

REF 491313	Набір витратних матеріалів BD PrepMate Consumables Kit
REF 491311	Набір витратних матеріалів BD PrepStain Consumables Kit
REF 491312	Набір витратних матеріалів BD PrepStain Consumables Kit – Японія

ПРИЗНАЧЕННЯ

Система **BD PrepStain System** (колишня назва – AutoCyte PREP System) призначена для приготування мікропрепаратів для рідинних тонкошарових цитологічних досліджень. Система **BD PrepStain System** дає змогу готувати мікропрепарати для тесту **BD SurePath Liquid-based Pap Test** (Пап-тесту за методом рідинної цитології **BD SurePath**), які можна використовувати замість традиційного гінекологічного мазка Папаніколау. Мікропрепарати **BD SurePath Liquid-based Pap Test** (колишня назва – AutoCyte PREP slides) призначені для проведення скринінгу та виявлення раку шийки матки, передракових уражень шийки матки, атипів клітин та інших категорій цитологічних порушень, визначених за системою Бетесда для реєстрації результатів цервікально-вагінальних досліджень.¹

BD SurePath Preservative Fluid (рідкий консервант **BD SurePath**) представляє собою належне середовище для забору й транспортування гінекологічних зразків для подальших аналізів ампліфікованої ДНК: **BD ProbeTec Chlamydia trachomatis** (CT) Q^x і **Neisseria gonorrhoeae** (GC) Q^x Amplified DNA Assay. Інструкції з приготування зразків для цих аналізів за допомогою рідкого консерванту **BD SurePath Preservative Fluid** наведено у відповідних супровідних вкладах.

КОРОТКИЙ ОГЛЯД І ОПИС

Система **BD PrepStain System** дає змогу отримати з рідкої суспензії цервікальних клітин чітко зафарбований гомогенний тонкий шар клітин без руйнування важливих для діагностики клітинних скупчень.²⁻⁹ Процес приготування зразка для тесту **BD SurePath Liquid-based Pap Test** передбачає консервацію клітин, їх рандомізацію, збагачення діагностичного матеріалу, піпетування, осадження, фарбування й покриття покривним склом. Отриманий зразок можна використовувати для ординарного цитологічного скринінгу та категоризації за системою Бетесда.¹ Приготований мікропрепарат для тесту **BD SurePath Liquid-based Pap Test** – це добре збережені зафарбовані клітини в колі діаметром 13 мм. Процедура дає змогу запобігти появі артефактів під час висушування, затемненню й нашаруванню решток. Кількість лейкоцитів суттєво знижується, що сприяє кращій візуалізації епітеліальних клітин, діагностично значущих клітин і збудників інфекцій.

Процес тестування за методикою **BD SurePath** починається із забору кваліфікованим медичним персоналом гінекологічного зразка. Для взяття зразка використовується прилад на зразок щітки (наприклад, щітки Rovers Cervex Brush компанії Rovers Medical Devices B.V., Oss – Нідерланди) або комбінація ендцервікальної щітки та пластикового шпателя (наприклад, щітки Cytobrush Plus GT та шпателя Pap Perfect компанії CooperSurgical Inc., м. Трамбалл, штат Коннектикут, США) зі знімними головками. Зібрані клітини не розмазують по предметному склу. Натомість головку кожного пристрою для забору зразка знімають із ручки та поміщають у флакон із рідким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid**. Флакон закривають кришкою, маркують і разом із відповідною документацією надсилають до лабораторії на обробку. Головки приладів для забору зразка не можна виймати з флакона з консервантом, де міститься зібраний зразок.

У лабораторії консервований зразок змішують у струшувачі* та переносять на ущільнювальний реагент **BD Density Reagent**. На етапі збагачення (який включає осадження зразка у центрифугуї крізь ущільнювальний реагент **BD Density Reagent**) зі зразка частково видаляються непотрібні для діагностики клітинні рештки та надлишкові клітини запалення. Після центрифугування клітинний осад повторно

суспендують, змішують і поміщають в осадову камеру **BD Settling Chamber**, установлену на предметному склі **BD SurePath PreCoat slide**. Клітини осідають під дією гравітації. Далі їх фарбують за модифікованою методикою Папаніколау. Мікропрепарат промивають за допомогою ксилолу або аналогічного реагенту й покривають покривним склом. Клітини, зосереджені в колі діаметром 13 мм, досліджують під мікроскопом кваліфікований цитотехнолог і патоморфолог, ознайомлені з іншою важливою інформацією про пацієнта.

*Примітка. Для допоміжного тестування після етапу струшування в ході рідинного цитологічного тесту **BD SurePath Liquid-based Pap Test** можна відібрати аліквоту до 0,5 мл.

ОБМЕЖЕННЯ

- Гінекологічні зразки для приготування мікропрепаратів **BD PrepStain System** необхідно збирати за допомогою приладу для забору зразків на зразок щітки або комбінованого пристрою з ендцервікальної щітки та пластикового шпателя зі знімною головкою (відповідно до стандартної методики забору зразків, визначеної виробником). Із системою **BD PrepStain System** не можна використовувати дерев'яні шпатели. Також із системою **BD PrepStain System** не слід використовувати комбіновані пристрої ендцервікальної щітки й пластикового шпателя з незнімними головками.
- Для приготування й оцінювання мікропрепаратів **BD SurePath** необхідно пройти навчання у вповноважених фахівців. Цитотехнологи та патоморфологи проходять навчання з оцінювання морфології за допомогою мікропрепаратів **BD SurePath**. Навчання передбачає іспит на вміння користуватися системою. Клієнтам лабораторії надаватимуться навчальні набори мікропрепаратів і тестів. Компанія BD Diagnostics також надаватиме допомогу в підготовці навчальних мікропрепаратів із біоматеріалу пацієнтів кожного клієнта.
- Для належної ефективності системи **BD PrepStain System** необхідно використовувати тільки ті матеріали, які підтримуються або рекомендовані компанією BD Diagnostics для використання із системою **BD PrepStain System**. Використані матеріали й продукти необхідно належним чином утилізувати відповідно до інструкцій установи та чинного законодавства.
- Усі матеріали призначені виключно для одноразового використання; їх не можна використовувати повторно.
- Зразок, об'ємом 8,0 ± 0,5 мл, зібраний у флакон для забору зразків **BD SurePath Collection Vial**, необхідний для мікропрепаратів **BD SurePath Liquid-based Pap Test**.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

У цитологічних зразках можуть міститися збудники інфекцій. Використовуйте відповідний захисний одяг, рукавички, засоби для захисту очей і обличчя. Під час роботи зі зразками дотримуйтеся відповідних заходів біологічної безпеки.

Рідкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid** містить водний розчин денатурованого етанолу. Ця суміш містить невелику кількість метанолу та ізопропанолу. Не ковтати.

Попередження



H226 Вогнєнебезпечна рідина та пари.

P233 Зберігати контейнер щільно закритим. **P280** Використовуйте захисні рукавички/захисний одяг/засоби захисту очей/обличчя.

P303+P361+P353 "У РАЗІ ПОТРАПЛЯННЯ НА ШКІРУ (або волосся):

негайно зніміть увесь забруднений одяг; змийте речовину водою, прийміть душ."

P403+P235 Зберігати в добре провітрюваному приміщенні. Зберігати в прохолодному місці. **P501** Утилізуйте вміст тару відповідно до вимог місцевого/регіонального/державного/міжнародного законодавства.

Ущільнювальний реагент **BD Density Reagent** містить азид натрію. Не ковтати.

Попередження



H302 Шкідлива при ковтанні.

P264 Після обробки промийте великою кількістю води. **P301+P312** "У РАЗІ КОВТАННЯ: якщо ви погано себе почуваєте, зателефонуйте в ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР або лікаря." **P501** Утилізуйте вміст/тару відповідно до вимог місцевого/регіонального/державного/міжнародного законодавства.

Барвник **BD EA/OG Combo Stain** містить метанол та еозин Y D&C червоного кольору. Не ковтати.

Небезпека



H225 Дуже вогненебезпечна рідина та пари. **H312+H332** Шкідлива при контакті зі шкірою або при вдиханні. **H370** Пошкоджує органи.

P264 Після обробки промийте великою кількістю води. **P280** Використовуйте захисні рукавички/захисний одяг/засоби захисту очей/обличчя. **P312** "Якщо ви погано себе почуваєте, зателефонуйте в ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР або лікаря." **P403+P235** Зберігати в добре провітрюваному приміщенні. Зберігати в прохолодному місці. **P501** Утилізуйте вміст/тару відповідно до вимог місцевого/регіонального/державного/міжнародного законодавства.

ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

- Для діагностики *in vitro*.
- Тільки для професійного використання.
- Під час використання системи **BD PrepStain System** необхідно дотримуватися вказівок із належної лабораторної практики та чітко виконувати всі процедури.
- Для забезпечення максимальної ефективності реагенти слід зберігати при кімнатній температурі (15–30 °C) та використати до завершення терміну придатності. Рідкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid** без цитологічних зразків можна зберігати до 36 місяців від дати виробництва при кімнатній температурі (15–30 °C). Термін зберігання рідкого консерванту **BD SurePath Preservative Fluid** із цитологічними зразками становить 6 місяців при охолодженні (2–10 °C) або 4 тижні при кімнатній температурі (15–30 °C). Рідкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid**, що містить цитологічні зразки, призначені для аналізів ампліфікованої ДНК **BD ProbeTec CT Qx** і **GC Qx Amplified DNA Assays**, можна зберігати й транспортувати протягом щонайбільше 30 днів при температурі 2–30 °C перед перенесенням у пробірки **Liquid-based Cytology Specimen (LBC) Dilution Tube** для проведення аналізів ампліфікованої ДНК **BD ProbeTec Qx Amplified DNA Assays**.
- Уникайте розливання та розпилювання в повітрі. Оператори повинні використовувати належний захист рук, очей і одягу.
- Рідкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid** успішно пройшов випробування на ефективність протидії таким мікроорганізмам: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* і *Aspergillus niger*, і його ефективність підтвердилася. У зразках консерванту **BD SurePath Preservative**, засіяних мікроорганізмами кожного виду в концентрації 10⁶ КУО/мл, не було виявлено росту через 14 діб (28 діб для *Mycobacterium tuberculosis*) інкубації за стандартних умов. Однак для безпечної роботи з біологічними рідинами необхідно завжди дотримуватись універсальних запобіжних заходів.
- Недотримання рекомендацій процедур, описаних у Посібнику користувача **BD PrepStain System**, може знизити ефективність.

ФАКУЛЬТАТИВНИЙ ВІДБІР АЛІКВОТИ

- Об'єм флакона з консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Vial** достатній, щоб перед проведенням тесту **BD SurePath Liquid-based Pap Test** вилучити до 0,5 мл однорідної суміші клітин і рідини для допоміжного тестування. Об'єм після відбору достатній для проведення Пап-тесту.
- Немає свідчень про те, що відбір аліквоти з флакона з консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Vial** може вплинути на якість зразка для цитологічного дослідження. Проте в процесі відбору можуть траплятися окремі випадки хибного розподілу відповідного діагностичного матеріалу. Медичним працівникам, можливо, доведеться отримати новий зразок, якщо результати не відповідатимуть клінічній історії пацієнтки. До того ж, цитологічне дослідження вирішує інші клінічні завдання, ніж аналіз на захворювання, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), тому відбір аліквоти не є універсально доцільним у всіх клінічних ситуаціях. За необхідності для аналізу на ЗПСШ можна взяти окремий зразок (замість відбору аліквоти з флакона з консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial**).
- Після відбору аліквоти зі зразків із низьким вмістом клітин у флаконі для забору зразка **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** може залишитися недостатньо матеріалу для успішного проведення тесту **BD SurePath Liquid-based Pap Test**.
- Аліквоту слід відбирати перед здійсненням тесту **BD SurePath Liquid-based Pap Test**. Перед проведенням тесту **BD SurePath Liquid-based Pap Test** із флакона **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** можна відібрати тільки одну аліквоту, незалежно від її об'єму.

Процедура

1. Для забезпечення однорідності суміші флакон із консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** слід струшувати протягом 10 – 20 секунд; аліквоту об'ємом 0,5 мл слід відібрати протягом однієї хвилини після струшування.
2. Для відбору аліквоти слід використовувати піпетку належного розміру із захищеним від розпилювання поліпропіленовим наконечником. *Примітка:* Не можна використовувати серологічні піпетки. Щоб запобігти потраплянню сторонніх забрудників у флакон із консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** або аліквоту, слід дотримуватися правил належної лабораторної практики. Відбір аліквоти слід здійснювати в належному місці подалі від зони, де проводять ампліфікацію.
3. Огляньте матеріал аліквоти в піпетці на наявність великих твердих і напівтвердих часточок. Виявивши такі частки у відібраній аліквоті, слід негайно повернути весь матеріал у флакон зі зразком і скасувати допоміжне тестування зразка перед проведенням Пап-тесту.
4. Інструкції з обробки аліквоти для аналізів ампліфікованої ДНК (**BD ProbeTec CT Qx** і **GC Qx Amplified DNA Assays**) описано в супровідних вкладишах, наданих виробником.

ЗБЕРІГАННЯ

Рідкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid** без цитологічних зразків можна зберігати до 36 місяців від дати виробництва при температурі навколишнього середовища (від 15 до 30 °C).

Термін зберігання рідкого консерванту **BD SurePath Preservative Fluid** із цитологічними зразками становить 6 місяців при охолодженні (від 2 до 10 °C) або 4 тижні при температурі навколишнього середовища (від 15 до 30 °C).

Рідкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid**, що містить цитологічні зразки, призначені для аналізів ампліфікованої ДНК **BD ProbeTec CT Qx** і **GC Qx Amplified DNA Assays**, можна зберігати й транспортувати протягом щонайбільше 30 днів при температурі 2–30 °C перед перенесенням у пробірки **Liquid-based Cytology Specimen (LBC) Dilution Tube** для проведення аналізів ампліфікованої ДНК **BD ProbeTec Qx Amplified DNA Assays**.

НЕОБХІДНІ МАТЕРІАЛИ

Повну інформацію про реагенти, компоненти й додаткові пристрої див. у Посібнику оператора приладу **BD PrepStain Slide Processor**. Для приготування вручну (без використання приладу **BD PrepStain Slide Processor**) мікропрепаратів для тесту **BD SurePath** можуть знадобитися не всі перелічені матеріали.

Матеріали, що входять у комплект

- **BD PrepStain Slide Processor**
- Флакони для забору зразка **BD SurePath Collection Vial** (містять рідкий консервант **BD SurePath Preservative Fluid**)
- Пристрої зі знімними головками для взяття цервікальних зразків
- Ущільнювальний реагент **BD Density Reagent**
- Шприц-піпетки **BD Syringing Pipette**
- Осадкові камери **BD Settling Chamber**
- Набір для фарбування **BD Cytology Stain Kit**
- Предметні скельця **BD SurePath PreCoat Slides**
- Центрифужні пробірки **BD Centrifuge Tubes**
- Штативи для мікропрепаратів і для пробірок
- Наконечники для транспортування **BD PrepStain Transfer Tip**
- Наконечники аспіраторів **BD Aspirator Tips**

Необхідні матеріали, що не входять у комплект

- Струшувач
- Деіонізована вода (рН від 7,5 до 8,5)
- Промивна рідина **BD Alcohol Blend Rinse** або ізопропіловий і хімічно чистий етиловий спирт
- Освітлююча речовина, фіксуюче середовище й покривні скельця

ДІАГНОСТИЧНА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ТА ПРАВИЛЬНІСТЬ ПРИГОТУВАННЯ

Отримавши від уповноваженого представника компанії BD Diagnostics інструктаж щодо роботи із системою **BD PrepStain System** і мікропрепаратами **BD SurePath**, користувачі можуть застосовувати до мікропрепаратів **BD SurePath Liquid-based Pap Test** поточні критерії цитологічної класифікації за системою Бетесда, які використовуються в цитологічних лабораторіях для традиційних мазків Папаніколау.¹ Рекомендації в системі реєстрації Бетесда (2001) стосуються мікропрепаратів для рідинної цитології та визначають методи оцінювання насиченості клітинами саме для цих мікропрепаратів.

За відсутності аномальних клітин мікропрепарат вважається незадовільним за наявності принаймні однієї з наведених нижче умов.

(1) Неадекватна кількість клітин, необхідних для діагностики (менше 5000 клітин плоского епітелію на мікропрепарат). Для підрахунку добре збережених клітин плоского епітелію в мікропрепаратах для тесту **BD SurePath** рекомендують застосовувати вказані нижче методики.

- Ознайомтеся з інструкціями до кожної моделі мікроскопа для скринінгу або зверніться до його виробника, щоб з'ясувати площу поля зору за використання рекомендованого окуляра та об'єктива із 40-кратним збільшенням. Натомість можна обчислити площу поля зору за допомогою гемоцитометра або подібного інструмента вимірювання для предметних скелець (площа поля зору = πr^2 , де r – радіус поля).
- Щоб визначити мінімальну середню кількість клітин у полі зору об'єктива із 40-кратним збільшенням, слід поділити приблизну площу осадження клітин у мікропрепараті **BD SurePath** (тобто 130 мм²) на площу поля зору конкретного мікроскопа. Потім отримане число слід поділити на мінімальну кількість клітин, що становить 5000. У результаті буде отримано рекомендовану мінімальну середню кількість епітеліальних клітин для поля зору об'єктива із 40-кратним збільшенням. Занотуйте отримане значення й збережіть для планових контрольних перевірок, які здійснює цитотехнолог. У рекомендаціях системи Бетесда (2001) вказано приблизну кількість клітин у полі зору для мікропрепарату діаметром 13 мм.
- По центру діаметра мікропрепарату по горизонталі або по вертикалі має налічуватися принаймні десять полів.
- На практиці насиченість клітинами (критерій якості виготовлених мікропрепаратів) можна перевіряти за допомогою макроскопічного оцінювання візуальної щільності зафарбованого мікропрепарату. Однак у будь-якому разі під час скринінгу цитотехнолог обов'язково повинен здійснити первинне мікроскопічне оцінювання мікропрепаратів.

(2) 75 % або більше клітинних компонентів затемнені запаленням, кров'ю, бактеріями, слизом або артефактами, що ускладнює цитологічну інтерпретацію мікропрепарату.

Про будь-які аномальні або сумнівні явища, виявлені під час скринінгу, слід повідомляти патоморфолога для огляду та діагностики. Патоморфолог має зазначити всі діагностично значущі морфологічні зміни клітин.

ЕФЕКТИВНІСТЬ: ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перше дослідження з розділеними зразками

Компанія BD Diagnostics (попередня назва – «TriPath Imaging») провела проспективне багатоцентрове клінічне дослідження розділених зразків в узгоджених парах із застосуванням сліпого методу з порівняння діагностичних результатів для мікропрепаратів **BD SurePath**, приготованих за допомогою системи **BD PrepStain System**, і традиційно приготованих мазків Папаніколау. Метою дослідження було оцінити ефективність мікропрепаратів **BD SurePath Liquid-based Pap Test** порівняно з традиційними мазками Папаніколау у виявленні раку шийки матки, передракових уражень і атипичних клітин у різних популяціях пацієнток і в різних лабораторіях. Також перевіряли якість мікропрепаратів обох типів.

Відповідно до рекомендацій документа Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) «Points to Consider» щодо пристроїв для цитологічних досліджень шийки матки,¹⁰ спочатку готували традиційний мазок Папаніколау. Далі решту зразка, що залишалася на пристрої для забору типу щіточки, поміщали у флакон **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial**.

Після доставки до лабораторії кожен суспензію клітин у консерванті обробляли за протоколом системи **BD PrepStain System**. Для отриманого мікропрепарату **BD SurePath** і відповідного йому традиційного мазка Папаніколау окремо проводили скринінг і діагностування за системою Бетесда. У кожному дослідницькому центрі патоморфолог оцінював усі мікропрепарати з атипичними клітинами.

Відповідно до методу, описаного Шацкіном,¹¹ у цьому дослідженні брав участь незалежний патоморфолог у вибраній контрольній лабораторії. Для забезпечення достовірності діагностики він оглянув усі зразки з аномальними або розбіжними результатами, зразки з репаративними змінами та 5 % нормальних зразків з усіх лабораторій у немаркованому вигляді.

Характеристики пацієнток

У дослідженні брали участь жінки віком від 16 до 87 років, з яких 772 пацієнтки були в постклімактеричному періоді. З 8807 пацієнток, включених у дослідження, у 1059 жінок в анамнезі були аномальні результати Пап-мазків. Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, належали до таких расових груп: європеїдська раса (44 %), чорношкірі (30 %), азіати (12 %), латиноамериканці (10%), американські індіанці (3%) та інші (1%).

З дослідження виключалися пацієнтки, які неправильно заповнили документи, пацієнтки віком до 16 років, пацієнтки, які перенесли гістеректомію, і пацієнтки, чиї зразки були незадовільні для проведення цитологічного дослідження. Було докладено зусиль для виявлення якомога більшого числа випадків із раком шийки матки або передраковими ураженнями. Для цього включали пацієнток, що належали до груп ризику, рідко проходили обстеження або були направлені на нього.

Із загальної кількості 10 335 зразків 9046 зразків було прийнято й досліджено у восьми різних дослідницьких центрах. Із цих 9046 зразків 8807 відповідали вимогам системи Бетесда щодо якості приготування й придатності обох мікропрепаратів для повної діагностики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою клінічного випробування було порівняти ефективність мікропрепаратів **BD SurePath**, приготованих за допомогою системи **BD PrepStain System**, і традиційних мазків Папаніколау. Обидва типи мікропрепаратів класифікували за критеріями системи Бетесда. За протоколом дослідження очікувалися кращі результати для традиційних мазків Папаніколау, оскільки їх завжди готували в першу чергу, тоді як для мікропрепаратів **BD SurePath** використовували залишок

зразка на пристрої-щітці (тобто частину зразка, яку зазвичай викидають).¹² Тест **BD SurePath Liquid-based Pap Test** передбачає прямий забір зразка у флакон для дослідження всіх зібраних клітин за допомогою системи **BD PrepStain System**.

Для порівняння чутливості мікропрепаратів **BD SurePath** і традиційних мікропрепаратів із мазками Папаніколау при дослідженні вручну патоморфолог визначав рівень патологічних випадків. Його оцінки співставлялися з діагностичними результатами дослідницьких центрів. Контрольну діагностику проводив незалежний патоморфолог, спираючись на найбільш патологічний діагноз для будь-якого мікропрепарату. Результат використовувався як «істинний» діагноз або еталонне значення для порівняння результатів із дослідницьких центрів щодо мікропрепаратів **BD SurePath** (із системою **BD PrepStain System**) і традиційних мазків Папаніколау. Нульову гіпотезу (про еквівалентну чутливість двох методів приготування мікропрепаратів) перевіряли за критерієм Мак-Немара (хі-квадрат для парних даних).¹³ У цьому статистичному тесті порівнювалися розбіжні результати для двох методів приготування мікропрепаратів.

У таблиці 1 відображено пряме порівняння результатів з усіх дослідницьких центрів щодо мікропрепаратів **BD SurePath** і традиційних мікропрепаратів для таких діагностичних категорій: у межах норми (УМН), атипія плоскоклітинна невизначеної значущості/ атипія залозиста невизначеної значущості (АПНЗ/АЗНЗ), низький ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження (Н-ПІУ), високий ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження (В-ПІУ) і рак шийки матки (РШМ).

Таблиця 1 Перше дослідження з розділеними зразками: 8807 парних зразків. Порівняння результатів за дослідницькими центрами, без контрольного патоморфолога

Результати за центрами								
№ центру	Тип мікропрепарату	УМН	АПНЗ	АЗНЗ	Н-ПІУ	В-ПІУ	РШМ	Усього
1	SP	873	56	2	42	5	0	978
	TP	881	46	2	29	20	0	978
2	SP	1514	47	4	81	24	0	1670
	TP	1560	33	6	40	31	0	1670
3	SP	668	15	1	13	7	0	704
	TP	673	11	0	13	6	1	704
4	SP	1302	60	2	19	5	0	1388
	TP	1326	37	2	19	4	0	1388
5	SP	465	25	1	5	1	0	497
	TP	444	45	1	4	3	0	497
6	SP	1272	179	6	83	35	1	1576
	TP	1258	209	9	68	30	2	1576
7	SP	438	66	17	13	14	23	571
	TP	417	93	19	4	22	16	571
8	SP	1227	61	3	86	44	2	1423
	TP	1209	57	0	94	61	2	1423
Усього	SP	7759	509	36	342	135	26	8807
	TP	7768	531	39	271	177	21	8807

SP = мікропрепарати **BD SurePath**
TP = мікропрепарати, приготовані традиційним методом

У таблиці 2 порівнюються результати всіх дослідницьких центрів щодо мікропрепаратів **BD SurePath** і традиційних мікропрепаратів Папаніколау для всіх діагностичних категорій.

Таблиця 2 Перше дослідження з розділеними зразками: 8807 парних зразків. Порівняння результатів для всіх дослідницьких центрів, без контрольного патоморфолога

Мазки Папаніколау, приготовані традиційним методом								
Препарати BD SurePath , приготовані за допомогою системи BD PrepStain	УМН	АПНЗ	АЗНЗ	Н-ПІУ	В-ПІУ	РШМ	Усього	
	УМН	7290	361	20	63	24	1	7759
	АПНЗ	343	101	4	44	15	2	509
	АЗНЗ	26	6	4	0	0	0	36
	Н-ПІУ	87	52	2	147	53	1	342
	В-ПІУ	20	10	7	17	79	2	135
	РШМ	2	1	2	0	6	15	26
	Усього	7768	531	39	271	177	21	8807

У таблиці 1 і таблиці 2 не відображені контрольні результати від незалежного патоморфолога.

Таблиця 3 Перше дослідження з розділеними зразками: порівняння результатів з усіх дослідницьких центрів для випадків, у яких контрольним методом діагностовано АПНЗ/АЗНЗ. Аналіз розбіжностей

Мікропрепарат, приготований традиційним способом		Успішно	Помилка	
Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide , приготований у системі BD PrepStain	Успішно	113	205	318
	Помилка	180	229	409
		293	434	727

Успішно = АПНЗ/АЗНЗ
Помилка = УМН та реактивні/репаративні зміни
Результат тесту Мак-Немара: $X^2 \text{ mc} = 1,62, p = 0,2026$
Кількість помилок для традиційних мазків: 205
Кількість помилок для мікропрепаратів **BD SurePath:** 180
У таблиці 3 представлені результати для випадків, які контрольний патоморфолог визначив як АПНЗ або АЗНЗ. Ця перевірка дає змогу за допомогою аналізу розбіжностей оцінити чутливість обох методів у дослідженні з розділеними зразками. Помилки включають результати УМН та реактивні/репаративні зміни. Оскільки р-значення, розраховане за тестом Мак-Немара, перевищує 0,05, для мікропрепаратів **BD SurePath** і традиційних мазків Папаніколау отримано еквівалентні результати.

Таблиця 4 Перше дослідження з розділеними зразками: порівняння результатів з усіх дослідницьких центрів для випадків, у яких контрольним методом діагностовано Н-ПІУ. Аналіз розбіжностей

Мікропрепарат, приготований традиційним способом		Успішно	Помилка	
Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide , приготований за допомогою системи BD PrepStain	Успішно	140	63	203
	Помилка	54	86	140
		194	149	343

Успішно = Н-ПІУ
Помилка = УМН, реактивні/репаративні зміни та АПНЗ/АЗНЗ
Результат тесту Мак-Немара: $X^2 \text{ mc} = 0,69, p = 0,4054$
Кількість помилок для традиційних мазків: 63
Кількість помилок для мікропрепаратів **BD SurePath:** 54
У таблиці 4 представлені результати для випадків, які контрольний патоморфолог визначив як В-ПІУ. Помилки включають результати УМН, реактивні/репаративні зміни та АПНЗ/АЗНЗ. Як і у випадку з результатами АПНЗ/АЗНЗ, значення чутливості обох методів у дослідженні з розділеними зразками були статистично еквівалентні (р-значення вище 0,05).

Таблиця 5 Перше дослідження з розділеними зразками: порівняння результатів з усіх дослідницьких центрів для випадків, де контрольним методом діагностовано В-ПІУ+. Аналіз розбіжностей (діагноз Н-ПІУ не вважається помилкою)

Мікропрепарат, приготований традиційним способом		Успішно	Помилка	
Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide , приготований за допомогою системи BD PrepStain	Успішно	160	28	188
	Помилка	36	38	74
		196	66	262

Успішно = В-ПІУ+
Помилка = УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ
Результат тесту Мак-Немара: $X^2 \text{ mc} = 1,00, p = 0,3173$
Кількість помилок для традиційних мазків: 28
Кількість помилок для мікропрепаратів **BD SurePath:** 36

У таблиці 5 представлені результати для випадків, які контрольний патоморфолог визначив як В-ПІУ+. У цьому порівнянні діагноз Н-ПІУ вважався не помилкою, а відхиленням.^{10,14,15} Помилки включають результати УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ. Результати аналізу чутливості помилок розбіжності вказують на статистичну еквівалентність обох методів у дослідженні з розділеними зразками.

Таблиця 6 Перше дослідження з розділеними зразками: аналіз розбіжностей для випадків раку (В-ПІУ не вважається помилкою; Н-ПІУ вважається помилкою)

Мікропрепарат, приготований традиційним способом				
Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide, приготований за допомогою системи BD PrepStain	Успішно		Помилка	
	Успішно	19	2	21
	Помилка	5	1	6
		24	3	27

Успішно = Рак
Помилка = УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ, Н-ПІУ
Результат тесту Мак-Немара: X^2 тс = 1,645, p = 0,1980
Кількість помилок для традиційних мазків: 2
Кількість помилок для мікропрепаратів BD SurePath: 5
У таблиці 6 наведені результати (з усіх дослідницьких центрів) для випадків, які контрольним методом було визначено як рак. Помилки включають результати УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ, Н-ПІУ. Результати аналізу чутливості помилок розбіжності вказують на статистичну еквівалентність обох методів. Ці 27 випадків раку було включено в повторне дослідження. Ці дані наведено в таблиці 9.

Таблиця 7 Перше дослідження з розділеними зразками: порівняння результатів з усіх дослідницьких центрів для випадків, у яких контрольним методом діагностовано В-ПІУ+. Аналіз розбіжностей (у цьому аналізі діагноз Н-ПІУ вважався помилкою)

Мікропрепарат, приготований традиційним способом				
Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide, приготований за допомогою системи BD PrepStain	Успішно		Помилка	
	Успішно	94	33	127
	Помилка	67	68	135
		161	101	262

Успішно = (В-ПІУ+)
Помилка = УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ, Н-ПІУ
Результат тесту Мак-Немара: X^2 тс = 11,56, p = 0,0007
Кількість помилок для традиційних мазків: 33
Кількість помилок для мікропрепаратів BD SurePath: 67
У таблиці 7 представлені результати для випадків, які контрольний патоморфолог визначив як В-ПІУ+. Помилки включають результати УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ, Н-ПІУ. Попри відхилення від первісного протоколу дослідження,¹⁰ було проведено статистичне порівняння методів, де для випадків, діагностованих контрольним патоморфологом як

В-ПІУ+, діагноз Н-ПІУ вважався діагностичною помилкою. При статистичному порівнянні діагностичної чутливості, де діагноз Н-ПІУ вважався помилкою, а не незначним відхиленням, у дослідженні з розділеними зразками при виявленні аномалій В-ПІУ+ мікропрепарати **BD SurePath**, отримані за допомогою системи **BD PrepStain System**, і мікропрепарати, приготовані традиційним методом, не були еквівалентні.

СЛІПА ПОВТОРНА ПЕРЕВІРКА ЗРАЗКІВ ІЗ РЕЗУЛЬТАТАМИ В-ПІУ+
Щоб визначити, що вплинуло на результати (якість приготування чи суб'єктивність інтерпретації), було проведено нову перевірку. Після проведення нової навчальної програми для спеціалістів-цитологів, зорієнтованої на забезпечення узгодженої інтерпретації результатів за системою Бетесда, було здійснено додаткове оцінювання 262 випадків, у яких під час першого дослідження було отримано

діагноз В-ПІУ+ (таблиця 7). Ці випадки В-ПІУ+ були повторно замасковані разом зі зразками, що досліджувались у рамках повторної перевірки зразків (усього 2438 зразків), приготованих за тим самим протоколом із розділеними зразками. Потім результати дослідження двох мікропрепаратів у дослідницьких центрах порівнювали з новим контрольним значенням, яке передбачало узгодженість висновків принаймні двох із трьох незалежних контрольних патоморфологів щодо найбільш аномального діагнозу.

Під час контрольної діагностики в рамках повторної перевірки обидва мікропрепарати до кожного зразка, для якого отримано невідповідні результати (мікропрепарати **BD SurePath**, приготовані за допомогою системи **BD PrepStain**, і мікропрепарати, отримані традиційним методом), проходили повторний скринінг у другого цитотехнолога. Заново встановлені аномалії додавалися до виявлених під час початкового скринінгу. Потім три контрольні цитотехнологи за протоколом із замаскованими зразками оцінювали всі випадки, де спостерігалися розбіжності. Із застосуванням цього суворішого контрольного методу під час повторної оцінки було отримано 209 результатів В-ПІУ+ порівняно з 262 такими результатами, отриманими у ході першого дослідження. Різницю в результатах для 53 зразків пояснили таким чином: для 48 випадків під час контрольної оцінки було поставлено діагноз Н-ПІУ або менш важкий; у 3 випадках при повторній перевірці якість зразків була визнана незадовільною; а в решті 2 випадках мікропрепарати не були доступні для повторної оцінки в рамках повторної перевірки із замаскованими зразками.

Таблиця 8 Повторна перевірка: аналіз розбіжностей для 209 випадків із первісним діагнозом В-ПІУ+, які пройшли повторну перевірку із суворішими критеріями за участі трьох незалежних патоморфологів

Мікропрепарат, приготований традиційним способом				
Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide, приготований за допомогою системи BD PrepStain	Успішно		Помилка	
	Успішно	153	26	179
	Помилка	24	6	30
		177	32	209

Успішно = В-ПІУ+
Помилка = УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ, Н-ПІУ
Результат тесту Мак-Немара: X^2 тс = 0,02, p = 0,8875
Кількість помилок для традиційних мазків: 26
Кількість помилок для мікропрепаратів BD SurePath: 24

У таблиці 8 представлені результати для випадків, які контрольний патоморфолог визначив як В-ПІУ+. Помилки включають результати УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ, Н-ПІУ. У цьому порівнянні діагноз Н-ПІУ, поставлений для випадку, визначеного контрольним патоморфологом як В-ПІУ+, вважався діагностичною помилкою. Результати порівняння діагностичної чутливості вказували на статистичну еквівалентність двох методів.

Таблиця 9 Повторна оцінка: аналіз розбіжностей для випадків раку (В-ПІУ не вважається помилкою; Н-ПІУ вважається помилкою)

Мікропрепарат, приготований традиційним способом				
Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide, приготований за допомогою системи BD PrepStain	Успішно		Помилка	
	Успішно	32	3	35
	Помилка	3	0	3
		35	3	38

Успішно = Рак
Помилка = УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ, Н-ПІУ
Результат тесту Мак-Немара: X^2 тс = 0,00, p = 1,0000
Кількість помилок для традиційних мазків: 3
Кількість помилок для мікропрепаратів BD SurePath: 3

У таблиці 9 наведені результати (з усіх дослідницьких центрів) для випадків, які новим контрольним методом було визначено як рак. Помилки включають результати УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ, Н-ПІУ. Один помилковий результат було отримано при інтерпретації Н-ПІУ. Усі інші помилки пов'язані з інтерпретацією мікропрепаратів як АПНЗ/АЗНЗ і УМН. Результати аналізу чутливості помилок розбіжності вказують на статистичну еквівалентність обох методів.

Повторна сліпа оцінка включала 2097 нових випадків, які використали для маскування зразків із первісним результатом В-ПІУ+. Результати аналізу й порівняння мікропрепаратів із цих нових зразків наведено в таблиці 10.

Таблиця 10 Повторна оцінка: порівняння 2097 результатів, отриманих у дослідницьких центрах, без контрольного патоморфолога

Мазки Папаніколау, приготовані традиційним методом								
Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide, приготований за допомогою системи BD PrepStain	УМН	АПНЗ	АЗНЗ	Н-ПІУ	В-ПІУ	РШМ	Усього	
	УМН	1561	128	0	47	30	0	1766
	АПНЗ	80	37	1	6	8	1	133
	АЗНЗ	9	7	0	0	1	0	17
	Н-ПІУ	33	11	1	33	11	1	90
	В-ПІУ	26	18	1	18	19	3	85
	РШМ	1	2	0	0	1	2	6
Усього		1710	203	3	104	70	7	2097

Із 2097 нових випадків, описаних вище, для 77 випадків контрольні патоморфологи діагностували В-ПІУ+. У таблиці 11 представлені результати аналізу чутливості цих 77 випадків із результатом В-ПІУ+.

Таблиця 11 Повторна оцінка: порівняння результатів з усіх дослідницьких центрів для випадків, де контрольним методом діагностовано В-ПІУ+. Аналіз розбіжностей (у цьому аналізі діагноз Н-ПІУ вважався помилкою)

Мікропрепарат, приготований традиційним способом				
Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide, приготований за допомогою системи BD PrepStain	Успішно		Помилка	
	Успішно	25	21	46
	Помилка	21	10	31
		46	31	77

Успішно = В-ПІУ+

Помилка = УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ, Н-ПІУ

Результат тесту Мак-Немара: $\chi^2_{mc} = 0,00$, $p = 1,0000$

Кількість помилок для традиційних мазків: 21

Кількість помилок для мікропрепаратів BD SurePath: 21

Аналіз розбіжностей, відображених у таблиці 11, показав однакову кількість помилок щодо діагнозу В-ПІУ+ для обох методів приготування. Помилки включають результати УМН, реактивні/репаративні зміни, АПНЗ/АЗНЗ, Н-ПІУ. Статистичний аналіз продемонстрував еквівалентність обох методів при дослідженні з розділеними зразками навіть у ситуаціях, коли діагноз Н-ПІУ вважався помилкою при контрольному значенні В-ПІУ+.

У таблиці 12 підсумовано описові діагнози доброякісних змін для всіх дослідницьких центрів.

Таблиця 12 Перше дослідження з розділеними зразками: підсумовані дані щодо доброякісних клітинних змін

Описовий діагноз (К-сть пацієнтів: 8807)	Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide, приготований за допомогою системи BD PrepStain		Мікропрепарат, приготований традиційним способом	
	N	%	N	%
Доброякісні клітинні зміни *Інфекція:				
Види <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
Види <i>Actinomyces</i>	6	0,1	2	<0,1
Інші бактерії	52	0,6	191	2,2
**Реактивні репаративні зміни	424	4,8	319	3,6

* Для вказаної вище категорії «Інфекція» вказуються виявлені типи збудників інфекції. У деяких випадках спостерігалось кілька різних класів мікроорганізмів.

** Реактивні репаративні зміни включали реактивні зміни, пов'язані із запаленнями, атрофічним вагінітом, впливом радіації та використанням внутрішньоматкової спіралі, а також типові репаративні зміни плоских епітеліальних, плоских метاپластичних і стовпчастих епітеліальних клітин.

У цілому для 8807 випадків не було отримано «незадовільного» результату перевірки ні в дослідницьких центрах, ні в контрольній лабораторії. Один із двох або обидва мікропрепарати з інших 239 зразків були визначені як «незадовільні» лише в контрольній лабораторії або в контрольній лабораторії та дослідницькому центрі. Із 239 незадовільних зразків у 151 зразка неякісними були тільки мікропрепарати, приготовані традиційним методом, у 70 зразків тільки мікропрепарати **BD SurePath**, а у 18 зразків – мікропрепарати обох типів. Усі незадовільні випадки було виключено з порівняльної діагностики за системою Бетесда, але включено до порівняння якості мікропрепаратів.

Таблиці 13–16 містять дані щодо якості мікропрепаратів в усіх дослідницьких центрах.

Таблиця 13 Перше дослідження з розділеними зразками: результати оцінки якості мікропрепаратів

Якість мікропрепаратів (К-сть пацієнтів: 9046)	Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide, приготований у системі BD PrepStain		Мікропрепарат, приготований традиційним способом	
	N	%	N	%
Задовільна	7607	84,1	6468	71,5
Умовно задовільна з такими обмеженнями:	1385	15,3	2489	27,5
Відсутність ендocerвікального компонента	1283	14,2	1118	12,4
Артефакт висушування	0	0	17	0,2
Надто щільний мазок	1	< 0,1	0	0
Кров перешкоджає видимості	53	0,6	121	1,3
Клітини запалення перешкоджають видимості	102	1,1	310	3,4
Мало клітин плоского епітелію	4	< 0,1	7	0,1
Цитоліз	10	0,1	11	0,1
Відсутність історії хвороби	0	0	0	0
Не вказано	60	0,7	1018	11,3
Незадовільна для проведення дослідження:	54	0,6	89	1,0
Відсутність ендocerвікального компонента	42	0,5	42	0,5
Артефакт висушування	0	0	0	0
Надто щільний мазок	0	0	2	< 0,1
Кров перешкоджає видимості	7	0,1	6	0,1
Клітини запалення перешкоджають видимості	6	0,1	6	0,1
Мало клітин плоского епітелію	6	0,1	0	0
Цитоліз	0	0	1	< 0,1
Відсутність історії хвороби	0	0	0	0
Не вказано	37	0,4	32	0,5

Примітка. Зразки деяких пацієнток було віднесено до кількох підкатегорій.

Ще деяку кількість мікропрепаратів незадовільної якості виявив контрольний патоморфолог. Загальна кількість незадовільних результатів відображена в таблиці 15. Умовні позначення таблиці: Задов. = задовільна якість, УЗ = умовно задовільна (із зазначеним обмеженням) і Незадов. = незадовільна.

У таблиці 14 наведені результати порівняння якості мікропрепаратів, приготованих обома методами. Серед мікропрепаратів BD SurePath спостерігалася значно менша кількість мікропрепаратів незадовільної та умовно задовільної якості відносно мікропрепаратів, приготованих за традиційним методом.

Таблиця 14 Перше дослідження з розділеними зразками: зведені дані щодо якості мікропрепаратів для всіх дослідницьких центрів

Мікропрепарат, приготований традиційним способом					
		Задов.	УЗ	Незадов.	
Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide, приготований за допомогою системи BD PrepStain	Задов.	5868	1693	46	7607
	УЗ	579	772	34	1385
	Незадов.	21	24	9	54
		6468	2489	89	9046

Незадов.: результат тесту Мак-Немара χ^2 $ms = 9,33$, $p = 0,0023$
УЗ: результат тесту МакНемара χ^2 $ms = 546,21$, $p = 0,0000$

У таблиці 15 міститься порівняння мікропрепаратів задовільної і незадовільної якості за результатами оцінки в дослідницьких центрах і в контрольній лабораторії. Для мікропрепаратів BD SurePath спостерігається статистично значуще зниження кількості неякісних мікропрепаратів відносно мікропрепаратів, приготованих за традиційним методом.

Таблиця 15 Перше дослідження з розділеними зразками: порівняння кількості незадовільних результатів, виявлених у дослідницьких центрах і контрольній лабораторії

Мікропрепарат, приготований традиційним способом				
		Задов.	Незадов.	
Мікропрепарат BD SurePath Pap Test Slide, приготований за допомогою системи BD PrepStain	Задов.	8807	151	8958
	Незадов.	70	18	88
		8877	169	9046

результат тесту Мак-Немара χ^2 $ms = 29,69$, $p = 0,0000$

Таблиця 16 Результати оцінки якості мікропрепаратів за дослідницьким центром: відсоткові частки УЗ мікропрепаратів із відсутнім ендocerвікальним компонентом (ЕЦК)

Центр	К-сть випадків	УЗ мікропрепарати BD SurePath без ЕЦК: к-сть (%)	УЗ традиційні мікропрепарати без ЕЦК: к-сть (%)
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)
Усі центри	9046	1283 (14,2)	1118 (12,4)

Виявлення ендocerвікальних клітин (таблиця 16) було неоднаковим у різних дослідницьких центрах. Загалом різниця у виявленні ендocerвікальних клітин на традиційних Пап-мазках і мікропрепаратах BD SurePath становила 1,8 %. Це узгоджується з результатами попередніх досліджень із розділеними зразками.^{16,17}

У порівняльних дослідженнях із розділеними зразками в різних популяціях пацієнток і в різних дослідницьких центрах результати для мікропрепаратів BD SurePath, приготованих за допомогою системи BD PrepStain, відповідали результатам, отриманим для традиційних мазків Папаніколау. Крім того, серед мікропрепаратів BD SurePath спостерігалася значно менша кількість мікропрепаратів незадовільної та умовно задовільної якості порівняно з традиційними мазками Папаніколау. Отже, мікропрепарати BD SurePath можна використовувати замість традиційних мазків Папаніколау для виявлення атипичних клітин, передракових уражень, раку шийки матки та всіх інших цитологічних категорій за системою Бетесда.

ОЦІНКА ПРИГОТУВАННЯ МІКРОПРЕПАРАТІВ BD SUREPATH LIQUID-BASED PAP TEST SLIDE ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ BD PREPMATE І РУЧНОГО МЕТОДУ BD SUREPATH

Компанія BD Diagnostics (раніше відома як TriPath Imaging) провела проспективне багатоцентрове клінічне випробування для оцінки двох модифікацій методики приготування мікропрепаратів BD SurePath, схваленої Управлінням із контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США. Модифікації затвердженої методики приготування мікропрепаратів BD SurePath описано нижче.

- Використання додаткового пристрою BD PrepMate Automated Accessory (метод BD PrepMate), що автоматизує початкові кроки лабораторного процесу BD PrepStain, які зазвичай здійснюються вручну. Прилад BD PrepMate автоматично змішує зразок, відбирає його з флаконів із рідким консервантом BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial і нашаровує на ущільнювальний реагент BD Density Reagent у пробірку.
- Застосування ручного методу BD SurePath, у якому не використовується процесор BD PrepStain Slide Processor для суспендування клітин і фарбування мікропрепаратів; натомість лаборант вручну готує суспензію клітин, нашаровує її на предметне скло та фарбує мікропрепарат.

У цьому дослідженні розглянуто понад 400 випадків шляхом сліпого порівняння двох альтернативних модифікацій затвердженої методики приготування мікропрепаратів **BD SurePath**. Для порівняння мікропрепаратів, приготованих обома методами, застосовувались критерії оцінки морфології і якості.

Основні цілі дослідження:

- Оцінити параметри морфології та якості мікропрепаратів **BD SurePath**, приготованих методом **BD PrepMate**, порівняно з мікропрепаратами, приготованими за затвердженим методом із використанням системи **BD PrepStain System** (метод **BD PrepStain**).
- Оцінити параметри морфології та якості мікропрепаратів **BD SurePath**, приготованих вручну методом **BD SurePath**, порівняно з мікропрепаратами, приготованими за затвердженим методом **BD PrepStain**.

Додаткові цілі дослідження:

- Визначити, чи рівень узгодженості результатів, отриманих за затвердженням методом **BD PrepStain** і методом **BD PrepMate**, є досить високим і не пояснюється тільки випадковістю.
- Визначити, чи рівень узгодженості результатів, отриманих за затвердженням методом **BD PrepStain** і ручним методом **BD SurePath**, є досить високим і не пояснюється тільки випадковістю.
- Оцінити якість зразків для приготування мікропрепаратів **BD SurePath** методом **BD PrepMate** за стандартами, що застосовуються для системи **BD PrepStain System**.
- Оцінити якість зразків для приготування мікропрепаратів **BD SurePath** ручним методом **BD SurePath** за стандартами, що застосовуються для системи **BD PrepStain System**.

**АВТОМАТИЗОВАНИЙ ДОДАТКОВИЙ ПРИСТРІЙ BD PREPMATE
AUTOMATED ACCESSORY**

BD PrepMate – це додатковий пристрій до системи **BD PrepStain System**, який автоматизує два кроки лабораторного процесу **BD PrepStain**, які зазвичай здійснюються вручну: змішування й нашарування зразка. Пристрій **BD PrepMate** ретельно змішує, акуратно відбирає зразок із флаконів із рідким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** і нашаровує зразок на реагент **BD Density Reagent** у пробірці. Штатив для зразків, попередньо заповнений флаконами для забору зразків, шприц-піпетки й пробірки (що містять ущільнювальний реагент **BD Density Reagent**) поміщують на лоток пристрою. Штатив може вмістити до дванадцяти флаконів, пробірок і шприц-піпеток, які розміщуються в три ряди по чотири в кожному. Флакони, шприц-піпетки й пробірки призначені для одноразового використання. Їх слід використовувати тільки один раз, щоб уникнути забруднення зразка.

РУЧНИЙ МЕТОД BD SUREPATH

При ручному методі **BD SurePath** нанесення суспензії клітин на предметне скло й фарбування мікропрепарату здійснюються вручну. Забір і обробка гінекологічних зразків за ручним методом і затвердженням методом **BD PrepStain** відбуваються однаково до етапу, що передбачає використання приладу **BD PrepStain Slide Processor**.

За методом **BD PrepStain** центрифуговані клітини поміщують прямо в пристрій **BD PrepStain Slide Processor** для автоматизованої обробки, щоб отримати зафарбовані мікропрепарати **BD SurePath**.

За ручним методом **BD SurePath** до центрифугованого клітинного осаду додають деіонізовану воду й перемішують у струшувачі для суспендування та рандомізації. Зразок переносять в осадову камеру **BD Settling Chamber**, установлену на предметному склі **BD SurePath PreCoat Slide**. Після осідання зразка на предметному склі групу зразків фарбують за Папаніколау.

ОБЛІК МІКРОПРЕПАРАТІВ

У таблиці 17 відображено дані щодо обліку мікропрепаратів у клінічних дослідженнях. Слід зауважити, що набір для дослідження складався з трьох мікропрепаратів на пацієнтку.

Таблиця 17 Облік мікропрепаратів

	К-сть випадків	К-сть мікропрепаратів
Усього включено в дослідження	471	1413
Усього виключено з дослідження	-68	-204
Неповна документація	-39	-117
Неправильне приготування мікропрепаратів	-24	-72
Інші причини для виключення *	-5	-15
Усього включено в аналіз	403	1209

* Відсутні зразки, повторення номерів пацієнток тощо

ДЕМОГРАФІЧНІ ДАНІ ПАЦІЄНТОК

У таблиці 18 наведені дані щодо віку всіх пацієнток, включених у дослідження.

Таблиця 18 Демографічні дані пацієнток

Вік	Кількість випадків
19 років або молодше	3
20–29	73
30–39	158
40–49	105
50+	64
Усього	403

У таблиці 19 наведено поточні клінічні дані, а в таблиці 20 представлено деталі історії хвороби для всіх пацієнток, включених у дослідження. Зверніть увагу, що можна було відмічати по кілька пунктів для однієї пацієнтки, тому загальна кількість перелічених випадків може не відповідати загальній кількості пацієнток, включених у дослідження.

Таблиця 19 Поточні клінічні дані

Клінічні дані	Кількість випадків
Регулярний менструальний цикл	241
Нерегулярний цикл	69
Гістеректомія	16
Вагітність	9
Після абортів	0
Після пологів	9
Після менопаузи	58
Перименопауза	1
Імунодепресія	0
Прояви гінекологічних захворювань	0
Вагінальні виділення	137
Замісна терапія естрогенами	19
Внутрішньоматкова спіраль	2
Пероральні контрацептиви/імплантат	20
Контрацепція не використовується	181
Інформації немає	22

Таблиця 20 Історія хвороби

Історія	Кількість випадків
Попередньо виявлена аномальна цитологія	13
Аномальні кровотечі в анамнезі	36
Біопсія	3
Рак в анамнезі	1
Хіміотерапія	0
Променева терапія	0
Кольпоскопія	9
ВІЛ/СНІД	0
Вірус папіломи людини (ВПЛ)	0
Герпес	1
ДПМТ* в анамнезі	1
ЗЗОМТ** в анамнезі	57
Жодне із зазначеного	363

* Двостороннє перев'язування маткових труб
** Запальні захворювання органів малого тазу

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою цього дослідження було встановити, чи мають переваги мікропрепарати **BD SurePath**, приготовані методом **BD PrepMate** і ручним методом **BD SurePath**, порівняно з мікропрепаратами, приготованими затвердженням методом за допомогою системи **BD PrepStain**. Клінічні дані показали, що мікропрепарати, приготовані методом **BD PrepMate** і ручним методом **BD SurePath**, за морфологічними та якісними показниками співставні з мікропрепаратами, приготованими за затвердженням методом **BD PrepStain**. Клінічні дані також продемонстрували, що за співставлення з затвердженням методом **BD PrepStain** мікропрепарати, приготовані методом **BD PrepMate** і ручним методом **BD SurePath**, демонструють однакову діагностичну ефективність. Крім того, якість мікропрепаратів, приготованих методом **BD PrepMate** і ручним методом **BD SurePath**, не відрізняється від якості мікропрепаратів, приготованих методом **BD PrepStain**. Ці дані підтверджують співставність методу **BD PrepMate** і ручного методу **BD SurePath** із затвердженням методом **BD PrepStain**.

ЯКІСТЬ І МОРФОЛОГІЯ ЗРАЗКІВ

У таблиці 21 наведені результати, що стосуються основних цілей. Якість мікропрепаратів, приготованих кожним методом, оцінювали за критеріями морфології та якості, наведеними у таблиці. Для кожного критерію розраховували відсоткову частку мікропрепаратів, які відповідають цьому критерію з 95-процентним довірчим інтервалом.

Таблиця 21 Порівняння відсоткових часток і довірчих інтервалів (ДІ) для критеріїв прийнятності

Метод приготування мікропрепарату							
		BD PrepStain		BD PrepMate		Ручний метод BD SurePath	
		Відсоток і кількість із загального числа	Точний ДІ 95 %	Відсоток і кількість із загального числа	Точний ДІ 95 %	Відсоток і кількість із загального числа	Точний ДІ 95 %
Критерії прийнятності	Фарбування	0,9876 (398/403)	0,9713; 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784; 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748; 0,9973
	Видимість	0,9876 (398/403)	0,9713; 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713; 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863; 0,9999
	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
	Цитологія	0,9950 (401/403)	0,9822; 0,9994	0,9901 (399/403)	0,9748; 0,9973	1,0000 (403/403)	0,9909; 1,0000
	Скупчення клітин	0,9926 (400/403)	0,9784; 0,9985	0,9975 (402/403)	0,9863; 0,9999	0,9603 (387/403)	0,9363; 0,9771
	Насиченість клітинами	0,9305 (375/403)	0,9011; 0,9533	0,9454 (381/403)	0,9185; 0,9655	0,9404 (379/403)	0,9127; 0,9615

Частка якісних мікропрепаратів, приготованих методом **BD PrepMate** і ручним методом **BD SurePath**, практично завжди не нижча від показника для методу **BD PrepStain**. Крім того, точні довірчі інтервали 95 % для методу **BD PrepMate** і ручного методу **BD SurePath** охоплюють значно ширші значення порівняно з довірчими інтервалами для методу **BD PrepStain** за кожним критерієм. Це свідчить про те, що мікропрепарати, приготовані методом **BD PrepMate** або ручним методом **BD SurePath**, за морфологічними і якісними показниками співставні з мікропрепаратами, приготованими затвердженням методом **BD PrepStain**. Таким чином, якість мікропрепаратів, отриманих двома досліджуваними методами, відповідає якості мікропрепаратів, отриманих затвердженням методом.

УЗГОДЖЕНІСТЬ ДІАГНОЗІВ

У цьому аналізі порівнюються діагнози, встановлені за мікропрепаратами, приготованими кожним методом. Оскільки ці дані отримані для мікропрепаратів із розділених зразків, групи діагнозів, представлені в таблиці 22 і таблиці 23, засновані на парних зразках, де кожен із досліджуваних методів (метод **BD PrepMate** і ручний метод **BD SurePath**) порівнюється із затвердженням методом **BD PrepStain**. В ідеалі за мікропрепаратами, приготованими двома методами, мав бути встановлений однаковий діагноз. Такі випадки представлено як кількість мікропрепаратів з однаковими діагнозами (на основній діагоналі кожної таблиці). Першим показником узгодженості результатів є частка мікропрепаратів на основній діагоналі та відповідні точні 95 % довірчі інтервали. Другим показником узгодженості служить каппа-статистика, розрахована й перевірена для кожного порівняння. Цей тест дає змогу визначити, чи кількість узгоджених між двома методами результатів вища, ніж та, яку можна пояснити випадковістю. Оскільки дані спостережень упорядковані, важливіша наявність спостережень на основній діагоналі або близько до неї. Зважений коефіцієнт каппа надає більшу вагу спостереженням на основній діагоналі таблиць або біля неї.

ПОРІВНЯННЯ ЗАТВЕРДЖЕНОГО МЕТОДУ BD PREPSTAIN І МЕТОДУ BD PREPMATE

У таблиці 22 кількість мікропрепаратів на основній діагоналі становить 367 (2+334+8+6+5+11+1). Відсоткова частка мікропрепаратів на основній діагоналі становить 0,9107 (367/403) з точним 95-процентним довірчим інтервалом від 0,8785 до 0,9366. Якщо з таблиці даних виключити мікропрепарати незадовільної якості, видаливши перший рядок і перший стовпець, залишиться 397 мікропрепаратів. Відсоткова частка мікропрепаратів на основній діагоналі становить 0,9194 (365/397) із 95-процентним довірчим інтервалом від 0,8881 до 0,9442. Дані, представлені у таблиці 22, вказують на те, що для мікропрепаратів, приготованих затвердженням методом **BD PrepStain** і методом **BD PrepMate**, спостерігається висока узгодженість поставлених діагнозів, про що свідчать значення відсоткових часток мікропрепаратів на основній діагоналі таблиці. Крім того, зважений каппа-аналіз показав, що узгодженість результатів набагато перевищує значення, яке б могло пояснюватися випадковістю.

Таблиця 22 Зведені табличні дані діагнозів для мікропрепаратів, приготованих методами BD PrepStain і BD PrepMate.

Діагноз, отриманий за методом BD PrepMate										
Діагноз, отриманий за методом BD PrepStain										
	Незадов.	УМН	Доброякісні клітинні зміни (реактивні/репаративні)	Атипія	Н-ПУ	В-ПУ	Дисплазія	Аденокарцинома in situ	РШМ	Усього
Незадов.	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
УМН	2	334	2	7	2	0	0	0	0	347
Доброякісні клітинні зміни (реактивні/репаративні)	0	6	8	0	1	0	0	0	0	15
Атипія	1	3	2	6	0	0	0	0	0	12
Н-ПУ	0	3	0	3	5	0	0	0	0	11
В-ПУ	0	1	0	1	0	11	0	0	0	13
Дисплазія	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Аденокарцинома in situ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
РШМ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Усього	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

ПОРІВНЯННЯ ЗАТВЕРДЖЕНОГО МЕТОДУ BD PREPSTAIN І РУЧНОГО МЕТОДУ BD SUREPATH

У таблиці 23 кількість мікропрепаратів на основній діагоналі становить 353 (3+315+6+10+7+11+1). Частка мікропрепаратів на основній діагоналі становить 0,8759 (353/403). Точний біноміальний розподіл 95-процентного довірчого інтервалу для цієї частки становить від 0,8397 до 0,9065.

Якщо з таблиці даних виключити мікропрепарати незадовільної якості, видаливши перший рядок і перший стовпець, залишиться 398 мікропрепаратів. Частка мікропрепаратів на основній діагоналі становить 0,8794 (350/398) з 95-процентним довірчим інтервалом від 0,8433 до 0,9097. Представлені в таблиці 23 результати вказують на те, що для мікропрепаратів, приготованих затвердженням методом BD PrepStain і методом BD SurePath, спостерігається висока діагностична узгодженість, про що свідчить частка мікропрепаратів на основній діагоналі таблиці. Крім того, зважений капла-аналіз показав, що узгодженість результатів набагато перевищує значення, яке б могло пояснюватися випадковістю. Отже, діагностична ефективність однакова для затвердженого методу та двох досліджуваних методів.

Таблиця 23 Зведені табличні дані про діагностику за методом BD PrepStain і ручним методом BD SurePath

Діагноз, отриманий за методом BD PrepStain										
Діагноз, отриманий за ручним методом										
	Незадов.	УМН	Доброякісні клітинні зміни (реактивні/репаративні)	Атипія	Н-ПУ	В-ПУ	Дисплазія	Аденокарцинома in situ	РШМ	Усього
Незадов.	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
УМН	1	315	1	3	1	0	0	0	0	321
Доброякісні клітинні зміни (реактивні/репаративні)	0	19	6	0	0	0	0	0	0	25
Атипія	0	12	4	10	0	0	0	0	0	26
Н-ПУ	0	1	1	3	7	0	0	0	0	12
В-ПУ	1	1	0	1	1	11	0	0	0	15
Дисплазія	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Аденокарцинома in situ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
РШМ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Усього	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

ЯКІСТЬ МІКРОПРЕПАРАТІВ

Для кожного методу приготування оцінювали якість мікропрепаратів. Дані аналізували за допомогою двобічного тесту Мак-Немара.¹⁸

У таблиці 24 показано порівняння результатів якості для затвердженого методу BD PrepStain і методу BD PrepMate.

Таблиця 24 Результати оцінювання якості для мікропрепаратів, приготованих за методами BD PrepMate і BD PrepStain

Результат для методу BD PrepStain				
		Задов. або УЗ	Незадов.	
Результат для методу BD PrepMate	Задов. або УЗ	398	3	401
	Незадов.	0	2	2
		398	5	403

У таблиці 25 показано порівняння результатів якості для затвердженого методу BD PrepStain і ручного методу BD SurePath.

Таблиця 25 Результати оцінювання якості для мікропрепаратів, приготованих за ручним методом BD SurePath і методом BD PrepStain

Результат для методу BD PrepStain				
		Задов. або УЗ	Незадов.	
Результат для ручного методу BD SurePath	Задов. або УЗ	398	2	400
	Незадов.	0	3	3
		398	5	403

Ці два порівняння доводять, що в аспекті якості мікропрепаратів метод BD PrepMate і ручний метод BD SurePath рівноцінні затвердженому методу BD PrepStain.

ДОСЛІДЖЕННЯ З ПРЯМИМ ЗАБОРОМ У ФЛАКОН

Отримавши від Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США первісне затвердження системи **BD PrepStain System**, компанія BD Diagnostics (колишня назва – TriPath Imaging) провела велике багатоцентрове вивчення використання системи **BD PrepStain System** за призначенням для зразків, які збираються безпосередньо у флакон. У попередніх клінічних дослідженнях використовувався метод розділеного зразка, тобто спершу зі зразка готували традиційний мазок Папаніколау, а решту зразка поміщали у флакон з рідким консервантом **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial** і обробляли за допомогою системи **BD PrepStain System**, щоб створити мікропрепарат **BD SurePath**. Добре доведено, що дизайн дослідження із розподіленим зразком применшує справжню ефективність тесту, виконаного із залишкового клітинного матеріалу.¹²

У цьому дослідженні ефективність мікропрепаратів **BD SurePath**, приготованих зі зразків, зібраних безпосередньо у флакон, порівнювалася з ефективністю традиційних мазків за Папаніколау. Результати, отримані від мікропрепаратів **BD SurePath**, порівнювали з результатами, отриманими для історичної когорти традиційних мазків Папаніколау. Зокрема, у цьому дослідженні оцінювали, чи мікропрепарати **BD SurePath** покращували виявлення високого ступеня пласкоклітинного інтраепітеліального ураження (В-ПІУ), аденокарциноми in-situ та раку (В-ПІУ+). Усі доступні дані біопсії збиралися для обох популяцій мікропрепаратів.

Популяція **BD SurePath** складалася з 58 580 мікропрепаратів, проспективно зібраних із 57 клінік, які майже на 100 % перейшли від забору традиційних мазків Папаніколау до забору зразків за методом **BD SurePath**. Зібрані в цих клініках зразки пересилалися на обробку до трьох дослідницьких центрів.

Традиційна популяція складалася з 58 988 мікропрепаратів із тих самих клінік, що й мікропрепарати **BD SurePath**. Цю історичну популяцію збирали, починаючи з мікропрепаратів, приготованих невдовзі перед остаточним переходом клінік на тест **BD SurePath Liquid-based Pap Test**, рухаючись у ретроспективному напрямку до часу, коли популяції традиційних мікропрепаратів і мікропрепаратів **BD SurePath Liquid-based Pap Test** у кожному клінічному центрі були приблизно однакові за числом. Результати цього дослідження показали, що рівень виявлення для мікропрепаратів **BD SurePath** становить 405/58 580 порівняно з рівнем у 248/58 988 для традиційних мікропрепаратів. Отже, коефіцієнти виявлення становлять 0,691 % і 0,420 % відповідно (див. таблицю 26). Для цих клінічних центрів і цих досліджуваних популяцій такі показники засвідчують зростання виявлення уражень В-ПІУ+ на 64,4 % (p<0,00001) за допомогою мікропрепаратів **BD SurePath**.

Таблиця 26 Порівняння коефіцієнтів виявлення за дослідницьким центром

В-ПІУ+

Центр	Традиційні			BD SurePath		
	Усього	В-ПІУ+	Відсоток (%)	Усього	В-ПІУ+	Відсоток (%)
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
Усього	58 988	248	0,420	58 580	405	0,691

Н-ПІУ+

Центр	Традиційні			BD SurePath		
	Усього	Н-ПІУ+	Відсоток (%)	Усього	Н-ПІУ+	Відсоток (%)
1	41 274	765	1,853	40 735	1501	3,685
2	10 421	96	0,921	10 676	347	3,250
3	7 293	99	1,357	7 169	127	1,772
Усього	58 988	960	1,627	58 580	1975	3,371

АПНЗ+

Центр	Традиційні			BD SurePath		
	Усього	АПНЗ+	Відсоток (%)	Усього	АПНЗ+	Відсоток (%)
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
Усього	58 988	2062	3,496	58 580	3586	6,122

Незадовільно

Центр	Традиційні			BD SurePath		
	Усього	Незадов.+	Відсоток (%)	Усього	Незадов.+	Відсоток (%)
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
Усього	58 988	315	0,534	58 580	130	0,222

Примітка: Варіації в ефективності між дослідницькими центрами очікувані. Кожна лабораторія повинна ретельно відстежувати якість своєї роботи.

ПРОЦЕДУРА

Повні методики приготування мікропрепаратів для тесту **BD SurePath Liquid-based Pap Test** описано в посібнику оператора системи **BD PrepStain Slide Processor**

ЛІТЕРАТУРА

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 технічної підтримки компанії BD Diagnostics: Зв'яжіться з місцевим представником компанії BD або зверніться за посиланням 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 naudojimai / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiți / Не использовать повторно / Nepoužívať opakovaně / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullannmayin / Не використовувати повторно



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

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
EEEE-HH-NN / EEEE-HH (HH = hónap utolsó napja)
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
ЖОЖОК-АА-КК / ЖОЖОК-АА (АА = айдың соңы)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = mēneša beigās)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluten av månaden)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
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) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / 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 nummer / Batch-kode (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serie / Partinummer (Lot) / Parti kodo (Lot) / Код партии



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



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Pristudujte si příloženou dokumentaci / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatust! Lugeda kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristite prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / Demeşio, ziürékite pridėdamus 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 / Atkārūši / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / 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 diagnostika meditsiniaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Medicinskij pribor dla diagnostiki in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In vitro diagnostikos prietais / Medicinas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики 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



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 / 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 / Skatīkite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i brugsanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultati 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 / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitation de temperatura / Temperaturi piliang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / Laikymo temperatūra / Temperatūros ierobežojumi / Temperaturilimit / Temperaturbegrenzung / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teststheez elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> testrepi yuini jetikini / 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 / Conținut suficiente para <n> teste / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточо для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malmeye içerir / Вистачить для аналізів: <n>



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 Evropskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / Įgaliotasis 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. / Krehkë. Pfi manipulaci postupujte opatrnë / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, käsitlege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Synghesl, abaylaipal pайдаланыңыз. / Trapu, elkitės atsargiai. / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Kruha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulat cu atenție. / Хрупко! Обращаться с осторожностью. / Krehkë, vyžaduje sa opatrňá manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bäckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşın