

Xpert[®] C. difficile BT

REF GXCDIFFBT-CE-10

Инструкция по эксплуатации

CE **IVD**

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2016-2024 Cepheid.

See Revision History for a detailed list of changes.

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

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

© 2016–2024 Cepheid.

Изменения описаны в разделе История изменений Раздел 25.

Хpert® *C. difficile* ВТ

Медицинское устройство для диагностики *in vitro*

1 Фирменное название

Хpert® *C. difficile* ВТ

2 Наименование медицинского изделия

Хpert *C. difficile* ВТТест

3 Назначение

Тест Cepheid Хpert *C. difficile* ВТ, выполняемый с использованием системы Cepheid GeneХpert Instrument Systesms, является качественным диагностическим тестом *in vitro*, предназначенным для быстрого определения *C. difficile tcdB* (гена токсина В), *cdt* (гена бинарного токсина) и делеции нуклеотида в положении 117 гена *tcdC* в образцах бесформленного стула (жидкого или мягкого), взятых у пациентов с подозрением на наличие инфекции *Clostridium difficile* (CDI). Тест Хpert *C. difficile* ВТ предназначен для облегчения диагностики CDI и выявления штаммов, потенциально связанных с более тяжелым заболеванием. В тесте используется автоматизированная полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР) для обнаружения *tcdB*, *cdt* и делеции основания 117 в гене *tcdC*, связанной со штаммом риботипа 027. Бинарный токсин вырабатывается ограниченным числом штаммов *C. difficile*, включая штамм 027. Бинарный токсин вместе с обнаружением *tcdB* часто является признаком более тяжелого заболевания или рецидива. Изоляты *C. difficile*, отрицательные по *tcdB*, но содержащие только гены бинарного токсина, могут вызывать симптомы, характерные для штаммов токсигенных *C. difficile*, однако клиническое значение таких штаммов в настоящее время неясно. Сопутствующее культивирование необходимо только в случае, если требуется дальнейшее типирование или выделение микроорганизмов.

4 Краткие сведения и разъяснения

C. difficile — это грамположительная, спорообразующая анаэробная палочка, которая впервые был ассоциирована с заболеванием в 1978 году.¹

Проявления CDI варьируются от легкой диареи до тяжелого угрожающего жизни псевдомембранозного колита.² Зрелая бактериальная флора толстой кишки у здорового взрослого человека, как правило, устойчива к колонизации *C. difficile*.³ Однако, если нормальная флора толстой кишки изменяется, устойчивость к колонизации такими другими видами бактерий, как *C. difficile*, теряется. Наиболее распространенным фактором риска развития CDI является воздействие

антибиотиков.⁴ Основным фактором вирулентности *C. difficile* является цитотоксин В.⁵ Гены, кодирующие токсин А (*tcdA*; энтеротоксин) и токсин В (*tcdB*), являются частью патогенного локуса (PaLoc).^{6,7} Большинство патогенных штаммов являются токсин А-положительными, токсин В-положительными (А+В+), хотя в качестве патогенных также признаны токсин А-отрицательные, токсин В-положительные (А-В+) варианты изолятов.⁸ Некоторые штаммы *C. difficile* также продуцируют актин-специфическую АДФ-рибозилтрансферазу, называемую СДТ или бинарным токсином. Локус бинарного токсина содержит два отдельных гена (*tcdA* и *tcdB*) и расположен за пределами области PaLoc.^{9,10,11}

Диагностика СДТ традиционно основывалась либо на обнаружении токсина В непосредственно в кале (тест на нейтрализацию цитотоксичности клеточной культуры [СССН]), либо на культивировании микроорганизма с последующим определением продукции токсина В изолятом (токсигенное культивирование). Как тест СССР, так и токсигенное культивирование являются трудоемкими, но по-прежнему считаются «золотыми стандартами» из-за специфичности первого и чувствительности последнего.^{12,13} Было разработано несколько быстрых иммуноферментных анализов для обнаружения токсина А и В; однако эти тесты имеют меньшую чувствительность и специфичность по сравнению с тестом СССР. Для обнаружения генов, ассоциированных с выработкой токсина А и/или токсина В, в последнее время разработаны методы ПЦР, которые показали высокую чувствительность и специфичность по сравнению с методом токсигенного культивирования.¹⁴

В дополнение к токсинам А и В, недавно в литературе появились предположения о связи между выработкой бинарного токсина и тяжестью и исходом заболевания. Бауэр и соавт.¹⁵ показали наличие генов бинарного токсина в токсигенных изолятах в 23 % случаев СДТ в Европе. Бинарный токсин, продуцируемый генами *cdt*, часто наблюдается у штаммов *C. difficile*, ассоциированных с повышенной тяжестью СДТ. Бинарный токсин относится к семейству АДФ-рибозилирующих токсинов, кодируемых генами *cdtA* фермента АДФ-рибозилтрансферазы, которая модифицирует актин, и *cdtB*, который связывается с клетками-хозяевами и транслоцирует продукт *cdtA* в цитозоль. Многочисленные клинические исследования указывают на связь между наличием генов бинарного токсина у *C. difficile* и повышением 30-дневной смертности от СДТ независимо от ПЦР-риботипа. В литературных источниках также имеются данные, показывающие, что субъекты с тяжелым течением СДТ, фульминантным колитом и/или рецидивирующим СДТ чаще инфицируются риботипами *C. difficile*, несущими гены выработки бинарного токсина (*cdtA/cdtB*), чем те, у кого нет этих осложнений.^{16,17}

Подмножество изолятов, продуцирующих бинарный токсин, имеет мутации в отрицательном гене-регуляторе токсина (*tcdC*), т.е. делецию в нуклеotide 117 (*tcdCΔ117*), соответствующую штаммам риботипа 027. Инфекции, вызванные штаммами 027/NAP1/VI, могут быть связаны с более высоким уровнем смертности и заболеваемости, включая поступление в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и длительный срок пребывания в стационаре. Многофакторный анализ продемонстрировал значительную связь между тяжестью заболевания и наличием риботипов, несущих ген бинарного токсина с делецией или без делеции в нуклеotide 117. В последние два десятилетия отмечены вспышки СДТ, вызванные «гипервирулентными» и фторхинолон-резистивными штаммами, принадлежащими к ПЦР-риботипу 027, которые также известны как электрофоретическая группа NAP1 в геле с импульсным полем и тип VI по данным рестрикционного

эндонуклеазного анализа.^{8,18} Штаммы 027 могут характеризоваться повышенной продукцией токсина, которая объясняется делециями в регуляторном гене *tcdC*, и продуцировать большее количество спор, что повышает устойчивость микроорганизма к окружающей среде.^{19,20} Предполагаемый положительный результат по 027 может помочь в выявлении возможных источников вспышки риботипа 027.

В завершение, в дополнительных исследованиях сообщалось о случаях пациентов с диареей и подозрением на инфекцию *C. difficile*, вызванную токсинотипом XI/ПЦР-риботипом 033 или штаммами, подобными 033, положительными по бинарному токсину, но отрицательными по токсинам А и В.^{21,22} Клиническое значение таких положительных по бинарному токсину и отрицательных по токсину В штаммов понято не полностью.

5 Принципы проведения процедуры

В выполняется автоматизированная и интегрированная подготовка образцов, экстракция и амплификация нуклеиновых кислот и выявление целевой последовательности в простых и сложных образцах с использованием ПЦР в реальном времени. Система состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестирования клинических образцов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реактивы для ПЦР, и в которых выполняются процессы выделения ДНК, амплификация и анализ ампликона. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между образцами сводится к минимуму. Полное описание системы приводится в соответствующем и/или .

Тест Xpert *C. difficile* ВТ включает реагенты для обнаружения токсин-продуцирующих *C. difficile* и контроля обработки образца (Sample Processing Control, SPC). SPC позволяет оценить правильность обработки целевых бактерий и выявить наличие ингибиторов в среде, где происходит ПЦР. Контроль зондов (Probe Check Control, PCC) предназначен для проверки регидратации реагентов, заполнения пробирки для ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя.

Праймеры и зонды в тесте Xpert *C. difficile* ВТ выявляют последовательности в генах токсина В (*tcdB*), бинарного токсина (*cdt*) и *tcdCΔ117*.

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор Xpert *C. difficile* ВТ содержит реагенты в количестве, достаточном для анализа 10 образцов или образцов контроля качества.

В набор входят:

Xpert C. difficile BT Картриджи со встроенными реакционными пробирками**10**

- Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные) по 1 каждого типа на картриджа
- Реагент 1 3,0 мл на картридж
- Реагент 2 (гидроксид натрия) 3,0 мл на картридж

Пакеты с реагентом Xpert C. difficile BT**10**

- Реагент для образцов (гуанидина тиоцианат) 10 x 2,0 мл на пакет

Компакт-диск**1 в каждом наборе**

- Файлы описания теста (assay definition files, ADF)
- Инструкции по импорту файла ADF в программное обеспечение
- Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)

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

Прим. Стабилизатор белка бычьего сывороточного альбумина (БСА) в гранулах этого продукта был произведен и изготовлен исключительно из бычьей плазмы, полученной в Соединенных Штатах. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. В процессе обработки не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

6.2 Хранение и обращение

- Хранить набор Xpert C. difficile BT при температуре 2–28 °С.
- Не используйте реактив для образцов или картриджи с истекшим сроком годности.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.
- Не используйте помутневший или изменивший цвет образец.
- Не используйте картриджи с признаками утечки.

6.3 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- или (номер по каталогу варьируется в зависимости от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер с патентованным программным обеспечением GeneXpert версии 4.3 или выше, сканер штрих-кодов и руководство оператора.
- Принтер: Если необходим принтер, обратитесь к торговому представителю компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Вихревая мешалка
- Одноразовые чистые пипетки для переноса
- Сухой тампон для переноса образца, например, тампон в устройстве для сбора образцов Cepheid (номер по каталогу Cepheid: 900-0370), одноразовый тампон Cepheid (номер по каталогу Cepheid SDPS-120) или двойной тампон с транспортной системой Copan (139C LQ STUART)

7 Предупреждения и меры предосторожности

- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе с использованными картриджами и реагентами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Рекомендации по обращению с образцами предоставляются Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).^{23,24}
- Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Пользуйтесь чистым лабораторным халатом и перчатками. Перчатки подлежат замене перед обработкой каждого следующего образца.
- Не заменяйте реагенты Xpert C. *difficile* BT другими реагентами.
- Крышку картриджа Xpert C. *difficile* BT разрешается открывать только для добавления образца и реагентов или для извлечения образца из оригинального картриджа, чтобы выполнить повторное тестирование в новом картридже.
- Не используйте картридж, если он упал после извлечения из упаковки.
- Не встряхивайте картридж. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недействительных результатов.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрихкодом.
- Каждый одноразовый картридж Xpert C. *difficile* BT используется для выполнения только одного теста. Не используйте повторно использованный картридж.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реагентов следуйте принятым в вашем учреждении правилам защиты окружающей среды при обращении с отходами. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.
- В случае загрязнения рабочей зоны или оборудования образцом или контролями тщательно протрите контаминированный участок разбавленным в соотношении 1:10 хлорсодержащим хозяйственным отбеливателем, а затем повторно очистите рабочую зону 70 % этиловым спиртом. Прежде чем продолжать, протрите рабочие поверхности насухо.

8 Опасные химические факторы^{25,26}

- Сигнальное слово: ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ
- Заявления об опасности СГС ООН:
 - Вредно при проглатывании.
 - Вызывает раздражение кожи.
 - Вызывает серьезное раздражение глаз.
- Предостерегающие заявления СГС ООН:
 - Профилактика
 - После использования тщательно вымыть.
 - Не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта.
 - Избегать попадания в окружающую среду.
 - Пользоваться защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
 - Реагирование
 - ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом.
 - Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием.
 - Требуется специальное лечение; см. дополнительную информацию о первой помощи.
 - При раздражении кожи: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
 - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь, и если это легко сделать. Продолжить промывание.
 - Если раздражение глаз не проходит: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
 - ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: При плохом самочувствии немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
 - Прополоскать рот.
- Хранение/удаление в отходы
 - Удаление в отходы содержимого и/или тары должно осуществляться в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

9 Взятие, транспортировка и хранение образцов

1. Соберите бесформенный кал в чистый контейнер. Следуйте правилам вашего учреждения по сбору образцов для тестирования на *C. difficile*.
2. Промаркируйте контейнер идентификатором пациента и передайте его в лабораторию для тестирования.

3. Храните образцы при 2–8 °С. Образец, хранящийся при температуре 2–8 °С, остается стабильным в течение 5 суток. В качестве альтернативы образец можно держать при комнатной температуре (20–30 °С) до 24 часов.

10 Процедура

10.1 Подготовка картриджа

Важное замечание Тест следует начать не позднее чем через 30 минут после введения образца в картридж.

Порядок внесения пробы в картридж:

1. Извлеките картридж и реактив для образцов из упаковки.
2. На короткое время погрузите зонд-тампон в бесформенный стул. Зонд-тампон не требуется смачивать полностью.
3. Вставьте зонд-тампон в пробирку, содержащую реактив для образцов.

Прим. Для минимизации риска контаминации используйте стерильную марлю.

4. Удерживая зонд-тампон за стержень возле ободка пробирки, приподнимите зонд-тампон на несколько миллиметров от дна пробирки и придавите стержень к краю пробирки, чтобы отломать его. Проследите за тем, чтобы тампон был достаточно коротким, чтобы можно было плотно закрыть флакон.
5. Закройте крышку и перемешайте содержимое на вихревой мешалке в течение 10 секунд на высокой скорости.
6. Откройте крышку картриджа. Пользуясь чистой стерильной пипеткой, перенесите все содержимое реактива для образцов в камеру для образца картриджа.
7. Закройте крышку картриджа.

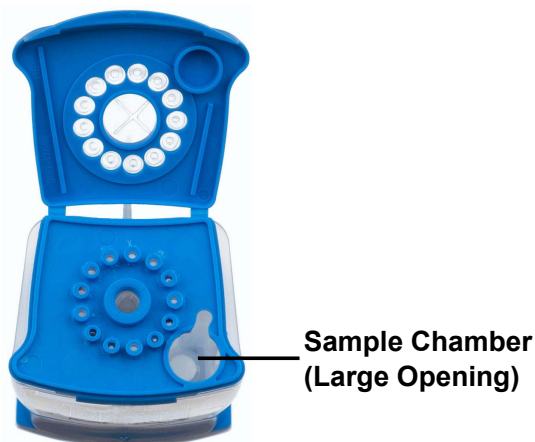


Рисунок 1. Картридж (вид сверху)

10.2 Запуск теста

Важное замечание При использовании системы GeneXpert Dx перед началом анализа убедитесь, что в системе работает программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.7b или выше, и что правильный файл описания теста импортирован в программное обеспечение.

Важное замечание При использовании системы GeneXpert Infinity перед началом анализа убедитесь, что в системе работает программное обеспечение Xpertise версии 6.4b или выше, и что правильный файл описания теста импортирован в программное обеспечение.

В данном разделе перечислены основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемой модели.

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

1. Включите прибор GeneXpert:

- При использовании прибора *GeneXpert Dx* следует сначала включить прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически. Если это не происходит, дважды щелкните по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx, который находится на рабочем столе Windows®.

или

- При использовании *прибора GeneXpert Infinity* следует включить прибор. Программное обеспечение Xpertise запустится автоматически. Если это не происходит, дважды щелкните по ярлыку программного обеспечения Xpertise, который находится на рабочем столе Windows®.

2. Войдите в программное обеспечение системы приборов GeneXpert, используя свои имя пользователя и пароль.
3. В окне системы GeneXpert щелкните **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или **Заказы (Orders)**, а затем **Заказать анализ (Order Test)** (для Infinity). Откроется окно **Создать анализ (Create Test)**. Появится окно **Scan Patient ID barcode** (Сканировать штрихкод ID пациента).
4. Отсканируйте или введите «ID пациента» (Patient ID). Если вводится «ID пациента» (Patient ID), то проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID пациента» (Patient ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах. Появится диалоговое окно **Сканировать штрихкод ID образца (Scan Sample ID Barcode)**.
5. Отсканируйте или введите ручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. ID образца (Sample ID) связывается с результатами теста; он указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах. Появится диалоговое окно **Сканировать штрихкод картриджа (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Отсканируйте штрихкод на картридже. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реагента» (Reagent Lot ID), «C/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).

Если штрихкод картриджа не сканируется, повторите анализ с новым картриджем. Если вы отсканировали штрихкод картриджа в программном обеспечении и файл описания теста недоступен, появится экран, показывающий, что файл описания теста не загружен в систему. Если появится этот экран, обратитесь в службу технической поддержки компании Cepheid.

7. Щелкните **Начать анализ (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). В появляющемся диалоговом окне введите пароль, если это необходимо.
8. При использовании системы *GeneXpert Infinity* поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, тест будет выполнен, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.
или
Для прибора GeneXpert Dx:
 - a) Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
 - b) Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.
 - c) Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Затем извлеките картридж.
 - d) Удаляйте в отходы использованные картриджи в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

11 Просмотр и печать результатов

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

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

12 Контроль качества

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

- **Контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC):** Позволяет удостовериться в правильности обработки образца. SPC содержит споры *Bacillus globigii* в виде высушенных гранул; они имеются в каждом картридже для подтверждения правильности обработки пробы. SPC позволяет подтвердить выполнение лизиса бактерий и спор *C. difficile*, если эти микроорганизмы присутствуют в образце, и подтвердить правильность обработки образца. Кроме

того, этот контроль позволяет выявить связанное с образцом ингибирование реакции ПЦР в реальном времени, удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ПЦР (температура и время) и в действенности реагентов для ПЦР. Результат для SPC должен быть положительным для отрицательного образца и может быть как положительным, так и отрицательным для положительного образца. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.

- **Контроль зондов (PCC):** Перед началом ПЦР системой GeneХpert измеряется флуоресцентный сигнал от зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль зондов считается пройденным, если его результат соответствует установленным критериям приемлемости.

13 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета; они отображаются в окне **Просмотреть результаты (View Results)**. Возможные результаты приведены в таблице ниже.

Таблица 1. Результаты и интерпретация тестов Хpert *C. difficile* ВТ

Результат	Интерпретация
<p>Toxigenic <i>C. diff</i> ПОЛОЖ., бинарный токсин ОТРИЦ., 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> POS, Binary Toxin NEG, 027 NEG)</p> <p>См. Рисунок 2.</p>	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК токсин-продуцирующих <i>C. difficile</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> Токсин-продуцирующие <i>C. difficile</i> – для целевых токсин-продуцирующих <i>C. difficile</i> (ген токсина В) показатель Ct находится в пределах допустимого диапазона, и конечная точка находится выше заданного минимального значения. Ген бинарного токсина и делеция <i>tcdC</i> в положении 117 не обнаружены. Контроль обработки образца – Н/П (NA); контроль обработки образца игнорируется, поскольку амплификация целевых последовательностей <i>C. difficile</i> может конкурировать с этим контролем Контроль качества зонда — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
<p>Toxigenic <i>C. diff</i> ПОЛОЖ., бинарный токсин ПОЛОЖ., 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> POS, Binary Toxin POS, 027 NEG)</p> <p>См. Рисунок 3.</p>	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК токсин-продуцирующих <i>C. difficile</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> Для целевых токсин-продуцирующих <i>C. difficile</i> (ген токсина В плюс ген бинарного токсина) показатель Ct находится в пределах допустимого диапазона, и конечная точка находится выше заданного минимального значения; делеция <i>tcdC</i> в положении 117 не обнаружена Контроль обработки образца – Н/П (NA); контроль обработки образца игнорируется, поскольку амплификация целевых последовательностей <i>C. difficile</i> может конкурировать с этим контролем. Контроль качества зонда — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
<p>Toxigenic <i>C. diff</i> ПОЛОЖ., бинарный токсин ПОЛОЖ., 027 ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ПОЛОЖ. (Toxigenic <i>C. diff</i> POS, Binary Toxin POS, 027 PRESUMPTIVE POS)</p> <p>См. Рисунок 4.</p>	<p>Обнаружены целевые последовательности ДНК токсин-продуцирующих <i>C. difficile</i> и предположительно 027.</p> <ul style="list-style-type: none"> Для всех целевых токсин-продуцирующих <i>C. difficile</i>, предположительно 027 (токсин В, бинарный токсин и делеция в положении 117 гена <i>tcdC</i>) показатель Ct находится в пределах допустимого диапазона, и конечная точка находится выше заданного минимального значения. Контроль обработки образца – Н/П (NA); контроль обработки образца игнорируется, поскольку амплификация целевых последовательностей <i>C. difficile</i> может конкурировать с этим контролем. Контроль качества зонда — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.

Результат	Интерпретация
<p>Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ., бинарный токсин ПОЛОЖ., 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG, Binary Toxin POS, 027 NEG)</p> <p>См. Рисунок 5.</p>	<p>Последовательности генов токсина В для <i>C. difficile</i> не обнаружены; однако обнаружена другая целевая ДНК (ген бинарного токсина), для которой показатель Ct находится в пределах допустимого диапазона, и конечная точка находится выше заданного минимального значения. Клиническое значение изолятов, положительных только по бинарному токсину, еще предстоит определить.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Контроль обработки образца – Н/П (NA); контроль обработки образца игнорируется, поскольку амплификация целевых последовательностей <i>C. difficile</i> может конкурировать с этим контролем. ● Контроль качества зонда — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
<p>Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ., бинарный токсин ОТРИЦ., 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG, Binary Toxin NEG, 027 NEG)</p> <p>См. Рисунок 6.</p>	<p>Целевые последовательности ДНК <i>C. difficile</i> (ген токсина В и ген бинарного токсина) не обнаружены.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Последовательности генов токсин-продуцирующих <i>C. difficile</i> (ген токсина В и ген бинарного токсина) не обнаружены, другие целевые ДНК для toxigenic <i>C. diff</i> (делеция в положении 117 гена <i>tcdC</i>) не обнаружены. ● Контроль обработки образца — ПРОЙДЕН (PASS); Ct для контроля обработки образца находится в допустимом диапазоне, и конечная точка находится выше минимального порогового значения. ● Контроль качества зонда — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.
<p>НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)</p> <p>См. Рисунок 7.</p>	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК <i>C. difficile</i>. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 15. Результат контроля обработки образца не соответствует критериям приемлемости, процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или ПЦР была ингибирована.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) – Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК <i>C. difficile</i>. ● Контроль обработки образца – НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); результат определения целевой последовательности контроля обработки образца отрицательный, Ct контроля обработки образца находится в недопустимом диапазоне, и конечная точка находится ниже заданного минимального значения. ● Контроль качества зонда — ПРОЙДЕН (PASS); все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены.

Результат	Интерпретация
ОШИБКА (ERROR)	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК <i>C. difficile</i>. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 15. Проверка контроля зондов не пройдена, вероятно, вследствие ненадлежащего заполнения реакционной пробирки, выявления проблемы нарушения целостности зондов или превышения пределов максимально допустимого давления.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Токсин В – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Бинарный токсин – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Деления <i>tcdC</i> в положении 117 — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • *Контроль обработки образца – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов — НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)*; все или одна из проверок качества зондов не пройдены(-а). <p>* Если контроль зондов пройден, ошибка вызвана сбоем компонента системы.</p>
НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)	<p>Невозможно установить наличие или отсутствие целевой ДНК <i>C. difficile</i>. Повторите тест согласно инструкциям, содержащимся в Раздел 15. Для предоставления результата собрано недостаточно данных (например, оператор прервал выполняющийся процесс теста).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Токсин В (<i>tcdB</i>) – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (Toxin B (<i>tcdB</i>) – NO RESULT) • Бинарный токсин (<i>cdt</i>) – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (Binary Toxin (<i>cdt</i>) – NO RESULT) • <i>tcdC</i>Δ117 — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль обработки образца — НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) • Контроль зондов – Н/П (NA, не применимо)

Прим. Экраны, показанные в этом разделе (рис. 2, рис. 3, рис. 4, рис. 5, рис. 6 и рис. 7), взяты из , работающей с программным обеспечением .

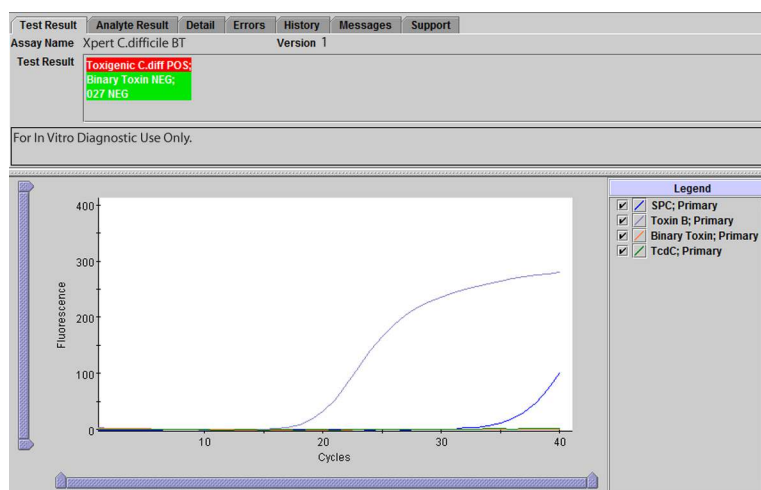


Рисунок 2. Примеры результатов «Toxigenic *C. diff* положительный, бинарный токсин отрицательный и 027 отрицательный» (Toxigenic *C. diff* Positive, Binary Toxin Negative, and 027 Negative)

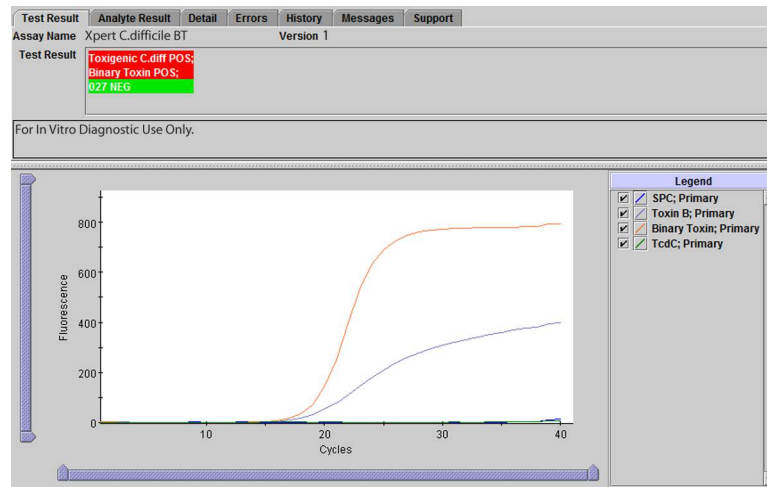


Рисунок 3. Примеры результатов «Toxigenic C. diff положительный, бинарный токсин положительный и 027 отрицательный» (Toxigenic C. diff Positive, Binary Toxin Positive, and 027 Negative)

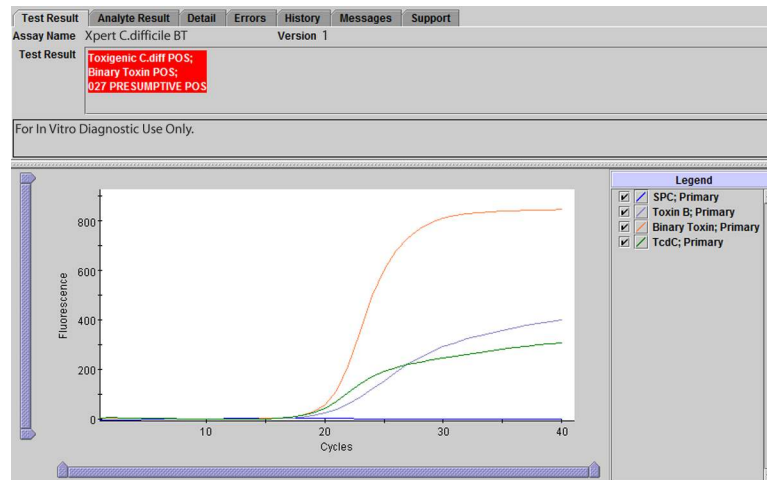


Рисунок 4. Примеры результатов «Toxigenic C. diff положительный, бинарный токсин положительный и 027 предположительно положительный» (Toxigenic C. diff Positive, Binary Toxin Positive, and 027 Presumptive Positive)

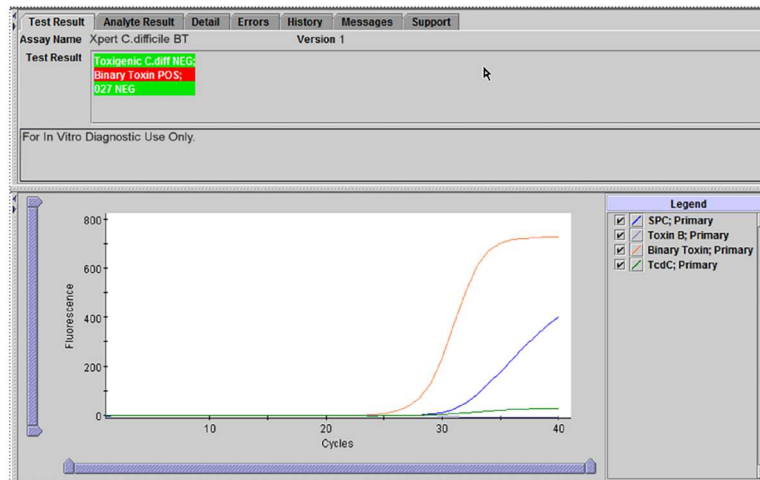


Рисунок 5. Примеры результатов «Toxigenic C. diff отрицательный, бинарный токсин положительный и 027 отрицательный» (Toxigenic C. diff Negative, Binary Toxin Positive, and 027 Negative)

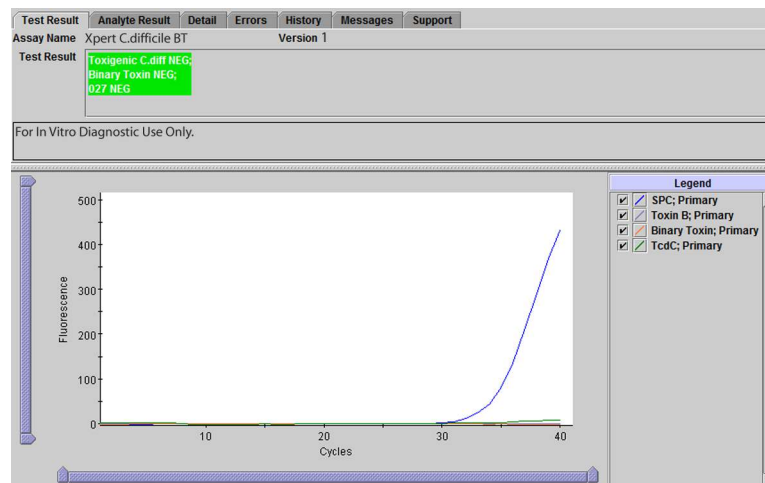


Рисунок 6. Примеры результатов «Toxigenic C. diff отрицательный, бинарный токсин отрицательный и 027 отрицательный» (Toxigenic C. diff Negative, Binary Toxin Negative, and 027 Negative)

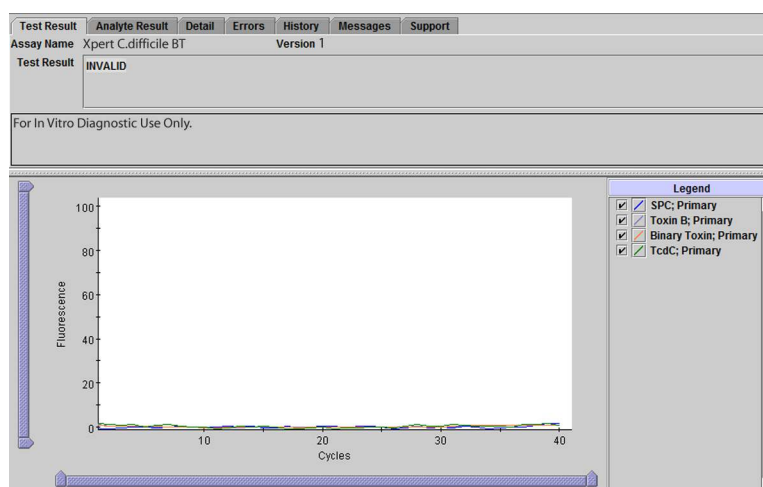


Рисунок 7. Пример недействительного результата

14 Причины повторного выполнения теста

При получении любого из следующих результатов анализа однократно повторите тест в соответствии с указаниями, изложенными в Раздел 15.

- **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат указывает на то, что не пройдены проверки SPC. Процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или ПЦР была ингибирована.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** означает, что не пройдена проверка зондов, и тест был прерван вследствие того, что ненадлежащим образом была заполнена реакционная пробирка, выявлено нарушение целостности зондов, превышено максимально допустимое давление или обнаружена ошибка позиционирования клапана.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа.

15 Процедура повторного теста

Для повторного выполнения теста не позднее чем через 3 часа после получения сомнительного результата возьмите новый картридж (не используйте картридж повторно) и новые реагенты.

1. Извлеките новый картридж из набора.
2. Одноразовой пипеткой для переноса перенесите все остатки содержимого камеры для образца в новый флакон с реагентом для образца.
3. Перемешайте на вихревой мешалке и внесите все содержимое реагента для образцов в камеру для образцов нового картриджа Xpert *C. difficile*.
4. Закройте крышку и запустите новый тест.

Для повторного тестирования через 3 часа после получения неопределенного результата, повторите тест с новым образцом мазка из исходного образца пациента.

16 Ограничения

- Изоляты, не содержащие 027, но содержащие токсинотип XIV будут определяться как «**Toxigenic *C. diff* ПОЛОЖ., бинарный токсин ПОЛОЖ.,; 027 ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ПОЛОЖ.» (Toxigenic *C. diff* POSITIVE; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POSITIVE)** при использовании теста Хpert *C. difficile* ВТ.
- Результат **Toxigenic *C. diff* ОТРИЦ.; Binary Toxin ПОЛОЖ., Предположительно 027 ОТРИЦ. (Toxigenic *C. diff* NEG; Binary Toxin POS, Presumptive 027 NEG)** Хpert *C. difficile* ВТ может означать присутствие гена токсина В или делеции в гене *tcdC* ниже LoD теста.
- Изоляты, не содержащие 027, но содержащие токсинотипы IV, V и X будут определяться как «**Toxigenic *C. diff* ПОЛОЖ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.,; 027 ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ПОЛОЖ.» (Toxigenic *C. diff* POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)** при использовании теста Хpert *C. difficile* ВТ.
- Функциональные характеристики теста Хpert *C. difficile* ВТ прошли валидацию только с использованием процедур, описанных в данном вкладыше-инструкции. Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста.
- Результаты, полученные с использованием теста Хpert *C. difficile* ВТ, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.
- Ошибочные результаты анализа могут быть связаны с неправильным сбором образца, несоблюдением рекомендованной процедуры сбора проб или инструкций по обращению и хранению, технической ошибкой, перемешиванием проб или недостаточным для обнаружения при помощи данного теста количеством микроорганизмов в образце. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно соблюдать указания, представленные в данном вкладыше-инструкции.
- Поскольку с повторным выполнением теста связано разведение, возможны ложноотрицательные результаты повторного теста с положительными по *C. difficile* образцами, имеющими концентрацию, равную или близкую к порогу обнаружения (LoD) теста Хpert *C. difficile* ВТ.
- Следующие вещества оказывали ингибирующее влияние на тест Хpert *C. difficile* ВТ: Паста на основе оксида цинка и крем Vagisil®.
- Вспышки CDI могут быть вызваны штаммами, отличными от 027.
- При наличии у инфицирующих микроорганизмов геномных мутаций, вставок, делеций или перераспределений или при выполнении теста на очень ранней стадии заболевания возможно получение ложно-отрицательных результатов.
- Положительные результаты, полученные у пациентов с ослабленным иммунитетом, могут отражать бессимптомное течение *C. difficile*.

- Обнаружение нуклеиновых кислот *C. difficile* в кале подтверждает присутствие этих микроорганизмов у пациентов с диареей, но не может указывать на то, что *C. difficile* является причиной диареи.
- Функциональные характеристики не определялись для пациентов в возрасте <2 лет.
- Мутации или полиморфизм регионов присоединения праймеров или зондов могут повлиять на возможность обнаружения целевых типов *C. difficile* и приводить к ложноотрицательным результатам.

17 Ожидаемые значения

В клиническое исследование теста Xpert *C. difficile* BT было включено в общей сложности 2293 образца бесформенного стула из 7 центров по всей территории Соединенных Штатов и Канады. Количество и процент положительных случаев по тохигенис *C. difficile* в разбивке по культурам, рассчитанные по возрасту и полу, приведены ниже в таблицах.

Таблица 2. Наблюдаемая доля положительных образцов по Тохигенис *C. difficile* по возрастным группам^а

Возрастная группа	N	Доля положительных образцов по тохигенис <i>C. difficile</i> (включая 027)	Доля положительных образцов по бинарному токсину	Доля положительных образцов 027
2-5	16	37,5 % (6/16)	12,5 % (2/16)	12,5 % (2/16)
6-21	105	12,4 % (13/105)	2,9 % (3/105)	0,9 % (1/105)
22-59	898	16,4 % (147/898)	4,8 % (43/898)	3,3 % (30/898)
>60	1274	20,7 % (264/1274)	9,2 % (117/1274)	7,2 % (92/1274)
Всего	2293	18,8 % (430/2293)	7,2 % (165/2293)	5,5 % (125/2293)

^а на основе результатов теста Xpert.

Таблица 3. Наблюдаемая доля положительных образцов по тохигенис *C. difficile* по полу^а

Пол	N	Доля положительных образцов по тохигенис <i>C. difficile</i> (включая 027)	Доля положительных образцов по бинарному токсину	Доля положительных образцов 027
Мужчины	1072	18,2 % (195/1072)	6,3 % (68/1072)	5,0 % (54/1072)
Женщины	1221	19,2 % (235/1221)	7,9 % (97/1221)	5,8 % (71/1221)
Всего	2293	18,8 % (430/2293)	7,2 % (165/2293)	5,5 % (125/2293)

^а на основе результатов теста Xpert.

18 Функциональные характеристики

18.1 Клинические функциональные характеристики

Функциональные характеристики теста Хpert *C. difficile* ВТ были определены в ходе многоцентрового проспективного испытательного исследования в семи учреждениях США и Канады путем сравнения результатов теста Хpert *C. difficile* ВТ с результатами эталонного выделения культуры с последующим тестированием CCCN изолятов и типированием токсигенных штаммов методом ПЦР-риботипирования.

В исследование зачисляли пациентов, которым в рамках обычной медицинской помощи было показано выполнение исследования на *C. difficile*. Для выполнения теста Хpert *C. difficile* ВТ из каждого остатка бесформенного стула был взят образец. Оставшийся избыток образца был отправлен в центральную лабораторию для эталонного выделения культуры и тестирования на цитотоксин В. Каждый образец кала был посеян непосредственно на чашке Петри с предварительно восстановленным агаром с циклосерином-цефокситином-фруктозой (CCFA-D) и в бульон с маннитолом, циклосерином, цефокситином с таурохолатом лизоцима цистеина (CCMB-TAL). Через 24 часа CCMB-TAL пересеивали на вторую чашку Петри CCFA-E (обогащенную CCFA). Такой метод прямого выделения культуры в дальнейшем именуется «эталонное выделение культуры».

Если *C. difficile* была изолирована из чашки Петри CCFA-D, и изолят давал положительный результат в тесте CCCN, образец был классифицирован как «toxigenic *C. difficile* положительный», и чашка Петри CCFA-E не подвергалась дальнейшему анализу. Если *C. difficile* не была выделена из чашки Петри CCFA-D или изолят из чашки Петри CCFA-D давал отрицательный результат в клеточном тесте CCCN, то выполнялся дополнительный анализ чашки Петри CCFA-E.

Если CCFA-E давала положительный результат на *C. difficile* и изолят давал положительный результат в тесте CCCN, образец был классифицирован как «toxigenic *C. difficile* положительный». Образец был зарегистрирован как «отрицательный», если CCFA-E давала отрицательный результат на *C. difficile* или изолят был признан отрицательным после теста CCCN.

После тестирования эталонной культуры, положительные по toxigenic *C. difficile* изоляты были отправлены во вторую группу эталонных лабораторий для идентификации штамма методом ПЦР-риботипирования.

Функциональные характеристики теста Хpert *C. difficile* ВТ рассчитывались относительно результатов прямого культивирования с типированием штаммов и эталонного выделения культуры с типированием штаммов.

18.2 Общие результаты

В общей сложности тестирование Хpert *C. difficile* ВТ, культивирование и типирование штаммов было проведено для 2293 образцов.

18.2.1 Функциональные характеристики по сравнению с методом прямого культивирования

По сравнению с методом прямого культивирования с ПЦР-риботипированием, тест Хpert *C. difficile* ВТ продемонстрировал чувствительность и специфичность для тохигенической *C. difficile* равную 98,78 % и 90,86 %, соответственно. Тест Хpert *C. difficile* ВТ также продемонстрировал 100 % положительное согласие и 97,70 % отрицательное согласие для 027 (см. таблицу ниже).

Таблица 4. Хpert *C. difficile* ВТ Функциональные характеристики теста по сравнению с методом прямого культивирования и ПЦР-риботипирования

Прямое культивирование и ПЦР-риботипирование					
		Токсин В+ 027+	Токсин В+ 027-	ОТРИЦ	Всего
Хpert <i>C. difficile</i> ВТ ^b	Токсин В+ 027+	74	4	47	125
	Токсин В+ 027-	0	164	140	304 ^a
	ОТРИЦ	0	3	1860	1863
	Всего	74	171	2047	2292 ^a
		Toxigenic <i>C. difficile</i>		Toxigenic <i>C. difficile</i> / 027	
		Чувствительность: 98,78% (242/245) Специфичность: 90,86 % (1860/2047) Точность: 91,71 % (2102/2292) PPV ^c : 56,41 % (242/429) NPV ^d : 99,84 % (1860/1863)		Совпадение положительных результатов: 100 % (74/74) Совпадение отрицательных результатов: 97,70 % (2167/2218) Точность: 97,77 % (2241/2292) PPV: 59,20 % (74/125) NPV: 100 % (2218/2218)	

- Один изолят не поддавался типированию из-за загрязнения: этот образец не включен в статистику функциональных характеристик.
- Результаты Хpert показаны для первой или второй попытки. Примерно 3,2 % образцов были неопределенными с первой попытки.
- Прогностическая ценность положительного результата
- Прогностическая ценность отрицательного результата

18.2.2 Функциональные характеристики по сравнению с эталонным культуральным методом

По сравнению с эталонным культуральным методом с ПЦР-риботипированием, тест Хpert *C. difficile* ВТ продемонстрировал чувствительность и специфичность для тохигенической *C. difficile* равную 93,39 % и 94,02 %, соответственно. Тест Хpert

C. difficile ВТ также продемонстрировал 98,89 % совпадение положительных результатов и 98,36 % совпадение отрицательных результатов для 027 (см. таблицу 5).

Таблица 5. Функциональные характеристики теста Хpert *C. difficile* ВТ в сравнении с эталонным культуральным методом с ПЦР-риботипированием

Эталонный культуральный метод и ПЦР-риботипирование					
		Токсин В+ 027+	Токсин В+ 027-	ОТРИЦ	Всего
Хpert <i>C. difficile</i> ВТ ^b	Токсин В+ 027+	89	5	31	125
	Токсин В+ 027-	0	217	86	303 ^a
	ОТРИЦ	1	21	1841	1863
	Всего	90	243	1958	2291 ^a
		Toxigenic <i>C. difficile</i>		Toxigenic <i>C. difficile</i> / 027	
		Чувствительность: 93,39 % (311/333) Специфичность: 94,02 % (1841/1958) Точность: 93,93 % (2152/2291) PPV ^c : 72,66 % (311/428) NPV ^d : 98,82 % (1841/1863)		Совпадение положительных результатов: 98,89 % (89/90) Совпадение отрицательных результатов: 98,36 % (2165/2201) Точность: 98,38 % (2254/2291) PPV: 71,20 % (89/125) NPV: 99,95 % (2165/2166)	

- a. Два изолята не поддавались типированию из-за загрязнения: эти образцы не включены в статистику функциональных характеристик.
- b. Результаты Хpert показаны для первой или второй попытки. Примерно 3,2 % образцов были неопределенными с первой попытки.
- c. Прогностическая ценность положительного результата.
- d. Прогностическая ценность отрицательного результата.

18.2.3 Краткое содержание

В таблице ниже приведено общее количество образцов для каждого отдельного результата теста из 2293 образцов, включенных в анализ данных о клинических функциональных характеристиках.

Таблица 6. Общие функциональные характеристики теста Хpert *C. difficile* ВТ

Результат теста	N
Toxigenic <i>C. diff</i> ПОЛОЖ.; бинарный токсин ОТРИЦ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> POS; Binary Toxin NEG; 027 NEG)	272
Toxigenic <i>C. diff</i> ПОЛОЖ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> POS; Binary Toxin POS; 027 NEG)	36
Toxigenic <i>C. diff</i> ПОЛОЖ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ПОЛОЖ. (Toxigenic <i>C. diff</i> POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)	122
Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)	7 ^a
Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ОТРИЦ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin NEG; 027 NEG)	1856
Всего	2293

^a В ходе дополнительного тестирования было показано, что 4 из 7 штаммов содержат ген токсина В.

18.2.4 Применение антибиотиков

Из исследованных 2293 случаев в пригодной для анализа совокупности применение антибиотиков в течение 2 месяцев до взятия образца было зарегистрировано у 1630 субъектов, неприменение антибиотиков было подтверждено у 570 субъектов и в 93 случаях статус антибиотикотерапии был неизвестен. Применение антибиотиков не вызвало статистически значимой разницы в результатах теста.

19 Аналитические функциональные характеристики

19.1 Аналитическая специфичность

Пятьдесят пять (55) штаммов были собраны, количественно оценены и протестированы с использованием теста Хpert *C. difficile* ВТ. Штаммы были получены из Американской коллекции типовых культур (American Type Culture Collection, ATCC), Коллекции культур Университета Гетеборга (Culture Collection University of Göteborg, CCUG), Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, DSMZ), Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), Института общественного здравоохранения, Марибор, Словения (Institute of Public Health, Maribor, Slovenia) и Шведского института по контролю за инфекционными заболеваниями (Swedish Institute for Infectious Disease Control, SMI).

Среди протестированных видов бактерий было 10 (десять) нетоксигенных штаммов *C. difficile* и 11 (одиннадцать) видов бактерий, отличных от *C. difficile Clostridium*. Исследованные микроорганизмы были идентифицированы как грам-положительные (37) или грам-отрицательные (18). Дополнительно микроорганизмы были классифицированы как аэробные (24), анаэробные (29) и микроаэробные (2).

Каждый штамм тестировали в трех повторностях при концентрациях от $1,1 \times 10^8$ до $2,2 \times 10^{10}$ КОЕ/мазок. В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли.

В условиях исследования все изоляты показали результаты **Toxigenic C. diff ОТРИЦ. (Toxigenic C. diff NEG); Бинарный токсин ОТРИЦ. (Binary Toxin NEG); 027 ОТРИЦ. (027 NEG)** (см. табл. 7). Аналитическая специфичность составила 100 %.

Для демонстрации специфичности анализа бинарных токсинов была протестирована дополнительная серия несложных видов *Clostridium*.

Таблица 7. Результаты исследования специфичности к гену бинарного токсина

Род	Виды	Число исследованных	Токсин А/В	Бинарный токсин
<i>Clostridium</i>	<i>aldenense</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>aminovalericum-like</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>baratii</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>bartletti</i>	1	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>bifermentans</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>bolteae</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>butyricum</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>cadaveris</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>celerecrescens</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>citroniae</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>clostridioforme</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>cochlearium</i>	1	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>colicanis</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>disporicum</i>	1	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>fallax</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>glycolicum</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>hastiforme</i>	1	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>hathewayi</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>hylemonae</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>innocuum</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>lactatifermentans</i>	2	отриц.	отриц.

Род	Виды	Число исследованных	Токсин A/B	Бинарный токсин
<i>Clostridium</i>	<i>lavalense</i>	1	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>limosum</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>mangenotii</i>	1	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>mayombe-like</i>	1	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>novyi</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>paraputrificum</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>perfringens</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>perfringens Type E</i>	3	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>ramosum</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>sardiniense</i>	1	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>scindens</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>septicum</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>sordellii</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>species</i>	19	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>spiroforme</i>	1	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>sporogenes</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>subterminale group</i>	3	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>symbiosum</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>tertium</i>	2	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>tetani</i>	1	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>xylano/aerotolerans</i>	1	отриц.	отриц.
<i>Clostridium</i>	<i>difficile</i> RT 027	5	+	+
<i>Clostridium</i>	<i>difficile</i> RT 078	2	+	+

Для всех изолятов, не содержащих бинарный токсин, при тестировании Xpert *C. difficile* BT был получен отрицательный результат.

19.2 Аналитическая чувствительность

Были выполнены исследования по определению 95 % доверительного интервала аналитического порога обнаружения (LoD) *C. difficile*, разведенных в фекальном материале человеческого происхождения, для теста Xpert *C. difficile* BT. Фекальный материал состоял из жидких фекалий человека (отрицательных на *C. difficile* по результатам теста Xpert *C. difficile* BT), разведенных в ФСБ с 15 %-ым глицерином. Порог обнаружения определялся как наименьшее количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на зонд-тампон в положительном образце, который можно воспроизводимо отличить от отрицательного образца с 95 % доверительным интервалом.

Двадцать повторов были оценены при каждой проверенной концентрации *C. difficile* (КОЕ/мазок) для 7 различных штаммов *C. difficile*, представляющих токсинотипы 0 (два штамма), III (два штамма), IV, V и VIII (по одному каждого штамма).

Были определены значения и доверительные интервалы методом логистической регрессии с данными (число положительных результатов на число повторов каждого уровня) по всему диапазону значений числа КОЕ. Доверительные интервалы были определены по методу максимального подобия при параметрах логистической модели с помощью вариационно-ковариационной матрицы с большой выборкой. Точечные оценки порога обнаружения с верхними и нижними границами 95 %-ного доверительного интервала для каждого исследованного токсинотипа *C. difficile* показаны в таблицах ниже.

Таблица 8. 95%-е доверительные интервалы порога аналитического обнаружения — *C. difficile*

Идентификатор штамма	Токсинотип	Порог обнаружения _{95 %} (КОЕ/мазок)	Нижн. гр. 95 % ДИ	Верхн. гр. 95 % ДИ
VPI 10463 (CCUG19126)	0	255	190	632
90556-M6S (ATCC9689)	0	460	419	587
LUMC-1 (027) ^a	III	23	19	31
LUMC-5 (027) ^a	III	75	45	176
LUMC-7	V	45	34	104
LUMC-6	VIII	60	50	74
9101	XII	41	34	49

^a Методом ПЦР-риботипирования

Результаты этого исследования показывают, что тест Xpert *C. difficile* ВТ дает положительный результат на *C. difficile* в 95 % случаев для образца кала, содержащего 460 КОЕ/мазок, и предположительно положительный результат на 027 в 95 % случаев для мазка, содержащего 75 КОЕ.

В дополнение к определению порога обнаружения, 18 штаммов *C. difficile*, представляющих токсинотипы 0 плюс 12 вариантов токсинотипов, включая четыре изолята 027 токсинотипа III, были протестированы с использованием теста Xpert *C. difficile* ВТ. Штаммы *C. difficile* были отобраны таким образом, чтобы в целом представлять большинство токсинотипов *C. difficile*, встречающихся на практике. Коллекционные культуры получали путем суспендирования роста бактерий из чашек Петри с агаром в буфере PBS, содержащем 15 % глицерина. Концентрация в каждой коллекции была скорректирована до 1,4–5,9 единиц МакФарланда. Все штаммы были последовательно разведены примерно до 900 КОЕ/мазок и протестированы в трех повторностях.

В условиях этого исследования тест Xpert *C. difficile* ВТ правильно идентифицировал все 18 штаммов с результатом «Токсигенный *C. diff* ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ» (Toxigenic *C. diff* POS). В панель были также включены 8

токсинотипов, которые были положительными в отношении выработки бинарного токсина (CDT). Все были CDT-положительными при использовании теста Хpert *C. difficile* ВТ. Все четыре изолята 027, представляющие токсинотип III, были правильно идентифицированы как Toxigenic *C. diff* ПОЛОЖ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ПОЛОЖ. (Toxigenic *C. diff* POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS).

Семь изолятов *C. difficile* ПЦР-риботипа 033 и три дополнительных изолята *C. difficile* родственного ПЦР-риботипа, которые были отрицательными на *tcdA* и *tcdB*, но продуцировали бинарный токсин (CDT)²², были протестированы с помощью теста Хpert *C. difficile* ВТ. Все 10 изолятов дали положительные результаты только для бинарного токсина (см. таблицу 9), что подтверждает способность теста выявлять изоляты, которые являются отрицательными на токсин А, отрицательными на токсин В и положительными на бинарный токсин.

Таблица 9. Тестирование микроорганизмов, которые продуцируют только бинарный токсин (отрицательные на токсин А, токсин В), с помощью теста Хpert *C. difficile* ВТ

Микроорганизм	Идентификатор штамма	ПЦР-риботип	Результат теста
<i>C. difficile</i>	CD12-066	033	Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	CD12-203	033	Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	CD13-022	033	Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	06-08-02	033	Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	06-20-01	033	Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	NT077	033	Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	AI-0016	238	Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	WA-0012	239	Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	ES-0145	288	Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)
<i>C. difficile</i>	R-0010	033	Toxigenic <i>C. diff</i> ОТРИЦ.; бинарный токсин ПОЛОЖ.; 027 ОТРИЦ. (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)

19.3 Субстанции, препятствующие проведению анализа

Изучалась возможность влияния на результаты теста Хpert *C. difficile* ВТ двадцати одной (21) биологической и химической субстанции, которые могут обнаруживаться или присутствовать в фекалиях. Потенциально препятствующие проведению анализа вещества включают, но не ограничиваются, крем Vagisil и пасту на основе оксида цинка (см. раздел 16, «Ограничения»). Перечисленные ниже в таблице 19 вещества не показали заметного влияния на результаты теста Хpert *C. difficile* ВТ.

Таблица 10. Протестированные и препятствующие проведению анализа вещества

Субстанция	Субстанция
Цельная кровь Karolinska University Hospital	K-Y Jelly/Gelée® McNeil-PPC
Муцин (свиной) Sigma	Вазелин Unilever
Каопектат® Chattem	Dulcolax® Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Immodium® McNeil-PPC	Карманные салфетки с Preparation H Wyeth Consumer Healthcare
Pepto-Bismol® Proctor & Gamble	Вагинальная контрацептивная пленка (VCF) Apothecus Pharmaceutical
Preparation H® Wyeth Consumer Healthcare	Ванкомицин Fluka
Fleet® CB Fleet Company	Метронидазол Actavis
Фекальные жиры Karolinska University Hospital	Anusol® Plus TM Warner-Lambert Company
Monistat® McNeil-PPC	Концентрат бария сульфата для приготовления суспензии E-Z-HDTM E-Z EM Canada
Крем с гидрокортизоном Longs Drugs	

20 Воспроизводимость

Панель из 7 образцов с различной концентрацией toxigenic *C. difficile* и *C. difficile* риботипа 027 была протестирована в течение 10 различных дней 2 различными операторами в каждом из 3 центров (7 образцов x 2 оператора в день x 10 дней x 3 центра). В каждом из 3-х испытательных центров была использована одна партия

тестов Хpert *C. difficile* ВТ. Выполнение тестов Хpert *C. difficile* ВТ проводилось в соответствии с процедурой тестирования Хpert *C. difficile* ВТ. Результаты обобщены ниже в следующих двух таблицах.

Таблица 11. Обзор результатов по воспроизводимости (всех)

Идентификатор образца	% совпадений ^а			Общий % совпадений на пробу
	Центр 1	Центр 2	Центр 3	
Отрицательный	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> высокоотрицательный	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> низкоположительный	100 % (20/20)	85 % (17/20)	85 % (17/20)	90% (54/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> умеренно положительный	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> риботип 027 высокоотрицательный	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> риботип 027 низкоположительный	100 % (20/20)	95% (19/20)	95% (19/20)	96,7 % (58/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> риботип 027 умеренно положительный	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Общий процент совпадения по центрам	100 % (140/140)	97,1 % (136/140)	97,1 % (136/140)	98,1 % (412/420)

^а Для отрицательных и высокоотрицательных проб, % совпадений = (# отрицательных результатов/общее количество образцов); для низких и умеренных положительных образцов, % совпадений = (# положительных результатов/общее количество образцов).

Таблица 12. Сводка значений *St* по уровням образца и зондам

Контроль обработки образца (SPC)			
Уровень	Средн.	Ст.откл.	КВ
Toxigenic <i>C. diff</i> высокоотриц.	32,17	0,59	1,83 %
Toxigenic <i>C. diff</i> низкополож.	32,14	0,53	1,66 %
Toxigenic <i>C. diff</i> умеренно полож.	31,98	0,47	1,47 %
027 высокоотрицат.	32,11	0,65	2,03 %
027 низкополож.	31,93	0,72	2,26 %
027 умеренно полож.	31,96	0,61	1,90 %
Отриц.	32,26	0,72	2,22 %

<i>tcdB</i> (токсин В)			
Уровень	Средн.	Ст.откл.	КВ
Toxigenic <i>C. diff</i> высокоотриц.	39,59	0,70	1,77 %
Toxigenic <i>C. diff</i> низкочолож.	35,88	0,81	2,24 %
Toxigenic <i>C. diff</i> умеренно полож.	32,17	0,45	1,39 %
027 высокоотрицат.	39,11	0,98	2,50 %
027 низкочолож.	35,49	0,58	1,65 %
027 умеренно полож.	32,10	0,63	1,97 %

Дополнительная панель из 6 образцов: 3 отрицательных и 3 высокоотрицательных по тоxigenic *C. difficile*, была протестирована на протяжении 5 различных дней 2 различными операторами в каждом из 3 центров (6 образцов x 2 оператора в день x 5 дней x 3 центра). Высокоотрицательные образцы были приготовлены в концентрации ниже LoD, так что ожидалось, что они дадут отрицательный результат в 20–80 % случаев. В каждом из 3-х испытательных центров была использована одна партия тестов Хpert *C. difficile* ВТ. Выполнение тестов Хpert *C. difficile* ВТ проводилось в соответствии с процедурой тестирования Хpert *C. difficile* ВТ. Результаты обобщены ниже в таблице.

Таблица 13. Сводка результатов исследования воспроизводимости для дополнительных образцов

Идентификатор образца	% совпадения ^a			Общий % совпадений на пробу
	Центр 1	Центр 2	Центр 3	
Отрицательный	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)
Toxigenic <i>C. difficile</i> высокоотрицательный ^b	60% (18/30)	60% (18/30)	53,3 % (16/30)	57,8 % (52/90)

^a (# отрицательных результатов/общее количество образцов)

^b 20–80 % совпадение, ожидаемое для высокоотрицательного образца

21 Литература

1. Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis, Lancet 1978; 1:1063-1066.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 31:334-339
3. Borriello SP. The influence of the normal flora on *Clostridium difficile* colonization of the gut. Ann Med 1990; 22:61-67
4. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998; 40:1-15.
5. Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994; 330:257-262.

6. Braun V, Hundsberger T, Leukel P, et al. Definition of the single integration site of the pathogenicity locus of *Clostridium difficile*. 1996; Gene 181:29-38.
7. Hammond GA, Johnson JL. The toxigenic element of *Clostridium difficile* strain VPI 10463. Microb Pathog. 1995;19:203-213.
8. Sambol SP, Merrigan MM, Lyerly D, et al. Toxin gene analysis of a variant strain of *Clostridium difficile* that causes human clinical disease. Infect. Immun 2000;68:5480-5487.
9. Goncalves C, Decre D, Barbut F, et al. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP- ribosyl-transferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2004;42:1933-1939
10. Stubbs S, Rupnik M, Gibert M, et al. Production of actin-specific ADP-ribosyltransferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. FEMS Microbiol Lett 2000;186:307-12.
11. Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P. Action-specific ADP-ribotransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. Infect Immun 1998;56:2299-2306.
12. MacCannell DR, Louie TJ, Gregson DB, et al. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada, J Clin Microbiol. 2006 Jun;44(6):2147-2152.
13. Wilkins TD, Lyerly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. Clin Microbiol. 2003 Feb;41:531-534.
14. Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. Clin Microbiol Infect. 2001;7:411-416.
15. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63-73.
16. Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, et al. Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2013; 56:1589-1600.
17. See I, Mu Y, Cohen J, Beldavs ZG, et al. NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2014;58:1394-1400.
18. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006; 12 Suppl 6:2-18.
19. Curry SR, Marsh JW, Muto CA, et al. *tcdC* genotypes associated with severe *TcdC* truncation in an epidemic clone and other strains of *Clostridium difficile*, J Clin Microbiol. 2007 Jan;45:215-221. Erratum in: J Clin Microbiol. 2007 Jun;45(6):2103.
20. Weiss K, Boisvert A, Chagnon M, et al. Multipronged Intervention Strategy to Control an Outbreak of *Clostridium difficile* Infection (CDI) and Its Impact on the Rates of CDI from 2002 to 2007. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30(2):156-162.
21. Eckert C, Emirian A, Le Monnier A, et al. Prevalence and pathogenicity of binary toxin-positive *Clostridium difficile* strains that do not produce toxins A and B. New Microbes New Infect. 2014;8;3:12-7.
22. Androga GO, McGovern AM, Elliott B, et al. Evaluation of the Cepheid Xpert C. *difficile*/Epi and meridian bioscience illumigene C. *difficile* assays for detecting *Clostridium difficile* ribotype 033 strains. J Clin Microbiol. 2015;53:973-5

23. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Документ M29 (см. последнюю редакцию).
25. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
26. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
27. Killgore G, Thompson A, Johnson S, et al. Comparison of seven techniques for typing international epidemic strains of *Clostridium difficile*: restriction endonuclease analysis, pulsed-field gel electrophoresis, PCR-ribotyping, multilocus sequence typing, multilocus variable-number tandem-repeat analysis, amplified fragment length polymorphism, and surface layer protein A gene sequence typing. J Clin Microbiol 2008;46:431–437.

22 Расположение головных офисов корпорации Cepheid

Corporate Headquarters

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telephone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telephone: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться к нам

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

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

Техническая поддержка – США

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

Техническая поддержка – Франция

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

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

24 Условные обозначения

Символ	Значение
	Номер по каталогу
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Не использовать повторно
	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно
	Производитель
	Место производства
	Содержимого достаточно для проведения <i>n</i> тестов
	Контроль
	Срок годности
	Марка CE – Европейское соответствие
	Температурные ограничения
	Биологическая опасность
	Предостережение
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



25 История изменений

: 301-6190-RU, Rev. D - Rev. E

Раздел	Описание изменения
Аналитическая чувствительность	Исправлена ошибка в разделе «Аналитическая чувствительность».
Условные обозначения	Исправлена ошибка в разделе «Условные обозначения».