

REF 491313	BD PrepMate Consumables Kit (Набор расходных материалов)
REF 491311	BD PrepStain Consumables Kit (Набор расходных материалов)
REF 491312	BD PrepStain Consumables Kit (Набор расходных материалов) — Япония

НАЗНАЧЕНИЕ

Система **BD PrepStain System** (ранее известная как система AutoCyte PREP System) представляет собой систему приготовления тонкослойных клеточных препаратов на жидкой основе. Система **BD PrepStain System** позволяет получить микропрепараты **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, предназначенные для замены обычных гинекологических мазков по Папаниколу. Микропрепараты **BD SurePath** (ранее известные как микропрепараты AutoCyte PREP) предназначены для скрининга и выявления рака шейки матки, предраковых поражений, атипичных клеток и всех прочих цитологических категорий по классификации *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses* (Бетесда классификация цервикально-вагинальных цитологических диагнозов).¹

Жидкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid** — подходящая среда для сбора и транспортировки гинекологических образцов, тестируемых в анализах амплифицированной ДНК **BD ProbeTec Chlamydia trachomatis** (CT) Qx и *Neisseria gonorrhoeae* (GC) Qx. Инструкции по использованию жидкого консерванта **BD SurePath Preservative Fluid** для подготовки образцов, используемых в этих анализах, см. на листках-вкладышах в упаковках наборов для анализа.

КРАТКИЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ

Система **BD PrepStain System** превращает жидкую суспензию взятого образца цервикальных клеток в дискретно окрашенный, равномерно тонкий слой клеток, в то же время не разрушая необходимые для диагностики клеточные скопления.²⁻⁹ Процесс включает в себя консервацию клеток, их рандомизацию, обогащение диагностического материала, пипетирование, осаждение, окрашивание и покрытие покровным стеклом. Получившийся микропрепарат **BD SurePath** может использоваться для традиционного цитологического анализа и категоризации по классификации Бетесда (классификация цервикально-вагинальных цитологических диагнозов).¹ Микропрепарат **BD SurePath** представляет собой сохранную популяцию окрашенных клеток, представленных в круге диаметром 13 мм. Воздушные артефакты, помехи, затрудняющие видимость, перекрытие клеточного материала и инородные тела в основном устранены. Количество лейкоцитов существенно снижено, что обеспечивает лучшую видимость эпителиальных клеток, инфекционных микроорганизмов и клеток, важных для постановки диагноза.

Процесс **BD SurePath** начинается с взятия гинекологического мазка квалифицированным медицинским персоналом с помощью приспособления типа «метелка» (например, Rovers Cervex-Brush компании Rovers Medical Devices B.V., г. Осс, Нидерланды) или эндоцервикального комбинированного устройства типа щеточки-шпателя со съемной головкой (головками) (например, Cytobrush Plus GT или Pap Perfect компании CooperSurgical Inc., г. Трамбалл, штат Коннектикут, США). 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, прикрепляют к ней этикетку и отправляют в сопровождении соответствующих документов в лабораторию для обработки. Головки устройств для забора проб не вынимаются из флаконов с консервантом, содержащих взятый мазок.

В лаборатории законсервированный образец перемешивают путем встряхивания, а затем переносят на плотностный реагент **BD Density Reagent**. Стадия обогащения, заключающаяся в осаждении препарата на центрифуге через плотностный реагент **BD Density Reagent**, частично удаляет из препарата ненужные для диагностики примеси и избыточные клетки зоны 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 осаждаются под действием силы тяжести, а затем окрашиваются по модифицированной методике Папаниколу. Предметное стекло освещается ксилолом или веществом, эквивалентным ксилолу, а затем покрывается покровным стеклом. Клетки, представленные в круге диаметром 13 мм, изучает под микроскопом квалифицированный цитотехнолог или патолог, имеющий доступ к другой важной информации о пациенте.

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

ОГРАНИЧЕНИЯ

- Гинекологические мазки для препаратов, приготавливаемых в системе **BD PrepStain System**, должны забираться с помощью приспособления типа «метелка» или эндоцервикального комбинированного устройства типа щеточки-шпателя со съемной головкой (головками) в соответствии со стандартной процедурой взятия мазка, определенной производителем. С системой **BD PrepStain System** не следует использовать деревянные шпатели или эндоцервикальные щеточки-шпатели без съемных головок.
- Персонал, выполняющий приготовление и оценку препаратов **BD SurePath**, обязательно должен пройти обучение у авторизованных представителей. Цитотехнологи и патоморфологи проходят обучение оценке морфологии на препаратах **BD SurePath**. Обучение включает экзамен на умение пользоваться системой. Сотрудникам лаборатории вручаются учебные комплекты микропрепаратов и взятия мазка. Компания BD Diagnostics также оказывает содействие в приготовлении учебных микропрепаратов из биоматериала пациентов каждого заказчика.
- Для получения качественных результатов с помощью системы **BD PrepStain System** следует использовать только материалы, поставляемые или рекомендуемые компанией BD Diagnostics для применения с системой **BD PrepStain System**. Использованные материалы должны быть надлежащим образом утилизированы в соответствии с инструкциями учреждения и действующим законодательством.
- Все материалы предназначены для одноразового использования и не должны быть использованы повторно.
- Отберите во флакон для отбора образцов **BD SurePath Collection Vial 8,0 ± 0,5 мл** образца для проведения теста **BD SurePath Liquid-based Pap Test**.

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 этилового спирта. Смесь содержит небольшое количество метилового и изопропилового спиртов. Не принимать внутрь.

Предупреждение



H226 Воспламеняющаяся жидкость и пар.

P233 Держать крышку контейнера плотно закрытой. **P280** Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/ средствами защиты глаз/лица. **P303+P361+P353** «ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): Немедленно снять всю загрязненную одежду, промыть кожу водой/под душем.» **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. **P301+P312** ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР/или к специалисту при плохом самочувствии. **P501** Удалить содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными постановлениями.

Комбинированный краситель для цитологических препаратов **BD EA/OG Combo Stain** содержит метиловый спирт и красный краситель зозин Y D&C. Не принимать

Опасно



H225 Легко воспламеняющаяся жидкость и пар. **H312+H332** Опасно при контакте с кожей или при вдыхании. **H370** Наносит вред органам.

P264 После работы тщательно вымыть. **P280** Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/ средствами защиты глаз/лица. **P312** Обратиться в ОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу/терапевту в случае плохого самочувствия. **P403+P235** Хранить в прохладном/хорошо вентилируемом месте. **P501** Удалить содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными постановлениями.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для диагностики *in vitro*.
- Только для профессионального применения.
- Следует соблюдать технику безопасности при работе в лаборатории, а также все процедуры, рекомендованные при использовании системы **BD PrepStain System**.
- Реагенты хранить при комнатной температуре (15–30 °C) и использовать до истечения срока годности. 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). Жидкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid**, содержащий цитологический образец, предназначенный для использования в анализах амплифицированной ДНК **BD ProbeTec CT Qx** and **GC Qx Amplified DNA Assays**, может храниться и транспортироваться в течение 30 дней при температуре 2–30 °C перед переносом в пробирки для разведения образцов Liquid-Based Cytology Specimen (LBC) Dilution Tubes для проведения анализов амплифицированной ДНК **BD ProbeTec Qx Amplified DNA Assays**.
- Избегайте распыливания и распыления жидкостей. Технологи должны использовать соответствующие средства защиты рук и глаз, а также защитную одежду.
- Жидкий консервант **SurePath Preservative Fluid** был протестирован на эффективное действие против следующих микроорганизмов: *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 методик, описанных в руководстве по эксплуатации системы **BD PrepStain System**, может снизить качество результатов.

ОТБОР ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ АЛИКВОТЫ

- Объем флакона для забора мазка с жидким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** достаточен для отбора до 0,5 мл гомогенной смеси клеток и жидкости для дополнительного тестирования перед тестом по методу Папаниколау **BD SurePath Liquid-based Pap Test**. Оставшийся после отбора объем достаточен для теста по методу Папаниколау.
- Несмотря на отсутствие свидетельств о влиянии отбора аликвоты из флакона для забора мазка с жидким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** на качество образца для цитологического исследования, в редких случаях в ходе этого процесса возможно неравномерное распределение соответствующего диагностического материала. Если результаты исследования не соответствуют истории болезни пациента, медицинским работникам может потребоваться забор нового образца. Более того, цитологическое исследование решает клинические задачи, отличные от тестирования на заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), таким образом, отбор аликвоты может быть неприемлемым для некоторых клинических ситуаций. При необходимости можно отобрать отдельный образец для тестирования на ЗППП вместо отбора аликвоты из флакона для забора мазка с жидким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial**.
- При отборе аликвоты из образцов с низкой насыщенностью клетками во флаконе для забора мазка с жидким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** может остаться объем материала, недостаточный для выполнения теста по методу Папаниколау **BD SurePath Pap**.
- Аликвоту следует отбирать перед выполнением теста по Папаниколау **BD SurePath Liquid-based Pap Test**. Допускается отбор только одной аликвоты из флакона для забора мазка с жидким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** до выполнения теста по методу Папаниколау **BD SurePath Liquid-based PapTest**, независимо от объема аликвоты.

Методика

1. Для обеспечения однородности смеси необходимо встряхивать флакон для забора мазка с жидким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** в течение 10–20 с. Затем в течение одной минуты следует отобрать аликвоту 0,5 мл.
2. Наконечник пипетки для отбора аликвоты должен иметь аэрозольный барьер, а объем пипетки должен соответствовать объему отбираемой аликвоты. *Примечание.* Не следует использовать серологические пипетки. Во избежание попадания загрязнений во флакон для забора мазка с жидким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** или в аликвоту необходимо соблюдать требования надлежащей лабораторной практики. Отбор аликвоты должен выполняться в соответствующем месте за пределами помещения, в котором выполняется амплификация.
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 отбраковать образец для дополнительного тестирования перед тестом по Папаниколау.
4. Инструкции по обработке аликвоты в анализах амплифицированных ДНК **BD ProbeTec CT Qx** и **GC Qx** см. на листах-вкладышах в упаковках наборов для анализа, предоставленных их производителями.

ХРАНЕНИЕ

Срок хранения жидкого консерванта **BD SurePath Preservative Fluid** без цитологических образцов при температуре окружающей среды (15–30 °C) — до 36 месяцев со дня изготовления.

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

BD SurePath Preservative Fluid, содержащий цитологический образец для использования в анализах амплифицированных ДНК **BD ProbeTec** CT Q^x и GC Q^x может храниться и транспортироваться до 30 дней при температуре от 2 до 30 °C перед переносом в пробирки для разбавления образца с целью проведения цитологических исследований на жидкостной основе в анализах амплифицированных ДНК **BD ProbeTec** Q^x.

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Полную информацию о реагентах, компонентах и принадлежностях можно найти в руководстве по эксплуатации устройства для обработки микропрепаратов **BD PrepStain** Slide Processor. Для ручного приготовления микропрепаратов **BD SurePath** (без использования устройства для обработки микропрепаратов **BD PrepStain** Slide Processor) требуются не все перечисленные ниже материалы.

Предоставляемые материалы

- Устройство для обработки микропрепаратов **BD PrepStain** Slide Processor.
- Флаконы для отбора образцов **BD SurePath** Collection Vial (с жидким консервантом **BD SurePath** Preservative Fluid).
- Устройства со съемными головками для взятия цервикального мазка.
- Плотностный реагент **BD Density** Reagent.
- Шприцевые дозаторы **BD Syringing** Pipettes.
- Осадочные камеры **BD Settling** Chambers.
- Комплект для цитологического окрашивания **BD Cytology** Stain Kit.
- Предметные стекла **BD SurePath** PreCoat Slides.
- Центрифужные пробирки **BD Centrifuge** Tubes.
- Штативы для предметных стекол и пробирок.
- Наконечники для переноса **BD PrepStain** Transfer Tips.
- Наконечники аспиратора **BD Aspirator** Tips.

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Устройство для встряхивания
- Деионизированная вода (pH 7,5–8,5)
- Промывочная спиртовая смесь **BD Alcohol Blend** Rinse или изопропиловый и химически чистый этиловый спирт.
- Осветляющее средство, среда для заливки и покровные стекла

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ И ПРАВИЛЬНОСТЬ ПРИГОТОВЛЕНИЯ

После обучения использованию системы **BD PrepStain** и предметных стекол **BD SurePath**, авторизованного компанией BD Diagnostics, к микропрепаратам **BD SurePath** можно применять критерии цитологической классификации Бетесда, в настоящее время применяемые в цитологических лабораториях для традиционных мазков по Папаниколау.¹ Инструкции, рекомендованные системой отчетности Бетесда 2001, учитывают существование препаратов на жидкой основе и содержат процедуры для определения клеточного статуса именно для таких препаратов.

При отсутствии патологических клеток препарат считается некачественным, если выполнено одно или несколько из следующих условий:

- (1) Мало диагностических клеток (менее 5 000 клеток плоского эпителия на препарат). Для приблизительного подсчета хорошо сохранившихся клеток плоского эпителия на препаратах **BD SurePath** рекомендуются следующие процедуры.
 - Для каждой модели микроскопа, используемой при скрининговом исследовании, ознакомьтесь с инструкцией к микроскопу 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**, равную примерно 130 мм², на площадь поля для конкретного микроскопа. Получившееся число затем следует разделить на минимум 5000 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 центрального диаметра препарата по вертикальной или горизонтальной оси должно уместиться как минимум 10 полей.
- На практике для оценки целлюлярности 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.

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА: ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Первое исследование разделенных образцов

Компания BD Diagnostics (ранее известная как TriPath Imaging) провела проспективное комбинированное многоцентровое клиническое исследование парным слепым методом для сравнения диагностических результатов, полученных с помощью микропрепаратов **BD SurePath**, приготовленных в системе **BD PrepStain** System, с мазками, приготовленными традиционным методом по Папаниколау. Целью исследования была оценка эффективности теста **BD SurePath** Liquid-based Pap Test по сравнению с традиционным мазком по Папаниколау для выявления рака шейки матки, предраковых поражений и атипичных клеток в различных популяциях пациентов и в различных лабораторных условиях. Оценивалось также качество препаратов, приготовленных обоими методами.

Согласно рекомендациям Федерального управления по лекарственным средствам США (FDA) «Points to Consider» для приборов цервикальной цитологии¹⁰, сначала приготавливался традиционным методом мазок по Папаниколау, затем остаточный образец, оставшийся на наконечнике типа «метелка», помещался во флакон для забора мазка с жидким консервантом **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial.

После транспортировки в лабораторию суспензию клеток в консерванте обрабатывали согласно протоколу системы **BD PrepStain** System. Получившийся микропрепарат **BD SurePath** и соответствующий ему традиционный микропрепарат мазка по Папаниколау 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 Шацкина¹¹, 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 пунктов проведения испытаний для обеспечения 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: европейского происхождения (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 неудовлетворительные с цитологической точки зрения и некачественные образцы. 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 для исследования, и их мазки изучались в 8 различных лабораториях. Из этих 9 046 случаев 8 807 отвечали требованиям системы Бетесда к качеству препаратов, и оба препарата были доступны для полного диагноза.

Результаты исследования

Целью клинических испытаний было сравнение результатов использования микропрепаратов **BD SurePath**, приготовленных в системе **BD PrepStain System**, с мазками, приготовленными традиционным методом по Папаниколау. Микропрепараты обоих типов препаратов классифицировались по системе Бетесда. Протокол исследований был необъективен в пользу традиционного мазка по Папаниколау, поскольку этот препарат готовили первым, таким образом ограничивая препарат **BD SurePath** 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 Папаниколау, просматриваемых вручную, уровень аномальности препарата определялся сторонним патоморфологом 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**, 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 1 содержится непосредственное сравнение результатов из всех лабораторий при использовании **BD SurePath** с результатами использования стандартных препаратов для диагностических категорий «в пределах нормы» (ВПН), «атипия плоскоклеточная неопределенной значимости/атипичные железистые клетки неопределенной значимости» (АПНЗ/АЖКНЗ), «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени» (Н-ПИП), «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени» (В-ПИП), «рак» (СА).

Таблица 1 Первое комбинированное исследование: 8807 парных образцов — сравнение результатов, полученных в лабораториях, без стороннего патолога

Результаты по лабораториям								
Лаб. №	Тип микро-препарата	ВПН	АПНЗ	АЖКНЗ	Н-ПИП	В-ПИП	СА	Всего
1	SP	873	56	2	42	5	0	978
	CN	881	46	2	29	20	0	978
2	SP	1514	47	4	81	24	0	1670
	CN	1560	33	6	40	31	0	1670
3	SP	668	15	1	13	7	0	704
	CN	673	11	0	13	6	1	704
4	SP	1302	60	2	19	5	0	1388
	CN	1326	37	2	19	4	0	1388
5	SP	465	25	1	5	1	0	497
	CN	444	45	1	4	3	0	497
6	SP	1272	179	6	83	35	1	1576
	CN	1258	209	9	68	30	2	1576
7	SP	438	66	17	13	14	23	571
	CN	417	93	19	4	22	16	571
8	SP	1227	61	3	86	44	2	1423
	CN	1209	57	0	94	61	2	1423
Всего	SP	7759	509	36	342	135	26	8807
	CN	7768	531	39	271	177	21	8807

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

В таблице 2 содержится непосредственное сравнение результатов из всех лабораторий при использовании **BD SurePath** с результатами использования препаратов мазка по Папаниколау, приготовленных традиционным способом, для всех диагностических категорий.

Таблица 2 Первое комбинированное исследование: 8807 парных образцов — сравнение результатов, полученных во всех лабораториях, без стороннего патолога

Мазок по Папаниколау, приготовленный традиционным методом								
		ВПН	АПНЗ	АЖКНЗ	Н-ПИП	В-ПИП	СА	Всего
Микропрепарат BD SurePath , приготовленный по системе BD PrepStain System	ВПН	7290	361	20	63	24	1	7759
	АПНЗ	343	101	4	44	15	2	509
	АЖКНЗ	26	6	4	0	0	0	36
	Н-ПИП	87	52	2	147	53	1	342
	В-ПИП	20	10	7	17	79	2	135
	СА	2	1	2	0	6	15	26
	Всего	7768	531	39	271	177	21	8807

В таблицах 1 и 2 не отражены результаты исследований независимого стороннего патолога.

Таблица 3 Первое комбинированное исследование: сравнение всех результатов лабораторий для препаратов, которые независимым исследованием были диагностированы как АПНЗ/АЖКНЗ — анализ несовпадений

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом				
		Успех	Ошибка	
Препарат BD SurePath , приготовленный в системе BD PrepStain System	Успех	113	205	318
	Ошибка	180	229	409
		293	434	727

Успех — АПНЗ/АЖКНЗ
Ошибки — ВПН, реактивное/репаративное состояние
Результат теста Макнемара: $\chi^2_{mc} = 1,62$; $p = 0,2026$
Количество ошибок для традиционного метода: 205
Количество ошибок для препаратов **BD SurePath**: 180

В таблице 3 показаны результаты для случаев, которые сторонний патолог диагностировал как АПНЗ или АЖКНЗ. Эта оценка позволяет с помощью анализа несовпадений оценить чувствительность методов во время дизайна испытаний комбинированным методом. Ошибки включают в себя ВПН и реактивные/репаративные состояния. Поскольку значение p по тесту Макнемара превысило 0,05, микропрепараты **BD SurePath** и мазки, получаемые традиционным методом по Папаниколу, дают эквивалентные результаты.

Таблица 4 Первое комбинированное исследование: сравнение результатов всех лабораторий для препаратов, которые независимым исследованием были диагностированы как Н-ПИП — анализ несовпадений

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом				
Препарат BD SurePath, приготовленный в системе BD PrepStain System	Успех		Ошибка	
	Успех	140	63	203
	Ошибка	54	86	140
		194	149	343

Успех — Н-ПИП
Ошибки — ВПН, реактивные/репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ

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

В таблице 4 показаны результаты для случаев, которые сторонний патолог диагностировал как Н-ПИП. Ошибки включают в себя ВПН, реактивные/репаративные состояния и АПНЗ/АЖКНЗ. Как и в случае с АПНЗ/АЖКНЗ, чувствительность двух методов в испытании комбинированным методом оказалась статистически эквивалентной со значением p , превышающим 0,05.

Таблица 5 Первое комбинированное исследование: сравнение результатов всех лабораторий для препаратов, которые независимым исследованием были диагностированы как В-ПИП+ — анализ несовпадений (диагноз Н-ПИП не считался ошибкой)

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом				
Препарат BD SurePath, приготовленный в системе BD PrepStain System	Успех		Ошибка	
	Успех	160	28	188
	Ошибка	36	38	74
		196	66	262

Успех = В-ПИП+
Ошибки = ВПН, реактивные/репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ

Результат теста Макнемара: $X^2 \text{ тс} = 1,00; p = 0,3173$
Количество ошибок для традиционного метода: 28
Количество ошибок для препаратов BD SurePath: 36

В таблице 5 показаны результаты для случаев, которые сторонний патолог диагностировал как В-ПИП+. В этом сравнении диагноз Н-ПИП считался не ошибкой, а отклонением.^{10,14,15} Ошибки включали в себя ВПН, реактивные/репаративные состояния и АПНЗ/АЖКНЗ. Анализ чувствительности ошибок расхождения показал статистическую эквивалентность методов при комбинированном испытании.

Таблица 6 Первое комбинированное исследование: анализ несовпадений для случаев рака (диагноз В-ПИП не считается ошибкой; диагноз Н-ПИП считается ошибкой)

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом				
Препарат BD SurePath, приготовленный в системе BD PrepStain System	Успех		Ошибка	
	Успех	19	2	21
	Ошибка	5	1	6
		24	3	27

Успех — рак
Ошибки — ВПН, реактивные/репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ и Н-ПИП

Результат теста Макнемара: $X^2 \text{ тс} = 1,645; p = 0,1980$
Количество ошибок для традиционного метода: 2
Количество ошибок для препаратов BD SurePath: 5

В таблице 6 показаны результаты для случаев, которые эталонным методом были диагностированы как рак. Ошибки включают в себя ВПН, реактивные/репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ и Н-ПИП. Анализ чувствительности ошибок несовпадений показал статистическую эквивалентность методов. Эти 27 случаев рака были включены в повторное исследование. Данные см. в таблице 9.

Таблица 7 Первое комбинированное исследование: сравнение результатов всех лабораторий для препаратов, которые независимым исследованием были диагностированы как В-ПИП+ — анализ несовпадений (диагноз Н-ПИП в данном исследовании считался ошибкой)

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом				
Препарат BD SurePath, приготовленный в системе BD PrepStain System	Успех		Ошибка	
	Успех	94	33	127
	Ошибка	67	68	135
		161	101	262

Успех — (В-ПИП+)
Ошибки — ВПН, реактивные/репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ и Н-ПИП

Результат теста Макнемара: $X^2 \text{ тс} = 11,56; p = 0,0007$
Количество ошибок для традиционного метода: 33
Количество ошибок для препаратов BD SurePath: 67

В таблице 7 показаны результаты для случаев, которые сторонний патолог диагностировал как В-ПИП+. Ошибки включают в себя ВПН, реактивные/репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ и Н-ПИП. Несмотря на несоответствие исходному протоколу исследования¹⁰, было проведено статистическое сравнение, где диагноз Н-ПИП считался ошибкой диагностики в случае, диагностированном как В-ПИП+ независимым сторонним патологом. В этом статистическом сравнении диагностической чувствительности в случае, если Н-ПИП считается ошибкой, а не незначительным несовпадением, микропрепараты **BD SurePath**, подготовленные в системе **BD PrepStain System**, не эквивалентны мазкам, приготовленным традиционным методом по Папаниколу, для выявления аномалий В-ПИП+ в комбинированном исследовании.

СЛЕПАЯ ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА СЛУЧАЕВ В-ПИП+
Чтобы определить, повлияли ли на результат качество препарата или субъективная интерпретация, была проведена новая оценка. Для оценки 262 случаев, диагностированных как В-ПИП+ в первоначальном исследовании (таблица 7), 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 В-ПИП+ были повторно замаскированы как часть партии препаратов, направленных на

повторную оценку, общим числом 2 438 образцов, приготовленных по тому же комбинированному протоколу. 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 патолога по поводу наиболее патологического цитологического диагноза.

В процессе получения стороннего заключения для повторной оценки в случаях, когда эксперты не могли прийти к единому мнению, оба микропрепарата (BD SurePath, подготовленные в системе BD PrepStain System, и полученный традиционным методом) проходили скрининг у второго цитотехнолога, и заново 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 В-ПИП+ с 262 (первоначальное исследование) до 209 (повторная оценка). Оставшиеся 53 случая объясняются следующим образом: 48 случаев при оценке более строгим методом получения стороннего заключения были диагностированы как Н-ПИП или менее серьезные случаи; 3 образца при повторной оценке были сочтены некачественными; оставшиеся 2 были недоступны для оценки слепым методом в повторном исследовании.

Таблица 8 Повторная оценка: анализ несовпадений для 209 случаев В-ПИП+ из первоначального испытания, прошедших повторную оценку с более строгим методом для получения стороннего заключения с участием трех независимых сторонних специалистов

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом				
		Успех	Ошибка	
Препарат BD SurePath, приготовленный в системе BD PrepStain System	Успех	153	26	179
	Ошибка	24	6	30
		177	32	209

Успех — В-ПИП+
Ошибки — ВПН, реактивные/репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ и Н-ПИП

Результат теста Макнемара: $\chi^2_{ms} = 0,02$; $p = 0,8875$
Количество ошибок для традиционного метода: 26
Количество ошибок для препаратов BD SurePath: 24

В таблице 8 показаны результаты для случаев, которые сторонний патолог диагностировал как В-ПИП+. Ошибки включают в себя ВПН, реактивные/ репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ и Н-ПИП. В этом сравнении диагноз Н-ПИП считался ошибкой диагностики в случае, диагностированном как В-ПИП+ независимым сторонним патологом. Сравнение диагностической чувствительности показало статистическую эквивалентность обоих методов.

Таблица 9 Повторная оценка: анализ несовпадений для случаев рака (диагноз В-ПИП не считается ошибкой; диагноз Н-ПИП считается ошибкой)

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом				
		Успех	Ошибка	
Препарат BD SurePath, приготовленный в системе BD PrepStain System	Успех	32	3	35
	Ошибка	3	0	3
		35	3	38

Успех — рак
Ошибки — ВПН, реактивные/репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ и Н-ПИП

Результат теста Макнемара: $\chi^2_{ms} = 0,00$; $p = 1,0000$
Количество ошибок для традиционного метода: 3
Количество ошибок для препаратов BD SurePath: 3

В таблице 9 показаны результаты для случаев, которые новым методом получения стороннего заключения были диагностированы как рак (по всем лабораториям). Ошибки включают в себя ВПН, реактивные/ репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ и Н-ПИП. Была сделана одна ошибка в интерпретации Н-ПИП. Все остальные ошибки касались интерпретации слайдов с диагностированием их как АПНЗ/АЖКНЗ или ВПН. Анализ чувствительности ошибок несовпадения показал статистическую эквивалентность методов.

Повторное исследование слепым методом содержало 2 097 новых случаев, использованных, чтобы замаскировать полученные ранее препараты В-ПИП+. Анализ и сравнение препаратов новых случаев приводятся в таблице 10.

Таблица 10 Повторная оценка: 2097 случаев — сравнение результатов, полученных в лабораториях, без стороннего патолога

Мазок по Папаниколу, приготовленный традиционным методом								
		ВПН	АПНЗ	АЖКНЗ	Н-ПИП	В-ПИП	СА	Всего
Препарат BD SurePath, приготовленный в системе BD PrepStain System	ВПН	1561	128	0	47	30	0	1766
	АПНЗ	80	37	1	6	8	1	133
	АЖКНЗ	9	7	0	0	1	0	17
	Н-ПИП	33	11	1	33	11	1	90
	В-ПИП	26	18	1	18	19	3	85
	СА	1	2	0	0	1	2	6
	Всего	1710	203	3	104	70	7	2097

Из 2 097 случаев, описанных выше, 77 были диагностированы сторонним патологом как В-ПИП+. В таблице 11 приводится анализ чувствительности для этих 77 случаев В-ПИП+.

Таблица 11 Повторная оценка: сравнение результатов всех лабораторий для препаратов, которые независимым исследованием были диагностированы как В-ПИП+ — анализ несовпадений (диагноз Н-ПИП в данном исследовании считался ошибкой)

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом				
		Успех	Ошибка	
Препарат BD SurePath, приготовленный в системе BD PrepStain System	Успех	25	21	46
	Ошибка	21	10	31
		46	31	77

Успех — В-ПИП+
Ошибки — ВПН, реактивные/репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ и Н-ПИП

Результат теста Макнемара: $\chi^2_{ms} = 0,00$; $p = 1,0000$
Количество ошибок для традиционного метода: 21
Количество ошибок для препаратов BD SurePath: 21

Анализ несовпадений, представленный в таблице 11, показал одинаковое число ошибок диагноза В-ПИП+ для обоих методов приготовления препаратов. Ошибки включают в себя ВПН, реактивные/ репаративные состояния, АПНЗ/АЖКНЗ и Н-ПИП. Статистический тест показал эквивалентность методов при испытании методом разделенной пробы, даже когда диагноз Н-ПИП считается ошибкой, если он поставлен образцу, для которого эталонным заключением диагностирован В-ПИП+.

В таблице 12 содержится сводка описательных диагнозов доброкачественных изменений для всех лабораторий.

Таблица 12 Первое комбинированное исследование: сводка доброкачественных клеточных изменений

Описание диагноза (кол-во пациентов: 8807)	Препарат BD SurePath, приготовленный в системе BD PrepStain System		Микропрепарат, приготовленный традиционным способом	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Доброкачественные изменения клеток *Инфекция:				
Виды <i>Candida</i>	440	5,0	445	5,1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	118	1,3	202	2,3
Герпес	8	0,1	6	0,1
<i>Gardnerella</i>	85	1,0	44	0,5
Виды <i>Actinomyces</i>	6	0,1	2	<0,1
Другие бактерии	52	0,6	191	2,2
**Реактивно-репаративные изменения	424	4,8	319	3,6

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

** Реактивные и репаративные изменения включают в себя реактивные изменения, связанные с воспалением, атрофическим вагинитом, воздействием радиации, использованием внутриматочных спиралей, а также типичных репаративных изменений, затрагивающих плоские эпителиальные, плоские метапластические или столбчатые эпителиальные клетки.

В целом 8 807 случаев не получили неудовлетворительных заключений ни в лабораториях, где проводилось испытание, ни у сторонних экспертов. Еще у 239 образцов один или оба препарата были оценены как неудовлетворительные в одной или обеих лабораториях или у сторонних экспертов. Из 239 неудовлетворительных случаев 151 был отмечен для препаратов, приготовленных традиционным методом, 70 — только для препаратов **BD SurePath** и 18 — одновременно для препаратов, приготовленных традиционным методом и препаратов **BD SurePath**. Все неудовлетворительные образцы были исключены из диагностического сравнения по классификации Бетесда, но были добавлены вновь для сравнения качества приготовленных препаратов.

Таблицы 13–16 содержат данные о достоверности образцов для всех лабораторий.

Таблица 13 Первое комбинированное исследование: результаты оценки достоверности препаратов

Качество препаратов (кол-во пациентов: 9046)	Препарат BD SurePath Pap Test, приготовленный в системе BD PrepStain		Микропрепарат, приготовленный традиционным способом	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Удовлетворительное	7607	84,1	6468	71,5
Удовлетворительное, со следующими ограничениями:	1385	15,3	2489	27,5
Отсутствует эндоцервикальный компонент	1283	14,2	1118	12,4
Воздушные артефакты	0	0	17	0,2
Слишком толстый мазок	1	< 0,1	0	0
Кровь препятствует видимости	53	0,6	121	1,3
Воспаление препятствует видимости	102	1,1	310	3,4
Мало плоских эпителиальных клеток	4	< 0,1	7	0,1
Цитолиз	10	0,1	11	0,1
Отсутствует клиническая история	0	0	0	0
Не указано	60	0,7	1018	11,3
Неудовлетворительны для целей исследования	54	0,6	89	1,0
Отсутствует эндоцервикальный компонент	42	0,5	42	0,5
Воздушные артефакты	0	0	0	0
Слишком толстый мазок	0	0	2	< 0,1
Кровь препятствует видимости	7	0,1	6	0,1
Воспаление препятствует видимости	6	0,1	6	0,1
Мало плоских эпителиальных клеток	6	0,1	0	0
Цитолиз	0	0	1	< 0,1
Отсутствует клиническая история	0	0	0	0
Не указано	37	0,4	32	0,5

Примечание: Некоторые пациенты попадали в несколько подкатегорий.

Еще некоторое количество неудовлетворительных образцов было обнаружено сторонним патологом. Общее число неудовлетворительных образцов отражено в таблице 15. Условные обозначения таблицы: У — удовлетворительное, УУ — условно удовлетворительное (с указанием причины), Неуд. — неудовлетворительное.

В таблице 14 содержится сравнение достоверности препаратов, приготовленных двумя методами. Следует заметить, что среди препаратов **BD SurePath** значительно меньше препаратов неудовлетворительного качества и УУ по сравнению с препаратами, приготовленными традиционным способом.

Таблица 14 Первое комбинированное исследование: сводка достоверности препаратов по всем клиническим лабораториям, где велись испытания

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом		У	УУ	Неуд.	
Препарат BD SurePath, приготовленный в системе BD PrepStain System	У	5868	1693	46	7607
	УУ	579	772	34	1385
	Неуд.	21	24	9	54
		6468	2489	89	9046

Неуд.: результат теста Макнемара: $X^2_{mc} = 9,33$; $p = 0,0023$
УУ: Результат теста Макнемара: $X^2_{mc} = 546,21$; $p = 0,0000$

Таблица 15 содержит сравнение количества неудовлетворительных и удовлетворительных оценок, полученных в обеих лабораториях, где проводилось испытание, и у сторонних экспертов. Микропрепараты **BD SurePath** показывают статистически значимое снижение неудовлетворительных оценок по сравнению с микропрепаратами, приготовленными традиционным способом.

Таблица 15 Первое комбинированное исследование: сравнение количества неудовлетворительных оценок в лабораториях, где проводилось испытание, и у сторонних экспертов

Микропрепарат, приготовленный традиционным способом		У	Неуд.	
Препарат BD SurePath, приготовленный в системе BD PrepStain System	У	8807	151	8958
	Неуд.	70	18	88
		8877	169	9046

Результат теста Макнемара: χ^2 $ms = 29,69$; $p = 0,0000$

Таблица 16 Результаты оценки качества препаратов по лабораториям — доля УУ для препаратов с отсутствующим эндоцервикальным компонентом (ЭЦК)

Лаборатория	Кол-во случаев	Кол-во препаратов BD SurePath УУ, без ЭЦК (%)	Кол-во препаратов, приготовленных обычным методом — УУ без ЭЦК (%)
1	995	60 (6,0)	85 (8,5)
2	1712	121 (7,1)	54 (3,2)
3	712	180 (25,3)	141 (19,8)
4	1395	165 (11,8)	331 (23,7)
5	500	58 (11,6)	56 (11,2)
6	1695	473 (28,2)	238 (14,2)
7	589	19 (3,3)	3 (0,5)
8	1448	207 (14,3)	210 (14,5)
По всем лабораториям	9046	1283 (14,2)	1118 (12,4)

Обнаружение эндоцервикальных клеток (таблица 16) 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 Папаниколау, полученным традиционным методом, что согласуется с предыдущими исследованиями по комбинированному методу.^{16,17}

Препараты **BD SurePath**, подготовленные в системе **BD PrepStain System**, демонстрируют одинаковые результаты с препаратами, полученными традиционным мазком по Папаниколау, при испытании комбинированным методом в различных популяциях пациентов и в условиях различных лабораторий. Кроме того, среди микропрепаратов **BD SurePath** было значительно меньше препаратов неудовлетворительного качества и УУ по сравнению с препаратами мазков по Папаниколау, приготовленными традиционным способом. Следовательно, микропрепараты **BD SurePath** могут применяться как замена микропрепаратов мазков по Папаниколау, 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 PAP TEST С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА BD PREPMATE И РУЧНОГО МЕТОДА BD SUPERPATH

Компания BD Diagnostics (ранее известная как TriPath Imaging) провела 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** состояли в следующем.

- Использование автоматического приспособления **BD PrepMate Automated Accessory** (метод **BD PrepMate**), автоматизирующего проводимые вручную начальные шаги лабораторного процесса **BD PrepStain**. Устройство **BD PrepMate** автоматически перемешивает образец, извлекает его из флакона для забора образца с жидким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** и наносит образец слоем на плотностный реагент **BD Density Reagent** во флаконе.
- Использование ручного метода **BD SurePath**, 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.

Испытание проводилось на 400 случаях и состояло в сравнении слепым методом двух альтернативных методов утвержденной в настоящее время процедуры приготовления микропрепаратов **BD SurePath**. 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**, приготовленных с помощью устройства **BD PrepMate**, по сравнению с микропрепаратами, приготовленными в соответствии с утвержденной процедурой по системе **BD PrepStain System** (далее именуется методом **BD PrepStain System**);
- оценка морфологических и качественных аспектов микропрепаратов **BD SurePath Pap Test**, приготовленных с помощью ручного метода **BD SurePath**, 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** достаточно высоким, чтобы его нельзя было объяснить случайностью;
- оценить по системе стандартов **BD PrepStain System** качество препаратов **BD SurePath**, приготовленных методом **BD PrepMate**;
- оценить по системе стандартов **BD PrepStain System** качество препаратов **BD SurePath Pap**, приготовленных ручным методом **BD SurePath**.

АВТОМАТИЧЕСКОЕ ПРИСПОСОБЛЕНИЕ BD PREPMATE

Прибор **BD PrepMate** является дополнительным устройством для системы **BD PrepStain System**, автоматизирующим две выполняемые вручную стадии лабораторного процесса **BD PrepStain** — перемешивание образца и нанесение на предметное стекло. Устройство **BD PrepMate** тщательно перемешивает образец, аккуратно извлекает его из флакона для забора образца с жидким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** и наносит образец слоем на плотностный реагент **BD Density Reagent** во флаконе. Штатив для образцов, предварительно заполненный флаконами для забора образцов, шприц-пипетками и тестовыми пробирками (содержащими плотностный реагент **BD Density Reagent**), помещается на лоток устройства. Штатив может содержать до 12 флаконов, пробирок и шприц-пипеток, размещенных в три ряда по четыре пипетки в каждом. Флаконы, шприц-пипетки и пробирки являются одноразовыми. Их следует использовать только один раз, чтобы исключить загрязнение образцов.

РУЧНОЙ МЕТОД BD SUREPATH

При использовании ручного метода **BD SurePath** нанесение слоя клеточной суспензии на предметные стекла и окрашивание препарата производятся вручную. Сбор и обработка гинекологических образцов идентичны для обоих методов — ручного и утвержденного метода **BD PrepStain** — до того момента, когда нужно использовать прибор **BD PrepStain Slide Processor**.

В методе **BD PrepStain** полученный после центрифугирования клеточный осадок помещают непосредственно в прибор **BD PrepStain Slide Processor** для автоматической обработки с целью получения окрашенных препаратов **BD SurePath**.

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

ВОЗМОЖНОСТЬ УЧЕТА МИКРОПРЕПАРАТОВ

В таблице 17 показана учитываемость микропрепаратов для клинических испытаний. Важно отметить, что набор испытания состоял из трех препаратов на каждую пациентку.

Таблица 17 Возможность учета микропрепаратов

	Кол-во случаев	Кол-во препаратов
Всего участвовало в испытании	471	1413
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	1209

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

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОВОКУПНОСТИ ПАЦИЕНТОК

В таблице 18 приводится демографическая информация для всех пациенток, включенных в исследуемую популяцию.

Таблица 18 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 19 приводится текущая клиническая информация, а в таблице 20 — истории болезни 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 19 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 20 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 ДПМТ*	1
В анамнезе ВЗТО**	57
Не зафиксировано	363

* Двусторонняя перевязка маточных труб

** Воспалительные заболевания тазовых органов

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования — установить, имеют ли микропрепараты **BD SurePath**, приготовленные с помощью устройства **BD PrepMate**, а также ручным методом **BD SurePath**, преимущество по сравнению с микропрепаратами, приготовленными в соответствии с ныне утвержденным методом **BD PrepStain**. Клинические данные показывают, что микропрепараты, приготовленные с помощью устройства **BD PrepMate**, а также ручным методом **BD SurePath**, по морфологии и качеству сравнимы с микропрепаратами, приготовленными в соответствии с ныне утвержденным методом **BD PrepStain**.

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

МОРФОЛОГИЯ И КАЧЕСТВО ОБРАЗЦА

В таблице 21 показаны 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 точный доверительный интервал 95 %.

Таблица 21 Сравнение долей и доверительных интервалов (ДИ) для критериев качества

Критерий качества		Метод изготовления микропрепарата					
		BD PrepStain		BD PrepMate		Ручной метод BD SurePath	
		Доля в общем числе	Точный доверительный интервал 95 %	Доля в общем числе	Точный доверительный интервал 95 %	Доля в общем числе	Точный доверительный интервал 95 %
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** 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**, существенно перекрывают доверительные интервалы 95 % для препаратов, приготовленных в соответствии с ныне утвержденным методом **BD PrepStain**, по каждому критерию. Клинические данные показывают, что микропрепараты, приготовленные с помощью устройства **BD PrepMate**, а также ручным методом **BD SurePath**, по морфологии и качеству сравнимы с микропрепаратами, приготовленными в соответствии с ныне 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 комбинированным методом, матрицы диагнозов, представленные в таблицах 22 и 23, основаны на парных образцах, приготовленных каждым из методов (**BD PrepMate** и ручным методом **BD SurePath**), 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 22 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, показанные в таблице 22, 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 каппа-статистика показывает, что согласованность существенно больше значения, которое можно было бы объяснить случайностью.

Таблица 22 Перекрестная таблица диагнозов, полученных методами BD PrepStain и BD PrepMate

		Диагноз, полученный методом BD PrepStain									
		Неуд.	ВПН	Доброкач. клеточные измен. — реактивно-репаративные	Атипия	Н-ПИП	В-ПИП	Дисплазия	Аденокарцинома in situ	CA	Всего
Диагноз, полученный методом BD PrepMate	Неуд.	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
	ВПН	2	334	2	7	2	0	0	0	0	347
	Доброкач. клеточные измен. — реактивно-репаративные	0	6	8	0	1	0	0	0	0	15
	Атипия	1	3	2	6	0	0	0	0	0	12
	Н-ПИП	0	3	0	3	5	0	0	0	0	11
	В-ПИП	0	1	0	1	0	11	0	0	0	13
	Дисплазия	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	Аденокарцинома in situ	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

В таблице 23 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 23, свидетельствуют, что утвержденный метод **BD PrepStain** и ручной метод **BD SurePath** дают высокий процент микропрепаратов с совпадающими диагнозами, как указывает доля микропрепаратов, располагающихся на главной диагонали таблицы. Кроме того, взвешенная каппа-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 23 Перекрестная таблица диагнозов, полученных методом BD PrepStain и ручным методом BD SurePath

Диагноз, полученный ручным методом	Диагноз, полученный методом BD PrepStain									
	Неуд.	ВПН	Доброкач. клеточные измен. — реактивно-репаративные	Атипия	Н-ПИП	В-ПИП	Дисплазия	Аденокарцинома in situ	СА	Всего
	Неуд.	3	0	0	0	0	0	0	0	3
	ВПН	1	315	1	3	1	0	0	0	321
	Доброкач. клеточные измен. — реактивно-репаративные	0	19	6	0	0	0	0	0	25
	Атипия	0	12	4	10	0	0	0	0	26
	Н-ПИП	0	1	1	3	7	0	0	0	12
	В-ПИП	1	1	0	1	11	0	0	0	15
	Дисплазия	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Аденокарцинома in situ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
СА	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Всего	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

ДОСТОВЕРНОСТЬ МИКРОПРЕПАРАТОВ

Для каждого из методов приготовления микропрепаратов оценивалась их достоверность. Данные анализировались с помощью двустороннего теста Макнемара.¹⁸

В таблице 24 показаны результаты по достоверности препаратов, изготовленных утвержденным методом BD PrepStain, по сравнению с методом BD PrepMate.

Таблица 24 Достоверность препаратов, полученных методами BD PrepMate и BD PrepStain

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

В таблице 25 показаны результаты по достоверности препаратов, приготовленных утвержденным методом BD PrepStain, по сравнению с ручным методом BD SurePath.

Таблица 25 Достоверность препаратов, полученных ручным методом BD SurePath и методом BD PrepStain

Результат, полученный методом BD PrepStain				
Результат ручного метода BD SurePath	У или УУ		Неуд.	
	У или УУ	398	2	400
	Неуд.	0	3	3
		398	5	403

Эти два сравнения демонстрируют, что по достоверности препараты, приготовленные с помощью устройства BD PrepMate, а также ручным методом BD SurePath, не отличаются от препаратов, приготовленных в соответствии с ныне утвержденным методом BD PrepStain.

ИСПЫТАНИЕ С ПЕРЕНОСОМ НЕПОСРЕДСТВЕННО ВО ФЛАКОН

После первоначального одобрения системы BD PrepStain System Федеральным управлением по лекарственным средствам США компания BD Diagnostics (ранее известная как TriPath Imaging) провела масштабное многоцентровое клиническое испытание системы BD PrepStain System с переносом взятого мазка непосредственно во флакон (в соответствии с установленными процедурами системы).

В предыдущих клинических испытаниях применялся комбинированный метод, в котором взятый мазок сначала использовался для приготовления традиционным методом микропрепарата по Папаниколу, 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. Хорошо известно, что испытания комбинированным методом показывают сниженную эффективность для тестов, приготовленных из остаточного клеточного материала.¹²

В данном испытании сравнивалось качество микропрепаратов BD SurePath, полученных методом переноса непосредственно во флакон, с мазками по Папаниколу, полученными традиционным способом. Результаты, полученные с помощью микропрепаратов BD SurePath, сравнивали с результатами исторической когорты мазков по Папаниколу, полученных традиционным способом. В частности, при испытании проверялось, улучшается ли распознавание плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (В-ПИП), аденокарциномы in-situ и рака (В-ПИП+) на микропрепаратах BD SurePath. 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 Папаниколу 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. 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 для микропрепаратов BD SurePath 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 26). Для данных лабораторий и данных исследуемых популяций это означает, что использование микропрепаратов BD SurePath позволяет повысить распознавание поражений В-ПИП+ на 64,4 % (p<0,00001).

Таблица 26 Сравнение уровней выявления по лабораториям

В-ПИП+

Лаборатория	Традиционный			BD SurePath		
	Всего	В-ПИП+	%	Всего	В-ПИП+	%
1	41 274	216	0,523	40 735	300	0,736
2	10 421	19	0,182	10 676	78	0,731
3	7293	13	0,178	7169	27	0,377
Всего	58 988	248	0,420	58 580	405	0,691

Н-ПИП+

Лаборатория	Традиционный			BD SurePath		
	Всего	Н-ПИП+	%	Всего	Н-ПИП+	%
1	41 274	765	1,853	40 735	1501	3,685
2	10 421	96	0,921	10 676	347	3,250
3	7293	99	1,357	7169	127	1,772
Всего	58 988	960	1,627	58 580	1975	3,371

АПНЗ+

Лаборатория	Традиционный			BD SurePath		
	Всего	АПНЗ+	%	Всего	АПНЗ+	%
1	41 274	1439	3,486	40 735	2612	6,412
2	10 421	347	3,330	10 676	689	6,454
3	7293	276	3,784	7169	285	3,975
Всего	58 988	2 062	3,496	58 580	3586	6,122

Неудовлетворительные результаты

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	7293	20	0,274	7169	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.

МЕТОДИКА

Методики приготовления микропрепаратов **BD SurePath** Liquid-based Pap Test приводятся полностью в Руководстве по эксплуатации устройства для обработки микропрепаратов **BD PrepStain** Slide Processor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Solomon D, Nayar R (editors): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York, Springer Verlag, 2004.
- 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.
- 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.
- Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M: Preliminary Evaluation of CytoRich®: An improved automated cytology preparation. Diagn Cytopathol 1993; 9:417-422.
- 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
- Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J: The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. Acta Cytol 1998; 42:171-177.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- McNemar Q: Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. Psychometrika 1947; 12:153-7.
- 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.
- College of American Pathologists. Interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology (PAP).1995.
- 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.
- 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.
- Fleiss, Joseph L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.

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



Do not reuse / Не используйте повторно / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolositi / Ne использовать повторно / Nepoužívejte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanna / Не використовувати повторно



Use by / Используйте до / Spoftebøjte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдаланура / Naudokite iki / Izljetot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kullanna tarihi / Використати до line

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



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Кодикос партидас (партида) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Katalog nөмірі / Katalogo numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Pristudujte si přiloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatust! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristite prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / Dmesio, žiūrėkite priedamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbicante / Atқарушы / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producător / Producent / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tilverkare / Üretici / Виробник



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 Cervex-Brush is a registered trademark of Rovers Medical Devices B.V.

Cytobrush Plus and Pap Perfect are registered trademarks of CooperSurgical, Inc.

BD, BD Logo and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company. © 2014 BD



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 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 pomůcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostics Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики in vitro



Consult Instructions for Use / Направте справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeka kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi urute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / Skatytite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i brugsanvisningen / 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 brugsanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplovní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piliang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / Laikymo temperatūra / Temperatūros ierobežojumi / Temperaturlimit / Temperaturbegrænsning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури



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



Authorized Representative in the European Community / Оторизан представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autoriserter 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 Közösségekben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / Igaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupce v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavnstvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС



Fragile, Handle With Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Krehkē. Pfi manipulaci postupujte opatně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, kāsītsege ettevaatlukult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / Trapu, elkitės atsargiai. / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Kruha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупко! Обращаться с осторожностью. / Krehkē, vyžaduje sa opatrnią manipulacją. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşın