат, це свідчить про проблеми з реагентом або несправність системи BD MAX. Перевірте, чи немає на моніторі системи BD MAX повідомлення про помилку. Інтерпретацію кодів попереджень і помилок див. в розділі «Усунення несправностей» посібника користувача системи BD MAX®. Якщо проблема не зникає, скористайтеся реагентами з нерозкритого пакета або новим комплектом BD MAX MDR-TB.
- В. Кожна пробірка для екстрагування BD MAX MDR-TB Extraction Tube містить контроль обробки зразка – плазмідну із синтетичною цільовою послідовністю ДНК. Препарат контролю обробки зразка екстрагується, елююється та ампліфікується разом із будь-якою цільовою ДНК, наявною в обробленому зразку. За допомогою контролю обробки зразків відстежують ефективність захоплення ДНК, промивання й елюювання на етапі обробки зразка, а також ефективність ампліфікації та виявлення цільової ДНК під час аналізу ПЛР. Якщо результати для контролю обробки зразків не відповідають критеріям прийнятності, результат аналізу позначається як суперечливий, однак будь-який позитивний результат на MTBC («MTB Detected» – виявлено MTB) повідомлятиметься. Якщо для зразка отримано суперечливий результат, повторіть його аналіз відповідно до інструкцій у розділі «Процедура повторного аналізу» нижче.

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати доступні на вкладці **<Results>** (Результати) у вікні **<Results>** (Результати) на моніторі системи BD MAX System. Програма системи BD MAX інтерпретує результати аналізу автоматично. Результати реєструються для кожного аналізу та для контролю обробки зразків. Залежно від стану ампліфікації мішені та контролю обробки зразків може бути повідомлено будь-який із таких результатів аналізу: MTB Detected (Виявлено MTB), MTB Low POS (Низькопозитивний на MTB), MTB NOT Detected (MTB НЕ виявлено), RIF Resistance Detected (Виявлено резистентність до RIF), RIF Resistance NOT Detected (Резистентність до RIF НЕ виявлено), RIF Resistance UNREPORTABLE (НЕПОКАЗОВІ ДАНІ щодо резистентності до RIF), INH Resistance Detected (Виявлено резистентність до INH) (також можливі повідомлення *katG Mut NOT Detected* (Мутацію *katG* НЕ виявлено); *katG Mut Detected* (Виявлено мутацію *katG*); *inhApr Mut NOT detected* (Мутацію *inhApr* НЕ виявлено); *inhApr Mut Detected* (Виявлено мутацію *inhApr*)). INH Resistance NOT Detected (Резистентність до INH НЕ виявлено), INH Resistance UNREPORTABLE (НЕПОКАЗОВІ ДАНІ щодо резистентності до INH) або UNR (unresolved) (суперечливий результат). Результати IND (невизначений) або INC (неповний) указують на помилку системи BD MAX. Інтерпретацію результатів аналізу BD MAX MDR-TB описано нижче в таблиці 1.

Таблиця 1. Інтерпретація результатів аналізу BD MAX MDR-TB

ЗАРЕЄСТРОВАНИЙ РЕЗУЛЬТАТ АНАЛІЗУ		ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТУ
MTB Detected (Виявлено MTB)		Виявлено ДНК комплексу <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTB Low POS (Низькопозитивний на MTB)		Виявлено ДНК комплексу <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , показники резистентності неможливо виміряти; не отримано сигнал промоторних зондів (≥ 2 RRDR ^a , <i>katG</i> або <i>inhA</i>), що вказує на низьке бактеріальне навантаження
MTB NOT Detected (MTB НЕ виявлено)		ДНК комплексу <i>Mycobacterium tuberculosis</i> не виявлено, виявлено контроль обробки зразків
RIF Resistance Detected (Виявлено резистентність до RIF)		Виявлено мутацію(-і) RRDR ^a
RIF Resistance NOT Detected (Резистентність до RIF НЕ виявлено)		Не виявлено мутацій RRDR ^a
RIF Resistance UNREPORTABLE (НЕПОКАЗОВІ ДАНІ про резистентність до RIF)		Виявлено ДНК комплексу <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , але показники резистентності до RIF неможливо виміряти; відсутній сигнал одного зонда <i>groV</i> , для решти зондів <i>groV</i> отримано сигнали дикого типу
INH Resistance Detected (Виявлено резистентність до INH) ^c	<i>katG</i> Mut NOT Detected (Мутацію <i>katG</i> НЕ виявлено)	Виявлено ДНК з резистентністю до INH; не виявлено мутацій в мішені <i>katG</i>
	<i>katG</i> Mut Detected (Виявлено мутацію <i>katG</i>)	Виявлено ДНК з резистентністю до INH; виявлено мутацію(-і) в мішені <i>katG</i>
	<i>inhA</i> Mut NOT Detected (Мутацію <i>inhA</i> НЕ виявлено)	Виявлено ДНК з резистентністю до INH; не виявлено мутацій у промоторній області <i>inhA</i>
	<i>inhA</i> Mut Detected (Виявлено мутацію <i>inhA</i>)	Виявлено ДНК з резистентністю до INH; виявлено мутації в промоторній області <i>inhA</i>
INH Resistance NOT Detected (Резистентність до INH НЕ виявлено)		Не виявлено мутацій у гені <i>katG</i> і промоторній області <i>inhA</i>
INH Resistance UNREPORTABLE (НЕПОКАЗОВІ ДАНІ про резистентність до INH)		Виявлено ДНК комплексу <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , але показники резистентності до INH неможливо виміряти; відсутній сигнал одного зонда <i>katG</i> або промоторної області <i>inhA</i> , для іншого зонда отримано сигнал дикого типу
MTB Unresolved (MTB UNR) (Суперечливий результат щодо MTB)		ДНК комплексу <i>Mycobacterium tuberculosis</i> не виявлено, не виявлено контроль обробки зразків (вказує на інгібування зразка або непридатність реагенту)
Indeterminate (IND) (Невизначений)		Невизначений результат унаслідок помилки системи BD MAX (з кодом попередження або помилки ^d)
Incomplete (INC) (Неповний)		Незавершена обробка (з кодом попередження або помилки ^d)

^a RRDR – область визначення резистентності до рифампіну (область 81 бр гена *groV*, кодони 507–533).

^b *inhA* – промоторна область *inhA*.

^c Якщо резистентність за показниками *katG* або *inhA* (Mut NOT Detected (Мутацію не виявлено) або Mut Detected (Мутацію виявлено)) не повідомлено разом із результатом INH Resistance Detected (Виявлено резистентність до INH), результат для мішені вважається непоказовим. Аналітичний зонд для цієї мішені не дав сигнал.

^d Тлумачення кодів попереджень і помилок див. в розділі «Усунення несправностей» посібника користувача системи BD MAX⁸.

ПРОЦЕДУРА ПОВТОРНОГО АНАЛІЗУ

ПРИМІТКА. Об'єм зразка в пробірці BD MAX MDR-TB Sample Tube достатній, щоб виконати один повторний аналіз. Якщо підготовлені пробірки BD MAX MDR-TB Sample Tube зберігаються за температури 2–28 °C, повторний аналіз необхідно провести протягом 72 годин від моменту початкової обробки зразка реагентом BD MAX STR. Залишковий зразок мокротиння, обробленого реагентом STR, також можна використати для повторного аналізу в межах 72 годин за умови зберігання за температури 2–28 °C.

ПРИМІТКА. Нові зразки та зразки для повторного аналізу можна досліджувати протягом одного циклу.

Результат MTB Low POS

Результати MTB Low POS (Низькопозитивний на MTB) отримують у тому разі, якщо зразки позитивні на MTB та спостерігається втрата сигналу в ≥ 2 зондах мішеней резистентності, що вказує на бактеріальне навантаження в діапазоні між межами виявлення аналізів для виявлення MTB та визначення резистентності.

Аналіз може бути виконано повторно за описаною вище процедурою, однак існує ймовірність того, що результати щодо резистентності не будуть повідомлені, оскільки концентрація бактерій у зразку може бути нижча за межу виявлення для аналізів на стійкість до RIF і/або INH.

Повторний аналіз зразків із відповідних пробірок для зразків можна провести в межах зазначених вище часових рамок. Повторіть процедуру відповідно до вказівок у розділі «Експлуатація системи BD MAX». Залишковий зразок мокротиння також можна використати для повторного аналізу з підготуванням нової пробірки для зразка в межах часового діапазону, зазначеного вище. Почніть аналіз із кроків, наведених у розділі «Підготовка зразка».

Результат RIF/INH Resistance Unreportable (Непоказові дані щодо резистентності до RIF/INH)

Непоказовий результат, що означає неможливість повідомити про резистентність, може бути отримано у випадку втрати сигналу для одного зонда мішені резистентності. Аналіз необхідно виконати повторно за описаною вище процедурою.

Повторний аналіз зразків із відповідних пробірок для зразків можна провести в межах зазначених вище часових рамок. Повторіть процедуру відповідно до вказівок у розділі «Експлуатація системи BD MAX». Залишковий зразок мокротиння також можна використати для повторного аналізу з підготуванням нової пробірки для зразка в межах часового діапазону, зазначеного вище. Почніть аналіз із кроків, наведених у розділі «Підготовка зразка».

Результат MTB Unresolved (Суперечливий)

Суперечливий результат щодо наявності MTB може реєструватися, коли інгібування, пов'язане зі зразком, або помилка реагенту запобігають належній ампліфікації мішені або контролю обробки зразків. Якщо не відбувається ампліфікація для контролю обробки зразків, для зразка буде повідомлено результат MTB UNR. Аналіз необхідно виконати повторно за описаною вище процедурою.

Повторний аналіз зразків із відповідних пробірок для зразків можна провести в межах зазначених вище часових рамок. Повторіть процедуру відповідно до вказівок у розділі «Експлуатація системи BD MAX». Залишковий зразок, оброблений реагентом STR, також можна використати для нового аналізу з підготуванням нової пробірки для зразка в межах часового діапазону, зазначеного вище. Почніть аналіз із кроків, наведених у розділі «Підготовка зразка».

Результат Indeterminate (Невизначений)

Невизначений результат може реєструватися, якщо сталася системна помилка. Повторний аналіз зразків із відповідних пробірок для зразків можна провести в межах зазначених вище часових рамок. Повторіть процедуру відповідно до вказівок у розділі «Експлуатація системи BD MAX». Залишковий зразок, оброблений реагентом STR, який підготовлено в новій пробірці для зразка, також можна використати для повторного аналізу в межах часового діапазону, зазначеного вище. Почніть аналіз із кроків, наведених у розділі «Приготування зразка». Інтерпретацію кодів попереджень і помилок у розділі «Усунення несправностей» посібника користувача системи BD MAX⁸.

Результат Incomplete (Неповний)

Неповний результат може реєструватися, якщо приготування зразка або аналіз ПЛР не вдалося завершити. Повторний аналіз зразків із відповідних пробірок для зразків можна провести в межах зазначених вище часових рамок. Повторіть процедуру відповідно до вказівок у розділі «Експлуатація системи BD MAX». Залишковий зразок, оброблений реагентом STR, який підготовлено в новій пробірці для зразка, також можна використати для повторного аналізу в межах часового діапазону, зазначеного вище. Почніть аналіз із кроків, наведених у розділі «Приготування зразка». Інтерпретацію кодів попереджень і помилок див. в розділі «Усунення несправностей» посібника користувача системи BD MAX⁸.

Помилка зовнішнього контролю

Аналіз зовнішніх контролів має давати очікувані результати. Якщо результат аналізу зовнішнього контролю хибний, проведіть повторний аналіз зразків із відповідних пробірок для зразків і свіжоприготованих препаратів зовнішнього контролю в межах зазначених вище часових рамок. Повторіть процедуру відповідно до вказівок у розділі «Експлуатація системи BD MAX».

ОБМЕЖЕННЯ МЕТОДУ

- Цей продукт може використовуватися тільки із системою BD MAX і тільки персоналом лабораторії, який пройшов відповідне навчання.
- Цей продукт призначений для використання тільки з обробленими реагентом BD MAX STR зразками необробленого мокротиння або зразками концентрованого осаду мокротиння, приготованими на основі індукованого або відкашляного мокротиння.
- Хибні результати можуть реєструватися через недотримання правил забору, обробки та зберігання зразків або внаслідок технічної помилки, сплутування зразків або ж якщо кількість мікроорганізмів у зразку нижча за аналітичну чутливість методу.
- Якщо для аналізу BD MAX MDR-TB отримано результат IND, INC або UNR, аналіз слід повторити.
- Взаємодія з аналізом BD MAX MDR-TB спостерігалася за наявності муцину на рівні понад 1,5 % мас./об. (таблиця 24, розділ «Робочі характеристики»).
- Позитивний результат аналізу BD MAX MDR-TB необов'язково вказує на наявність життєздатних мікроорганізмів. Проте він усе ж вказує на присутність цільової ДНК.
- Мутації або поліморфізм ділянок зв'язування праймерів або зондів можуть негативно впливати на ефективність виявлення нових або невідомих варіантів мішеней, призводячи до неправильного результату аналізу BD MAX MDR-TB.
- Як і інші аналізи на основі ПЛР, цей метод може виявляти надзвичайно низькі рівні мішені (нижче межі виявлення), проте результати можуть бути невідтворювані.
- Хибнонегативні результати можуть реєструватися через утрату нуклеїнової кислоти внаслідок недотримання правил забору, транспортування та зберігання зразків або недостатнього лізису бактеріальних клітин. Препарат контролю обробки зразків включено в аналіз як допоміжний засіб ідентифікації зразків, які містять інгібітори ампліфікації під час ПЛР, а також як контроль інтактності реагенту та компонентів набору для аналізу в цілому. Контроль обробки зразка не виявляє причину втрати нуклеїнової кислоти (недотримання правил забору, обробки та зберігання зразків або недостатній лізис бактеріальних клітин).
- На результати, отримані з використанням аналізу BD MAX MDR-TB, може впливати або не впливати супутня медикаментозна терапія, яка може призвести до зменшення кількості наявних мішеней.
- Цей аналіз є якісним аналізом і не надає кількісні значення, а також не вказує на кількість наявних мікроорганізмів.
- Ефективність аналізу BD MAX MDR-TB не оцінювалася з використанням зразків пацієнтів дитячого віку.

ОЧІКУВАНІ ЗНАЧЕННЯ

Частка позитивних результатів для зразків, які є позитивними на *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), резистентність до рифампіну (RIF) та ізоніазиду (INH) (також відомого як гідразид ізонікотинової кислоти), залежить від популяції пацієнтів. До основних факторів належить країна походження. У рамках клінічного дослідження аналізу BD MAX MDR-TB (з березня 2016 року по серпень 2017 року) усього було проспективно зібрано та згодом заморожено 761 зразок мокротиння, отриманий у пацієнтів із країн із відомо високим рівнем захворюваності на туберкульоз та частим виявленням МРТБ. Кожний зразок мокротиння ділили на дві (2) порції, одна з яких оброблялася NALC/NaOH методом розщеплення⁷ (оброблена порція), а інша вважалася необробленим зразком (без розщеплення). Для обох порцій виконувався аналіз BD MAX MDR-TB. Частку позитивних результатів на MTB було розраховано на основі 635 зразків необробленого мокротиння та 674 зразків обробленого мокротиння, які на рівні зразка та на рівні аналізу BD MAX MDR-TB відповідали критеріям повідомлення результату (таблиця 2). Частку позитивних результатів на резистентність до RIF було розраховано на основі 316 зразків необробленого мокротиння та 334 зразків обробленого мокротиння, які на рівні зразка та на рівні аналізу BD MAX MDR-TB відповідали критеріям повідомлення результатів резистентності до RIF. Частку позитивних результатів на резистентність до INH було отримано на основі 327 зразків необробленого мокротиння та 338 зразків обробленого мокротиння, які на рівні зразка та на рівні аналізу BD MAX MDR-TB відповідали критеріям повідомлення результатів резистентності до INH. Ці зразки було отримано в пацієнтів із 6 країн.

Таблиця 2. Частка позитивних результатів аналізу BD MAX MDR-TB за країною походження пацієнтів, які надали заморожені зразки мокротиння

Країна, у якій зібрано зразки	Тип зразка	Частка позитивних результатів MAX		
		MTB	RIF	INH
Малі	Необроблене мокротиння	43,0 % (92/214)	4,2 % (3/72)	8,3 % (6/72)
	Оброблене мокротиння	41,0 % (87/212)	5,6 % (4/71)	9,6 % (7/73)
Мексика	Необроблене мокротиння	100 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
	Оброблене мокротиння	75,0 % (6/8)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/6)
Республіка Молдова	Необроблене мокротиння	94,3 % (82/87)	28,2 % (20/71)	43,9 % (36/82)
	Оброблене мокротиння	96,6 % (84/87)	33,3 % (25/75)	43,0 % (34/79)
Росія	Необроблене мокротиння	87,5 % (14/16)	50,0 % (5/10)	36,4 % (4/11)
	Оброблене мокротиння	81,3 % (13/16)	33,3 % (3/9)	40,0 % (4/10)
Південна Африка	Необроблене мокротиння	69,2 % (72/104)	0,0 % (0/65)	1,6 % (1/64)
	Оброблене мокротиння	67,3 % (70/104)	1,5 % (1/68)	1,6 % (1/64)
Уганда	Необроблене мокротиння	51,9 % (107/206)	1,1 % (1/91)	3,3 % (3/91)
	Оброблене мокротиння	53,7 % (131/244)	0,0 % (0/103)	2,9 % (3/104)
Невідомо	Необроблене мокротиння	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
	Оброблене мокротиння	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
Усього	Необроблене мокротиння	58,9 % (374/635)	9,2 % (29/316)	15,3 % (50/327)
	Оброблене мокротиння	58,3 % (393/674)	9,9 % (33/334)	14,5 % (49/338)

У рамках другого клінічного дослідження аналізу BD MAX MDR-TB (з травня 2017 року по березень 2018 року) усього було проспективно зібрано 1 063 зразки мокротиння, придатні для аналізу, які було отримано в пацієнтів із країн із відомо високим рівнем захворюваності на туберкульоз та частим виявленням МРТБ. Кожний свіжий зразок мокротиння ділили на дві (2) порції, одна з яких оброблялася NALC/NaOH методом розщеплення⁷ (оброблена порція), а інша вважалася необробленим зразком (без розщеплення). Для обох порцій виконувався аналіз BD MAX MDR-TB. Частку позитивних результатів на MTB було розраховано на основі 953 зразків необробленого мокротиння та 965 зразків обробленого мокротиння, які на рівні зразка та на рівні аналізу BD MAX MDR-TB відповідали критеріям повідомлення результату (таблиця 3). Частку позитивних результатів на резистентність до RIF було розраховано на основі 255 зразків необробленого мокротиння та 236 зразка обробленого мокротиння, які на рівні зразка та на рівні аналізу BD MAX MDR-TB відповідали критеріям повідомлення результатів резистентності до RIF. Частку позитивних результатів на резистентність до INH було отримано на основі 256 зразків необробленого мокротиння та 233 зразків обробленого мокротиння, які на рівні зразка та на рівні аналізу BD MAX MDR-TB відповідали критеріям повідомлення результатів резистентності до INH. Ці зразки було отримано в пацієнтів із чотирьох країн.

Таблиця 3. Частка позитивних результатів аналізу BD MAX MDR-TB за країною походження пацієнтів, які надали свіжі зразки мокротиння

Країна, у якій зібрано зразки	Тип зразка	Частка позитивних результатів MAX		
		MTBC	RIF	INH
Індія	Необроблене мокротиння	42,3 % (52/123)	4,4 % (2/45)	9,3 % (4/43)
	Оброблене мокротиння	43,5 % (54/124)	2,5 % (1/40)	10,0 % (4/40)
Перу	Необроблене мокротиння	49,6 % (125/252)	13,1 % (16/122)	15,4 % (19/123)
	Оброблене мокротиння	49,0 % (124/253)	14,5 % (17/117)	14,2 % (16/113)
Південна Африка	Необроблене мокротиння	10,4 % (33/318)	0,0 % (0/22)	0,0 % (0/23)
	Оброблене мокротиння	12,1 % (39/322)	4,5 % (1/22)	5,0 % (1/20)
Уганда	Необроблене мокротиння	28,8 % (75/260)	3,0 % (2/66)	4,5 % (3/67)
	Оброблене мокротиння	26,7 % (71/266)	3,5 % (2/57)	5,0 % (3/60)
Усього	Необроблене мокротиння	29,9 % (285/953)	7,8 % (20/255)	10,2 % (26/256)
	Оброблене мокротиння	29,8 % (288/965)	8,9 % (21/236)	10,3 % (24/233)

Були розраховані гіпотетичні показники прогностичності позитивного (PPV) та негативного (NPV) результатів для MTB, резистентності до RIF та резистентності до INH, які представлені в таблицях 4–6 відповідно. Ці розрахунки засновані на гіпотетичній поширеності та загальній чутливості і специфічності, отриманих шляхом порівняння з референсними методами дослідження.

Таблиця 4. Гіпотетичні показники прогностичності позитивного й негативного результатів для виявлення *M. tuberculosis* для свіжих зразків за типом мокротиння

MTBC				PPV		NPV	
Тип зразка MAX	Розповсюдженість	Загальна чутливість	Загальна специфічність	Оцінка	95 % ДІ	Оцінка	95 % ДІ
Необроблене мокротиння	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 %)
Оброблене мокротиння	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 %)

Таблиця 5. Гіпотетичні показники прогностичності позитивного й негативного результатів для резистентності *M. tuberculosis* до рифампіну (RIF) для свіжих зразків за типом мокротиння

Тип зразка МАХ	RIF			PPV		NPV	
	Розповсюдженість	Загальна чутливість	Загальна специфічність	Оцінка	95 % ДІ	Оцінка	95 % ДІ
Необроблене мокротиння	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 %)
Оброблене мокротиння	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 %)

Таблиця 6. Гіпотетичні показники прогностичності позитивного й негативного результатів для резистентності *M. tuberculosis* до ізоніазиду (INH) для свіжих зразків за типом мокротиння

Тип зразка MAX	INH			PPV		NPV	
	Розповсюдженість	Загальна чутливість	Загальна специфічність	Оцінка	95 % ДІ	Оцінка	95 % ДІ
Необроблене мокротиння	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 %)
Оброблене мокротиння	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 %)

РОБОЧІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Клінічна ефективність

Клінічні робочі характеристики аналізу BD MAX MDR-TB були визначені під час дослідження за участю кількох лабораторій. Під час дослідження використовувалися проспективно зібрані, заморожені зразки, отримані в 761 пацієнта з шести країн із відомо високим рівнем захворюваності на туберкульоз та частим виявленням МРТБ. У дослідження включали пацієнтів із підозрою на туберкульоз (ТБ), якщо їм виповнилося принаймні 18 років і вони не отримували протитуберкульозну терапію або проходили відповідне лікування тривалістю менше трьох (3) днів за останні шість (6) місяців. Заморожені зразки були надіслані до компанії BD, де вони були випадковим чином розділені та надіслані до двох (2) центрів проведення дослідження, у яких кожний зразок мокротиння розділили на дві (2) порції: одна порція оброблялася NALC/NaOH методом розщеплення⁷ (оброблена порція), а друга порція вважалася необробленим зразком (без розщеплення). Усього три (3) центри проведення дослідження застосовували референсний метод (РМ) для аналізу обробленого мокротиння, а саме флуоресцентну мікроскопію (тільки в цілях стратифікації), культивування в рідкому середовищі з подальшим визначенням чутливості до лікарських препаратів (DST) і аналіз з ампліфікацією нуклеїнової кислоти (NAAT) Cepheid® Xpert MTB/RIF. Для показників MTB та RIF результат культивування/DST або NAAT мав бути позитивним, щоб результат дослідження за референсним методом вважався позитивним. Для отримання негативного результату за референсним методом результат аналізу за обома методами мав бути негативним. Для показника INH референсним методом було тільки культивування/DST. У двох (2) інших центрах виконували аналіз BD MAX MDR-TB для оброблених та необроблених порцій зразків. Усього 761 пацієнт надав зразки мокротиння. Деякі зразки були виключені з дослідження внаслідок неправильної обробки зразків і поводження з ними, отримання неналежної кількості зразка, відсутності відповідних результатів аналізу в системі BD MAX та якщо об'єм мокротиння був менше 1,5 мл. Усього 643 зразки необробленого мокротиння та 678 зразків обробленого мокротиння, узяті в 686 пацієнтів, відповідали критеріям на рівні аналізу BD MAX MDR-TB. З них 596 зразків необробленого мокротиння та 635 зразків обробленого мокротиння, узяті в 645 пацієнтів, також відповідали критеріям референсного методу та були включені до розрахунку ефективності. До дослідження ефективності було загалом включено зразки, які надали 384 чоловіки, 256 жінок та 5 осіб, стать яких не було зареєстровано. Зразки з невідповідним критеріям або відсутнім результатом за референсним методом або з відсутнім результатом аналізу BD MAX, було вилучено з розрахунків клінічних даних. Аналіз виконувався повторно для будь-якого первинного непоказового результату аналізу BD MAX.

У таблиці 7 представлено зведені дані чутливості та специфічності за типом зразка та станом мазка для виявлення MTB. У таблицях 8 і 9 представлено зведені дані чутливості та специфічності аналізу на резистентність до RIF і INH за типом зразка.

Таблиця 7. Чутливість і специфічність для виявлення MTB у заморожених зразках порівняно з комбінованим референсним методом (культивування і NAAT)

	Необроблене мокротиння	Оброблене мокротиння
Чутливість для позитивного мазка	98,3 % (229/233) (95,7 %, 99,3 %)	99,2 % (245/247) (97,1 %, 99,8 %)
Чутливість для негативного мазка	88,5 % (131/148) (82,4 %, 92,7 %)	90,3 % (139/154) (84,6 %, 94,0 %)
Загальна чутливість	94,5 % (360/381) (91,7 %, 96,4 %)	95,8 % (384/401) (93,3 %, 97,3 %)
Загальна специфічність	94,9 % (204/215) (91,1 %, 97,1 %)	97,0 % (227/234) (94,0 %, 98,5 %)

360 зразків необробленого мокротиння з істиннопозитивним результатом аналізу на MTB у 106 зразків резистентність до RIF за референсним методом не підлягала оцінюванню. Серед 254 зразків з істиннопозитивним результатом аналізу на MTB, у яких оцінювалася резистентність до RIF за референсним методом, для 15 й 13 зразків спочатку було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до RIF відповідно. Після повторного припустимого аналізу для 7 й 4 зразків знову було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до RIF відповідно.

384 зразків обробленого мокротиння з істиннопозитивним результатом аналізу на MTB у 118 зразків резистентність до RIF за референсним методом не підлягала оцінюванню. Серед 266 зразків з істиннопозитивним результатом аналізу на MTB, у яких оцінювалася резистентність до RIF за референсним методом, для 24 й 11 зразків спочатку було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до RIF відповідно. Після повторного припустимого аналізу для 11 і 2 зразків знову було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до RIF відповідно.

Таблиця 8. Загальні робочі характеристики аналізу резистентності до RIF порівняно з комбінованим референсним методом (культивування/DST і NAAT) для заморожених зразків

	Необроблене мокротиння	Оброблене мокротиння
Загальна чутливість	100 % (26/26) (87,1 %, 100 %)	100 % (30/30) (88,6 %, 100 %)
Загальна специфічність	100 % (206/206) (98,2 %, 100 %)	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)

360 зразків необробленого мокротиння з істиннопозитивним результатом аналізу на MTB у 107 зразків резистентність до INH за референсним методом не підлягала оцінюванню. Серед 253 зразків з істиннопозитивним результатом аналізу на MTB, у яких оцінювалася резистентність до INH за референсним методом, для 14 і 2 зразків спочатку було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до INH відповідно. Після повторного припустимого аналізу для 7 й 0 зразків знову було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до INH відповідно.

384 зразків обробленого мокротиння з істиннопозитивним результатом аналізу на MTB у 115 зразків резистентність до INH за референсним методом не підлягала оцінюванню. Серед 269 зразків з істиннопозитивним результатом аналізу на MTB, у яких оцінювалася резистентність до INH за референсним методом, для 29 й 3 зразків спочатку було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до INH відповідно. Після повторного припустимого аналізу для 15 і 2 зразків знову було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до INH відповідно.

Таблиця 9. Загальні робочі характеристики аналізу резистентності до INH порівняно з референсним методом (культивування/DST) для заморожених зразків

	Необроблене мокротиння	Оброблене мокротиння
Загальна чутливість	100 % (43/43) (91,8 %, 100 %)	100 % (41/41) (91,4 %, 100 %)
Загальна специфічність	100 % (199/199) (98,1 %, 100 %)	100 % (209/209) (98,2 %, 100 %)

Усього 643 зразки необробленого мокротиння і 678 зразків обробленого мокротиння було отримано зі зразків мокротиння, які відповідали критеріям, і проаналізовано за допомогою BD MAX MDR-TB. Для будь-якого первинного непоказового результату аналізу BD MAX MDR-TB аналіз виконувався повторно. У таблиці 10 представлено зведені дані щодо частки суперечливих, невизначених і неповних результатів аналізу на MTB за типом зразка.

Таблиця 10. Частка результатів UNR, IND, INC та сукупні непоказові результати аналізу на MTB для заморожених зразків за типом мокротиння

	MTB Unresolved (UNR) (Суперечливий)		Indeterminate (IND) (Невизначений)		Incomplete (INC) (Неповний)		Загальна частка непоказових результатів (UNR+IND+INC)	
Тип зразка	Первинний показник (95 % ДІ)	Дійсний повторний результат (95 % ДІ)	Первинний показник (95 % ДІ)	Дійсний повторний результат (95 % ДІ)	Первинний показник (95 % ДІ)	Дійсний повторний результат (95 % ДІ)	Первинний показник (95 % ДІ)	Дійсний повторний результат (95 % ДІ)
Необроблене мокротиння	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 %)
Оброблене мокротиння	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 %)

Клінічні робочі характеристики аналізу BD MAX MDR-TB було визначено під час другого дослідження за участю кількох лабораторій. Під час дослідження використовувалися проспективно зібрані свіжі зразки, отримані в чотирьох країнах із відомо високим рівнем захворюваності на туберкульоз і частим виявленням МРТБ. Учасники дослідження були включені в групу виявлення захворювання, якщо була підозра на туберкульоз (ТБ), їм виповнилося принаймні 18 років і вони не отримували протитуберкульозну терапію або проходили відповідне лікування тривалістю менше трьох (3) днів за останні шість (6) місяців. Учасники дослідження були включені в групу резистентного до ліків туберкульозу, якщо була підозра на туберкульоз (ТБ), їм виповнилося принаймні 18 років і вони відповідали принаймні одному з таких критеріїв: i) відомий легеневий туберкульоз із підозрою на неефективність лікування, ii) резистентний туберкульоз та курс лікування туберкульозу тривалістю 3 і більше місяців в анамнезі, iii) мікробіологічно підтверджений легеневий туберкульоз із задокументованою резистентністю до RIF, курс лікування туберкульозу тривалістю 31 день або менше.

Робочі характеристики для аналізу на MTB визначалися з використанням зразків пацієнтів тільки з групи виявлення захворювання. Під час визначення робочих характеристик аналізу резистентності до RIF і INH зразки пацієнтів обох груп були об'єднані. Кожен свіжий зразок мокротиння було розділено на 2 (дві) порції: одна порція оброблялася NALC/NaOH методом розщеплення⁷ (оброблена порція), а друга порція вважалася необробленим зразком (без розщеплення). У кожному з 4 (чотирьох) центрів проводився аналіз BD MAX MDR-TB на оброблених і необроблених порціях зразків і застосовувався референсний метод (PM) на зразках обробленого мокротиння, які являли собою рідку культуру, з подальшим виконанням аналізу чутливості до лікарських препаратів (DST) та аналізу з ампліфікацією нуклеїнових кислот Cepheid Xpert MTB/RIF (NAAT). У компанії BD виконали двонаправлене секвенування області гена *rpoB* для підтвердження результатів, що вказували на резистентність до RIF, отриманих за допомогою методу NAAT. Для показників MTB результат культивування або NAAT мав бути позитивним, щоб результат дослідження за референсним методом вважався позитивним. Для отримання негативного результату за референсним методом результат аналізу за обома методами мав бути негативним. Щодо резистентності до RIF, результат DST або NAAT з подальшим двонаправленим секвенуванням мав бути позитивним, щоб результат дослідження за референсним методом вважався позитивним. Для отримання негативного результату за референсним методом результат аналізу за обома методами мав бути негативним. Для показника INH референсним методом було тільки культивування/DST. Фарбування методом Ціля – Нільсена та за допомогою аураміну проводилося на необроблених та оброблених порціях.

У дослідження було включено 1 091 і 11 пацієнтів, яких було розподілено в групу виявлення захворювання й у групу з резистентним до лікарських препаратів туберкульозом відповідно. З них 1 076 і 10 пацієнтів підходили для включення в групу виявлення захворювання та групу з резистентним до лікарських препаратів туберкульозом відповідно згідно з критеріями в протоколі. Загалом 1 053 та 10 пацієнтів у групі виявлення захворювання й групі з резистентним до лікарських препаратів туберкульозом відповідно надали зразки мокротиння, що задовольняли критерії. З дослідження були виключені зразки через недотримання вимог обробки, недостатню кількість отриманого зразка, відсутність відповідних результатів BD MAX і перевищення термінів зберігання перед аналізом. Загалом 1 033 зразки необробленого мокротиння і 1 034 зразки обробленого мокротиння відповідали критеріям на рівні аналізу BD MAX MDR-TB. З них 889 зразків необробленого мокротиння та 899 зразків обробленого мокротиння, узяті в 911 пацієнтів, було включено до розрахунку робочих характеристик. У дослідження робочих характеристик було включено зразки, які надали 489 (чотириста вісімдесят дев'ять) чоловіків та 422 (чотириста двадцять дві) жінки. Зразки з невідповідним критерієм або відсутнім результатом за референсним методом або з відсутнім результатом аналізу BD MAX, було вилучено з розрахунків клінічних даних. Аналіз виконувався повторно для будь-якого первинного непоказового результату аналізу BD MAX.

У таблиці 11 підсумовано дані розповсюдження, отримані для кожної мішені за країнами.

Таблиця 11. Розповсюдженість результатів за показниками MTB, резистентності до RIF і INH для свіжих зразків за країнами

Країна, у якій зібрано зразки	Розповсюдженість за референсним методом					
	MTB	RIF	INH	Резистентність тільки до RIF (чутливість до INH) ^a	Резистентність тільки до INH (чутливість до RIF) ^a	Резистентність до RIF і резистентність до INH ^a
Індія	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)
Південна Африка	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)
Усього	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 Знаменник – це кількість усіх зразків, які мають зареєстрований позитивний/негативний результат як за комбінованим референсним методом визначення резистентності до RIF (культивування/DST та NAAT і двонаправлене секвенування), так і за референсним методом визначення резистентності до INH (культивування/DST).

У таблицях 12 і 13 підсумовано робочі характеристики аналізу на MTB зі стратифікацією за допомогою фарбування аураміном і фарбування методом Ціля – Нільсена для необробленого та обробленого мокротиння відповідно.

Таблиця 12. Чутливість аналізу на MTB, що виконувався на свіжому необробленому мокротинні, зі стратифікацією за допомогою методів фарбування аураміном і за Цілем – Нільсеном

Методи фарбування на необробленому мокротинні	Метод фарбування аураміном ^a		Метод фарбування Ціля – Нільсена ^b	
	Аналіз BD MAX MDR-TB для		Аналіз BD MAX MDR-TB для	
	Необроблене мокротиння	Оброблене мокротиння	Необроблене мокротиння	Оброблене мокротиння
	Відсоток (95 % ДІ)	Відсоток (95 % ДІ)	Відсоток (95 % ДІ)	Відсоток (95 % ДІ)
Чутливість для позитивних мазків	100 % (178/178) (97,9 %, 100 %)	100 % (176/176) (97,9 %, 100 %)	100 % (149/149) (97,5 %, 100 %)	100 % (147/147) (97,5 %, 100 %)
Чутливість для негативних мазків	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 Результати дослідження мазків були недоступні для 3 зразків із негативним результатом аналізу референсним методом.

^b Результати дослідження мазків були недоступні для 2 зразків із негативним результатом аналізу референсним методом.

Таблиця 13. Чутливість аналізу на MTB, що виконувався на свіжому обробленому мокротинні, зі стратифікацією за допомогою методів фарбування аураміном і за Цілем – Нільсеном

Методи фарбування на обробленому мокротинні	Метод фарбування аураміном ^a		Метод фарбування Ціля – Нільсена ^b	
	Аналіз BD MAX MDR-TB для		Аналіз BD MAX MDR-TB для	
	Необроблене мокротиння	Оброблене мокротиння	Необроблене мокротиння	Оброблене мокротиння
	Відсоток (95 % ДІ)	Відсоток (95 % ДІ)	Відсоток (95 % ДІ)	Відсоток (95 % ДІ)
Чутливість для позитивних мазків	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 %)
Чутливість для негативних мазків	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 Результати дослідження мазків були недоступні для 2 зразків із негативним результатом аналізу референсним методом.

^b Результати дослідження мазків були недоступні для 3 зразків із негативним результатом аналізу референсним методом.

У таблиці 14 представлено зведені дані чутливості та специфічності за типом зразка та місцями збору аналізу для виявлення MTB. У таблицях 15 і 16 представлено зведені дані чутливості та специфічності аналізу на резистентність до RIF і INH за типом зразка.

Таблиця 14. Чутливість і специфічність аналізу на MTB порівняно з комбінованим референсним методом (культивування і NAAT) для свіжих зразків

Лабораторія	Необроблене мокротиння		Оброблене мокротиння	
	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність
	Відсоток (95 % ДІ)	Відсоток (95 % ДІ)	Відсоток (95 % ДІ)	Відсоток (95 % ДІ)
Південна Африка	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 %)
Індія	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 %)
Загалом	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 %)

275 і 3 зразків необробленого мокротиння з істиннопозитивним результатом аналізу на MTB, отриманих у групі виявлення захворювання і групі пацієнтів із резистентністю, у 44 зразків резистентність до RIF не підлягала оцінці комбінованим референсним методом. Серед 234 зразків з істиннопозитивним результатом на MTB, у яких резистентність до RIF оцінювалася референсним методом, для 16 та 3 зразків спочатку було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до RIF відповідно. Після повторного припустимого аналізу для 9 і 2 зразків знову було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до RIF відповідно.

263 і 3 зразків обробленого мокротиння з істиннопозитивним результатом на MTB, узятих у пацієнтів із групи виявлення захворювання й групи резистентності, у 36 зразків резистентність до RIF не підлягала оцінці комбінованим референсним методом. Серед 230 зразків з істиннопозитивним результатом на MTB, у яких резистентність до RIF оцінювалася референсним методом, для 28 та 4 зразків спочатку було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до RIF відповідно. Після повторного припустимого аналізу для 13 й 1 зразків знову було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до RIF відповідно.

Таблиця 15. Загальні робочі характеристики аналізу резистентності до RIF порівняно з комбінованим референсним методом (культивування/DST і NAAT із двонаправленим секвенуванням) для свіжих зразків

	Необроблене мокротиння	Оброблене мокротиння
Загальна чутливість	94,1 % (16/17) ^a (73 %, 99 %)	93,8 % (15/16) ^b (71,7 %, 98,9 %)
Загальна специфічність	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)

^a Із 17 зразків, резистентних до RIF, 7 зразків виявилися чутливими до RIF або не піддавалися оцінці за методом DST, але за результатом аналізу Xpert MTB/RIF було виявлено резистентність до RIF, і двонаправлене секвенування підтвердило резистентність. Було виявлено резистентність L511P, D516Y, D516F, H526N і L533P.

^b Із 16 зразків, резистентних до RIF, 6 зразків виявилися чутливими до RIF за методом DST, але за результатом аналізу Xpert MTB/RIF було виявлено резистентність до RIF, і двонаправлене секвенування підтвердило резистентність. Було виявлено резистентність L511P, D516Y, D516F and L533P.

275 і 3 зразків необробленого мокротиння з істиннопозитивним результатом аналізу на MTBC, отриманих у групі виявлення захворювання та групі пацієнтів із резистентністю, у 26 зразків резистентність до INH не підлягала оцінці референсним методом. Серед 252 зразків з істиннопозитивним результатом на MTBC, у яких оцінювалася резистентність до INH референсним методом, для 22 і 8 зразків спочатку було отримано результат MTBC Low POS і непоказову резистентність до INH відповідно. Після повторного припустимого аналізу для 17 і 2 зразків знову було отримано результат MTBC Low POS і непоказову резистентність до INH відповідно.

263 і 3 зразків обробленого мокротиння з істиннопозитивним результатом на MTB, узятих у пацієнтів із групи виявлення захворювання і групи резистентності, у 23 зразків резистентність до INH не підлягала оцінці референсним методом. Серед 243 зразків з істиннопозитивним результатом на MTB, у яких оцінювалася резистентність до INH референсним методом, для 35 і 12 зразків спочатку було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до INH відповідно. Після повторного припустимого аналізу для 19 й 10 зразків знову було отримано результат MTB Low POS і непоказову резистентність до INH відповідно.

Таблиця 16. Загальні робочі характеристики аналізу резистентності до INH порівняно з референсним методом (культивування/DST) для свіжих зразків

	Необроблене мокротиння	Оброблене мокротиння
Загальна чутливість	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	84 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)
Загальна специфічність	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 % (188/188) (98 %, 100 %)

Усього 1 033 зразки необробленого мокротиння і 1 034 зразки обробленого мокротиння було отримано зі зразків мокротиння, які відповідали критеріям, і проаналізовано за допомогою BD MAX MDR-TB. Для будь-якого первинного непоказового результату аналізу BD MAX MDR-TB аналіз виконувався повторно. У таблиці 17 представлено зведені дані щодо частки суперечливих, невизначених і неповних результатів аналізу на MTB за типом зразка.

Таблиця 17. Частка непоказових результатів UNR, IND, INC та загальна частка непоказових результатів аналізу на MTB для свіжих зразків за типом мокротиння

	MTB Unresolved (UNR) (Суперечливий)		Indeterminate (IND) (Невизначений)		Incomplete (INC) (Неповний)		Загальна частка непоказових результатів (UNR+IND+INC)	
Тип зразка	Первинний показник (95 % ДІ)	Дійсний повторний результат (95 % ДІ)	Первинний показник (95 % ДІ)	Дійсний повторний результат (95 % ДІ)	Первинний показник (95 % ДІ)	Дійсний повторний результат (95 % ДІ)	Первинний показник (95 % ДІ)	Дійсний повторний результат (95 % ДІ)
Необроблене мокротиння	3,8 % (39/1 033) (2,8 %, 5,1 %)	1,0 % (10/1 020) (0,5 %, 1,8 %)	2,8 % (29/1 033) (2,0 %, 4,0 %)	0,6 % (6/1 020) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1 033) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1 020) (0,3 %, 1,3 %)	7,2 % (74/1 033) (5,7 %, 8,9 %)	2,2 % (22/1 020) (1,4 %, 3,2 %)
Оброблене мокротиння	2,7 % (28/1 034) (1,9 %, 3,9 %)	0,3 % (3/1 022) (0,1 %, 0,9 %)	1,3 % (13/1 034) (0,7 %, 2,1 %)	0,1 % (1/1 022) (0,0 %, 0,6 %)	0,7 % (7/1 034) (0,3 %, 1,4 %)	0,4 % (4/1 022) (0,2 %, 1,0 %)	4,6 % (48/1 034) (3,5 %, 6,1 %)	0,8 % (8/1 022) (0,4 %, 1,5 %)

Аналітична інклюзивність

У це дослідження були включені різноманітні штами, які є цільовими для аналізу BD MAX TB-MDR. Критерії вибору штамів включали чутливі та резистентні до рифампіну й ізоніазиду ізоляти з різних географічних регіонів. У це дослідження було включено поєднання кількісно оцінених мікроорганізмів, термічних клітинних лізатів (отриманих із загальнодоступної колекції Бельгійської координованої колекції мікроорганізмів (Belgian Coordinated Collections of Microorganisms, BCCM)/Інституту тропічної медицини (Institute of Tropical Medicine, ITM)) і геномної ДНК. Сорок чотири (44) добре охарактеризовані штами *M. tuberculosis* були проаналізовані для виявлення резистентності до RIF/INH за допомогою аналізу BD MAX MDR-TB (таблиці 18 і 19). Штамами, які досліджувалися на інклюзивність видів комплексу *M. tuberculosis*, були такі: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canneti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* (таблиця 20).

Таблиця 18. Дослідження резистентності за допомогою аналізу BD MAX MDR-TB з використанням термічних клітинних лізатів

Ідентифікатор штаму	Країна походження	Резистентність до рифампіну ^a		Резистентність до ізоніазиду ^b			Результат аналізу BD MAX MDR-TB
		Р/Ч	Кодон RRDR	Р/Ч	Кодон <i>katG</i>	<i>inhA</i> пр нуклеотид	
041679	Непал	Р	Ser512Gly Ser531Trp	Р	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> пр НЕ виявлено
971524	Бангладеш	Р	Met515Ile Asp516Tyr	Ч	ДТ	ДТ	Виявлено резистентність до RIF
980166	Бангладеш	Р	Ser509Arg His526Arg	Ч	ДТ	ДТ	Виявлено резистентність до RIF
970472	Бангладеш	Ч	ДТ	Р	Ser315Ile	ДТ	Виявлено резистентність до INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> пр НЕ виявлено
041204	Південна Корея	Р	Asp516Val	Р	ДТ	C-15T	Виявлено резистентність до RIF і INH Мутацію <i>katG</i> НЕ виявлено Виявлено мутацію <i>inhA</i> пр
041207	Південна Корея	Р	Ser531Leu	Р	ДТ	G-9A	Виявлено резистентність до RIF і INH Мутацію <i>katG</i> НЕ виявлено Виявлено мутацію <i>inhA</i> пр
041226	Південна Корея	Р	Leu511 Pro	Р	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> <i>inhA</i> пр НЕ виявлено
041203	Південна Корея	Ч	ДТ	Р	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до INH Виявлено мутацію <i>katG</i> <i>inhA</i> пр НЕ виявлено
042763	Філіппіни	Р	Ser531Leu	Р	ДТ	C-15T	Виявлено резистентність до RIF і INH Мутацію <i>katG</i> НЕ виявлено Виявлено мутацію <i>inhA</i> пр
000440	Казахстан	Р	Ser531Trp	Р	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> <i>inhA</i> пр НЕ виявлено
020115	Грузія	Ч	ДТ	Р	ДТ	C-15T	Виявлено резистентність до INH Мутацію <i>katG</i> НЕ виявлено Виявлено мутацію <i>inhA</i> пр
042928	Іспанія	Ч	ДТ	Р	Ser315Asn	ДТ	Виявлено резистентність до INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> пр НЕ виявлено
041668	Німеччина	Ч	ДТ	Р	Ser315Thr	C-15T	Виявлено резистентність до INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Виявлено мутацію <i>inhA</i> пр
992092	Франція	Р	Ser531Leu	Р	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> пр НЕ виявлено
041655	Болівія	Р	Ser531Leu	Р	Ser315Asn	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> пр НЕ виявлено
041290	Бразилія	Ч	ДТ	Р	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> пр НЕ виявлено

Ідентифікатор штаму	Країна походження	Резистентність до рифампіну ^a		Резистентність до ізоніазиду ^b			Результат аналізу BD MAX MDR-TB
		P/Ч	Кодон RRDR	P/Ч	Кодон <i>katG</i>	<i>inhA</i> Pr нуклеотид	
041281	Бразилія	P	Asp516Val	Ч	Ser315Ser	ДТ	Виявлено резистентність до RIF та INH ^c Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> Pr НЕ виявлено
041289	Бразилія	P	His526Arg	P	Ser315Thr	C-15T	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Виявлено мутацію <i>inhA</i> Pr
042611	Перу	P	His526Arg	P	Ser315Asn	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> Pr НЕ виявлено
040850	Південна Африка	P	Leu533Pro	P	Ser315Thr	T-8G	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Виявлено мутацію <i>inhA</i> Pr
041086	Руанда	P	Ser531Leu	P	Ser315Thr	C-15T	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Виявлено мутацію <i>inhA</i> Pr
991451	Конго	P	Asp516Tyr	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> Pr НЕ виявлено
021555	Бурунді	Ч	ДТ	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> Pr НЕ виявлено

^a P – резистентність до рифампіну, Ч – чутливість до рифампіну, ДТ – дикий тип, без зміни нуклеотидів або кодонів.

^b P – резистентність до ізоніазиду, Ч – чутливість до ізоніазиду, ДТ – дикий тип, без зміни нуклеотидів або кодонів.

^c Фенотипова чутливість до INH, але резистентність до INH за результатами секвенування ДНК та аналізу BD MAX MDR-TB.

Таблиця 19. Дослідження резистентності за допомогою аналізу BD MAXTM MDR-TB з використанням ізолятів зі сховища мікроорганізмів Mycobacterium компанії BD

Ідентифікатор штаму	Резистентність до рифампіцину		Резистентність до ізоніазиду			Результат аналізу BD MAX MDR-TB
	P/Ч	Кодон RRDR	P/Ч	Кодон <i>katG</i>	<i>inhA</i> Pr нуклеотид	
TB006	P	Gln513Lys	P	ДТ	C-15T	Виявлено резистентність до RIF і INH Мутацію <i>katG</i> НЕ виявлено Виявлено мутацію <i>inhA</i> Pr
TB007	P	Gln513Lys	P	ДТ	C-15T	Виявлено резистентність до RIF і INH Мутацію <i>katG</i> НЕ виявлено Виявлено мутацію <i>inhA</i> Pr
TB009	P	Gln513Lys	Ч	ДТ	ДТ	Виявлено резистентність до RIF
TB010	P	Ser531Leu	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF ^c і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> Pr НЕ виявлено
TB012 ^a	P	His526Tyr	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> Pr НЕ виявлено
TB022	P	His526Tyr	Ч	ДТ	ДТ	Виявлено резистентність до RIF
TB023	P	Asp516Tyr	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> Pr НЕ виявлено
TB028	P	His526Tyr	P	Ser315Thr	C-15T	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Виявлено мутацію <i>inhA</i> Pr
TB037	P	Asp516Val	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> Pr НЕ виявлено
TB041	P	His526Asp	Ч	ДТ	ДТ	Виявлено резистентність до RIF

Ідентифікатор штаму	Резистентність до рифампіцину		Резистентність до ізоніазиду			Результат аналізу BD MAX MDR-TB
	P/Ч	Кодон RRDR	P/Ч	Кодон <i>katG</i>	<i>inhA</i> pr нуклеотид	
TB047	P	видалення кодону 519 (AAC)	Ч	ДТ	ДТ	Виявлено резистентність до RIF
TB049	P	Asp516Val	Ч	ДТ	ДТ	Виявлено резистентність до RIF, резистентність до INH непоказова ^b
TB053	P	Ser531Leu	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> pr НЕ виявлено
TB058	P	Asp516Val	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> pr НЕ виявлено
TB059	P	His526Asp	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> pr НЕ виявлено
TB062	P	His526Arg	Ч	ДТ	ДТ	Виявлено резистентність до RIF
TB063	P	Gln513Glu	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF і INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> pr НЕ виявлено
TB094	P	Leu511Pro Ser512Thr	Ч	ДТ	ДТ	Виявлено резистентність до RIF
TB112	P	His526Leu	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до RIF Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> pr НЕ виявлено
TB121	Ч	ДТ	P	Ser315Asn	C-15T	Виявлено резистентність до INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Виявлено мутацію <i>inhA</i> pr
TB123	Ч	ДТ	P	Ser315Thr	ДТ	Виявлено резистентність до INH Виявлено мутацію <i>katG</i> Мутацію <i>inhA</i> pr НЕ виявлено

^a Геномна ДНК.

^b Фенотипова чутливість до INH, але непоказовий результат чутливості до INH за результатами секвенування ДНК та аналізу BD MAX MDR-TB.

^c 20 % повторів тесту мали непоказовий результат RIF для ізоляту TB010 за тестованої концентрації. Мутацію Ser531Leu було успішно виявлено в ізоляті TB053, таким чином ізолят TB010 не тестувався за вищих концентрацій.

Таблиця 20. Інкубізивність *M. tuberculosis*

Мікроорганізми комплексу MTB	Ідентифікатор штаму
<i>Mycobacterium africanum</i>	ATCC® 25420
<i>Mycobacterium bovis</i>	ATCC TMC 407
<i>Mycobacterium canettii</i>	BCCM/ITM C02321
<i>Mycobacterium caprae</i> ^b	ATCC BAA-824D-2
<i>Mycobacterium microti</i>	ATCC 35782
<i>Mycobacterium pinnipedi</i> ^a	BCCM/ITM 2015-00021

^a Термічний клітинний лізат.

^b Геномна ДНК.

Аналітична чутливість

Аналітичну чутливість (межа виявлення, або MB) аналізу BD MAX MDR-TB було визначено, як описано нижче. Препарати з ізолятів мікроорганізмів *M. tuberculosis* і *M. bovis* BCG (бацила Кальмета – Герена) були приготовані та кількісно оцінені перед включенням у це дослідження. Мікроорганізми були перенесені до пробірки для зразка, яка вже містила оброблене реагентом STR мокротиння або осад мокротиння, попередньо визначені як негативне на всі мішені, що виявляються аналізом BD MAX MDR-TB. Передбачувану межу виявлення оцінювали для кожного мікроорганізму шляхом аналізу мінімум по 36 разів для кожного типу зразка (мокротиння або осад мокротиння) з використанням наборів для аналізу BD MAX MDR-TB з 3 різних партій. Межу виявлення конкретних мікроорганізмів було підтверджено шляхом щонайменше 20 додаткових аналізів за визначеної концентрації. Аналітична чутливість (межа виявлення) – це найнижча концентрація, за якої більш ніж або рівно 95 % усіх повторних аналізів можуть дати позитивні результати (див. таблицю 21).

Таблиця 21. Межа виявлення аналізу BD MAX MDR-TB

Мікроорганізм (штам)	Заявлена межа виявлення	Мокротиння (КУО/мл)	Осад мокротиння (КУО/мл)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Резистентність	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Резистентність	6,0	

Аналітична специфічність (перехресна реактивність та ексклюзивність)

Аналіз BD MAX MDR-TB проводили на зразках із вмістом філогенетично споріднених видів та інших мікроорганізмів (бактерій, вірусів і дріжджових грибків), які можна знайти в зразках мокротиння. Бактеріальні клітини та дріжджові грибки аналізували в пробірці з буфером для зразка за вмісту $\geq 1 \times 10^6$ клітин/мл або КУО/мл і *Chlamydia* за вмісту $> 1 \times 10^6$ часток/мл у мокротинні людини, обробленому реагентом STR. Види вірусів, бактерій і дріжджових грибків, які нелегко отримати, аналізували *in silico* з кожною мішенню аналізу MDR-TB. Загалом було проаналізовано 114 мікроорганізмів, результати аналізу яких наведені в таблиці 22. Результати для мікроорганізмів, що аналізувалися *in silico*, наведені в таблиці 23. Для всіх проаналізованих бактеріальних штамів і дріжджових грибків було отримано негативні результати аналізу BD MAX MDR-TB.

Таблиця 22. Результати дослідження специфічності BD MAX MDR-TB (бактерії, дріжджові грибки та віруси)

Мікроорганізм		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> , що продукує 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 parapertussis</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 gastri</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>

Мікроорганізм		
<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>	

Таблиця 23. BD MAX MDR-TB, аналіз *in-silico*

Мікроорганізм	
Аденовірус	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Вірус імунodefіциту людини	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Вірус грипу людини (тип А)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Вірус грипу людини (тип В)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Людський метапневмовірус	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Вірус парагрипу людини (тип 1)	<i>Mycobacterium leprae</i>
Вірус парагрипу людини (тип 2)	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Вірус парагрипу людини (тип 3)	<i>M. shimoidei</i> ^a
Вірус парагрипу людини (тип 4)	<i>Nocardia farcinica</i>
Вірус паротиту	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Респіраторно-синцитіальний вірус	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Риновірус	<i>Penicillium</i> spp.
Вірус краснухи	<i>Rhizopus</i> spp.
Вірус кору	<i>Scedosporium</i> spp.
Вірус вітряної віспи	<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 Праймери, необхідні для ампліфікації цільової ДНК в *M. obuense* та *M. shimoidei*, також мають невідповідності в кількох парах основ, що зменшує ефективність ампліфікації цих мішеней.

Взаємодія з іншими речовинами

Тридцять чотири (34) біологічні та хімічні речовини, які можуть випадково час від часу бути присутні в зразках мокротиння, було оцінено на потенційну взаємодію з аналізом BD MAX MDR-TB. Речовини були проаналізовані на рівнях, описаних у таблиці 24 нижче, як за присутності, так і за відсутності *M. bovis* BCG на рівні 2-кратної межі виявлення МТВС. З 34 досліджуваних речовин тільки одна речовина, муцин 5 %, продемонструвала інгібування аналізу. Коли муцин розводили до концентрації 1,5 %, інгібування більше не спостерігалось. Взаємодія з будь-якою іншою дослідженою речовиною не спостерігалась (див. таблицю 24).

Таблиця 24. Ендогенні й екзогенні речовини, протестовані з аналізом BD MAX MDR-TB

Речовина	Результат	Речовина	Результат
Лідокаїн (12 мкг/мл)	НВ	Фенилефрин (50 % об./об.)	НВ
Мупіроцин (5 % мас./об.)	НВ	Оксиметазолін (20 % об./об.)	НВ
Стрептоміцин (25 мкг/мл)	НВ	Назальний спрей на основі хлориду натрію (100 %)	НВ
Занамівір (10 мг/мл)	НВ	NaCl (5 % мас./об.)	НВ
Кров людини (40 % об./об.)	НВ	Бензокаїн (5 % мас./об.)	НВ
Шлункова кислота (100 %)	НВ	Гвайфенезин (5 мг/мл)	НВ
ДНК людини (1,0E+6 клітин/мл)	НВ	Цетилпіридиній хлорид (0,5 %)	НВ
Лейкоцити людини (100 % лейкоцитарна плівка)	НВ	Нікотин (4 мкг/мл)	НВ
Муцин (5 %)	I ^a	Тобраміцин (24 мкг/мл)	НВ
Лістерин (20 % об./об.)	НВ	Амоксицилін (75,2 мкг/мл)	НВ
Епінефрин (1 мг/мл)	НВ	Левовфлоксацин (5 мг/мл)	НВ
Масло чайного дерева (1 % об./об.)	НВ	Пентамідин (300 нг/мл)	НВ
Жовтокорінь (100 %)	НВ	Ізоніазид (50 мкг/мл)	НВ
Альбуцеролу сульфат (100 мкг/мл)	НВ	Рифампін (120 мкг/мл)	НВ
Будезонід (12,8 мкг/мл)	НВ	Піразинамід (500 мкг/мл)	НВ
Флутиказон (5 мкг/мл)	НВ	Етамбутол (60 мкг/мл)	НВ
Зикам (1 тампон / зразок мокротиння 1,67 мл)	НВ	Стрептоміцин (25 мкг/мл)	НВ

НВ: немає показової взаємодії з аналізом BD MAX MDR-TB.

В: наявна показова взаємодія з аналізом BD MAX MDR-TB.

^a Максимальна концентрація речовини, за якої не виявлено взаємодію: 1,5 % мас./об.

Змішані інфекції / конкуруюча взаємодія

Дослідження взаємодії в разі змішаних інфекцій/конкуруючої взаємодії було розроблено для оцінювання здатності аналізу BD MAX MDR-TB виявляти низькопозитивні результати за наявності мікроорганізмів, що не є мікобактеріями туберкульозу, які можуть бути присутні в мокротинні людини. Було виконано дослідження чотирьох (4) мікроорганізмів у високій концентрації (1 x 10⁶ клітин/мл у мокротинні), змішаних з *M. bovis* BCG на рівні 2-кратної межі виявлення MTBC. Досліджуваними мікроорганізмами були *M. avium*, *M. intracellular*, *M. kansasii* та *M. malmoeense*. MTBC було успішно виявлено за допомогою аналізу BD MAX MDR-TB в умовах поєднання з відповідними симульованими препаратами змішаної інфекції за високої концентрації мішені.

Прецизійність

Внутрішньолабораторну прецизійність аналізу BD MAX MDR-TB оцінювали на базі одного (1) центру проведення дослідження. Дослідження проводили протягом 12 днів по 2 цикли на день (кожен цикл виконували 2 оператори). Загалом було проведено 24 цикли. Кожна панель містила штам *M. tuberculosis* дикого типу (чутливий до RIF і INH) і готувалася на основі зразка необробленого мокротиння. Для опису пікових рівнів цільових мікроорганізмів із кожної панелі використовувалися наведені далі значення концентрації.

- Помірнопозитивна (ПП) резистентність: ≥ 2 і $\leq 3 \times$ MB
- Помірнопозитивний (ПП) результат на MTB: ≥ 2 і $\leq 3 \times$ MB
- Низькопозитивна резистентність (НП): ≥ 1 і $< 2 \times$ MB
- Низькопозитивний (НП) результат на MTB: ≥ 1 і $< 2 \times$ MB
- Істиннонегативний (ІН): негативний зразок (без мішені)

Результати дослідження прецизійності для зразків категорій ІН, ПП резистентність, ПП результат на MTB, ПП резистентність продемонстрували узгодженість на рівні 100 % (таблиця 25). Результати дослідження прецизійності для зразків категорій НП резистентність продемонстрували узгодженість на рівні 98,6 %. Для всіх зразків із первинним непоказовим результатом, окрім одного, було виконано повторний аналіз згідно з інструкціями в листку-вкладиші. Зразки, для яких первинно було отримано результат <MTB Low POS> (Низькопозитивні на MTB), продемонстрували очікуваний результат після повторного аналізу.

Таблиця 25. Результати дослідження прецизійності з використанням однієї партії аналізу BD MAX MDR-TB

Категорія	Узгодженість з очікуваними результатами	
	<i>M. tuberculosis</i> (95 % ДІ)	Резистентність (95 % ДІ)
ПП	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)
НП	100 % 72/72 (94,9–100,0)	98,6 % 70/71 (92,4–99,8)
ІН ^a	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)

^a Для категорії істиннонегативних (ІН) зареєстрована узгодженість указує на відсоткову частку негативних результатів.

Відтворюваність

Для оцінювання відтворюваності між приладами було проведено дослідження з використанням тих самих панелей, які зазначено в розділі дослідження прецизійності вище.

Для зразків у кожній категорії було проведено 3 повторні аналізи: у п'ять (5) різних днів двома (2) лаборантами на трьох (3) різних приладах із використанням реагентів з однієї (1) партії.

Загальний відсоток узгодженості результатів у рамках дослідження відтворюваності між приладами становив 100 % для ПП на МТВ, НП на МТВ, ПП резистентність та ІН. Загальний відсоток узгодженості для НП резистентності становив 97,8 % (таблиця 26). У таблиці 27 нижче представлено кількісні дані відтворюваності серед центрів дослідження за категорією зразка.

Таблиця 26. Результати оцінювання відтворюваності між приладами з використанням аналізу BD MAX MDR-TB з однієї партії

Категорія	Прилад 1	Прилад 2	Прилад 3	Загалом	
				Узгодженість	95 % ДІ
ІН	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
НП на МТВ	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
НП резистентність	100 % (30/30)	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	97,8 % (87/89)	(92,2–99,4)
ПП на МТВ	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
ПП резистентність	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)

Таблиця 27. Загальні результати оцінювання відтворюваності між приладами на основі числового значення кількісної оцінки

Змінна	Категорія	Узгодженість/N	Середнє значення	У межах циклу		Між циклами протягом дня		Між днями		Між приладами		Загалом	
				СВ	КВ (%)	СВ	КВ (%)	СВ	КВ (%)	СВ	КВ (%)	СВ	КВ (%)
Кількісна оцінка (MTB1)	ПП	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	НП	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Кількісна оцінка (MTB2)	ПП	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	НП	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

ПРИМІТКА. Наведені значення отримано для мішені в зразках, для яких отримано результат MTB Detected (Виявлено MTB).

Протягом дослідження відтворюваності між партіями було проведено три повторні аналізи кожної категорії зразків із використанням трьох партій реагентів на одному приладі протягом п'яти різних днів по 2 цикли на день. Використовували ті самі панелі, які описано в розділі «Прецизійність» вище. Результати аналізу 5-денного дослідження відтворюваності між приладами були використані, щоб сформулювати дані для однієї партії реагентів із дослідження відтворюваності між партіями. Загальний відсоток узгодженості під час оцінювання відтворюваності між партіями склав 98,9 % для категорій результатів ПП на МТВ, НП на МТВ і ПП резистентність; 96,6 % для категорії НП резистентність і 100 % для ІН відповідно (таблиця 28).

**Таблиця 28. Результати оцінювання відтворюваності між партіями з використанням трьох партій аналізу
BD MAX MDR-TB**

Категорія	Партія 1	Партія 2	Партія 3	Загалом	
				Узгодженість	95 % ДІ
ІН	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9 %, 100 %)
НП на МТВ	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
НП резистентність	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	96,7 % (29/30)	96,6 % (86/89)	(90,6 %, 98,8 %)
ПП на МТВ	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
ПП резистентність	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	100 % (30/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)

Перенесення та перехресна контамінація

Було проведено дослідження для оцінювання рівня послідовної контамінації зразків у межах циклу та між циклами під час обробки зразків із високим бактеріальним навантаженням МТВС для аналізу BD MAX MDR. Позитивна панель складалася з мікроорганізмів МТВС, доданих в оброблене реагентом STR мокротиння в концентрації 1×10^6 КУО/мл. Негативні компоненти панелі не містили мікроорганізм МТВС. У кожному циклі проведено дванадцять (12) повторних аналізів високопозитивного компонента панелі та 12 повторних аналізів негативного компонента панелі з чергуванням позитивних і негативних зразків. Усього на кількох приладах було виконано 9 циклів аналізу по 24 зразки в кожному циклі. Зі 108 негативних зразків, використаних у цьому дослідженні, для одного зразка отримано позитивний результат.

ДОВІДКОВІ МАТЕРІАЛИ

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).

Історія змін

Редакція	Дата	Зведений опис змін
(08)	2019-06	Оновлено дані щодо резистентності та чутливості для штаму з ідентифікатором TB112 у таблиці 19. Оновлено рівень виявлення мокротиння (KVO/мл) для аналізу <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC в таблиці 21.
(09)	2020-05	Друковані інструкції з використання переведено в електронний формат, і додано дані для доступу до відповідного документа на сайті bd.com/e-labeling . Уточнено розділ «Призначення». До розділу «Реагенти та матеріали» додано додаткову інформацію. Оновлено рисунки 1, 2 та 3. Додано інформацію про обмеження щодо пацієнтів дитячого віку. Оновлено й уточнено розділ «Робочі характеристики». Оновлено адреси спонсорів в Австралії та Новій Зеландії.
(10)	2020-11	Оновлено інформацію щодо Узгодженої на глобальному рівні системи класифікації та маркування хімічних речовин у розділі «Попередження та запобіжні заходи». Таблиці ефективності оновлено внаслідок покращення виявлення резистентності до RIF, виконаного в програмному забезпеченні. Ця зміна призвела до оновлення значень виявлення RIF у таблицях 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 і 28 і пов'язаному з ними вмісті.

Деякі зазначені нижче символи можуть не застосовуватися до цього продукту.

	Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbicante / Атқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilviker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商
	Use by / Исполняйте до / Spotføjbt do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейин пайдаланура / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати доline / 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 = konec měsíce) 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) ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-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 = mêsio pabaiga) GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mėneša beigas) JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand) AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutten av måneden) 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 / Каталог нөмірі / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalógové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号
	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 Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségekben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojasis 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 zástupce v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Автура Топлулуğu Yetkilii 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 / Medicinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro diagnosticke iatričké osobež / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiniaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisai / 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 / Уполномоченный прибор для диагностики ин витро / Medicinska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diyagnostik 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 / Limitation de température / Temperatuuri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Limiti di temperatura / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturlimit / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Organichenie temperatury / Ograničenje toploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制
	Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (not) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 (亚批)
	Contains sufficient for <n> tests / Содержит достаточно для <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> тесттері 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 / Contéudo 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 / Skatt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / 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 используйте отново / Nepouzivejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyyszer 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 / Nepouzívajte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullannamain / 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 / Sérijas numurs / Serie nummer / Numer serijny / Numéro de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarası / 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 / Solo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárlólag 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 darbišas novértēsana / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ytelse / Tyklo do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики ин витро / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirmesi 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 / Dolni hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najnižza dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrense / Dolna granica temperatury / Limite mínimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sicaklık alt sınırı / Минимальна температура / 温度下限
	Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照
	Positive control / Положителен контрол / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontroll / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitivá kontrola / Posiitve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивний контроль / 阳性对照试剂
	Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negativ kontroll / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negativá kontrola / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативний контроль / 阴性对照试剂
	Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseerimismetode: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Sterilizacija etiči – etilēn tottyry / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metoda de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизації: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etylénoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: этиленоксидом / 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 / Steriliseerimismetode: kiirgus / Méthode de stérilisation : rayonnement / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizacija etiči – cayne tycypy / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringsmetode: bestraling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизації: облучение / Metóda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračavanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 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 / Биологиялык төуекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyoolljik Riskler / Біологічна небезпека / 生物学风险
	Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете справка в придружаващите документи / Pozor! Pristudujte si přiloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatust! 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 / Deme시오, 지으러키에 pridedamus 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 / Vyštraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažňal Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увара: див. супутню документация / 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 temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrense / 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 prostredí / Orbevares tørt / Trocklagern / 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 / Uchovávať v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥
	Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingsstidspunkt / Entnahmeuhrzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жинау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de coleta / Ora colectării / Време сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingsstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间
	Peel / Обелете / Otevfete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ύψιφι қабатын алып таста / 벗기다 / Plešti čia / Attimēt / Schillen / Trek av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odrhňte / Oljušiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下
	Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διείσδυση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Тесик тесу / 절취선 / Perforacija / Perforăcija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔
	Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packungnicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά. / 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 / Ереп пакет бузылган болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuoję 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 / Nepoužívať, ak je obal poškodený / 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 přilišnému 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 / Övja 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 нагревать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Берегти від дії тепла / 请远离热源
	Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Keciңiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogriezť / Knippen / Kutt / Odciać / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstřihněte / Iseći / Klipp / Kesme / Розрізати / 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 / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato prøvetaking / Data pobrania / Data de coleta / Data colectării / Дата сбора / Datum odboru / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplama 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/檢測
	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 svjetla / 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 / Ferij de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Берегти 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 / Sadrži hidrogen vodik / Hydrogen gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөктөс сыуги пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas idėnradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstanie wodoru / Producção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätgas / 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 pacienta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентифікатор пацієнта / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Роботете 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. / Örn, käsitlege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomijivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сығыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkítés atsargiai. / Trausls; rūkotių užmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomijivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎，小心轻放

 bd.com/e-labeling



Служба технічної підтримки: Зв'яжіться з місцевим представником компанії BD або зверніться за посиланням 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.

