

REF	491308 BD Totalys SlidePrep Consumables Kit	Σ	480
-----	--	---	------------

REF	491313 BD PrepMate Consumables Kit	Σ	480
-----	---	---	------------

НАЗНАЧЕНИЕ

BD Totalys SlidePrep — это автоматизированная система для приготовления тонкослойных клеточных препаратов на жидкой основе, которая позволяет получить микропрепараты **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, призванные заменить обычные гинекологические мазки по Папаниколу. Микропрепараты **BD SurePath Liquid-based Pap Test** (ранее известные как микропрепараты AutoCyte PREP) предназначены для скрининга и выявления рака шейки матки, предраковых патологических изменений, атипичных клеток и всех прочих цитологических категорий по классификации Бетесда (классификация цервикально-вагинальных цитологических диагнозов).

КРАТКИЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ

Система **BD Totalys SlidePrep** превращает жидкую суспензию образца цервикальных клеток в дискретно окрашенный, равномерно тонкий слой клеток, в то же время не разрушая необходимые для диагностики клеточные скопления²⁻⁹. Процесс включает консервацию клеток, их рандомизацию, обогащение диагностического материала, пипетирование, осаждение, окрашивание и покрытие покровным стеклом. Полученный микропрепарат **BD SurePath Liquid-based Pap Test** может использоваться в традиционном цитологическом анализе и для категоризации по классификации Бетесда¹. Микропрепарат **BD SurePath Liquid-based Pap Test** представляет собой хорошо сохранившуюся популяцию окрашенных клеток, представленных в круге диаметром 13 мм. Артефакты после высушивания на открытом воздухе, затемнения, наслоения клеточного материала и инородных частиц в основном устранены. Количество лейкоцитов существенно снижено, что обеспечивает более легкую визуализацию эпителиальных клеток, инфекционных микроорганизмов и клеток, имеющих диагностическую значимость.

Методика **BD SurePath** начинается с отбора гинекологического мазка квалифицированным медицинским персоналом с помощью приспособления типа щетки (например, Rovers Cervex-Brush компании Rovers Medical Devices B.V., г. Осс, Нидерланды) или комбинации эндоцервикальной щетки с пластиковым шпателем (например, щетки Cytobrush Plus GT и шпателя Pap Perfect компании CooperSurgical, Inc. г. Трамбулл, штат Коннектикут, США) со съемными головками. Собранные клетки не размазывают по предметному стеклу; вместо этого головку устройства снимают и помещают во флакон с жидким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid**. Флакон закрывают крышкой, маркируют и вместе с соответствующей сопроводительной документацией направляют в лабораторию для обработки. Головки устройств для забора проб не извлекаются из флаконов с консервантом, содержащих взятый мазок.

В лаборатории законсервированный образец перемешивают путем встряхивания*, затем переносят на плотностный реагент **BD Density Reagent**. Стадия обогащения, заключающаяся в осаждении препарата центрифугированием через плотностный реагент **BD Density Reagent**, частично удаляет из препарата ненужные для диагностики примеси и избыточные клетки воспаления. После центрифугирования осажденные клетки вновь суспендируют, перемешивают и переносят в осадочную камеру **BD Settling Chamber**, установленную на предметном стекле **BD SurePath PreCoat Slide**. Клетки осаждают под действием силы тяжести, а затем окрашивают по модифицированной методике Папаниколу. Предметное стекло освещается ксилолом или его заменителем, затем накрывается покровным стеклом. Клетки, представленные в круге диаметром 13 мм, изучают под микроскопом квалифицированный цитотехнолог или патолог, имеющий доступ к другой важной информации о пациенте.

* Примечание. После этапа встряхивания в ходе приготовления микропрепаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test** можно отобрать аликвоту объемом до 0,5 мл для дополнительного тестирования.

ОГРАНИЧЕНИЯ

- Гинекологические мазки для препаратов, приготавливаемых с использованием системы **BD Totalys SlidePrep**, должны забираться с помощью приспособления типа щетки или с помощью комбинации эндоцервикальной щетки и пластикового шпателя со съемной головкой (головками) в соответствии со стандартной процедурой взятия мазка, определенной производителем. С системой **BD Totalys SlidePrep** не следует использовать деревянные шпатели. С системой **BD Totalys SlidePrep** не следует использовать комбинации эндоцервикальной щетки и пластикового шпателя без съемных головок.
- Персонал, занятый приготовлением и оценкой препаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, в обязательном порядке должен быть обучен уполномоченными лицами. Лаборанты цитологических лабораторий и патоморфологи проходят обучение оценке морфологии препаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test**. Обучение включает экзамен на умение пользоваться системой. Сотрудникам лаборатории вручаются учебные микропрепараты и комплекты для взятия мазка. Компания BD Life Sciences также оказывает содействие в приготовлении учебных микропрепаратов из биоматериала пациентов каждого заказчика.
- Для получения качественных результатов с помощью системы **BD Totalys SlidePrep** следует использовать только расходные материалы, поставляемые или рекомендованные компанией BD Life Sciences для применения с системой **BD Totalys SlidePrep**. Использованные материалы должны быть надлежащим образом утилизированы в соответствии с инструкциями учреждения и действующим законодательством.
- Все материалы предназначены для одноразового использования и не могут быть использованы повторно.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Цитологические образцы могут содержать возбудителей инфекций. Наденьте соответствующую защитную одежду, перчатки и средства защиты глаз/лица. Принимайте соответствующие меры биологической безопасности при обработке образцов.

Жидкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid** содержит водный раствор денатурированного этанола. Смесь содержит небольшое количество метилового и изопропилового спиртов. Не принимать внутрь.

Предупреждение



H226 Воспламеняющаяся жидкость и пар.

P210 Беречь от тепла/искр/открытого огня/горячих поверхностей – Не курить. **P241** Использовать взрывобезопасное электрическое/вентиляционное/осветительное оборудование. **P280** Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз/лица. **P240** Заземлить/Электрически соединить контейнер и приемное оборудование. **P233** Держать крышку контейнера плотно закрытой. **P242** Использовать только неискрящие приборы. **P243** Принимать меры предосторожности против статического разряда. **P303+P361+P353** ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): Немедленно снять всю загрязненную одежду, промыть кожу водой/под душем. **P370+P378** При пожаре: для тушения использовать CO₂, порошок или водяной туман. **P403+P235** Хранить в прохладном/хорошо вентилируемом месте. **P501** Удалить содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными постановлениями.

Плотностный реагент **BD Density Reagent** содержит азид натрия. Не принимать внутрь.

Предупреждение



H302 Вредно при проглатывании.

P264 После работы тщательно вымыть. **P270** Не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта. **P301+P312** ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР/или к специалисту при плохом самочувствии. **P330** Прополоскать рот. **P501** Удалить содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными постановлениями.

Комбинированный краситель для цитологических препаратов **BD EA/OG Combo Stain** содержит этиловый спирт, метиловый спирт и уксусную кислоту. Не принимать внутрь.

Опасно



H225 Легко воспламеняющаяся жидкость и пар.

H312+H332 Опасно при контакте с кожей или при вдыхании.

H370 Наносит вред органам.

P210 Беречь от тепла/искр/открытого огня/горячих поверхностей. – Не курить. **P241** Использовать взрывобезопасное электрическое/вентиляционное/осветительное оборудование. **P260** Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/ тумана/паров/распылителей жидкости. **P280** Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз/лица. **P240** Заземлить/Электрически соединить контейнер и приемное оборудование. **P233** Держать крышку контейнера плотно закрытой. **P242** Использовать только неискрящие приборы. **P243** Принимать меры предосторожности против статического разряда. **P264** После работы тщательно вымыть. **P270** Не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта. **P271** Использовать только на открытом воздухе или в хорошо вентилируемом месте. **P303+P361+P353** ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): Немедленно снять всю загрязненную одежду, промыть кожу водой/под душем. **P321** Применение специальных мер (см на этом маркировочном знаке). **P304+P340** ПРИ ВДЫХАНИИ: Вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. **P312** Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР/к врачу в случае плохого самочувствия. **P370+P378** При пожаре: для тушения использовать CO₂, порошок или водяной туман. **P362+P364** Снять загрязненную одежду и промыть ее перед повторным использованием. **P405** Хранить под замком. **P403+P235** Хранить в прохладном/хорошо вентилируемом месте. **P501** Удалить содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными постановлениями.

Гематоксилиновый краситель **BD Hematoxylin Stain 0,75** содержит этиленгликоль. Не принимать внутрь.

Предупреждение



H302 Вредно при проглатывании. **H315** Вызывает раздражение кожи. **H319** Вызывает серьезное раздражение глаз. **H335** Может вызывать раздражение дыхательных путей

P261 Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/ тумана/паров/распылителей жидкости. **P280** Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/ средствами защиты глаз/лица. **P264** После работы тщательно вымыть. **P270** Не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта. **P271** Использовать только на открытом воздухе или в хорошо вентилируемом месте. **P305+P351+P338** ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. **P301+P312** ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР/или к специалисту при плохом самочувствии. **P304+P340** ПРИ ВДЫХАНИИ: Вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. **P332+P313** При раздражении кожи: обратиться к врачу. **P337+P313** Если раздражение глаз продолжается: обратиться к врачу. **P330** Прополоскать рот. **P302+P352** ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом. **P405** Хранить под замком. **P403+P233** Хранить в хорошо вентилируемом месте. Держать контейнер плотно закрытым. **P501** Удалить содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными постановлениями.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для диагностики *in vitro*.
- Только для профессионального применения.
- При использовании **BD Totalys SlidePrep** необходимо соблюдать требования надлежащей лабораторной практики и строго следовать всем процедурам.
- Реагенты хранить при комнатной температуре (15–30 °C) и использовать до истечения срока годности.
- Избегайте распыливания и распыления жидкостей. Лаборанты должны использовать соответствующие средства защиты рук и глаз, а также защитную одежду.
- Жидкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid** был протестирован на противомикробную эффективность в отношении *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* и *Aspergillus niger*, и его эффективность подтвердилась. В образцах консерванта **BD SurePath Preservative**, куда были внесены 10⁶ КОЕ/мл каждого вида, не наблюдалось роста после инкубации в течение 14 дней (28 дней для *Mycobacterium tuberculosis*) в стандартных условиях. Однако следует постоянно соблюдать универсальные меры предосторожности по обращению с биологическими жидкостями.
- Нарушение рекомендованных процедур, описанных в руководстве пользователя системы **BD Totalys SlidePrep**, может снизить качество результатов.

МЕТОДИКА

Методики приготовления препаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test** подробно описаны в руководстве пользователя для **BD Totalys SlidePrep**.

ОТБОР ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ АЛИКВОТЫ

- Объем флакона для отбора образца **BD SurePath** Collection Vial достаточен для отбора до 0,5 мл гомогенной смеси клеток и жидкости для дополнительного анализа перед анализом **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Оставшийся после отбора объем достаточен для проведения анализа по методу Папаниколау.
- Хотя свидетельства о влиянии отбора аликвоты из флакона **BD SurePath** Collection Vial на качество образца для цитологического исследования отсутствуют, в ходе этого процесса изредка возникают случаи неравномерного распределения соответствующего диагностического материала. Если результаты исследования не соответствуют истории болезни пациентки, медицинским работникам может потребоваться отбор нового образца. Кроме того, цитологическое исследование решает иные клинические задачи, чем анализ на заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), таким образом, отбор аликвоты может быть не показан в некоторых клинических ситуациях. При необходимости можно отобрать отдельный образец для тестирования на ЗППП вместо отбора аликвоты из флакона для отбора образца **BD SurePath** Collection Vial.
- При отборе аликвоты из образцов с низкой насыщенностью клетками во флаконе для отбора образцов **BD SurePath** Collection Vial может остаться объем материала, недостаточный для подготовки микропрепарата **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.
- Аликвоту следует отбирать перед подготовкой микропрепарата **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Допускается отбор только одной аликвоты из флакона для сбора образцов **BD SurePath** Collection Vial перед проведением теста по Папаниколау независимо от ее объема.

Методика

1. Для обеспечения гомогенности смеси необходимо встряхивать флакон для сбора образцов **BD SurePath** Collection Vial в течение 10–20 с. Затем в течение одной минуты после встряхивания следует отобрать аликвоту 0,5 мл.
2. Для отбора аликвоты должен использоваться полипропиленовый наконечник дозатора, оснащенный аэрозольным барьером, соответствующий объему отбираемой аликвоты. *Примечание.* Не следует использовать серологические пипетки. Во избежание попадания загрязнений во флакон для сбора образцов **BD SurePath** Collection Vial или в аликвоту необходимо соблюдать требования надлежащей лабораторной практики. Отбор аликвоты должен выполняться в соответствующем месте за пределами зоны проведения амплификации.
3. Визуально проверьте материал аликвоты в пипетке на наличие крупных твердых или полутвердых частиц. При обнаружении таких примесей в ходе забора аликвоты следует немедленно вернуть всю отобранную жидкость во флакон с образцом и признать образец негодным для дополнительного тестирования перед тестом по Папаниколау.

ХРАНЕНИЕ

Жидкий консервант **BD SurePath** Preservative Fluid без цитологических образцов может храниться при комнатной температуре (15–30 °C) в течение 36 месяцев после даты изготовления.

Срок хранения жидкого консерванта **BD SurePath** Preservative Fluid с цитологическими образцами — до 6 месяцев в холодильнике (2–10 °C) или 4 недели при комнатной температуре (15–30 °C).

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Для приготовления микропрепаратов **BD SurePath** Liquid-based Pap Test вручную (без использования **BD Totalys** SlidePrep) требуются не все перечисленные ниже материалы. Полный перечень материалов приведен в руководстве пользователя для **BD Totalys** SlidePrep.

ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- прибор для подготовки мазков **BD Totalys** SlidePrep и соответствующие принадлежности;
- флаконы для отбора образцов **BD SurePath** Collection Vials (с жидким консервантом **BD SurePath** Preservative Fluid);
- устройства со съемными головками для взятия цервикального мазка;
- плотностный реагент **BD** Density Reagent;
- комплект для цитологического окрашивания **BD** Cytology Stain Kit;
- осадочные камеры **BD** Settling Chambers;
- предметные стекла **BD SurePath** PreCoat Slides;
- наконечники для дозаторов **BD Totalys** Transfer Tips;
- пробирки для центрифуги **BD** Centrifuge Tubes;
- шприцевые дозаторы **BD** Syringing Pipettes;
- наконечники аспиратора **BD** Aspirator Tips.

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

- автоматическое вспомогательное устройство **BD PrepMate** Automated Accessory;
- аспиратор Easy Aspirator;
- центрифуга с принадлежностями;
- диспенсер на 4 мл для плотностного реагента Density Reagent Dispenser;
- раствор Contrad 70;
- устройство для встряхивания;
- деионизированная вода (pH 7,5–8,5);
- упаковка соляного трис-буферного раствора;
- промывочная спиртовая смесь **BD** Alcohol Blend Rinse или изопропиловый и химически чистый этиловый спирт;
- жидкий консервант **BD SurePath** Preservative Fluid;
- осветляющее средство, среда для заливки и покровные стекла.

СОДЕРЖИМОЕ НАБОРА

Набор расходных материалов **BD Totalys** SlidePrep Consumables Kit

- 2 × 240 — осадочные камеры **BD** Settling Chambers;
- 5 × 96 — предметные стекла **BD SurePath** PreCoat Slides;
- 6 × 96 — наконечники для дозаторов **BD Totalys** Transfer Tips.

Набор расходных материалов **BD PrepMate** Consumables Kit

- 4 — плотностный реагент **BD** Density Reagent, 480 мл;
- 480 — пробирки для центрифуги **BD** Centrifuge Tubes;
- 2 × 240 — шприцевые дозаторы **BD** Syringing Pipettes;
- 5 × 96 — наконечники аспиратора **BD** Aspirator Tips.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ И ПРАВИЛЬНОСТЬ ПРИГОТОВЛЕНИЯ

Инструкции, рекомендованные системой отчетности Бетесда 2001, учитывают существование препаратов на жидкой основе и содержат процедуры для определения клеточного статуса именно таких препаратов.

В отсутствие патологических клеток препарат считается некачественным при выполнении хотя бы одного из следующих условий:

- (1) Мало диагностических клеток (менее 5 000 клеток плоского эпителия на препарат). Для приблизительного подсчета хорошо сохранившихся клеток плоского эпителия на микропрепаратах **BD SurePath** Liquid-based Pap Test рекомендуются следующие процедуры:
 - Ознакомьтесь с инструкцией к модели микроскопа, используемого при скрининговом исследовании, или свяжитесь с производителем микроскопа, чтобы определить площадь поля зрения микроскопа с используемым вами окуляром и объективом с 40-кратным увеличением. Другой способ состоит в вычислении площади поля с помощью гемоцитометра или иного инструмента измерения для микроскопических препаратов (площадь поля равна πr^2 , где r — радиус поля).
 - Минимальное среднее число клеток в поле зрения объектива с 40-кратным увеличением следует определить, разделив площадь осаждения клеток на микропрепарате **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, равную примерно 130 мм², на площадь поля для конкретного микроскопа. Получившееся число затем следует разделить на минимум 5 000 клеток. Результат представляет собой рекомендованное минимальное среднее количество эпителиальных клеток в поле зрения объектива с 40-кратным увеличением для качественного образца. Запишите этот результат и сохраните запись для последующего использования цитотехнологом. Инструкции Бетесда 2001 указывают приблизительное число клеток на поле для препарата диаметром 13 мм.
 - Вдоль вертикального или горизонтального диаметра микропрепарата должно уместиться как минимум 10 полей.
 - На практике для оценки насыщенности клетками с целью установить качество препарата можно использовать макроскопическую оценку визуальной плотности окрашенного препарата. Однако в процессе скрининга образец все равно должен пройти первичную проверку под микроскопом у цитотехнолога.
- (2) 75 % или более клеточных компонентов скрыты воспалением, кровью, бактериями, слизью или артефактами, мешающими цитологической интерпретации препарата.

Любые аномальные или сомнительные явления, обнаруженные при скрининге, должны быть направлены патологу для ознакомления и диагноза. Патолог должен заметить любые диагностически значимые морфологические изменения клеток.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ РАБОЧИХ ХАРАКТЕРИСТИК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ BD TOTALYS SLIDEPREP

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ BD SUREPATH С РАСЩЕПЛЕНИЕМ ВЫБОРКИ

Проведено ретроспективное многоцентровое сравнительное исследование с расщеплением выборки методом подобранных пар, в котором сравнивались результаты диагностики с использованием микропрепаратов **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, приготовленных с помощью **BD Totalys** SlidePrep, с результатами, полученными при использовании микропрепаратов **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, приготовленных с помощью устройства для обработки микропрепаратов **BD PrepStain** Slide Processor. Целью этого исследования была демонстрация того, что интерпретация морфологии по микропрепаратам **BD SurePath** Liquid-based Pap

Test, приготовленным с использованием **BD Totalys** SlidePrep, не отличается клинически или статистически от результатов, полученных с использованием микропрепаратов **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, приготовленных с помощью устройства для обработки микропрепаратов **BD PrepStain** Slide Processor. В рамках исследования сравнению подверглись 1 005 случаев путем рандомизированного маскированного сравнения с использованием системы Бетесда в качестве первичной оценки и балльных характеристик качества микропрепарата (распределения клеток, насыщенности клетками, сохранности клеток и качества окрашивания) в качестве вторичной оценки. Каждое учреждение получило когорту остаточных разделенных образцов, из которых один образец был обработан с помощью **BD Totalys** SlidePrep, а второй — с помощью **BD PrepStain** Slide Processor. Полученные микропрепараты **BD SurePath** Liquid-based Pap Test были рандомизированы, маскированы и направлены в независимую лабораторию для оценки. Микропрепараты были равномерно распределены между тремя цитотехнологами высшей категории из независимой лаборатории и вручную оценены в соответствии с системой Бетесда и критериями качества микропрепаратов. Кроме того, все препараты были оценены в соответствии с системой Бетесда Цитологической экспертной комиссией (Cytology Adjudication Committee, CAC), включающей до трех цитопатологов. Если при экспертной оценке результатов цитопатологи 1 и 2 приходили к единому мнению, дальнейшая оценка не требовалась. Если цитопатологи 1 и 2 расходились во мнениях, цитопатолог 3 проверял спорный микропрепарат. Если его мнение совпадало со мнением цитопатолога 1 или 2, дальнейшая оценка не требовалась. Если все три цитопатолога расходились во мнениях, проводилась групповая проверка микропрепарата (при участии всех трех цитопатологов), результат которой считался окончательным результатом экспертной оценки. Наиболее тяжелый диагноз для пары микропрепаратов, установленный CAC, использовался в качестве «цитологической истины» (окончательного стандарта экспертной оценки) в целях анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 представлены результаты прямого сравнения обобщенных данных контрольного процесса по всем центрам для микропрепаратов **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, приготовленных с помощью **BD Totalys** SlidePrep, и микропрепаратов **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, приготовленных с помощью **BD PrepStain** Slide Processor, по следующим категориям диагностического лечения: NILM, ASC-US/AGUS, LSIL, ASC-H и HSIL/пак. Также отмечалось количество полученных неудовлетворительных результатов.

Таблица 1. Сравнительное исследование **BD SurePath** с расщеплением выборки: сравнение обобщенных результатов работы CAC

Классификация микропрепаратов, приготовленных с помощью BD Totalys SlidePrep, по системе Бетесда (CAC)	Классификация микропрепаратов, приготовленных с помощью BD PrepStain , по системе Бетесда (CAC)					
	NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	Неуд.
NILM	488	42	19	1	1	1
ASC-US/AGUS	49	39	29	3	10	0
LSIL	18	29	177	1	4	0
ASC-H	3	3	1	1	1	0
HSIL+	0	4	1	5	74	0
Неуд.	0	0	0	0	0	1
Всего	558	117	227	11	90	2

С помощью экспертной классификации Бетесда и окончательного стандарта экспертной оценки был рассчитан процент совпадения положительных результатов (PPA). С помощью неэкспертной классификации Бетесда по мнению цитотехнологов и окончательного стандарта экспертной оценки был рассчитан процент совпадения отрицательных результатов (NPA), чтобы исключить системную ошибку.

В таблице 2 представлено сравнение PPA для ASC-US+, LSIL+ и HSIL+. Доверительные интервалы (ДИ) составляют 95 %. В таблице 3 представлено сравнение NPA для NILM, <LSIL и <HSIL. Доверительные интервалы (ДИ) составляют 95 %. В таблице 4 представлено сравнение показателей соответствия критериям качества микропрепаратов (распределению клеток, сохранности клеток и качеству окрашивания). В таблице 5 представлен уровень совпадения для насыщенности клетками.

Таблица 2. Сравнение PPA между **BD Totalys SlidePrep** и **BD PrepStain** в соответствии с классификацией Бетесда (CAC), ДИ 95 %

Окончательный результат	PPA		Разница между BD Totalys SlidePrep и BD PrepStain, ДИ 95 %
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
ASC-US+	87,8 % (452/515)	86,4 % (445/515)	1,4 % (-3,0 %, 5,8 %)
LSIL+	83,6 % (322/385)	85,2 % (328/385)	-1,6 % (-7,1 %, 4,0 %)
HSIL+	84,0 % (84/100)	90,0 % (90/100)	-6,0 % (-16,1 %, 4,1 %)

Таблица 3. Сравнение NPA между **BD Totalys SlidePrep** и **BD PrepStain** в соответствии с классификацией Бетесда, ДИ 95 %

Окончательный результат	NPA		Разница между BD Totalys SlidePrep и BD PrepStain, ДИ 95 %
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM	97,3 % (475/488)	97,7 % (477/488)	-0,4 % (-2,3 %, 1,5 %)
<LSIL	97,4 % (602/618)	98,1 % (606/618)	-0,6 % (-2,1 %, 0,7 %)
<HSIL	99,3 % (897/903)	99,3 % (897/903)	0,0 % (-0,8 %, 0,8 %)

Таблица 4. Сравнение показателей соответствия критериям качества микропрепаратов между **BD Totalys SlidePrep** и **BD PrepStain**, ДИ 95 %

Критерии качества микропрепаратов	Показатели соответствия критериям — по всем лабораториям	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Распределение клеток	100,0 % (1 005/1 005) (99,6 %, 100,0 %)	100,0 % (1 004/1 004) (99,6 %, 100,0 %)
Сохранность клеток	100,0 % (1 005/1 005) (99,6 %, 100,0 %)	100,0 % (1 004/1 004) (99,6 %, 100,0 %)
Качество окрашивания	99,9 % (1 004/1 005) (99,4 %, 100,0 %)	100,0 % (1 004/1 004) (99,6 %, 100,0 %)

Таблица 5. Уровень совпадения между **BD Totalys SlidePrep** и **BD PrepStain** для насыщенности клетками, ДИ 95 %

Критерии качества микропрепаратов	Уровень совпадения — по всем лабораториям
Насыщенность клетками	100,0 % (1 005/1 005) (99,6 %, 100,0 %)

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ

Целью данного исследования была оценка возможности последовательного приготовления микропрепаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test** с воспроизводимыми результатами с помощью **BD Totalys SlidePrep** в сравнении с **BD PrepStain Slide Processor**. Исследование проводилось в трех лабораториях, по одному прибору каждого типа на лабораторию. В этом исследовании использовались объединенные цитологические образцы NILM, LSIL и HSIL. Каждый пул анализировался в четырех повторностях два раза в день в течение пяти непоследовательных дней на каждом типе прибора. Порядок подготовки микропрепаратов для объединенной панели образцов был рандомизирован. Полученные микропрепараты **BD SurePath Liquid-based Pap Test** были рандомизированы, маскированы и направлены в независимую лабораторию для оценки. Микропрепараты были равномерно распределены между тремя цитотехнологами высшей категории из независимой лаборатории и вручную оценены в

соответствии с системой Бетесда в качестве первичной оценки и критериями качества микропрепаратов (распределением клеток, насыщенностью клетками, сохранностью клеток и качеством окрашивания) в качестве вторичной оценки.

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ

В таблицах 6–8 представлен уровень совпадения для категорий NILM, LSIL и HSIL по отдельным лабораториям и по всем лабораториям. Доверительный интервал составляет 95 %. В таблице 9 представлено сравнение уровней совпадения между **BD Totalys SlidePrep** и **BD PrepStain Slide Processor** для классификации Бетесда по всем лабораториям. Доверительный интервал составляет 95 %. В таблице 10 представлено сравнение показателей соответствия критериям качества микропрепаратов (распределению клеток, насыщенности клеток, сохранности клеток и качеству окрашивания) для категорий NILM, LSIL и HSIL.

Таблица 6. Воспроизводимость — уровни совпадения для категории NILM по отдельным лабораториям и по всем лабораториям, ДИ 95 %

Пул NILM	Система	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Лаборатория 1	95,0 % (38/40) (83,5 %, 98,6 %)	95,0 % (38/40) (83,5 %, 98,6 %)
Лаборатория 2	97,5 % (39/40) (87,1 %, 99,6 %)	97,5 % (39/40) (87,1 %, 99,6 %)
Лаборатория 3	97,5 % (39/40) (87,1 %, 99,6 %)	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)
По всем лабораториям	96,7 % (116/120) (91,7 %, 98,7 %)	97,5 % (117/120) (92,9 %, 99,1 %)

Таблица 7. Воспроизводимость — уровни совпадения для категории LSIL по отдельным лабораториям и по всем лабораториям, ДИ 95 %

Пул LSIL	Система	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Лаборатория 1	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)
Лаборатория 2	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)
Лаборатория 3	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)
По всем лабораториям	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)

Таблица 8. Воспроизводимость — уровни совпадения для категории HSIL по отдельным лабораториям и по всем лабораториям, ДИ 95 %

Пул HSIL	Система	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Лаборатория 1	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)	95,0 % (38/40) (83,5 %, 98,6 %)
Лаборатория 2	92,5 % (37/40) (80,1 %, 97,4 %)	94,9 % (37/39)* (83,1 %, 98,6 %)
Лаборатория 3	97,5 % (39/40) (87,1 %, 99,6 %)	97,5 % (39/40) (87,1 %, 99,6 %)
По всем лабораториям	96,7 % (116/120) (91,7 %, 98,7 %)	95,8 % (114/119) (90,5 %, 98,2 %)

* Один микропрепарат HSIL, приготовленный в лаборатории 2, был расценен как неудовлетворительный и потому исключен из рассмотрения.

Таблица 9. Воспроизводимость — сравнение уровней совпадения между **BD Totalys SlidePrep** и **BD PrepStain** по классификации Бетесда по всем лабораториям, ДИ 95 %

Член панели	Система		Разница между BD Totalys SlidePrep и BD PrepStain, ДИ 95 %
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
Пул NILM	96,7 % (116/120)	97,5 % (117/120)	-0,8 % (-6,0 %, 4,2 %)
Пул LSIL	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	0,0 % (-3,1 %, 3,1 %)
Пул HSIL	96,7 % (116/120)	95,8 % (114/119)	0,9 % (-4,6 %, 6,5 %)

Таблица 10. Воспроизводимость — сравнение показателей соответствия критериям качества микропрепаратов между **BD Totalys SlidePrep** и **BD PrepStain**, ДИ 95 %

Критерии качества микропрепаратов	Показатели соответствия критериям для NILM		Показатели соответствия критериям для LSIL		Показатели соответствия критериям для HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Распределение клеток	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)
Насыщенность клетками	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	97,5 % (117/120) (92,9 %, 99,1 %)
Сохранность клеток	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)
Качество окрашивания	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)

ТОЧНОСТЬ

Целью данного исследования была оценка возможности последовательного приготовления микропрепаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test** с воспроизводимыми результатами с помощью **BD Totalys SlidePrep** в сравнении с **BD PrepStain Slide Processor**. Исследование проводилось в одной лаборатории, на одном приборе каждого типа. В этом исследовании использовались объединенные цитологические образцы NILM, LSIL и HSIL. Каждый пул анализировался в четырех повторностях два раза в день в течение двенадцати непоследовательных дней на каждом типе прибора. Порядок подготовки микропрепаратов для объединенной панели образцов был рандомизирован. Микропрепараты **BD SurePath Liquid-based Pap Test** были рандомизированы, маскированы и оценены цитотехнологом высшей категории. Микропрепараты были вручную оценены с использованием системы Бетесда в качестве первичной оценки и критериев качества микропрепаратов (распределения клеток, насыщенности клетками, сохранности клеток и качества окрашивания) в качестве вторичной оценки.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ТОЧНОСТИ

В таблице 11 представлено сравнение уровней совпадения между **BD Totalys SlidePrep** и **BD PrepStain Slide Processor** для классификации Бетесда. Доверительный интервал составляет 95 %. В таблице 12 представлено сравнение показателей соответствия критериям качества микропрепаратов (распределению клеток, насыщенности клеток, сохранности клеток и качеству окрашивания) для категорий NILM, LSIL и HSIL.

Таблица 11. Точность — сравнение уровней совпадения между **BD Totalys SlidePrep** и **BD PrepStain** для классификации Бетесда, ДИ 95 %

Член панели	Система		Разница между BD Totalys SlidePrep и BD PrepStain, ДИ 95 %
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
Пул NILM	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
Пул LSIL	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
Пул HSIL	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
Все пулы	100,0 % (288/288)	100,0 % (288/288)	0,0 % (-1,3 %, 1,3 %)

Таблица 12. Точность — сравнение показателей соответствия критериям качества микропрепаратов между **BD Totalys SlidePrep** и **BD PrepStain**, ДИ 95 %

Критерии качества микропрепаратов	Показатели соответствия критериям для NILM		Показатели соответствия критериям для LSIL		Показатели соответствия критериям для HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Распределение клеток	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)
Насыщенность клетками	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)
Сохранность клеток	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)
Качество окрашивания	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)

ПЕРЕНОС

Проведено исследование для определения риска клеточного переноса при использовании **BD Totalys SlidePrep** в сравнении с **BD PrepStain Slide Processor**. В качестве отрицательных/холостых образцов использовался чистый жидкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid**. Положительные образцы были представлены объединенными образцами цервикальными образцами NILM с искусственно добавленными клетками SiHa. Всего в каждой системе было проведено по восемь запусков. Сначала были проведены два «полностью отрицательных» запуска (48 образцов/запуск) в качестве исходного контроля. Были проведены пять запусков отрицательных и положительных образцов (24 положительных и 24 отрицательных), расположенных в шахматном порядке, и в конце еще один запуск 48 отрицательных образцов. Все отрицательные микропрепараты (168/тип прибора) подверглись оценке цитотехнологом высшей категории на наличие клеток SiHa (т. е. клеточный перенос).

Ни в одном отрицательном/холостом микропрепарате, приготовленном с помощью **BD Totalys SlidePrep** или **BD PrepStain Slide Processor**, клеток SiHa обнаружено не было.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Аналитические исследования были проведены для оценки присутствия экзогенных и эндогенных взаимодействующих веществ или их влияния на рабочие характеристики микропрепаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, приготовленных с помощью **BD Totalys SlidePrep**. Экзогенные вещества включали распространенные безрецептурные (ОТС) и рецептурные медикаменты, эндогенные вещества включали человеческие цельную кровь и мокроту. Взаимодействующие смеси вносились в каждую пробирку с образцом перед ее обработкой. Каждым исследуемым взаимодействующим веществом обрабатывали в общей сложности по восемь микропрепаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test** из двух пулов (4 NILM, 4 HSIL). Микропрепараты были вручную

оценены и ранжированы цитотехнологом высшей категории с использованием классификации Бетесда и критериев качества микропрепаратов (насыщенности клетками, распределения клеток, сохранности клеток и качества окрашивания). В исследованных концентрациях никакого взаимодействия веществ с микропрепаратами **BD SurePath Liquid-based Pap Test** не наблюдалось. В таблице 13 приведены концентрации протестированных веществ, которые не взаимодействовали с микропрепаратами **BD SurePath Liquid-based Pap Test**.

Таблица 13. Концентрации потенциальных взаимодействующих веществ, которые не взаимодействовали с микропрепаратами **BD SurePath Liquid-based Pap Test**

Категория препарата	Торговое название или тип препарата	Протестированная концентрация, при которой вещество не взаимодействовало с микропрепаратами BD SurePath Pap Test
Контрацептивы	Контрацептивная пена VCF	0,66 % (объемных) действующего вещества
	Контрацептивная пленка VCF	0,66 % (объемных) действующего вещества
	Контрацептивный гель Контрол	0,66 % (объемных) действующего вещества
Противогрибковые / противобактериальные	Клотримазол 3	0,50 % (объемных) действующего вещества
	Гине-Лотримин 3	0,50 % (объемных) действующего вещества
	Монистат 3	0,50 % (объемных) действующего вещества
	Тиоконазол 1	0,50 % (объемных) действующего вещества
Безрецептурные препараты / смазки	Крем от зуда Вагисил	0,66 % (объемных) действующего вещества
	Гель-смазка Е-Z	0,66 % (объемных) действующего вещества
	Хирургическая смазка Surgilube	0,66 % (объемных) действующего вещества
Рецептурные препараты	Противовирусный препарат (Зовиракс/ацикловир)	0,66 % (объемных) действующего вещества
	Противопаразитарный препарат (метронидазол)	0,66 % (объемных) действующего вещества
	2 % клиндамицина фосфат	0,66 % (объемных) действующего вещества
Человеческая цельная кровь	Неприменимо	2,0 % (объемных) действующего вещества
Человеческая мочевина	Неприменимо	2,0 % (объемных) действующего вещества

РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ: ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Клинические исследования, проведенные за истекший период с использованием системы BD PrepStain System
Прибор **BD Totalys SlidePrep Instrument** является модификацией устройства для обработки микропрепаратов **BD PrepStain Slide Processor**, входящего в систему **BD PrepStain System**. Первоначальные клинические исследования проводились с использованием устройства для обработки микропрепаратов **BD PrepStain Slide Processor**, и полученные данные применимы к **BD Totalys SlidePrep**. Ниже представлены обобщенные данные этих клинических исследований.

Первое исследование с расщеплением выборки
Проведено проспективное комбинированное многоцентровое клиническое исследование парным слепым методом для сравнения диагностических результатов, полученных с помощью микропрепаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, приготовленных с помощью системы **BD PrepStain System**, с мазками, приготовленными традиционным методом по Папаниколу. Целью исследования была оценка рабочих характеристик **BD SurePath** в сравнении с традиционным мазком по Папаниколу для выявления рака шейки матки, предраковых патологических изменений и атипичных клеток в

различных популяциях пациенток и в различных лабораторных условиях. Оценивалось также соответствие обоих препаратов предъявляемым требованиям.

Согласно рекомендациям Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) «Points to Consider» для приборов цервикальной цитологии¹⁰, сначала приготавливался традиционным методом мазок по Папаниколу, затем образец, оставшийся на устройстве для забора мазка типа «щетка», помещался во флакон **BD SurePath Collection Vial**.

После транспортировки в лабораторию каждую суспензию клеток в консерванте обрабатывали согласно протоколу системы **BD PrepStain System**. Получившийся микропрепарат **BD SurePath Liquid-based Pap Test** и соответствующий ему традиционный микропрепарат мазка по Папаниколу просматривались вручную, и на их основе ставились независимые диагнозы по классификации Бетесда. В каждой лаборатории все микропрепараты с патологией просматривал патоморфолог.

В соответствии с методом, описанным в работе Шацкого¹¹, в этом исследовании участвовал независимый патолог в специально выбранной лаборатории, куда в немаркированном виде направлялись все образцы с патологией, образцы с расхождением, образцы с репаративными изменениями и 5 % нормальных образцов из всех лабораторий для установления диагностической «истины» для каждого образца.

Характеристики пациенток
В испытании участвовали женщины в возрасте от 16 до 87 лет, из них 772 в постменопаузальном периоде. Из 8 807 пациенток, участвовавших в испытании, 1 059 имели в анамнезе аномальные цервикальные мазки. По расовым признакам пациентки делились на следующие группы: европеоидная раса (44 %), чернокожие (30 %), азиатского происхождения (12 %), латиноамериканки (10 %), американские индейцы (3 %) и прочие (1 %).

Из испытания исключались пациентки с неправильной документацией, не достигшие 16 лет, перенесшие гистерэктомию, а также пациентки с неудовлетворительными с цитологической точки зрения и некачественными образцами. Была сделана попытка получить как можно больше препаратов с раком шейки матки и предраковыми состояниями. Для этого в исследование включались пациентки из группы риска, редко проходившие скрининг, а также пациентки, направленные на лечение.

Из 10 335 случаев 9 046 были приняты в исследование, и их мазки изучались в восьми различных лабораториях. Из этих 9 046 случаев 8 807 отвечали требованиям системы Бетесда к качеству микропрепаратов, и оба микропрепарата были доступны для полного диагноза.

Результаты исследования
Целью клинических испытаний было сравнение результатов использования микропрепаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, приготовленных при помощи системы **BD PrepStain System**, с мазками, приготовленными традиционным методом по Папаниколу. Микропрепараты обоих типов классифицировались по системе Бетесда. Протокол исследований был необъективен в пользу традиционного мазка по Папаниколу, поскольку этот препарат готовили первым, таким образом ограничивая препарат **BD SurePath Liquid-based Pap Test** остаточным материалом, оставшимся на наконечнике типа «метелка» (традиционно эта часть мазка утилизируется)¹². По замыслу создателей теста **BD SurePath Liquid-based Pap Test** мазок должен переноситься непосредственно во флакон и все собранные клетки должны быть направлены на получение образца в системе **BD PrepStain System**.

Для сравнения чувствительности микропрепаратов **BD SurePath** и традиционных микропрепаратов по Папаниколу, просматриваемых вручную, уровень аномальности препарата определялся сторонним патологом и сравнивался с диагнозами, сделанными в лабораториях, где проводилось испытание. Эталонный диагноз делался независимым сторонним патологом на основании наиболее аномального диагноза любого из препаратов. Результат использовался как «истинный» диагноз для сравнения результатов, полученных в лаборатории методом

системы **BD PrepStain System** с микропрепаратами **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, с одной стороны, и традиционным методом мазка по Папаниколау, с другой. Нулевая гипотеза состояла в том, что чувствительность обоих методов приготовления микропрепарата одинакова. Эта гипотеза проверялась по критерию Макнемара (хи-квадрат для парных данных)¹³. По этому статистическому методу сравнивались несовпадающие результаты для двух методов приготовления препарата.

В таблице 14 содержится непосредственное сравнение результатов по всем лабораториям при использовании **BD SurePath Liquid-based Pap Test** с результатами использования стандартных препаратов для диагностических категорий «в пределах нормы» (WNL), «атипия плоскоклеточная неопределенной значимости/ атипичные железистые клетки неопределенной значимости» (ASCUS/AGUS), «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени» (LSIL), «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени» (HSIL), «рак» (CA).

Таблица 14. Первое исследование с расщеплением выборки: 8 807 парных образцов — сравнение результатов, полученных в лабораториях, без стороннего патолога

Результаты по лабораториям								
Лаб. №	Тип микропрепарата	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Всего
1	SP	873	56	2	42	5	0	978
	CN	881	46	2	29	20	0	978
2	SP	1 514	47	4	81	24	0	1 670
	CN	1 560	33	6	40	31	0	1 670
3	SP	668	15	1	13	7	0	704
	CN	673	11	0	13	6	1	704
4	SP	1 302	60	2	19	5	0	1 388
	CN	1 326	37	2	19	4	0	1 388
5	SP	465	25	1	5	1	0	497
	CN	444	45	1	4	3	0	497
6	SP	1 272	179	6	83	35	1	1 576
	CN	1 258	209	9	68	30	2	1 576
7	SP	438	66	17	13	14	23	571
	CN	417	93	19	4	22	16	571
8	SP	1 227	61	3	86	44	2	1 423
	CN	1 209	57	0	94	61	2	1 423
Всего	SP	7 759	509	36	342	135	26	8 807
	CN	7 768	531	39	271	177	21	8 807

SP — препараты **BD SurePath**
CN — традиционные препараты

В таблице 15 содержится непосредственное сравнение результатов по всем лабораториям при использовании **BD SurePath** с результатами использования препаратов мазка по Папаниколау, приготовленных традиционным способом, для всех диагностических категорий.

Таблица 15. Первое исследование с расщеплением выборки: 8 807 парных образцов — сравнение результатов, полученных во всех лабораториях, без стороннего патолога

Мазок по Папаниколау, приготовленный традиционным методом								
Микро-препарат BD SurePath, приготовленный по методу BD PrepStain	WNL	7 290	361	20	63	24	1	7 759
	ASCUS	343	101	4	44	15	2	509
	AGUS	26	6	4	0	0	0	36
	LSIL	87	52	2	147	53	1	342
	HSIL	20	10	7	17	79	2	135
	CA	2	1	2	0	6	15	26
	Всего	7 768	531	39	271	177	21	8 807

В таблицах 14 и 15 не отражены результаты исследований независимого стороннего патолога.

Таблица 16. Первое исследование с расщеплением выборки: сравнение результатов всех лабораторий для препаратов, которые при использовании эталонного метода были диагностированы как ASCUS/AGUS — анализ несовпадений

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом				
Микропрепарат BD PrepStain Микропрепарат BD SurePath Pap Test	Успех	Успех	Ошибка	318
		113	205	
	Ошибка	180	229	409
		293	434	727

Успех — ASCUS/AGUS
Ошибка — WNL или реактивное/репаративное состояние

Результат теста Макнемара: $\chi^2 \text{ тс} = 1,62, p = 0,2026$
Количество ошибок для традиционного метода: 205
Количество ошибок для микропрепаратов **BD SurePath**: 180

В таблице 16 приведены результаты для случаев, которые сторонний патолог диагностировал как ASCUS или AGUS. Эта оценка позволяет с помощью анализа несовпадений оценить чувствительность методов при использовании дизайна исследования с расщеплением выборки. Ошибки включают WNL и реактивные/репаративные состояния. Поскольку значение p по тесту Макнемара превысило 0,05, микропрепараты **BD SurePath** и мазки, получаемые традиционным методом по Папаниколау, дают эквивалентные результаты.

Таблица 17. Первое исследование с расщеплением выборки: сравнение результатов всех лабораторий для препаратов, которые при использовании эталонного метода были диагностированы как LSIL — анализ несовпадений

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом				
Микропрепарат BD PrepStain Микропрепарат BD SurePath Pap Test	Успех	Успех	Ошибка	203
		140	63	
	Ошибка	54	86	140
		194	149	343

Успех — LSIL
Ошибка — WNL, реактивное/репаративное состояние или ASCUS/AGUS

Результат теста Макнемара: $\chi^2 \text{ тс} = 0,69, p = 0,4054$
Количество ошибок для традиционного метода: 63
Количество ошибок для микропрепаратов **BD SurePath**: 54

В таблице 17 приведены результаты для случаев, которые сторонний патолог диагностировал как LSIL. Ошибки включают WNL, реактивные/репаративные состояния и ASCUS/AGUS. Как и в случае с ASCUS/AGUS, чувствительность двух методов в исследовании с расщеплением выборки оказалась статистически эквивалентной со значением p, превышающим 0,05.

Таблица 18. Первое исследование с расщеплением выборки: сравнение результатов всех лабораторий для препаратов, которые при использовании эталонного метода были диагностированы как HSIL+ — анализ несовпадений (диагноз LSIL не считается ошибкой)

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом

		Успех	Ошибка	
Микропрепарат BD PrepStain Микропрепарат BD SurePath Pap Test	Успех	160	28	188
	Ошибка	36	38	74
		196	66	262

Успех — HSIL+

Ошибка — WNL, реактивное/репаративное состояние или ASCUS/AGUS

Результат теста Макнемара: $\chi^2_{mc} = 1,00, p = 0,3173$

Количество ошибок для традиционного метода: 28

Количество ошибок для микропрепаратов BD SurePath: 36

В таблице 18 приведены результаты для случаев, которые сторонний патолог диагностировал как HSIL+. В этом сравнении диагноз LSIL считается не ошибкой, а, скорее, отклонением^{10,14,15}. Ошибки включают WNL, реактивные/репаративные состояния и ASCUS/AGUS. Анализ чувствительности несовпадений продемонстрировал статистическую эквивалентность методов в исследовании с расщеплением выборки.

Таблица 19. Первое исследование с расщеплением выборки: анализ несовпадений для случаев рака (диагноз HSIL не считается ошибкой; диагноз LSIL считается ошибкой)

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом

		Успех	Ошибка	
Микропрепарат BD PrepStain Микропрепарат BD SurePath Pap Test	Успех	19	2	21
	Ошибка	5	1	6
		24	3	27

Успех — рак

Ошибка — WNL, реактивное/репаративное состояние, ASCUS/AGUS или LSIL

Результат теста Макнемара: $\chi^2_{mc} = 1,645, p = 0,1980$

Количество ошибок для традиционного метода: 2

Количество ошибок для микропрепаратов BD SurePath: 5

В таблице 19 приведены результаты (по всем лабораториям) для случаев, которые при использовании эталонного метода были диагностированы как рак. Ошибки включают WNL, реактивные/репаративные состояния, ASCUS/AGUS и LSIL. Анализ чувствительности несовпадений продемонстрировал статистическую эквивалентность методов. Эти 27 случаев рака были включены в повторное исследование. Данные см. в таблице 22.

Таблица 20. Первое исследование с расщеплением выборки: сравнение результатов всех лабораторий для препаратов, которые при использовании эталонного метода были диагностированы как HSIL+ — анализ несовпадений (диагноз LSIL в данном анализе считается ошибкой)

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом

		Успех	Ошибка	
Микропрепарат BD PrepStain Микропрепарат BD SurePath Pap Test	Успех	94	33	127
	Ошибка	67	68	135
		161	101	262

Успех — (HSIL+)

Ошибка — WNL, реактивное/репаративное состояние, ASCUS/AGUS или LSIL

Результат теста Макнемара: $\chi^2_{mc} = 11,56, p = 0,0007$

Количество ошибок для традиционного метода: 33

Количество ошибок для микропрепаратов BD SurePath: 67

В таблице 20 приведены результаты для случаев, которые сторонний патолог диагностировал как HSIL+. Ошибки включают WNL, реактивные/репаративные состояния, ASCUS/AGUS и LSIL. Несмотря на несоответствие исходному протоколу исследования¹⁰, было проведено статистическое сравнение методов, в котором диагноз LSIL считался ошибкой диагностики, если независимый сторонний патолог диагностировал HSIL+. В этом статистическом сравнении диагностической чувствительности в случае, если LSIL считается ошибкой, а не несущественным отклонением, микропрепараты BD SurePath Liquid-based Pap Test, приготовленные с помощью системы BD PrepStain System, не эквивалентны мазкам, приготовленным традиционным методом по Папаниколау, в целях выявления аномалий HSIL+ в исследовании с расщеплением выборки.

СЛЕПая ПОВТОРная ОЦЕНКА СЛУЧАЕВ HSIL+

Чтобы определить, повлияли ли на результат качество препарата или субъективная интерпретация, была проведена новая оценка. Для оценки 262 случаев, диагностированных как HSIL+ в первоначальном исследовании (таблица 20), после реализации новой программы обучения для специалистов-цитологов, в которой делался упор на согласованность интерпретаций между различными диагностическими группами системы Бетесда, было проведено дополнительное исследование. Выявленные ранее случаи HSIL+ были повторно замаскированы как часть партии препаратов, направленных на повторную оценку, общим числом 2 438 образцов, приготовленных по тому же протоколу с расщеплением выборки. Затем результаты исследования двух препаратов в лаборатории сравнивались с новым эталонным значением, для получения которого должны были сойтись во мнениях по крайней мере два из трех независимых сторонних патологов по поводу наиболее патологического цитологического диагноза.

В процессе получения стороннего заключения для повторной оценки оба микропрепарата (BD SurePath Liquid-based Pap Test, приготовленный при помощи системы BD PrepStain, и полученный традиционным методом) проходили скрининг у второго цитотехнолога, и вновь выявленные аномалии прибавлялись к выявленным во время первоначального скрининга. Затем три сторонних цитопатолога оценивали все случаи, вызвавшие разногласия, по слепому протоколу. Этот более строгий метод получения стороннего заключения снизил число направленных на рассмотрение случаев HSIL+ с 262 (первоначальное исследование) до 209 (повторная оценка). Оставшиеся 53 случая объясняются следующим образом: 48 случаев при использовании более строгого эталонного метода были диагностированы как LSIL или менее серьезные случаи; 3 образца при повторной оценке были сочтены некачественными; оставшиеся 2 были недоступны для оценки слепым методом в повторном исследовании.

Таблица 21. Повторная оценка: анализ несовпадений для 209 случаев HSIL+ из первоначального исследования, прошедших повторную оценку с использованием более строгих эталонных критериев при участии трех независимых сторонних патологов

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом		Успех	Ошибка	
Микропрепарат BD PrepStain Микропрепарат BD SurePath Pap Test	Успех	153	26	179
	Ошибка	24	6	30
		177	32	209

Успех — HSIL+

Ошибка — WNL, реактивное/репаративное состояние, ASCUS/AGUS или LSIL

Результат теста Макнемара: $\chi^2_{mc} = 0,02, p = 0,8875$

Количество ошибок для традиционного метода: 26

Количество ошибок для микропрепаратов BD SurePath: 24

В таблице 21 приведены результаты для случаев, которые сторонний патолог диагностировал как HSIL+. Ошибки включают WNL, реактивные/репаративные состояния, ASCUS/AGUS и LSIL. В этом сравнении диагноз LSIL считался ошибкой диагностики, если независимый сторонний патолог диагностировал HSIL+. Сравнение диагностической чувствительности продемонстрировало статистическую эквивалентность двух методов.

Таблица 22. Повторная оценка: анализ несовпадений для случаев рака (диагноз HSIL не считается ошибкой; диагноз LSIL считается ошибкой)

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом		Успех	Ошибка	
Микропрепарат BD PrepStain Микропрепарат BD SurePath Pap Test	Успех	32	3	35
	Ошибка	3	0	3
		35	3	38

Успех — рак

Ошибка — WNL, реактивное/репаративное состояние, ASCUS/AGUS или LSIL

Результат теста Макнемара: $\chi^2_{mc} = 0,00, p = 1,0000$

Количество ошибок для традиционного метода: 3

Количество ошибок для микропрепаратов BD SurePath: 3

В таблице 22 приведены результаты для случаев, которые при использовании нового эталонного метода были диагностированы как рак (по всем лабораториям). Ошибки включают WNL, реактивные/репаративные состояния, ASCUS/AGUS и LSIL. Была сделана одна ошибка в интерпретации LSIL. Все остальные ошибки касались интерпретации микропрепаратов как ASCUS/AGUS или WNL. Анализ чувствительности несовпадений продемонстрировал статистическую эквивалентность методов. Повторное исследование слепым методом содержало 2 097 новых случаев, использованных, чтобы замаскировать полученные ранее препараты HSIL+. Анализ и сравнение микропрепаратов новых случаев приведены в таблице 23.

Таблица 23. Повторная оценка: 2 097 случаев — непосредственное сравнение результатов из всех лабораторий, без стороннего патолога

Мазок по Папаниколау, приготовленный традиционным методом		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Всего
Микро-препарат BD PrepStain Микро-препарат BD SurePath Pap Test	WNL	1 561	128	0	47	30	0	1 766
	ASCUS	80	37	1	6	8	1	133
	AGUS	9	7	0	0	1	0	17
	LSIL	33	11	1	33	11	1	90
	HSIL	26	18	1	18	19	3	85
	CA	1	2	0	0	1	2	6
Всего		1 710	203	3	104	70	7	2 097

Из 2 097 новых случаев, описанных выше, 77 были диагностированы сторонним патологом как HSIL+. В таблице 24 приводится анализ чувствительности для этих 77 случаев HSIL+.

Таблица 24. Повторная оценка: сравнение результатов всех лабораторий для препаратов, которые при использовании эталонного метода были диагностированы как HSIL+ — анализ несовпадений (диагноз LSIL в данном анализе считается ошибкой)

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом		Успех	Ошибка	
Микропрепарат BD PrepStain Микропрепарат BD SurePath Pap Test	Успех	25	21	46
	Ошибка	21	10	31
		46	31	77

Успех — HSIL+

Ошибка — WNL, реактивное/репаративное состояние, ASCUS/AGUS или LSIL

Результат теста Макнемара: $\chi^2_{mc} = 0,00, p = 1,0000$

Количество ошибок для традиционного метода: 21

Количество ошибок для микропрепаратов BD SurePath: 21

Анализ несовпадений, представленный в таблице 24, выявил одинаковое количество ошибочных диагнозов HSIL+ для обоих методов приготовления микропрепаратов. Ошибки включают WNL, реактивные/репаративные состояния, ASCUS/AGUS и LSIL. Статистический тест показал эквивалентность двух методов при дизайне исследования с расщеплением выборки, даже если диагноз LSIL, поставленный образцу, для которого при использовании эталонного метода диагностирован HSIL+, считается ошибкой.

В таблице 25 содержится сводка описательных диагнозов доброкачественных изменений по всем лабораториям.

Таблица 25. Первое исследование с расщеплением выборки: сводка доброкачественных клеточных изменений

Описательный диагноз (кол-во пациенток: 8 807)	Микропрепарат BD PrepStain Микропрепарат BD SurePath Pap Test		Микропрепарат, приготовленный традиционным способом	
	N	%	N	%
Доброкачественные изменения клеток				
* Инфекция:				
<i>Candida</i> sp.	440	5,0	445	5,1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	118	1,3	202	2,3
Герпес	8	0,1	6	0,1
<i>Гарднерелла</i>	85	1,0	44	0,5
<i>Actinomyces</i> sp.	6	0,1	2	<0,1
Другие бактерии	52	0,6	191	2,2
** Реактивные и репаративные изменения	424	4,8	319	3,6

* Для категории «Инфекция» в вышеприведенной таблице приводится тип обнаруженных возбудителей заболевания. Иногда наблюдалось несколько различных классов микроорганизмов.

** Реактивные и репаративные изменения включают реактивные изменения, связанные с воспалением, атрофическим вагинитом, воздействием излучения и использованием внутриматочных спиралей, и типичные репаративные изменения, затрагивающие плоские эпителиальные, плоские метапластические или столбчатые эпителиальные клетки.

Всего 8 807 случаев не были сочтены неудовлетворительными ни в лабораториях, где проводилось испытание, ни у сторонних экспертов. Для 239 образцов один или оба препарата были сочтены неудовлетворительными в одной или обеих лабораториях или сторонними экспертами. Из 239 неудовлетворительных случаев в 151 случае неудовлетворительными были сочтены микропрепараты, приготовленные традиционным методом, в 70 — только микропрепараты BD SurePath и в 18 — препараты, приготовленные традиционным методом, и препараты BD SurePath Liquid-based Pap Test. Все неудовлетворительные образцы были исключены из диагностического сравнения по классификации Бетесда, но были добавлены вновь для сравнения качества приготовленных препаратов.

Таблицы 26–29 содержат данные о качестве препаратов по всем лабораториям.

Таблица 26. Первое исследование с расщеплением выборки: результаты оценки качества препаратов

Качество препаратов (кол-во пациенток: 9 046)	Микропрепарат BD SurePath Pap Test, приготовленный при помощи системы BD PrepStain		Микропрепарат, приготовленный традиционным способом	
	N	%	N	%
Удовлетворительное	7 607	84,1	6 468	71,5
Условно удовлетворительное со следующими ограничениями:	1 385	15,3	2 489	27,5
Отсутствует эндоцервикальный компонент	1 283	14,2	1 118	12,4
Артефакты, вызванные сушкой на воздухе	0	0	17	0,2
Слишком толстый мазок	1	<0,1	0	0
Кровь затрудняет обзор	53	0,6	121	1,3
Воспаление затрудняет обзор	102	1,1	310	3,4
Мало плоских эпителиальных клеток	4	<0,1	7	0,1
Цитоллиз	10	0,1	11	0,1
Отсутствует клиническая история	0	0	0	0
Не указано	60	0,7	1 018	11,3
Неудовлетворительное в целях исследования:	54	0,6	89	1,0
Отсутствует эндоцервикальный компонент	42	0,5	42	0,5
Артефакты, вызванные сушкой на воздухе	0	0	0	0
Слишком толстый мазок	0	0	2	<0,1
Кровь затрудняет обзор	7	0,1	6	0,1
Воспаление затрудняет обзор	6	0,1	6	0,1
Мало плоских эпителиальных клеток	6	0,1	0	0
Цитоллиз	0	0	1	<0,1
Отсутствует клиническая история	0	0	0	0
Не указано	37	0,4	32	0,5

Примечание. Некоторые пациентки попадали в несколько подкатегорий.

Еще некоторое количество неудовлетворительных образцов было обнаружено сторонним патологом. Общее число неудовлетворительных образцов отражено в таблице 28. Условные обозначения таблицы: У — удовлетворительное, УУ — условно удовлетворительное (с указанием причины), Неуд. — неудовлетворительное.

В таблице 27 содержится сравнение качества препаратов, приготовленных двумя методами. Следует заметить, что среди препаратов BD SurePath Liquid-based Pap Test значительно меньше препаратов неудовлетворительного и условно удовлетворительного качества по сравнению с препаратами, приготовленными традиционным способом.

Таблица 27. Первое исследование с расщеплением выборки: сводные данные по качеству препаратов во всех лабораториях, где проводилось испытание

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом					
		У	УУ	Неуд.	
Микропрепарат BD PrepStain Микропрепарат BD SurePath Pap Test	У	5 868	1 693	46	7 607
	УУ	579	772	34	1 385
	Неуд.	21	24	9	54
		6 468	2 489	89	9 046

Неуд.: результат теста Макнемара: $\chi^2_{mc} = 9,33$; $p = 0,0023$

УУ: результат теста Макнемара: $\chi^2_{mc} = 546,21$; $p = 0,0000$

Таблица 28 содержит сравнение количества удовлетворительных и неудовлетворительных оценок, полученных в обеих лабораториях, где проводилось испытание, и у сторонних экспертов. Микропрепараты BD SurePath Liquid-based Pap Test показывают статистически значимое снижение количества неудовлетворительных оценок по сравнению с микропрепаратами, приготовленными традиционным способом.

Таблица 28. Первое исследование с расщеплением выборки: сравнение количества неудовлетворительных оценок в лабораториях, где проводилось испытание, и у сторонних экспертов

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом				
Микропрепарат BD PrepStain Микропрепарат BD SurePath Pap Test	У	У	Неуд.	
		8 807	151	8 958
	Неуд.	70	18	88
		8 877	169	9 046

Результат теста Макнемара: $\chi^2_{mc} = 29,69$; $p = 0,0000$

Таблица 29. Результаты оценки качества препаратов по лабораториям — количество УУ препаратов в связи с отсутствием эндоцервикального компонента (ЭЦК)

Лаборатория	Кол-во случаев	Кол-во УУ препаратов BD SurePath без ЭЦК N (%)	Кол-во УУ препаратов, приготовленных традиционным методом, без ЭЦК N (%)
1	995	60 (6,0)	85 (8,5)
2	1 712	121 (7,1)	54 (3,2)
3	712	180 (25,3)	141 (19,8)
4	1 395	165 (11,8)	331 (23,7)
5	500	58 (11,6)	56 (11,2)
6	1 695	473 (28,2)	238 (14,2)
7	589	19 (3,3)	3 (0,5)
8	1 448	207 (14,3)	210 (14,5)
По всем лабораториям	9 046	1 283 (14,2)	1 118 (12,4)

Обнаружение эндоцервикальных клеток (таблица 29) варьировалось в разных лабораториях, где проводилось испытание. В целом было обнаружено расхождение в 1,8 % по обнаружению эндоцервикальных клеток между методом BD SurePath и мазком по Папаниколу, полученным традиционным методом, что согласуется с предыдущими исследованиями с расщеплением выборки^{16,17}.

Микропрепараты BD SurePath Liquid-based Pap Test, приготовленные при помощи системы BD PrepStain System, демонстрируют одинаковые результаты с препаратами, полученными методом традиционного мазка по Папаниколу, при сравнении с расщеплением выборки в различных популяциях пациентов и в условиях различных лабораторий. Кроме того, среди микропрепаратов BD SurePath Liquid-based Pap Test было значительно меньше препаратов неудовлетворительного и условно удовлетворительного качества по сравнению с препаратами мазков по Папаниколу, приготовленными традиционным способом. Следовательно, микропрепараты BD SurePath Liquid-based Pap Test могут применяться как замена микропрепаратов мазков по Папаниколу, приготовленных традиционным способом, для выявления атипичных клеток, предраковых состояний, рака шейки матки и всех прочих цитологических категорий по классификации Бетесда.

**ОЦЕНКА ПРИГОТОВЛЕНИЯ МИКРОПРЕПАРАТОВ
BD SUREPATH LIQUID-BASED PAP TEST С ПОМОЩЬЮ
МЕТОДА BD PREPMATE И РУЧНОГО МЕТОДА
BD SUREPATH MANUAL METHOD**

Проведено проспективное многоцентровое клиническое испытание для оценки двух модификаций процедуры для приготовления микропрепаратов **BD SurePath**, одобренной Федеральным управлением по лекарственным средствам США (FDA).

Модификации процедуры для приготовления микропрепаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test** состояли в следующем:

- использование приспособления **BD PrepMate** (метод **BD PrepMate**), автоматизирующего проводимые вручную начальные этапы лабораторного процесса **BD PrepStain**. Устройство **BD PrepMate** автоматически перемешивает образец, извлекает его из флаконов **BD SurePath Preservative Vials**, и насливает образец на плотностный реагент **BD Density Reagent** в пробирке для анализа;
- использование ручного метода **BD SurePath Manual Method**, в котором для приготовления суспензии клеток и окрашивания микропрепарата устройство **BD PrepStain Slide Processor** не используется, а вместо этого лаборант вручную наносит клеточную суспензию на предметное стекло и вручную окрашивает препарат.

Исследование проводилось на 400 случаях и состояло в маскированном сравнении двух методов, альтернативных утвержденной в настоящее время процедуре приготовления микропрепаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test**. Сравнение проводилось на основании морфологических и качественных критериев, применяемых к препаратам, приготовленным двумя разными методами.

Основные цели испытания:

- оценка морфологических и качественных аспектов микропрепаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, приготовленных по методу **BD PrepMate**, по сравнению с микропрепаратами, приготовленными в соответствии с утвержденной процедурой по системе **BD PrepStain System** (далее именуется методом **BD PrepStain**);
- оценка морфологических и качественных аспектов микропрепаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, приготовленных с помощью ручного метода **BD SurePath Manual Method**, по сравнению с микропрепаратами, приготовленными в соответствии с утвержденным методом **BD PrepStain**.

Дополнительные цели испытания:

- установить, является ли количество совпадений между утвержденным методом **BD PrepStain** и методом **BD PrepMate** достаточно высоким, чтобы его нельзя было объяснить случайностью;
- установить, является ли количество совпадений между утвержденным методом **BD PrepStain** и ручным методом **BD SurePath Manual Method** достаточно высоким, чтобы его нельзя было объяснить случайностью;
- оценить по системе стандартов **BD PrepStain System** качество препаратов для теста **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, приготовленных по методу **BD PrepMate**;
- оценить по системе стандартов **BD PrepStain System** качество препаратов **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, приготовленных ручным методом **BD SurePath Manual Method**.

УСТРОЙСТВО BD PREPMATE

BD PrepMate является устройством системы **BD PrepStain System**, автоматизирующим два выполняемых вручную этапа лабораторного процесса **BD PrepStain** — перемешивание образца и насливание на предметное стекло. Устройство **BD PrepMate** тщательно перемешивает образец, извлекает его точное количество из флаконов **BD SurePath Preservative Vials** и насливает образец на плотностный реагент **BD Density Reagent**

в пробирке для анализа. Штатив для образцов, предварительно заполненный флаконами с пробами, шприцевыми дозаторами и пробирками для анализа (содержащими плотностный жидкий реагент), помещается в лоток прибора. Штатив может содержать до 12 флаконов, пробирок и шприцевых дозаторов, размещенных в три ряда по четыре предмета. Флаконы, шприцевые дозаторы и пробирки являются одноразовыми. Их следует использовать только однократно, чтобы исключить возможность загрязнения образцов.

РУЧНОЙ МЕТОД BD SUREPATH MANUAL METHOD

При использовании ручного метода **BD SurePath Manual Method** нанесение слоя клеточной суспензии на предметные стекла и окрашивание препарата производятся вручную. Отбор и обработка гинекологических образцов идентичны для обоих методов — ручного и утвержденной процедуры **BD PrepStain** — до того момента, когда нужно использовать прибор **BD PrepStain**. В методе **BD PrepStain** клеточный осадок после центрифугирования помещается непосредственно в прибор **BD PrepStain** для автоматической обработки с целью получения окрашенных препаратов для теста по Папаниколу **BD SurePath Liquid-based Pap Test**.

При использовании ручного метода **BD SurePath Manual Method** к выделенному клеточному осадку добавляют деионизированную воду, после чего образец перемешивают встряхиванием для ресуспендирования и рандомизации. Образец переносят в осадочную камеру, установленную на предметное стекло **BD SurePath PreCoat Slide**. После оседания образца на предметном стекле группа образцов окрашивается одновременно по Папаниколу.

ВОЗМОЖНОСТЬ УЧЕТА МИКРОПРЕПАРАТОВ

В таблице 30 показана учитываемость микропрепаратов для клинических испытаний. Важно отметить, что набор испытания состоял из **трех препаратов на каждую пациентку**.

Таблица 30. Возможность учета микропрепаратов

	Кол-во случаев	Кол-во микропрепаратов
Всего участвовало в испытании	471	1 413
Всего исключено из анализа	-68	-204
Неполная документация	-39	-117
Неправильно приготовленные препараты	-24	-72
Другие причины для исключения*	-5	-15
Всего включено в анализ	403	1 209

* Отсутствующие образцы, повторяющиеся номера пациенток и т. п.

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЫБОРКИ ПАЦИЕНТОК

В таблице 31 приводится демографическая информация для всех пациенток, включенных в исследуемую популяцию.

Таблица 31. Демографические данные пациенток

Возраст	Кол-во случаев
19 лет или моложе	3
20–29	73
30–39	158
40–49	105
50+	64
Всего	403

В таблице 32 приводится текущая клиническая информация, а в таблице 33 — клиническая история для всех пациенток, включенных в исследуемую популяцию. Следует заметить, что при опросе можно было отмечать несколько пунктов, поэтому общее количество случаев может не соответствовать общему количеству пациенток.

Таблица 32. Текущая клиническая информация

Клинические данные	Кол-во случаев
Регулярный менструальный цикл	241
Нерегулярный цикл	69
Гистерэктомия	16
Беременность	9
После аборта	0
После родов	9
После менопаузы	58
Менопауза	1
Иммунодепрессия	0
Патологическое представление в приложении GYN	0
Выделения из влагалища	137
Заместительная терапия эстрогенами	19
Внутриматочная спираль	2
Оральные контрацептивы/имплантат	20
Не пользуется средствами контроля рождаемости	181
Нет информации	22

Таблица 33. Клиническая история

История	Кол-во случаев
Ранее была аномальная цитология	13
В анамнезе аномальные кровотечения	36
Биопсия	3
В анамнезе рак	1
Химиотерапия	0
Лучевая терапия	0
Кольпоскопия	9
ВИЧ/СПИД	0
Папилломавирус (HPV)	0
Герпес	1
В анамнезе BTL*	1
В анамнезе PID**	57
Не зафиксировано	363

* Двусторонняя перевязка маточных труб

** Воспалительные заболевания тазовых органов

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования — установить, имеют ли микропрепараты **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, приготовленные по методу **BD PrepMate**, а также ручным методом **BD SurePath Manual Method**, недостатки по сравнению с микропрепаратами, приготовленными в соответствии с утвержденным методом **BD PrepStain**. Клинические данные показывают, что микропрепараты, приготовленные по методу **BD PrepMate**, а также ручным методом **BD SurePath Manual Method**, по морфологии и качеству сравнимы с микропрепаратами, приготовленными в соответствии с утвержденным методом **BD PrepStain**.

Клинические данные также показывают, что качество диагностики с использованием препаратов, приготовленных методом **BD PrepMate** и ручным методом **BD SurePath Manual Method**, такое же, как при использовании утвержденного метода **BD PrepStain**. Кроме того, по достоверности микропрепараты, приготовленные по методу **BD PrepMate**, а также ручным методом **BD SurePath Manual Method**, не отличаются от микропрепаратов, приготовленных в соответствии с утвержденным методом **BD PrepStain**. Эти результаты свидетельствуют, что метод **BD PrepMate** и ручной метод **BD SurePath Manual Method** сравнимы с утвержденным методом **BD PrepStain**.

МОРФОЛОГИЯ И КАЧЕСТВО ОБРАЗЦА

В таблице 34 приведены результаты для основных целей. Качество микропрепаратов, приготовленных каждым методом, оценивалось в соответствии с критериями морфологии и качества, показанными в таблице. Для каждого критерия вычислялся процент удовлетворяющих ему микропрепаратов, а также соответствующий 95-процентный доверительный интервал.

Таблица 34. Сравнение долей и доверительных интервалов (ДИ) для критериев качества

		Метод изготовления микропрепарата					
		BD PrepStain		BD PrepMate		Ручной метод BD SurePath Manual Method	
		Доля в общем числе	Точный ДИ 95 %	Доля в общем числе	Точный ДИ 95 %	Доля в общем числе	Точный ДИ 95 %
Критерии оценки	Окрашивание	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973
	Прозрачность	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Наличие ядра	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Цитология	0,9950 (401/403)	0,9822, 0,9994	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	1,0000 (403/403)	0,9909, 1,0000
	Скопления клеток	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999	0,9603 (387/403)	0,9363, 0,9771
	Насыщенность клетками	0,9305 (375/403)	0,9011, 0,9533	0,9454 (381/403)	0,9185, 0,9655	0,9404 (379/403)	0,9127, 0,9615

Доля качественных образцов в общем числе образцов для метода **BD PrepMate** и ручного метода **BD SurePath Manual Method** почти всегда равна доле качественных образцов для метода **BD PrepStain** или превышает ее. Кроме того, точные доверительные интервалы 95 % для препаратов, приготовленных с помощью устройства **BD PrepMate**, а также ручным методом **BD SurePath Manual Method**, существенно перекрывают доверительные интервалы 95 % для препаратов, приготовленных в соответствии с утвержденным методом **BD PrepStain**, по каждому критерию. Эти данные показывают, что микропрепараты, приготовленные по методу **BD PrepMate**, а также ручным методом **BD SurePath Manual Method**, по морфологии и качеству сравнимы с микропрепаратами, приготовленными в соответствии с утвержденным методом **BD PrepStain**. Следовательно, качество приготовления образцов для двух испытываемых методов такое же, как и в утвержденном методе.

СОГЛАСОВАННОСТЬ ДИАГНОЗОВ

В ходе данного анализа сравниваются диагнозы по препаратам, приготовленным каждым из методов. Поскольку все эти данные получены с расщеплением выборки, матрицы диагнозов, представленные в таблицах 35 и 36, основаны на парных образцах, приготовленных каждым из методов (**BD PrepMate** и ручным методом **BD SurePath Manual Method**), которые сравниваются с образцами, приготовленными утвержденным методом **BD PrepStain**. В идеале диагнозы по препаратам, полученным двумя методами, должны совпасть. Этой ситуации соответствует число микропрепаратов с идентичными диагнозами, которое показано на главной диагонали каждой таблицы.

Первым критерием согласованности служит доля микропрепаратов на главной диагонали и соответствующий точный доверительный интервал 95 %. Вторым показателем согласованности служит каппа-статистика, вычисленная для каждого сравнения и проверенная. Этот тест определяет, является ли количество совпадений между двумя методами достаточно высоким, чтобы его нельзя было объяснить случайностью. Поскольку наблюдения упорядочены, важнее наличие наблюдений, лежащих на главной диагонали или рядом с ней. Взвешенная каппа-статистика приписывает больший вес наблюдениям, лежащим на главной диагонали таблицы или недалеко от нее.

СРАВНЕНИЕ УТВЕРЖДЕННОГО МЕТОДА BD PREPSTAIN С МЕТОДОМ BD PREPMATE

В таблице 35 количество микропрепаратов на главной диагонали равно 367 (2+334+8+6+5+11+1), а доля микропрепаратов на главной диагонали равна 0,9107 (367/403); границы точного доверительного интервала 95 % — от 0,8785 до 0,9366.

Если убрать из таблицы микропрепараты неудовлетворительного качества, исключив первую строку и первый столбец, останется 397 микропрепаратов. Доля микропрепаратов на главной диагонали равна 0,9194 (365/397); границы точного доверительного интервала 95 % — от 0,8881 до 0,9442.

Результаты, приведенные в таблице 35, свидетельствуют, что утвержденный метод **BD PrepStain** и метод **BD PrepMate** дают высокий процент микропрепаратов с согласованными диагнозами, как указывает доля микропрепаратов, располагающихся на главной диагонали таблицы. Кроме того, взвешенная капла-статистика показывает, что согласованность существенно больше значения, которое можно было бы объяснить случайностью.

Таблица 35. Перекрестная таблица диагнозов, полученных методами **BD PrepStain** и **BD PrepMate**

Диагноз, полученный методом BD PrepStain											
		Неуд.	WNL	BCC-RR	Атипия	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Всего
Диагноз, полученный методом BD PrepMate	Неуд.	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
	WNL	2	334	2	7	2	0	0	0	0	347
	BCC-RR	0	6	8	0	1	0	0	0	0	15
	Атипия	1	3	2	6	0	0	0	0	0	12
	LSIL	0	3	0	3	5	0	0	0	0	11
	HSIL	0	1	0	1	0	11	0	0	0	13
	DYSPL	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Всего	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

СРАВНЕНИЕ УТВЕРЖДЕННОГО МЕТОДА BD PREPSTAIN С РУЧНЫМ МЕТОДОМ BD SUREPATH MANUAL METHOD

В таблице 36 количество микропрепаратов на главной диагонали равно 353 (3+315+6+10+7+11+1). Доля микропрепаратов на главной диагонали равна 0,8759 (353/403). Точные границы доверительного интервала 95 % биномиального распределения для этой пропорции — от 0,8397 до 0,9065.

Если убрать из таблицы микропрепараты неудовлетворительного качества, исключив первую строку и первый столбец, останется 398 микропрепаратов. Доля микропрепаратов на главной диагонали равна 0,8794 (350/398); границы точного доверительного интервала 95 % — от 0,8433 до 0,9097. Результаты, показанные в таблице 36, свидетельствуют, что утвержденный метод **BD PrepStain** и ручной метод **BD SurePath Manual Method** дают высокий процент микропрепаратов с совпадающими диагнозами, как указывает доля микропрепаратов, располагающихся на главной диагонали таблицы. Кроме того, взвешенная капла-статистика показывает, что согласованность существенно больше значения, которое можно было бы объяснить случайностью. Следовательно, качество диагностики у двух испытываемых методов и в утвержденном методе одинаково.

Таблица 36. Перекрестная таблица диагнозов, полученных методом **BD PrepStain** и ручным методом **BD SurePath Manual Method**

		Диагноз, полученный методом BD PrepStain									
		Неуд.	WNL	BCC-RR	Атипия	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Всего
Диагноз, полученный ручным методом	Неуд.	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	WNL	1	315	1	3	1	0	0	0	0	321
	BCC-RR	0	19	6	0	0	0	0	0	0	25
	Атипия	0	12	4	10	0	0	0	0	0	26
	LSIL	0	1	1	3	7	0	0	0	0	12
	HSIL	1	1	0	1	1	11	0	0	0	15
	DYSPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Всего	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

КАЧЕСТВО МИКРОПРЕПАРАТОВ

Для каждого из методов приготовления микропрепаратов оценивалось качество полученных микропрепаратов. Данные анализировались с помощью двустороннего теста Макнемара¹⁸.

В таблице 37 приведены результаты по достоверности препаратов, изготовленных утвержденным методом **BD PrepStain**, по сравнению с методом **BD PrepMate**.

Таблица 37. Достоверность препаратов, полученных методами **BD PrepMate** и **BD PrepStain**

		Результат, полученный методом BD PrepStain		
		У или УУ	Неуд.	
Результат, полученный методом BD PrepMate	У или УУ	398	3	401
	Неуд.	0	2	2
		398	5	403

В таблице 38 приведены результаты оценки качества микропрепаратов, приготовленных утвержденным методом **BD PrepStain**, по сравнению с ручным методом **BD SurePath Manual Method**.

Таблица 38. Качество микропрепаратов, полученных ручным методом **BD SurePath Manual Method** и методом **BD PrepStain**

		Результат, полученный методом BD PrepStain		
		У или УУ	Неуд.	
Результат, полученный ручным методом BD SurePath Manual Method	У или УУ	398	2	400
	Неуд.	0	3	3
		398	5	403

Эти два сравнения демонстрируют, что по качеству препараты, приготовленные по методу **BD PrepMate**, а также ручным методом **BD SurePath Manual Method**, не отличаются от препаратов, приготовленных в соответствии с утвержденным методом **BD PrepStain**.

ИСПЫТАНИЕ С ПЕРЕНОСОМ НЕПОСРЕДСТВЕННО ВО ФЛАКОН

После первоначального одобрения Федеральным управлением по лекарственным средствам США системы **BD PrepStain** было проведено масштабное многоцентровое клиническое испытание системы **BD PrepStain** с переносом взятого мазка непосредственно в пробирку (в соответствии с установленными процедурами системы). В предыдущих клинических испытаниях применялся комбинированный метод, в котором взятый мазок сначала использовался для приготовления микропрепарата традиционным методом по Папаниколау, а затем оставшийся материал помещался во флакон для забора мазка с жидким

консервантом **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial и обрабатывался в системе **BD PrepStain** System для приготовления микропрепарата **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Хорошо известно, что при использовании дизайна исследования с расщеплением выборки эффективность тестов, приготовленных из остаточного клеточного материала, недооценивается¹².

В данном исследовании сравнивалось качество микропрепаратов **BD SurePath**, полученных методом переноса непосредственно во флакон, с мазками по Папаниколау, полученными традиционным способом. Результаты, полученные с помощью микропрепаратов **BD SurePath**, сравнивались с результатами исторического набора мазков по Папаниколау, полученных традиционным способом. В частности, при испытании проверялось, улучшается ли распознавание плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (HSIL), аденокарциномы in-situ (AIS) и рака (HSIL+) на микропрепаратах **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Для обеих популяций микропрепаратов были собраны все доступные данные по биопсии.

Совокупность микропрепаратов **BD SurePath** насчитывала 58 580 препаратов, собранных проспективно из 57 клиник, почти на 100 % перешедших со сбора традиционных мазков по Папаниколау на сбор проб **BD SurePath**. Образцы, собранные в этих клиниках, отправлялись на обработку в три лаборатории.

Совокупность микропрепаратов, приготовленных традиционным методом, состояла из 58 988 микропрепаратов из тех же клиник, откуда были получены микропрепараты **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Эта историческая популяция была собрана, начиная с наиболее недавних микропрепаратов, предшествующих переходу клиник на систему **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, и до того момента времени, когда количество микропрепаратов **BD SurePath** и микропрепаратов, приготовленных традиционным методом, было примерно одинаково.

Результаты исследования показали, что доля обнаружения HSIL+ для микропрепаратов **BD SurePath** Liquid-based Pap Test составляет 405/58 580 в сравнении с 248/58 988 для обычных микропрепаратов, что соответствует уровням выявления 0,691 % и 0,420 % соответственно (см. таблицу 39). Для данных лабораторий и данных исследуемых популяций это означает, что использование микропрепаратов **BD SurePath** Liquid-based Pap Test позволяет повысить распознавание поражений HSIL+ на 64,4 % ($p < 0,00001$).

Таблица 39. Сравнение уровней выявления по лабораториям HSIL+

Лаборатория	Традиционный			BD SurePath		
	Всего	HSIL+	%	Всего	HSIL+	%
1	41 274	216	0,523	40 735	300	0,736
2	10 421	19	0,182	10 676	78	0,731
3	7 293	13	0,178	7 169	27	0,377
Всего	58 988	248	0,420	58 580	405	0,691

LSIL+

Лаборатория	Традиционный			BD SurePath		
	Всего	LSIL+	%	Всего	LSIL+	%
1	41 274	765	1,853	40 735	1 501	3,685
2	10 421	96	0,921	10 676	347	3,250
3	7 293	99	1,357	7 169	127	1,772
Всего	58 988	960	1,627	58 580	1 975	3,371

ASCUS+

Лаборатория	Традиционный			BD SurePath		
	Всего	ASCUS+	%	Всего	ASCUS+	%
1	41 274	1 439	3,486	40 735	2 612	6,412
2	10 421	347	3,330	10 676	689	6,454
3	7 293	276	3,784	7 169	285	3,975
Всего	58 988	2 062	3,496	58 580	3 586	6,122

Неуд.

Лаборатория	Традиционный			BD SurePath		
	Всего	Неуд.+	%	Всего	Неуд.+	%
1	41 274	132	0,320	40 735	37	0,091
2	10 421	163	1,564	10 676	89	0,834
3	7 293	20	0,274	7 169	4	0,056
Всего	58 988	315	0,534	58 580	130	0,222

***Примечание.** Следует ожидать вариаций в качестве диагностики между лабораториями. Каждая лаборатория должна тщательно следить за качеством своей работы.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Solomon D, Nayar R (editors): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York, Springer Verlag, 2004
2. Bishop JW: Comparison of the CytoRich System with conventional cervical cytology: Preliminary data on 2,032 cases from a clinical trial site. *Acta Cytol* 1997; 41:15–23
3. Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, Taylor DA, Sadeghi M: Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears: Including initial biopsy results. *Acta Cytol* 1998; 42:189–197
4. Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M: Preliminary Evaluation of CytoRich: An improved automated cytology preparation. *Diagn Cytopathol* 1993; 9:417–422
5. Grohs HK, Zahniser DJ, Geyer JW: Standarization of specimen preparation through mono/thin-layer technology in Automated Cervical Cancer Screening. Edited by HK Grohs, OAN Husain. New York, Igaku-Shoin, 1994, pp. 176–185
6. Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J: The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. *Acta Cytol* 1998; 42:171–177
7. McGoogan E, Reith A: Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening? Overview and evaluation of systems available. *Acta Cytol* 1996; 40:107–119
8. Vassilakos P, Cossali D, Albe X, Alonso L, Hohener R, Puget E: Efficacy of monolayer preparations for cervical cytology: Emphasis on suboptimal specimens. *Acta Cytol* 1996; 40:496–500
9. Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford OK, Atkison KM: Clinical trials of the CytoRich specimen-preparation device for cervical cytology: Preliminary results. *Acta Cytol* 1997; 41:24–29
10. Center For Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. Points to consider: Cervical cytology devices. July 25, 1994. This document is available from the Division of Small Manufacturers (DSMA), 1.800.638.2041
11. Shatzkin A, Conner RJ, Taylor PR, Bunnag B: Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screeners. *Am J Epidemiol* 1987; 125:672–678
12. Austin RM, Ramzy I: Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. *Acta Cytol* 1998; 42:178–184
13. McNemar Q: Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika* 1947; 12:153–7
14. Mayeaux EJ, Harper MB, Fleurette A, Pope JB, Phillips GS: A comparison of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology. *J Fam Pract* 1995; 40:57–62
15. College of American Pathologists. Interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology (PAP). 1995
16. Bur M, Knowles K, Pekow P, Corral O, and Donovan J: Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears: Practical considerations. *Acta Cytol* 1995; 39:631–642
17. Evans SK, Wilbur DC: Identification of endocervical cells and microorganisms on cervical thin layer cytology specimens: Comparison to paired conventional smears. *Acta Cytol* 1993; 37:776
18. Fleiss, Joseph L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.

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



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Produzovateľ / Gyártó / Fabbrikante / Атқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производител / Výrobca / Produzovateľ / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商
 Use by / Исползвайте до / Spotřebujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotřebiti do / Felhasználásig dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlijetot līdz / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати доліне / 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)
 ЖЖЖЖ-АА-КК / ЖЖЖЖ-АА / (АА = айдың соңы)
 YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
 MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mês do ano)
 GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
 JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet 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 = конце месяца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet av måneden)
 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 / Katalor nómipi / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové 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 / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәклетті екін / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojasis atstovas Europos Bendrijėje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Autoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах СС / 欧洲共同体授权代表



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



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμός θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Temperaturany shekrej / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturulimiet / Temperaturbegrænsning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sicaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-code (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotti) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot nummer / Batch-code (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serie / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečně množství pro <n> testů / Ineholder 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 / Inholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malmaze 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 / Skaityti naudojimo instrukcijas / Skatīt 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 използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyyszer használandó / 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 / Nepoužívajte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanmayın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Сериен номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérjas numurs / Serie nummer / Numer seryjny / Número 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 работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ydelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso esclusivo para avaliacão de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估



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



Control / Контрольно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controlla / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrole / Controle / Controla / Controla / Контроль / kontroll / Контроль / 对照



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



Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negative kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negatív kontrol / Controlla negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negativá kontrola / Negative controle / Kontrola ujemna / Controlla negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatív kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: ethylenoxid / Steriliseringmethode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλένοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseringismethod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módsszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация әдісі – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxide / Steriliseringmethode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etýlenoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmethod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: етиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷

	Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módja: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Стерилизация әдісі – сәуле түсіру / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metoda de sterilizare: radiație / Метод стерилизации: облучение / Metoda sterilizácie: ožarovanie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 灭菌方法: 辐射		Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přilísnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgupest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Övja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салкын жерде сакта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródła 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 / Беретти від дії тепла / 请远离热源
	Cut / Срезете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Keciņa / 잘라내기 / Kirpti / Nogriest / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Pozpizati / 剪下		Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmdatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаган тизбекүні / 수집 날짜 / Paëmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato pravečtakin / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Datum odberu / 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/检测		Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgupest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródła światła / Manter ao abrigo da luz / Feriti de lumină / Хранит в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线
	Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogen / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Production de gas de hydrogène / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadržji hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөктес сығері пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdenradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslohada se vodonik / Genererad vätegas / 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 / Identifikacjski 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 numarasi / Идентификатор пациента / 患者标识号
	Fragile, Handle with Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Kfrehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Ευθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Όχι, käsitlege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынғыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkités atsargiai. / Trausis; tikoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtåligh, håndter forsigtig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrnná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放		Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrense / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiiri / 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 / Sıcaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限
	Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Opbevars 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 sausai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Houdes 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 / Беретти від вологи / 请保持干燥		Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmehurzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жынау уақыты / 수집 시간 / Paëmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odberu / Vreme prikupljanja / Uppsamlingstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间
	Peel / Обелете / Otevfete zde / Abn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvořiti skini / Húzza le / Staccare / Ўстиңгі қабатын алып таста / 벗기기 / Plešti čia / Atflimēt / Schillen / Trekk av / Oderwaç / Destacar / Se dezliprește / Отклеить / Odtrhněti / Oljuštiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下 / Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διότρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik tescy / 찢히전 / Perforacija / Perforăcija / Perforatie / Perforacja / Perforação / 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 бүзылган болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakutė 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



 TriPath Imaging, Inc.
780 Plantation Drive
Burlington, NC 27215 USA

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

Australian Sponsor:
Becton Dickinson Pty Ltd.
4 Research Park Drive
Macquarie University Research Park
North Ryde, NSW 2113
Australia

U.S. Patent Number: 8,617,895

Rovers and Cervex-Brush are registered trademarks of Rovers Medical Devices B.V.
Cytobrush Plus and Pap Perfect are registered trademarks of CooperSurgical, Inc.
© 2017 BD. BD, the BD Logo and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company.