

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Для использования при диагностике *in vitro*.

Только для экспорта из США.

Общая информация	2
Назначение	2
Краткое описание и разъяснения по поводу теста	2
Принципы процедуры	3
Предостережения и меры предосторожности	4
Требования к хранению реактивов и обращению с ними	5
Сбор и хранение образцов	6
Интерпретация теста	19
Ограничения	20
Ожидаемые результаты для Tigris DTS System: распространенность мРНК ВПЧ высокого риска	21
Эксплуатационные характеристики анализа на Tigris DTS System	22
Ожидаемые результаты для Panther System: распространенность мРНК ВПЧ высокого риска	41
Эксплуатационные характеристики анализа на Panther System	42
Список использованных источников	59

Tigris™ DTS™ System

Tigris DTS System	8
Представленные реактивы и материалы	8
Материалы, необходимые для анализа, но приобретаемые отдельно	9
Tigris DTS System Test Procedure (Методика испытания системы Tigris DTS)	10
Примечания к процедурам	12

Panther™ System

Panther System	13
Представленные реактивы и материалы	13
Материалы, необходимые для анализа, но приобретаемые отдельно	14
Процедура тестирования Panther System	15
Примечания к процедурам	17

Общая информация

Назначение

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay (анализ ВПЧ 16 18/45 генотипа Aptima) представляет собой тест убрать амплификации нуклеиновых кислот *in vitro* для качественного обнаружения вирусной мессенджер РНК (мРНК) Е6/Е7 вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска 16, 18 и 45 типов в пробах от женщин с положительными результатами Aptima HPV assay. мРНК ВПЧ обнаруживаются в жидкостных цитологических образцах с шейки матки по Папаниколау, собранных во флаконы ThinPrep™ с раствором PreservCyt™ до или после обработки по Папаниколау или в образцах, собранных с помощью набора для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit (набора Aptima для сбора и транспортировки образцов с шейки матки). Образцы с шейки матки, собранные в жидкий консервант SurePath Preservative Fluid, можно анализировать с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Этот анализ используется с анализаторами Tigris DTS System и Panther System.

Краткое описание и разъяснения по поводу теста

Рак шейки матки представляет собой один из наиболее распространенных видов рака у женщин в мире. ВПЧ - этиологический агент, являющийся причиной более 99 % всех случаев рака шейки матки.^{1,2,3} ВПЧ является распространенным ДНК-содержащим вирусом, передающихся половым путем и включающим более 100 генотипов.⁴

Геном вируса ВПЧ представляет собой двуцепочечную кольцевую ДНК длиной приблизительно 7900 пар оснований. Геном содержит восемь перекрывающихся открытых рамок считывания. В нем есть шесть ранних (Е) генов, два поздних (L) гена и одна нетранслируемая длинная управляющая область. Гены L1 и L2 кодируют основной и минорный белки капсида. Ранние гены регулируют репликацию вируса ВПЧ. Гены Е6 и Е7 ВПЧ генотипов высокого риска представляют собой известные онкогены. Белки, экспрессируемые с полицистронной мРНК Е6/Е7, воздействуют на функции клеточных белков р53 и ретинобластомы, что приводит к нарушению контрольных точек клеточного цикла и нестабильности генома клетки.^{5,6}

Четырнадцать генотипов ВПЧ считаются патогенными генотипами или генотипами высокого риска прогрессирования заболеваний шейки матки.⁷ Многочисленные исследования выявили связь 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 генотипов с прогрессированием заболевания.^{2,5,8} Женщины с хронической инфекцией вируса одного из этих типов подвергаются повышенному риску развития тяжелой дисплазии шейки матки или карциномы шейки матки.^{7,9}

Исследования показали, что различные типы ВПЧ высокого риска характеризуются различным уровнем риска развития тяжелой дисплазии или карциномы шейки матки. В мировом масштабе ВПЧ 16, 18 и 45 типов ассоциируются с приблизительно 80 % всех случаев инвазивного рака шейки матки.^{2,10} Эти три типа встречаются в 75 % всех случаев плоскоклеточной карциномы, причем 16 тип составляет большинство (85 %) этих инфекций. ВПЧ 16, 18 и 45 обнаруживаются в 80-94 % случаев аденокарциномы, причем 18 и 45 типы составляют почти половину этих инфекций.^{2,10} Наличие ВПЧ 18 типа на ранней стадии рака шейки матки, согласно сообщениям, ассоциируется с плохим прогнозом.¹¹ Частота сообщений о ВПЧ 18 и 45 типа в предраковых образованиях занижена, что может быть обусловлено скрытыми очагами в канале шейки матки, недоступными для кольпоскопического обследования.¹² У женщин, инфицированных ВПЧ 16 и/или 18 типов, общий риск развития заболеваний шейки матки повышен в 10 раз по сравнению с риском развития заболевания, вызванного другими типами высокого риска.^{13,14,15}

Принципы процедуры

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay включает три основных этапа, проходящие в одной пробирке: захват мишени, амплификация мишени посредством транскрипционно-опосредованной амплификации (ТМА);¹⁶ и обнаружение продуктов амплификации (ампликона) посредством реакции защиты гибридизацией (НРА).¹⁷ В анализе используются внутренние контроли (ВК), предназначенные для контроля захвата, амплификации и обнаружения нуклеиновой кислоты, а также выявления ошибок оператора и прибора.

Образцы собирают или переносят в пробирку, содержащую Specimen Transport Media (STM, транспортную среду для образцов), лизирующую клетки, высвобождающую мРНК и защищающую ее от разложения при хранении. При выполнении Aptima HPV 16 18/45 genotype assay мРНК-мишень выделяют из образца с использованием связывающих олигомеров, присоединенных к магнитным микрочастицам. Связывающие олигомеры содержат последовательности, комплементарные специфическим областям молекул-мишеней мРНК ВПЧ, а также последовательность остатков дезоксиаденозина. На этапе гибридизации специфические области связывающих олигомеров связываются со специфическими областями молекулы-мишени мРНК ВПЧ. Затем комплекс «связывающий олигомер - мишень» выделяют из раствора путем снижения температуры реакционной среды до комнатной температуры. Снижение температуры позволяет произойти гибридизации между дезоксиаденозиновыми областями связывающего олигомера и молекулами полидезокситимидина, ковалентно присоединенными к магнитным частицам. Микрочастицы содержащие связанные молекулы-мишени мРНК ВПЧ, собирают на стенке реакционной пробирки с использованием магнитов, а надосадочную жидкость аспирируют. Частицы промывают для удаления остаточного матрикса образца, который может содержать ингибиторы амплификации.

После завершения захвата мишени мРНК ВПЧ амплифицируют с использованием ТМА, представляющей собой метод амплификации нуклеиновых кислот на основе транскрипции, использующий два фермента - обратную транскриптазу MMLV и РНК-полимеразу Т7. Обратная транскриптаза используется для получения копии ДНК последовательности-мишени мРНК, содержащей последовательность промотора для РНК-полимеразы Т7. РНК-полимераза Т7 продуцирует множественные копии РНК-ампликона с ДНК-копии матрицы.

Обнаружение ампликона достигается посредством НРА с использованием одноцепочечных нуклеотидных зондов с хемилюминесцентными метками, комплементарных ампликону. Меченые нуклеотидные зонды специфически гибридизуются с ампликоном. Реагент выделения позволяет дифференцировать гибридизированные и негибридизированные зонды путем инактивации метки на негибридизированных зондах. На этапе обнаружения свет, излучаемый мечеными гибридами РНК-ДНК, измеряют на люминометре в виде фотонных сигналов, называемых относительными световыми единицами (RLU). Конечные результаты анализа интерпретируют на основании отношения сигнала и порогового значения (S/CO) анализируемого соединения.

ВК добавляют в каждую реакционную смесь в составе реактива захвата мишени. ВК позволяет отслеживать этапы захвата, амплификации и обнаружения мишени в ходе анализа Двойной кинетический анализ (ДКА) - метод, используемый для различения сигналов ВПЧ и сигналов ВК.¹⁸ ВК и ампликон ВПЧ 16 обнаруживают с использованием зондов с быстрой кинетикой светового излучения (быстрозатухающим сигналом). Сигнал ВК в каждой реакции отличают от сигнала ВПЧ 16 по величине светового излучения. Ампликоны, специфичные по отношению к ВПЧ 18 и 45, обнаруживают при помощи зонда с относительно медленной кинетикой светового излучения (медленнозатухающим сигналом).

Предостережения и меры предосторожности

- A. Для использования при диагностике *in vitro*.
- B. Для профессионального использования.
- C. Дополнительные специфические предостережения и меры предосторожности, имеющие отношение к приборам, см. в *Tigris DTS System Operator's Manual* (руководстве оператора Tigris DTS System) или *Panther System Operator's Manual* (руководстве оператора Panther System).

Для лабораторий

- D. Используйте только поставленную или указанную одноразовую лабораторную посуду.
- E. Соблюдайте обычные лабораторные меры предосторожности. Не принимайте пищу, не пейте и не курите в специализированных рабочих областях. Надевайте одноразовые неопудренные перчатки, средства защиты глаз и лабораторные халаты при работе с образцами и реактивами наборов. Тщательно мойте руки после работы с образцами и реактивами наборов.
- F. **Предупреждение! Вызывает раздражение и коррозию:** Не допускайте попадания Auto Detect 2 в глаза, на кожу и слизистые оболочки. Если эта жидкость попала на кожу или в глаза, промойте пострадавшую область водой. В случае разлива этой жидкости разбавьте ее водой и затем вытрите насухо.
- G. Рабочие поверхности, пипетки и другое оборудование необходимо регулярно обеззараживать 2.5-3.5 % (0.35-0.5 M) раствором гипохлорита натрия. Дополнительную информацию см. в *Tigris DTS System Test Procedure (Методика испытания системы Tigris DTS)* или *Процедура тестирования Panther System*.



Для образцов

- H. Поддерживайте надлежащие температурные условия во время транспортировки и хранения образцов для гарантии их целостности. Стабильность образцов при условиях транспортировки и хранения, отличающихся от рекомендуемых, не оценивали.
- I. Даты истечения срока годности, указанные в наборах для сбора/переноса образцов и пробирках, относятся к месту переноса, а не к учреждению, где выполняют анализ. Образцы, собранные/перенесенные в любое время до истечения срока годности, годны для анализа при условии, что их перевозили и хранили в соответствии с листком-вкладышем, даже если эти сроки истекли.
- J. Образцы могут быть инфицированы. Соблюдайте общепринятые меры предосторожности при выполнении анализа. Руководитель лаборатории должен установить надлежащие методы обращения с образцами и их утилизации. К выполнению данной процедуры можно допускать только персонал, прошедший должную подготовку по обращению с инфицированными материалами.
- K. Избегайте перекрестного загрязнения при обращении с образцом. Убедитесь, что контейнеры с образцами не контактируют друг с другом, и утилизируйте использованные материалы, не пронося их над открытыми контейнерами. Смените перчатки, если они соприкасались с образцом.
- L. При некоторых условиях при прокалывании крышек пробирок из них может вытекать жидкость. Дополнительную информацию см. в *Tigris DTS System Test Procedure (Методика испытания системы Tigris DTS)* или *Процедура тестирования Panther System*.
- M. Жидкостные цитологические образцы ThinPrep и образцы, полученные с помощью набора для сбора и транспортировки образцов Aptima Cervical Specimen Collection and Transport (CSCT), следует отбраковывать, если устройство для сбора осталось в пробирке с пробой.
- N. Жидкостные цитологические образцы SurePath следует отбраковывать при отсутствии устройства для сбора во флаконе.

Для тест-системы

- O. Храните реактивы при указанной температуре. Неправильное хранение реактивов может влиять на эксплуатационные характеристики анализа.
- P. Избегайте загрязнения реактивов микроорганизмами и рибонуклеазами.
- Q. Не используйте набор после истечения срока годности.
- R. Не заменяйте, не смешивайте и не объединяйте реактивы для анализа или калибраторы между наборами с различными номерами партий.
- S. Жидкости для анализа Aptima Assay Fluids, консервант системной жидкости Aptima System Fluid Preservative (только для Tigris DTS System), и реактивы для автоматического обнаружения Auto Detect Reagents не входят в состав основной серии; можно использовать любую партию.
- T. Для получения правильных результатов анализа необходимо тщательно перемешивать реактивы для анализа.
- U. Необходимо использовать наконечники с гидрофобными вставками.
- V. Некоторые реактивы из данного набора маркированы символами риска и безопасности.

Примечание: Информация об опасности соответствует классификации паспортов безопасности (SDS) ЕС. Информацию об опасности, специфическую для региона, см. в SDS для данного региона в библиотеке паспортов безопасности на сайте www.hologicds.com.

Информация об опасности - ЕС	
	<p>Реагент выделения БОРНАЯ КИСЛОТА 1 – 5 % Гидроксид натрия <1 % ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ H315 – вызывает раздражение кожи H319 – вызывает серьезное раздражение глаз</p>
	<p>Реактив захвата мишени ЭДТА 1 – 5 % H411 – токсично для водных организмов и имеет длительные последствия P273 – избегайте попадания в окружающую среду P280 – используйте средства защиты глаз/лица</p>

Требования к хранению реактивов и обращению с ними

Не используйте реактивы после истечения срока годности, указанного на флаконах. Дополнительные инструкции по хранению см. ниже.

- A. Следующие реактивы хранят при 2-8 °С (в холодильнике) после получения:
 - Реактив для амплификации ВПЧ 16 18/45
 - Ферментный реактив ВПЧ 16 18/45
 - Зондовый реагент ВПЧ 16 18/45
 - Реактив для внутреннего контроля ВПЧ 16 18/45
 - Положительные и отрицательные калибраторы ВПЧ 16 18/45
- B. Следующие реактивы хранят при 15-30 °С (при комнатной температуре):
 - Раствор для разведения при амплификации ВПЧ 16 18/45
 - Раствор для разведения фермента ВПЧ 16 18/45
 - Раствор для разведения зонда ВПЧ 16 18/45

Реактив для захвата мишени ВПЧ 16 18/45
Реактив для селекции ВПЧ 16 18/45
Промывающий раствор
Масляный реактив
Буфер для приготовления раствора деактивации
Реактив Auto Detect 1
Реактив Auto Detect 2
Консервант системной жидкости Aptima (только для Tigris DTS System)

- C. После разведения следующими реактивы стабильны в течение 30 дней при хранении при 2-8 °C:
Реактив для амплификации ВПЧ 16 18/45
Ферментный реактив ВПЧ 16 18/45
Зондовый реагент ВПЧ 16 18/45
- D. Рабочий реактив для захвата мишени (wTCR) стабилен в течение 30 дней при хранении при 15-30 °C. Не охлаждать.
- E. Выбросите все неиспользованные разведенные реактивы и wTCR через 30 дней или после истечения срока годности основной серии, в зависимости от того, какое из этих событий наступит раньше.
- F. Реактивы Aptima HPV 16 18/45 genotype assay reagents стабильны в общей сложности в течение 48 часов при хранении на борту Tigris DTS System.
- G. Реактивы Aptima HPV 16 18/45 genotype assay reagents стабильны в общей сложности в течение 72 часов при хранении на борту Panther System.
- H. Зондовый реагент и разведенный зондовый реагент являются светочувствительными. Храните реактивы в защищенном от света месте
- I. Не замораживайте реактивы.

Сбор и хранение образцов

A. Сбор и обработка образцов

Жидкостные цитологические образцы ThinPrep

1. Соберите образцы с шейки матки во флаконы ThinPrep для теста по Папаниколау, содержащие раствор PreservCyt с устройством для сбора типа щетки или цитологической щетки/шпателя, согласно инструкциям производителя.
2. Перед или после обработки в ThinPrep 2000 System, ThinPrep 3000 System, ThinPrep 5000 Processor, ThinPrep 5000 Processor с автоматическим загрузчиком или ThinPrep Genesis Processor перенесите 1 мл жидкостного цитологического образца ThinPrep в пробирку для переноса образца Aptima согласно листку-вкладышу набора для переноса образцов Aptima Specimen Transfer Kit.

Жидкостные цитологические образцы SurePath

1. Выполните сбор жидкостного цитологического образца SurePath согласно инструкциям по применению теста Папаниколау SurePath и/или PrepStain System.
2. Перенесите жидкостной цитологический образец SurePath в пробирку для переноса образца Aptima согласно листку-вкладышу набора для переноса образцов Aptima Specimen Transfer Kit.

Образцы, полученные с помощью набора для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima

Выполните сбор образца в соответствии с инструкциями по применению набора CSCT

В. Транспортировка и хранение перед анализом*Жидкостные цитологические образцы ThinPrep*

1. Выполняйте транспортировку жидкостных цитологических образцов ThinPrep при 2-30 °С.
2. Образцы следует перенести в пробирку для переноса образца Aptima в течение 105 дней после сбора.
3. Перед переносом жидкостные цитологические образцы ThinPrep следует хранить при 2 °С to 30 °С в течение не более 30 дней при температуре выше 8 °С.
4. Жидкостные цитологические образцы ThinPrep, перенесенные в пробирку для переноса образца Aptima, можно хранить при 2-30 °С до 60 дней.
5. При необходимости более длительного хранения жидкостной цитологический образец ThinPrep или жидкостной цитологический образец ThinPrep, разбавленный в пробирке для переноса образцов, можно хранить при температуре от -20 до -70°С до 24 месяцев.

Жидкостные цитологические образцы SurePath

1. Выполняйте транспортировку жидкостных цитологических образцов SurePath при 2-25 °С.
2. Образцы следует перенести в пробирку для переноса образца Aptima в течение 7 дней после сбора.
3. До переноса жидкостные цитологические образцы SurePath следует хранить при 2-25 °С.
4. Жидкостные цитологические образцы SurePath, перенесенные в пробирку для переноса образца Aptima, можно хранить при 2-25 °С до 7 дней.
5. Перенесенные образцы SurePath необходимо обработать раствором для переноса Aptima перед анализом с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Обработанные образцы можно хранить при 2-8 °С до 17 дней перед анализом с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Дополнительную информацию см. в листке-вкладыше набора для переноса образцов.

Образцы, полученные с помощью набора для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima

1. Выполняйте транспортировку и хранение образцов при 2-30 °С до 60 дней.
2. При необходимости более длительного хранения образцы, полученные с помощью набора для сбора и транспортировки образцов с шейки матки, можно хранить при температуре от -20 до -70 °С до 24 месяцев.

С. Хранение образцов после анализа

1. Проанализированные образцы следует хранить в вертикальном положении в штативе.
2. Пробирки с образцами следует закрыть новыми чистыми пластмассовыми крышками или крышками из фольги.
3. Если проанализированные образцы необходимо заморозить или отправить, снимите проницаемые крышки и наденьте новые непроницаемые крышки на пробирки с образцами. Если образцы необходимо отправить для анализа в другое учреждение, необходимо поддерживать указанную температуру. Перед снятием крышек с ранее проанализированных и повторно закупоренных образцов пробирки необходимо центрифугировать в течение 5 минут при 420 единицах относительной центробежной силы (RCF) для осаждения всей жидкости на дно пробирки.

Примечание: *Отгрузку образцов необходимо выполнять в соответствии с действующими местными, национальными и международными нормативными документами.*

Tigris DTS System

Представленные реактивы и материалы

Набор Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, 100 тестов (3 коробки) № по каталогу 303234

Калибраторы можно приобрести отдельно. См. индивидуальный номер коробки по каталогу ниже.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay коробка для хранения в холодильнике
(хранить при 2-8 °С после получения)

Символ	Компонент	Количество
A	Реактив для амплификации ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфицированные высушенные нуклеиновые кислоты в буферном растворе, содержащем < 5 % наполнителя.</i>	1 флакон
E	Ферментный реактив ВПЧ 16 18/45 <i>Высушенные обратная транскриптаза и РНК-полимераза в HEPES-буференном растворе, содержащем < 10 % наполнителя.</i>	1 флакон
P	Зондовый реагент ВПЧ 16 18/45 <i>Высушенные неинфицированные ДНК-зонды (< 500 нг/флакон) в сукцинатном буференном растворе, содержащем < 5 % детергента.</i>	1 флакон
IC	Реактив для внутреннего контроля ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфицированный РНК-транскрипт в буференном растворе, содержащем < 5 % детергента.</i>	1 флакон

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay коробка для хранения при комнатной температуре
(хранить при 15-30 °С после получения)

Символ	Компонент	Количество
AR	Раствор для разведения при амплификации ВПЧ 16 18/45 <i>Водный раствор, содержащий консерванты.</i>	1 флакон
ER	Раствор для разведения фермента ВПЧ 16 18/45 <i>HEPES-буференный раствор, содержащий поверхностно-активное вещество и глицерин.</i>	1 флакон
PR	Раствор для разведения зонда ВПЧ 16 18/45 <i>Сукцинатный буференный раствор, содержащий < 5 % детергента.</i>	1 флакон
S	Реактив для селекции ВПЧ 16 18/45 <i>600 мМ боратный буференный раствор, содержащий поверхностно-активное вещество.</i>	1 флакон
TCR	Реактив для захвата мишени ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфицированные нуклеиновые кислоты в буферном растворе, содержащем твердую фазу (< 0.5 мг/мл).</i>	1 флакон
	Муфты для разведения	3
	Лист со штрих-кодами основной серии	1 лист

**Коробка с калибраторами Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (№ по каталогу 303235)
(хранить при 2-8 °C после получения)**

Символ	Компонент	Количество
PCAL1	Положительный калибратор 1 ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфицированный транскрипт ВПЧ 18 in vitro в количестве 750 копий на мл в забуференном растворе, содержащем < 5 % детергента.</i>	5 флаконов
PCAL2	Положительный калибратор 2 ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфицированный транскрипт ВПЧ 16 in vitro в количестве 1000 копий на мл в забуференном растворе, содержащем < 5 % детергента.</i>	5 флаконов
NCAL	Отрицательный калибратор ВПЧ 16 18/45 <i>Забуференный раствор, содержащий < 5 % детергента.</i>	5 флаконов

Материалы, необходимые для анализа, но приобретаемые отдельно

Примечание: Материалы, имеющиеся в Hologic, соответствуют перечисленным номерам по каталогу, если не указано иное.

	<u>№ по каталогу</u>
Tigris DTS System	105118
Набор для цикла на Tigris DTS System	301191
<i>Многопробирочные блоки (MTU)</i>	104772-02
<i>Пакет для использованных маленьких наконечников MTU</i>	900907
<i>Дефлекторы для контейнера использованных MTU</i>	900931
<i>Крышки для контейнера использованных MTU</i>	105523
Набор жидких реактивов для анализа Aptima (Промывающий раствор Aptima, буфер для приготовления раствора деактивации Aptima и масляный реактив Aptima)	302382
Набор для автоматического обнаружения Aptima	301048
Набор консерванта системной жидкости Aptima	302380
Наконечники, 1000 мкл, проводящие, чувствительные к жидкости	10612513 (Tecan)
Набор для переноса образцов Aptima	301154C
Набор для переноса образцов Aptima — с возможностью нанесения печати	PRD-05110
Набор для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima	302657
Проницаемые крышки Aptima	105668
Сменные непроницаемые крышки	103036A
Запасные крышки для наборов на 100 тестов:	
<i>Реактив для амплификации и зондовый реагентрастворы для разведения</i>	CL0041
<i>Раствор для разведения ферментного реактива</i>	CL0041
<i>TCR и реагент выделения</i>	501604
Гипохлорит натрия, раствор гипохлорита натрия с минимальной концентрацией 5 % или 0.7 М	—
Вода для Tigris DTS System	—
<i>требуемые характеристики см. в Tigris DTS System Operator's Manual</i>	
Одноразовые перчатки	—
Набор раствора для переноса Aptima (только для образцов SurePath)	303658

Дополнительные материалы

	<u>№ по каталогу</u>
Усилитель гипохлорита натрия для чистки	302101

Tigris DTS System Test Procedure (Методика испытания системы Tigris DTS)

Примечание: Дополнительную информацию о процедурах на Tigris DTS System см. в Tigris DTS System Operator's Manual.

A. Подготовка рабочего места

Выполните чистку рабочих поверхностей, где будут готовиться реактивы. Протрите рабочие поверхности и дозаторы 2,5-3,5 % (0,35-0,5 М) раствором гипохлорита натрия. Раствор гипохлорита натрия должен контактировать с поверхностями и дозаторами в течение по меньшей мере 1 минут, после чего следует ополоснуть их водой. Не допускайте высыхания раствора гипохлорита натрия. Накройте поверхность стола, на которой будете готовить реактивы, чистым абсорбирующим чехлом для с пластмассовой основой.

B. Приготовление реактивов нового набора

Примечание: Разведение реактивов следует выполнить до начала работ на Tigris DTS System.

1. Для разведения реактива для амплификации, фермента и зонда объедините содержимое бутылей с лиофилизированным реактивом и раствором для разведения. В случае охлаждения перед использованием дождитесь, чтобы температура разведенных растворов достигла комнатной.
 - a. Используйте каждый раствор для разведения в паре с соответствующим лиофилизированным реактивом.
 - b. Проверьте номера партий на листе штрих-кодов основной серии для гарантии использования соответствующих реактивов.
 - c. Откройте лиофилизированный флакон с реактивом и плотно вставьте зазубренный конец муфты для разведения в отверстие флакона.(Рисунок 1., этап 1).
 - d. Откройте соответствующий раствор для разведения и положите крышку на чистую накрытую рабочую поверхность.
 - e. Удерживая бутылку с раствором на столе, плотно вставьте другой конец муфты для разведения в отверстие бутылки (Рисунок 1., этап 2).
 - f. Медленно переверните соединенные бутылки. Дождитесь, пока раствор перельется из бутылки в стеклянный флакон (Рисунок 1., этап 3).
 - g. Аккуратно вращайте раствор во флаконе, тщательно перемешивая его. Избегайте образования пены при перемешивании жидкости во флаконе (Рисунок 1., этап 4).
 - h. Дождитесь растворения лиофилизированного реактива, а затем повторно переверните соединенные бутылки, наклонив из под углом 45° для минимизации пенообразования (Рисунок 1., этап 5). Дождитесь, пока вся жидкость перельется в пластмассовую бутылку.
 - i. Снимите муфту для разведения и флакон (Рисунок 1., этап 6).
 - j. Повторно наденьте крышку на пластмассовую бутылку. Запишите инициалы оператора и дату разведения на этикетке (Рисунок 1., этап 7).
 - k. Выбросьте муфту для разведения и флакон (Рисунок 1., этап 8).

Предупреждение! Не допускайте образования пены при разведении реактивов. Пена препятствует определению уровня на Tigris DTS System.

Примечание: Перед загрузкой в систему тщательно перемешайте содержимое каждой из бутылей с реактивами для амплификации, селекции, ферментным реактивом и зондом. Не допускайте образования пены при переворачивании реактивов.

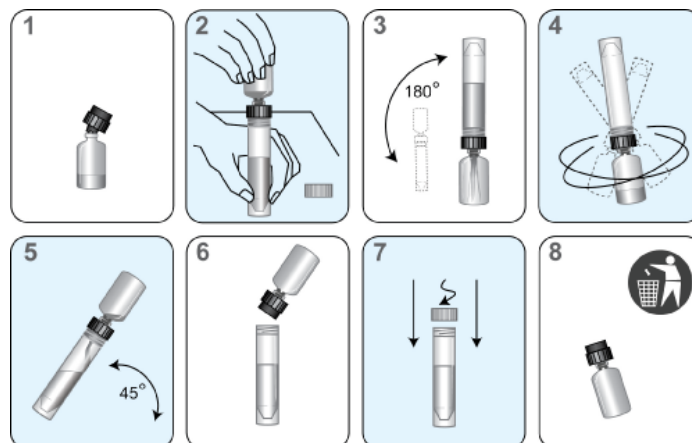


Рисунок 1. Процедура разведения на Tigris DTS System

2. Подготовьте рабочий реагент захвата мишени (wTCR):
 - a. Возьмите пару соответствующих бутылей с TCR и ВК.
 - b. Проверьте номера партий реактивов на листе штрих-кодов основной серии для гарантии использования соответствующих реактивов.
 - c. Откройте бутыль с TCR и положите крышку на чистую накрытую рабочую поверхность.
 - d. Откройте бутыль с ВК и перелейте все содержимое в бутыль с TCR. Ожидается, что небольшое количество жидкости останется в бутыли с ВК.
 - e. Закройте бутыль с TCR и аккуратно взболтайте раствор вращательными движениями для перемешивания содержимого. Не допускайте образования пены на этом этапе.
 - f. Запишите инициалы оператора и текущую дату на этикетке.
 - g. Выбросьте бутыль с ВК и крышку.
 - h. В wTCR может образоваться осадок, который приводит к получению недействительных результатов из-за ошибок проверки объема. Осадок можно растворить нагреванием wTCR до 42°-60 °C в течение 90 минут. Перед использованием дайте wTCR уравновеситься до комнатной температуры. Не используйте его, если осадок не исчезает.
3. Подготовьте реагент выделения
 - a. Проверьте номер партии реактива на листе штрих-кодов основной серии для гарантии того, что он относится к данному набору.
 - b. Если реактив для селекции содержит осадок, нагревайте реактив для селекции при 60 °C ± 1 °C в течение 45 минут для растворения осадка. Аккуратно перемешивайте содержимое бутыли каждые 5-10 минут. Перед использованием дайте реагенту выделения уравновеситься до комнатной температуры. Не используйте его, если осадок или муть не исчезает.

Примечание: Перед загрузкой в систему тщательно перемешайте все реактивы, аккуратно переворачивая их. Не допускайте образования пены при переворачивании реактивов.

- C. Подготовка ранее разведенных реактивов
 1. Ранее разведенные реактив для амплификации, ферментный реактив и зонд должны нагреться до комнатной температуры (15 °C - 30 °C) перед началом анализа.
 2. Если разведенный зондовый реагент содержит осадок, не растворяющийся при комнатной температуре, нагрейте его до температуры не выше 60 °C на 1-2 минуты. Не используйте его, если осадок или муть не исчезает.

3. Если wTCR содержит осадок, нагрейте wTCR до 42°-60 °С в течение 90 минут. Перед использованием дайте wTCR уравновеситься до комнатной температуры. Не используйте его, если осадок не исчезает.
4. Если реактив для селекции содержит осадок, нагревайте реактив для селекции при 60 °С ± 1 °С в течение 45 минут для растворения осадка. Аккуратно перемешивайте содержимое бутылки каждые 5-10 минут. Перед использованием дайте реагенту выделения уравновеситься до комнатной температуры. Не используйте его, если осадок или муть не исчезает.
5. Перед загрузкой в систему тщательно перемешайте каждый реактив, аккуратно переворачивая его. Не допускайте образования пены при переворачивании реактивов.
6. Не доливайте реактивы в бутылки. Бутылки с долитыми реактивами будут опознаны и отклонены Tigris DTS System.

D. Работа с пробам

1. Дайте пробам (калибраторам и образцам) нагреться до комнатной температуры перед обработкой.
2. **Не перемешивайте пробы на вортексе.**
3. Осмотрите пробирки с пробам перед их загрузкой в штативы. Если в пробирке с пробой есть пузырьки или если она содержит минимальный обычно наблюдаемый объем, центрифугируйте пробирку в течение 5 минут при 420 RCF для гарантии отсутствия жидкости в крышке.

Примечание: *Невыполнение 3 этапа может привести к вытеканию жидкости из крышки пробирки с пробой.*

E. Подготовка системы

Настройте систему и рабочий лист в соответствии с инструкциями в *Tigris DTS System Operator's Manual* и разделе *Примечания к процедурам* ниже.

Примечания к процедурам

A. Калибраторы

1. Каждый рабочий лист должен содержать 2 повтора отрицательного калибратора и каждого положительного калибратора. Для надлежащей работы с программным обеспечением Aptima HPV 16 18/45 genotype assay отрицательный калибратор должен находиться в первом положении пробирки первого штатива в рабочем листе, положительный калибратор 1 - во втором положении пробирки первого штатива в рабочем листе, а положительный калибратор 2 - в третьем положении пробирки первого штатива в рабочем листе.
2. Попытки отобрать пипеткой более двух повторов из пробирки калибратора могут привести к ошибкам недостаточного объема.
3. Калибраторы следует использовать с соответствующей основной партией реактивов. Оператор должен проверить и убедиться, что используется нужная партия калибраторов с соответствующими реактивами основной серии наборов, как указано в листе штрих-кодов основной серии. При заказе дополнительных калибраторов следует указывать соответствующий номер партии.

B. Температура

Комнатная температура задана как 15-30 °С.

C. Пудра на перчатках

Как и в любой системе реактивов, избыточное количество пудры на некоторых перчатках может вызвать загрязнение открытых пробирок. Рекомендуется использовать неопудренные перчатки.

Panther System

Представленные реактивы и материалы

Набор Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, 100 тестов (3 коробки) № по каталогу 303236

Калибраторы можно приобрести отдельно. См. индивидуальный номер коробки по каталогу ниже.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay коробка для хранения в холодильнике
(хранить при 2-8 °С после получения)

Символ	Компонент	Количество
A	Реактив для амплификации ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфицированные высушенные нуклеиновые кислоты в буферном растворе, содержащем < 5 % наполнителя.</i>	1 флакон
E	Ферментный реактив ВПЧ 16 18/45 <i>Высушенные обратная транскриптаза и РНК-полимераза в HEPES-забуференном растворе, содержащем < 10 % наполнителя.</i>	1 флакон
P	Зондовый реагент ВПЧ 16 18/45 <i>Высушенные неинфицированные ДНК-зонды (< 500 нг/флакон) в сукцинатном забуференном растворе, содержащем < 5 % детергента.</i>	1 флакон
IC	Реактив для внутреннего контроля ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфицированный РНК-транскрипт в забуференном растворе, содержащем < 5 % детергента.</i>	1 флакон

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay коробка для хранения при комнатной температуре
(хранить при 15-30 °С после получения)

Символ	Компонент	Количество
AR	Раствор для разведения при амплификации ВПЧ 16 18/45 <i>Водный раствор, содержащий консерванты.</i>	1 флакон
ER	Раствор для разведения фермента ВПЧ 16 18/45 <i>HEPES-забуференный раствор, содержащий поверхностно-активное вещество и глицерин.</i>	1 флакон
PR	Раствор для разведения зонда ВПЧ 16 18/45 <i>Сукцинатный забуференный раствор, содержащий < 5 % детергента.</i>	1 флакон
S	Реактив для селекции ВПЧ 16 18/45 <i>600 мМ боратный забуференный раствор, содержащий поверхностно-активное вещество.</i>	1 флакон
TCR	Реактив для захвата мишени ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфицированные нуклеиновые кислоты в буферном растворе, содержащем твердую фазу (< 0.5 мг/мл).</i>	1 флакон
	Муфты для разведения	3
	Лист со штрих-кодами основной серии	1 лист

**Коробка с калибраторами Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (№ по каталогу 303235)
(хранить при 2-8 °С после получения)**

Символ	Компонент	Количество
PCAL1	Положительный калибратор 1 ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфицированный транскрипт ВПЧ 18 in vitro в количестве 750 копий на мл в забуференном растворе, содержащем < 5 % детергента.</i>	5 флаконов
PCAL2	Положительный калибратор 2 ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфицированный транскрипт ВПЧ 16 in vitro в количестве 1000 копий на мл в забуференном растворе, содержащем < 5 % детергента.</i>	5 флаконов
NCAL	Отрицательный калибратор ВПЧ 16 18/45 <i>Забуференный раствор, содержащий < 5 % детергента.</i>	5 флаконов

Материалы, необходимые для анализа, но приобретаемые отдельно

Примечание: Материалы, имеющиеся в Hologic, соответствуют перечисленным номерам по каталогу, если не указано иное.

	<u>№ по каталогу</u>
Panther System	303095
Набор для циклов Panther	303096
Набор жидких реактивов для анализа Aptima (Промывающий раствор Aptima, буфер для приготовления раствора деактивации Aptima, и масляный реактив Aptima)	303014
Набор Aptima Auto Detect	303013
Многопробирочные блоки (MTU)	104772-02
Набор пакетов для утилизации Panther	902731
Крышка корзины для отходов Panther	504405
Наконечники, 1000 мкл, проводящие, чувствительные к жидкости	10612513 (Tecan)
Набор для переноса образцов Aptima	301154C
Набор для переноса образцов Aptima — возможностью нанесения печати	PRD-05110
Набор для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima	302657
Проницаемые крышки Aptima	105668
Сменные непроницаемые крышки	103036A
Запасные крышки для наборов на 100 тестов:	
Реактив для амплификации и зондовый реагентрастворы для разведения	CL0041
Раствор для разведения ферментного реактива	CL0041
ТСР и реагент выделения	501604
Гипохлорит натрия, раствор гипохлорита натрия с минимальной концентрацией 5 % или 0.7 М	—
Одноразовые перчатки	—
Набор раствора для переноса Aptima (только для образцов SurePath)	303658

Дополнительные материалы

	<u>№ по каталогу</u>
Усилитель гипохлорита натрия для чистки	302101

Процедура тестирования Panther System

Примечание: Дополнительную информацию о процедурах на Panther System см. в Panther System Operator's Manual.

A. Подготовка рабочего места

Выполните чистку рабочих поверхностей, где будут готовиться реактивы и пробы. Протрите рабочие поверхности 2,5-3,5 % (0,35-0,5 М) раствором гипохлорита натрия. Раствор гипохлорита натрия должен контактировать с поверхностями в течение по меньшей мере 1 минут, после чего следует ополоснуть их водой. Не допускайте высыхания раствора гипохлорита натрия. Накройте поверхность стола, на которой будете готовить реактивы и пробы, чистым абсорбирующим чехлом для с пластмассовой основой.

B. Приготовление реактивов нового набора

Примечание: Разведение реактивов следует выполнить до начала работ на Panther System.

1. Для разведения реактива для амплификации, фермента и зонда объедините содержимое бутылей с лиофилизированным реактивом и раствором для разведения. В случае охлаждения перед использованием дождитесь, чтобы температура разведенных растворов достигла комнатной.
 - a. Используйте каждый раствор для разведения в паре с соответствующим лиофилизированным реактивом. Перед присоединением муфты для разведения убедитесь, что цвета этикеток каждого разведенного раствора и реактива совпадают.
 - b. Проверьте номера партий на листе штрих-кодов основной серии для гарантии использования соответствующих реактивов.
 - c. Откройте лиофилизированный флакон с реактивом и плотно вставьте зазубренный конец муфты для разведения в отверстие флакона. (Рисунок 2., этап 1).
 - d. Откройте соответствующий раствор для разведения и положите крышку на чистую накрытую рабочую поверхность.
 - e. Удерживая бутылку с раствором на столе, плотно вставьте другой конец муфты для разведения в бутылку (Рисунок 2., этап 2).
 - f. Медленно переверните соединенные бутылки. Дождитесь, пока раствор перельется из бутылки в стеклянный флакон (Рисунок 2., этап 3).
 - g. Аккуратно вращайте раствор в бутылки, тщательно перемешивая его. Избегайте образования пены при перемешивании жидкости в бутылки (Рисунок 2., этап 4).
 - h. Дождитесь растворения лиофилизированного реактива, а затем повторно переверните соединенные бутылки, наклонив их под углом 45° для минимизации пенообразования (Рисунок 2., этап 5). Дождитесь, пока вся жидкость перельется в пластмассовую бутылку.
 - i. Снимите муфту для разведения и стеклянный флакон (Рисунок 2., этап 6).
 - j. Повторно наденьте крышку на пластмассовую бутылку. Запишите инициалы оператора и дату разведения на этикетке (Рисунок 2., этап 7).
 - k. Выбросьте муфту для разведения и флакон (Рисунок 2., этап 8).

Предупреждение! Не допускайте образования пены при разведении реактивов. Пена препятствует определению уровня на Panther System.

Примечание: Перед загрузкой в систему тщательно перемешайте содержимое каждой из бутылей с реактивами для амплификации, селекции, ферментным реактивом и зондом. Не допускайте образования пены при переворачивании реактивов.

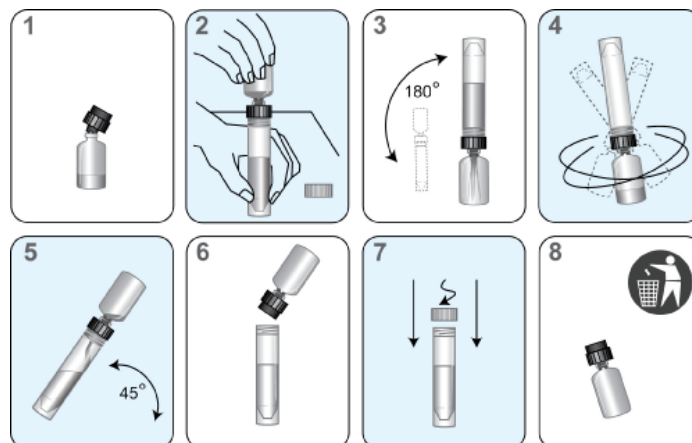


Рисунок 2. Процесс разведения для Panther System

2. Подготовьте рабочий реагент захвата мишени (wTCR):
 - a. Возьмите пару соответствующих бутылей с TCR и ВК.
 - b. Проверьте номера партий реактивов на листе штрих-кодов основной серии для гарантии использования соответствующих реактивов в наборе.
 - c. Откройте бутыль с TCR и положите крышку на чистую накрытую рабочую поверхность.
 - d. Откройте бутыль с ВК и перелейте все содержимое в бутыль с TCR. Ожидается, что небольшое количество жидкости останется в бутылки с ВК.
 - e. Закройте бутыль с TCR и аккуратно взболтайте раствор вращательными движениями для перемешивания содержимого. Не допускайте образования пены на этом этапе.
 - f. Запишите инициалы оператора и текущую дату на этикетке.
 - g. Выбросьте бутыль с ВК и крышку.
 - h. В wTCR может образоваться осадок, который приводит к получению недействительных результатов из-за ошибок проверки объема. Осадок можно растворить нагреванием wTCR до 42°-60 °С в течение 90 минут. Перед использованием дайте wTCR уравниваться до комнатной температуры. Не используйте его, если осадок не исчезает.
3. Подготовьте реагент выделения
 - a. Проверьте номер партии реактива на листе штрих-кодов основной серии для гарантии того, что он относится к данному набору.
 - b. Если реактив для селекции содержит осадок, нагревайте реактив для селекции при 60 °С ± 1 °С в течение 45 минут для растворения осадка. Аккуратно перемешивайте содержимое бутылки каждые 5-10 минут. Перед использованием дайте реагенту выделения уравниваться до комнатной температуры. Не используйте его, если осадок или муть не исчезает.

Примечание: Перед загрузкой в систему тщательно перемешайте все реактивы, аккуратно переворачивая их. Не допускайте образования пены при переворачивании реактивов.

С. Подготовка ранее разведенных реактивов

1. Ранее разведенные реактив для амплификации, ферментный реактив и зонд должны нагреться до комнатной температуры (15 °С - 30 °С) перед началом анализа.
2. Если разведенный зондовый реагент содержит осадок, не растворяющийся при комнатной температуре, нагрейте его до температуры не выше 60 °С на 1-2 минуты. Не используйте его, если осадок или муть не исчезает.
3. Если wTCR содержит осадок, нагрейте wTCR до 42° - 60 °С в течение 90 минут. Перед использованием дайте wTCR уравниваться до комнатной температуры. Не используйте его, если осадок не исчезает.

4. Если реактив для селекции содержит осадок, нагревайте реактив для селекции при $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 45 минут для растворения осадка. Аккуратно перемешивайте содержимое бутылки каждые 5-10 минут. Перед использованием дайте реагенту выделения уравновеситься до комнатной температуры. Не используйте его, если осадок или муть не исчезает.
5. Перед загрузкой в систему тщательно перемешайте каждый реактив, аккуратно переворачивая его. Не допускайте образования пены при переворачивании реактивов.
6. Не доливайте реактивы в бутылки. Бутылки с долитыми реактивами будут опознаны и отклонены системой Panther System.

D. Работа с пробам

1. Дайте пробам (калибраторам, образцам и внешним пробам для контроля качества, представленным пользователем) нагреться до комнатной температуры перед обработкой.
2. **Не перемешивайте пробы на вортексе.**
3. Осмотрите пробирки с пробам перед их загрузкой в штатив. Если в пробирке с пробой есть пузырьки или если она содержит минимальный обычно наблюдаемый объем, центрифугируйте пробирку в течение 5 минут при 420 RCF для гарантии отсутствия жидкости в крышке.

Примечание: Невыполнение 3 этапа может привести к вытеканию жидкости из крышки пробирки с пробой.

E. Подготовка системы

Настройте систему в соответствии с инструкциями в *Panther System Operator's Manual* и разделе *Примечания к процедурам* ниже. Убедитесь в использовании штативов для реактивов и TCR-адаптеров соответствующего размера.

Примечания к процедурам

A. Калибраторы

1. Для надлежащей работы с программным обеспечением Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System требуются 2 повтора отрицательного калибратора и каждого положительного калибратора. Один флакон каждого калибратора можно загрузить в любое положение в штативе в ряду отделения проб в Panther System. Отбор образцов пипеткой начнется при выполнении одного из следующих двух условий:
 - a. В настоящее время Panther System обрабатывает положительный и отрицательный калибраторы.
 - b. В Panther System зарегистрированы действительные результаты для калибраторов.
2. После отбора калибратора пипеткой из пробирки калибратора и обработки специфического набора реактивов можно запускать образцы с соответствующим набором реактивов для анализа в течение 24 часов при отсутствии следующих обстоятельств:
 - a. Калибраторы недействительны.
 - b. Связанный набор аналитических реактивов удален из Panther System.
 - c. Превышен предел стабильности связанного набора аналитических реактивов.
3. Попытки отобрать пипеткой более двух повторов из пробирки калибратора могут привести к ошибкам недостаточного объема.

B. Температура

Комнатная температура задана как 15-30 °C.

C. Пудра на перчатках

Как и в любой системе реактивов, избыточное количество пудры на некоторых перчатках может вызвать загрязнение открытых пробирок. Рекомендуется использовать неопудренные перчатки.

Процедуры контроля качества

A. Критерии действительности цикла

Программное обеспечение автоматически определяет действительность цикла. Программное обеспечение признает цикл недействительным при любом из следующих условий:

- Более одного недействительного повтора отрицательного калибратора.
- Более одного недействительного повтора положительного калибратора 1.
- Более одного недействительного повтора положительного калибратора 2.
- Более 1 из 6 недействительных объединенных повторов калибраторов.

Оператор может признать цикл недействительным при наличии технических сложностей, проблем с оператором или прибором, документированных при выполнении анализа.

Недействительный цикл необходимо выполнить повторно. Прерванные циклы необходимо выполнить повторно.

B. Критерии приемлемости калибратора

Ниже в таблице заданы критерии RLU для повторов отрицательного и положительного калибратора.

	Tigris DTS System	Panther System
Отрицательный калибратор		
18/45 RLU	$\geq 0 \text{ u} \leq 60\,000 \text{ RLU}$	$\geq 0 \text{ u} \leq 60\,000 \text{ RLU}$
BK/16 RLU	$\geq 75\,000 \text{ u} \leq 300\,000 \text{ RLU}$	$\geq 75\,000 \text{ u} \leq 300\,000 \text{ RLU}$
Положительный калибратор 1		
18/45 RLU	$\geq 850\,000 \text{ u} \leq 2\,200\,000 \text{ RLU}$	$\geq 800\,000 \text{ u} \leq 2\,200\,000 \text{ RLU}$
BK/16 RLU	$\leq 475\,000 \text{ RLU}$	$\leq 475\,000 \text{ RLU}$
Положительный калибратор 2		
18/45 RLU	$\leq 115\,000 \text{ RLU}$	$\leq 115\,000 \text{ RLU}$
BK/16 RLU	$\geq 625\,000 \text{ u} \leq 4\,000\,000 \text{ RLU}$	$\geq 625\,000 \text{ u} \leq 4\,000\,000 \text{ RLU}$

C. Пороговое значение BK

Пороговое значение BK определяют на основе сигнала BK/анализируемого соединения 16 действительных повторов отрицательного калибратора.

$$\text{Пороговое значение BK} = 0.5 \times [\text{среднее значение BK/16 RLU действительных повторов отрицательного калибратора}]$$

D. Пороговое значение анализируемого соединения 16

Пороговое значение анализируемого соединения ВПЧ 16 определяют на основе сигнала BK/анализируемого соединения 16 действительных повторов отрицательного калибратора и действительных повторов положительного калибратора 2.

$$\text{Пороговое значение анализируемого соединения 16} = 2 \times [\text{среднее значение BK/16 RLU действительных повторов отрицательного калибратора}] + 0.1 \times [\text{среднее значение BK/16 RLU действительных повторов положительного калибратора 2}]$$

E. Пороговое значение анализируемого соединения 18/45

Пороговое значение анализируемого соединения ВПЧ 18/45 определяют на основе сигнала 18/45 RLU действительных повторов отрицательного калибратора и действительных повторов положительного калибратора 1.

$$\text{Пороговое значение анализируемого соединения 18/45} = 1 \times [\text{среднее значение 18/45 RLU действительных повторов отрицательного калибратора}] + 0.18 \times [\text{среднее значение 18/45 RLU действительных повторов положительного калибратора 1}]$$

Интерпретация теста

Программное обеспечение анализа автоматически определяет результаты теста. Результат теста может быть отрицательным как для ВПЧ 16, так и для ВПЧ 18/45, отрицательным для ВПЧ 16 и положительным для ВПЧ 18/45, положительным для ВПЧ 16 и отрицательным для ВПЧ 18/45, положительным как для ВПЧ 16, так и для ВПЧ 18/45 или недействительным согласно определению RLU ВК и отношений S/CO, описанных ниже в таблице. Результат теста может также быть недействительным из-за других параметров (например, аномальной формы сигнала), выходящих за нормальные ожидаемые диапазоны значений. Тесты с недействительными результатами следует выполнить повторно.

Образцы набора CSCT можно разбавить для подавления действия потенциальных ингибирующих веществ. Разбавьте 1 часть недействительного образца 8 частями транспортной среды для образца (раствора в пробирках набора CSCT); например, внесите 560 мкл образца в новую пробирку из набора CSCT, содержащую 4.5 мл транспортной среды для образцов. Аккуратно переверните разбавленный образец для перемешивания; не допускайте образования пены. Протестируйте разбавленный образец в соответствии со стандартной процедурой анализа.

Примечание: Не разбавляйте недействительный разбавленный образец. Если разбавленный образец выдает недействительный результат, следует получить новый образец пациента.

Результат Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	Критерии
Отрицательный - 16 Отрицательный - 18/45	ВК/ВПЧ 16 RLU \geq порогового значения ВК и ВПЧ 16 S/CO $< 1,00$ и ВПЧ 18/45 S/CO $< 1,00$
Отрицательный - 16 Положительный - 18/45	ВПЧ 16 S/CO $< 1,00$ и ВПЧ 18/45 S/CO $\geq 1,00$ и ВПЧ 18/45 RLU $\leq 3\ 000\ 000$
Положительный - 16 Отрицательный - 18/45	ВПЧ 16 S/CO $\geq 1,00$ и ВК/ВПЧ 16 RLU $\leq 4\ 000\ 000$ и ВПЧ 18/45 S/CO $< 1,00$
Положительный - 16 Положительный - 18/45	ВПЧ 16 S/CO $\geq 1,00$ и ВК/ВПЧ 16 RLU $\leq 4\ 000\ 000$ и ВПЧ 18/45 S/CO $\geq 1,00$ и ВПЧ 18/45 RLU $\leq 3\ 000\ 000$
Invalid (Недействительный)	ВПЧ 16 S/CO $< 1,00$ и ВПЧ 18/45 S/CO $< 1,00$ и ВК/ВПЧ 16 RLU $<$ порогового значения ВК или ВК/ВПЧ 16 RLU $> 4\ 000\ 000$ или ВПЧ 18/45 RLU $> 3\ 000\ 000$

Ограничения

- A. Оценку видов образцов, не указанных в разделе «Назначение», не выполняли.
- B. Эксплуатационные характеристики Aptima HPV 16 18/45 genotype assay не оценивали для лиц, вакцинированных против ВПЧ.
- C. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay не оценивали в случаях подозрения на половое насилие.
- D. Распространенность инфекции ВПЧ в популяции может влиять на эксплуатационные характеристики. Положительные прогностические значения снижаются при тестировании популяции с низкой распространенностью или индивидов, не подверженных риску инфекции.
- E. Жидкостные цитологические образцы ThinPrep, содержащие менее 1 мл после получения мазка ThinPrep для теста Папаниколау считаются неподходящими для анализа Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.
- F. На результаты теста может влиять неправильный сбор, хранение и обработка образца.
- G. Внутренний контроль позволяет отслеживать этапы захвата мишени, амплификации и обнаружения в ходе анализа, он не предназначен для контроля правильности сбора образцов с шейки матки.
- H. Отрицательный результат Aptima HPV 16 18/45 genotype assay не исключает возможности цитологических патологий или развития в будущем или наличия CIN2, CIN3 или рака.
- I. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay выдает качественные результаты. Поэтому невозможно установить корреляцию между величиной положительного сигнала и уровнем экспрессии мРНК в образце.
- J. Обнаружение мРНК ВПЧ высокого риска (16, 18 и 45 типов) зависит от количества копий в образце; на него могут влиять методы сбора образцов, факторы, связанные с пациентом, стадия инфекции и наличие мешающих соединений.
- K. Инфекция ВПЧ не является показателем цитологического HSIL или имеющейся высокодифференцированной CIN, а также не подразумевает развития CIN2, CIN3 или рака. У большинства женщин, инфицированных одним или несколькими типами ВПЧ высокого риска, CIN2, CIN3 или рак не развиваются.
- L. Следующие агенты могут влиять на эксплуатационные характеристики анализа, если их концентрации превышают указанные значения: смазка для влагалища (содержащая поликватерниум 15) в концентрации 1 % (масс/об), противогрибковый крем (содержащий тиоконазол) в концентрации 0,03 % масс/об, слизь в концентрации 0,3 % масс/об, внутривлагалищные гормональные препараты (содержащие прогестерон) в концентрации 1 % масс/об, *Trichomonas vaginalis* в концентрации 3×10^4 клеток/мл.
- M. Высокие концентрации ВПЧ 45 могут снизить способность Aptima HPV 16 18/45 genotype assay обнаруживать присутствие ВПЧ 16 в низких уровнях.
- N. Влияние других потенциальных факторов, например, выделений из влагалища, использования тампонов и т.д. и факторов сбора образцов не оценивали.
- O. Использование данного устройства может ограничиваться персоналом, обученным применению Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.
- P. Перекрестное загрязнение проб может привести к получению ложноположительных результатов. Частота переноса Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Tigris DTS System и Panther System составляла 0,35 % и 0,19 %, соответственно, согласно доклиническим исследованиям.
- Q. Анализ Aptima HPV 16 18/45 genotype assay следует интерпретировать в сочетании с другими лабораторными и клиническими данными, имеющимися у клинициста.

Ожидаемые результаты для Tigris DTS System: распространенность мРНК ВПЧ высокого риска

Распространенность инфекции ВПЧ высокого риска меняется в широких пределах и подвержена влиянию нескольких факторов, из которых наибольшее значение имеет возраст.^{19,20}

Распространенность ВПЧ, обнаруживаемого по ДНК ВПЧ, изучали во многих исследованиях, однако лишь в нескольких исследованиях сообщалось о распространенности на основании обнаружения мРНК онкогенного ВПЧ. Женщины из большого количества клинических центров (n=18), обеспечивавших широкое географическое распределение и популяционное разнообразие (10 штатов США), были зачислены в проспективное клиническое исследование, известное как исследование CLEAR, с целью оценки Aptima HPV assay, обнаруживавшего 14 типов ВПЧ высокого риска.²¹ Образцы от женщин в исследовании CLEAR с положительным результатом Aptima HPV assay оценивали с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay в отдельном клиническом исследовании. Распространенность ВПЧ 16, 18 и 45, а также остальных 11 типов ВПЧ высокого риска, наблюдавшихся в клиническом исследовании, распределили по категориям для всех групп, по возрастной группе и по исследовательскому центру на основании результатов тестирования посредством Aptima HPV assay и Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Результаты представлены в Таблице 1 для популяций с атипичными плоскими клетками неопределенного значения (ASC-US) и популяций, отрицательных по интраэпителиальным очагам или злокачественным новообразованиям (NILM).

Таблице 1: Распространенность мРНК ВПЧ высокого риска в популяциях в зависимости от возрастной группы, исследовательского центра и для всех объединенных групп

	Частота получения положительного результата, % (x/n)							
	Популяция ASC-US (≥ 21 года)				Популяция NILM (≥ 30 лет)			
	ВПЧ 16 пол.	ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	11 других ВР* пол.	ВПЧ 16 пол.	ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	11 других ВР* пол.
Все	7,8 (71/912)	5,2 (47/912)	0,3 (3/912)	25,5 (233/912)	0,4 (47/10 846)	0,4 (47/10 846)	0 (0/10 846)	3,9 (421/10 846)
Возрастная группа (лет)								
21 - 29	13,2 (51/386)	4,9 (19/386)	0,5 (2/386)	38,3 (148/386)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
30 - 39	5,4 (14/257)	7,0 (18/257)	0,4 (1/257)	21,8 (56/257)	0,7 (30/4 188)	0,6 (27/4 188)	0 (0/4 188)	5,3 (221/4 188)
≥ 40	2,2 (6/269)	3,7 (10/269)	0 (0/269)	10,8 (29/269)	0,3 (17/6 658)	0,3 (20/6 658)	0 (0/6 658)	3,0 (200/6 658)
Исследовательский центр								
1	9,0 (27/301)	4,3 (13/301)	0,7 (2/301)	24,9 (75/301)	0,4 (13/3 666)	0,5 (18/3 666)	0 (0/3 666)	3,8 (141/3 666)
2	7,4 (23/310)	6,1 (19/310)	0 (0/310)	26,5 (82/310)	0,5 (18/3 671)	0,5 (17/3 671)	0 (0/3 671)	3,7 (136/3 671)
3	7,0 (21/301)	5,0 (15/301)	0,3 (1/301)	25,2 (76/301)	0,5 (16/3 509)	0,3 (12/3 509)	0 (0/3 509)	4,1 (144/3 509)

Н/П = неприменимо, ВР = высокого риска, пол. = положительный

* ВПЧ 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 типов

Эксплуатационные характеристики анализа на Tigris DTS System

Дизайн клинического исследования Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay с использованием жидкостных цитологических образцов ThinPrep

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay оценивали с использованием образцов от лиц с направлением на мазок Папаниколау, собранных у женщин после получения согласия во время проспективного многоцентрового клинического исследования, выполнявшегося в США и известного как исследование CLEAR. Исследование CLEAR выполняли с целью определения клинических эксплуатационных характеристик Aptima HPV assay при обнаружении интраэпителиального цервикального новообразования 2 степени или более тяжелого заболевания шейки матки (\geq CIN2). Женщин зачисляли в исследование ASC-US или исследование NILM на основании результатов назначенного жидкостного цитологического исследования ThinPrep при обычном скрининге рака шейки матки. Популяция исследования ASC-US включала женщин в возрасте 21 года и старше с ASC-US согласно результатам цитологического исследования, а популяция исследования NILM включала женщин в возрасте 30 лет и старше с NILM согласно результатам цитологического исследования.

Выполнен анализ женщин из 18 клинических центров, главным образом акушерско-гинекологических клиник, обеспечивавших широкое географическое распределение и популяционное разнообразие. Во время исследования CLEAR образцы, оставшиеся после направления на мазок по Папаниколау, тестировали с помощью Aptima HPV assay и имеющегося в продаже теста ДНК ВПЧ. Для клинического исследования Aptima HPV 16 18/45 genotype assay образцы, оставшиеся после направления на мазок по Папаниколау, тестировали с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

Всех женщин в исследовании ASC-US направляли на кольпоскопию, независимо от результатов Aptima HPV assay и доступного в продаже теста ДНК ВПЧ. Получали биоптаты путем выскабливания цервикального канала (ЕСС) и пункционной биопсии шейки матки (1 биоптат из каждого из 4 квадрантов). Если очаг был виден, выполняли пункционную биопсию (направленный метод, 1 биоптат на очаг), а в квадрантах без видимого очага выполняли биопсию в зоне перехода плоского эпителия в цилиндрический эпителий (случайный метод).

В исследовании NILM женщин с положительным результатом Aptima HPV assay и/или имеющегося в продаже теста ДНК ВПЧ, а также случайно выбранных женщин с отрицательным результатом обоих анализов направляли на кольпоскопию для исходной оценки. Биоптаты ЕСС получали у каждой женщины, подвергавшейся кольпоскопии. Пункционные биоптаты получали только из видимых очагов (направленный метод, 1 биоптат на очаг). Последующее наблюдение в исследовании NILM за женщинами без \geq CIN2 в исходный момент продолжается в течение 3 лет с ежегодными визитами для выполнения цитологического исследования. Женщин с ASC-US или более тяжелыми результатами цитологического исследования в течение периода последующего наблюдения направляли на кольпоскопию с использованием той же процедуры биопсии, что и для исходной оценки.

Статус заболевания определяли на основе консенсусной гистологической обзорной панели, основанной на согласии по меньшей мере 2 экспертов-патологов. Эксперты-патологи не знали о ВПЧ и цитологическом статусе у женщин, а также о гистологических диагнозах друг друга. Исследователи, клиницисты и женщины не знали о результатах Aptima HPV assay и результатах имеющегося в продаже теста ДНК ВПЧ до завершения визита с выполнением кольпоскопии во избежание систематической ошибки.

Для валидации назначения Aptima HPV 16 18/45 genotype assay в качестве дополнительного теста при положительном результате Aptima HPV assay образцы, оставшиеся после исследования по Папаниколау, от всех женщин, для которых можно было выполнить оценку в исследовании ASC-US и исследовании NILM, с положительным результатом Aptima HPV assay соответствовали критериям для тестирования с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Выполнили оценку клинических эксплуатационных характеристик Aptima HPV 16 18/45 genotype assay при обнаружении \geq CIN2 и цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени или более тяжелого заболевания шейки матки (\geq CIN3).

Популяция ASC-US в возрасте ≥ 21 года: Эксплуатационные характеристики Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay с использованием жидкостных цитологических образцов ThinPrep

В общей сложности имелось 400 женщин, для которых можно было выполнить оценку, в возрасте 21 года и старше с ASC-US согласно результатам цитологического исследования и положительными результатами Aptima HPV assay, чьи образцы после направления на исследование по Папаниколау были пригодны для тестирования с использованием Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Из них у 46 женщин не было проб после направления на исследование по Папаниколау, доступных для тестирования, а у 6 были неопределенных диагнозы; всех их исключили из анализа. У остальных 348 женщин с однозначным статусом заболевания, для которых можно было выполнить оценку, имелись действительные результаты анализа Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на основании дополнительного тестирования из-за положительного результата Aptima HPV assay. У шестидесяти семи (67) женщин имела место \geq CIN2, а у 29 - \geq CIN3.

У 117 из 348 женщин, для которых можно было выполнить оценку, с положительным результатом Aptima HPV assay, были положительные результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, что указывало на наличие ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45; у 231 результаты были отрицательными, что указывало на наличие одного или нескольких из других 11 типов ВПЧ высокого риска согласно Aptima HPV assay (т.е. ВПЧ 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 типов). У еще 545 женщин, для которых можно было выполнить оценку, в возрасте 21 года и старше с ASC-US согласно результатам цитологического исследования, результаты Aptima HPV assay во время исследования CLEAR были отрицательными. Отрицательный результат Aptima HPV assay указывает на отсутствие всех 14 типов ВПЧ высокого риска, и был обозначен как отрицательный результат Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа. Распространенность \geq CIN2 и \geq CIN3 у женщин, для которых можно было выполнить оценку, с ASC-US согласно результатам цитологического исследования, составляла 8,8 % и 3,7 %, соответственно. Результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay в зависимости от результата Aptima HPV assay и диагноза по консенсусной гистологической обзорной панели представлены в Таблице 2.

Таблице 2: Популяция ASC-US в возрасте ≥ 21 года: Результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay в зависимости от диагноза по консенсусной гистологической обзорной панели

Результат Aptima HPV Assay	Результат АНРВ-ГТ Результат анализа*	Интерпретация	Диагноз по консенсусной гистологической обзорной панели						
			Неопределенный*	Нормальный	CIN1	CIN2	CIN3	Рак	Всего
Положительный	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	ВПЧ 16 пол.	1	27	18	11	14	0	71
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 18/45 пол.	3	23	14	3	3	1	47
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	0	1	0	1	1	0	3
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	2	125	73	23	10	0	233
Всего			6	176	105	38	28	1	354
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.***	ВПЧ ВР отр.	13	458	75	8	4	0	558
Всего			19	634	180	46	32	1****	912

АНРВ-ГТ = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, CIN1 = Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1 степени, ВР = высокого риска, отр. = отрицательный, пол. = положительный

* Для всех проб имелись окончательные результаты (после окончательного тестирования или после разрешения первичных недействительных результатов для каждой процедуры).

** 19 женщины пришли на кольпоскопию, но диагноз не получило установить по следующим причинам: < 5 биоптатов, полученных с результатами гистологии норма/CIN1 (n = 15), биоптаты не получены (n = 3) и препараты биоптатов утеряны (n = 1).

*** Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

**** У одной женщины была аденокарцинома in situ (AIS).

Абсолютный риск заболевания (\geq CIN2 и \geq CIN3) согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay показан в Таблице 3. Риск \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа составлял 29,1 % по сравнению с 14,3 % у женщин с одним или несколькими другими 11 типами ВПЧ и 2,2 % у женщин без ВПЧ высокого риска. Абсолютный риск показан в зависимости от возрастной группы в Таблице 4.

Таблице 3: Популяция ASC-US в возрасте \geq 21 года: Абсолютный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay.

Результат Aptima HPV Assay	Результат АНРV-GT Assay	Интерпретация	\geq CIN2	\geq CIN3
			Абсолютный риск (95 % ДИ)	Абсолютный риск (95 % ДИ)
Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	29,1 (34/117) (22,4, 36,0)	16,2 (19/117) (11,4, 21,1)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	35,7 (25/70) (26,1, 45,9)	20,0 (14/70) (12,6, 28,0)
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	15,9 (7/44) (7,2, 28,3)	9,1 (4/44) (2,9, 19,5)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	14,3 (33/231) (10,9, 17,9)	4,3 (10/231) (2,4, 6,8)
	Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	19,3 (67/348) (17,1, 21,3)	8,3 (29/348) (6,9, 9,4)
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	2,2 (12/545) (1,2, 3,5)	0,7 (4/545) (0,2, 1,6)
Распространенность			8,8 % (79/893)	3,7 % (33/893)

АНРV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 4: Популяция ASC-US в возрасте ≥ 21 года: Абсолютный риск ≥ CIN2 и ≥ CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay в зависимости от возрастной группы.

	Результат Aptima HPV Assay	Результат АНРV-GT Assay	Интерпретация	≥ CIN2	≥ CIN3
				Абсолютный риск (95 % ДИ)	Абсолютный риск (95 % ДИ)
21 - 29 лет	Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	26,8 (19/71) (18,3, 35,7)	15,5 (11/71) (9,3, 21,8)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	28,0 (14/50) (17,5, 39,6)	18,0 (9/50) (9,9, 26,9)
		ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	15,8 (3/19) (3,7, 36,3)	5,3 (1/19) (0,2, 22,5)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	17,0 (25/147) (12,6, 21,5)	5,4 (8/147) (2,8, 8,5)
		Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	20,2 (44/218) (17,6, 22,5)	8,7 (19/218) (7,1, 9,8)
	Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	3,6 (6/165) (1,5, 6,9)	0,6 (1/165) (0,0, 2,7)
Распространенность				13,1 % (50/383)	5,2 % (20/383)
30 - 39 лет	Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	32,3 (10/31) (19,0, 45,9)	16,1 (5/31) (7,0, 25,4)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	18,8 (3/16) (3,0, 40,6)	12,5 (2/16) (1,3, 30,8)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	12,7 (7/55) (6,2, 20,5)	3,6 (2/55) (0,6, 9,1)
		Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	19,8 (17/86) (15,1, 23,9)	8,1 (7/86) (4,7, 10,3)
	Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	1,2 (2/167) (0,2, 3,5)	0,6 (1/167) (0,0, 2,3)
Распространенность				7,5 % (19/253)	3,2 % (8/253)
≥ 40 лет	Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	66,7 (4/6) (27,1, 93,5)	33,3 (2/6) (6,2, 69,2)
		ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	11,1 (1/9) (0,5, 39,7)	11,1 (1/9) (0,5, 37,1)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	--- (0/0)	--- (0/0)
		ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	3,4 (1/29) (0,1, 14,0)	0 (0/29) (0,0, 8,2)
		Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	13,6 (6/44) (6,5, 20,6)	6,8 (3/44) (1,8, 11,4)
	Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	1,9 (4/213) (0,6, 3,4)	0,9 (2/213) (0,1, 2,0)
Распространенность				3,9 % (10/257)	1,9 % (5/257)

АНРV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Относительный риск заболевания при сравнении положительных и отрицательных результатов Aptima HPV 16 18/45 genotype assay показан в Таблице 5. Вероятность наличия \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 13,2 раза, а вероятность \geq CIN3 - в 22,1 раза по сравнению с женщинами без ВПЧ высокого риска. Вероятность наличия \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 2,0 раза, а вероятность \geq CIN3 - в 3,8 раза по сравнению с женщинами с другими 11 типами ВПЧ высокого риска.

Таблице 5: Популяция ASC-US в возрасте \geq 21 года: Относительный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay.

Интерпретация результатов анализа Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Относительный риск (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный по сравнению с ВПЧ ВР отрицательный	13,2 (7,0, 24,7)	22,1 (7,7, 63,8)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный по сравнению с Другой ВПЧ ВР положительный	2,0 (1,3, 3,1)	3,8 (1,8, 7,8)
Другие ВПЧ ВР положительный по сравнению с ВПЧ ВР отрицательный	6,5 (3,4, 12,3)	5,9 (1,9, 18,6)
ВПЧ ВР положительный по сравнению с ВПЧ ВР отрицательный	8,7 (4,8, 15,9)	11,4 (4,0, 32,0)
Распространенность	8,8 % (79/893)	3,7 % (33/893)

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Коэффициенты правдоподобия (\geq CIN2 и \geq CIN3) согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay показаны в Таблице 6. Вероятность наличия ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 4,2 раза у женщин с \geq CIN2 и в 5,1 раза у женщин с \geq CIN3.

Таблице 6: Популяция ASC-US в возрасте \geq 21 года: Коэффициенты правдоподобия для \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay.

Интерпретация результатов анализа Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный	4,2 (3,0, 5,8)	5,1 (3,4, 6,9)
Другой ВПЧ ВР положительный	1,7 (1,3, 2,3)	1,2 (0,6, 1,9)
ВПЧ ВР отрицательный	0,2 (0,1, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Популяция NILM в возрасте ≥ 30 лет: Эксплуатационные характеристики Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay с использованием жидкостных цитологических образцов ThinPrep

В общей сложности имелось 540 женщин, для которых можно было выполнить оценку, в возрасте 30 года и старше с NILM согласно результатам цитологического исследования и положительным результатам Aptima HPV assay, чьи образцы после направления на исследование по Папаниколау были пригодны для тестирования с использованием Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Из них у 25 женщин не было проб после направления на исследование по Папаниколау, доступных для тестирования; всех их исключили из анализа. У остальных 515 женщин, для которых можно было выполнить оценку, были действительные результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. 317 из них прошли кольпоскопию. У пятнадцати (15) женщин была \geq CIN2, а у 10 - \geq CIN3; у 283 женщин была нормальная гистология/CIN1; у 19 женщин статус заболевания был неопределенным.

У 61 из 298 женщин, для которых можно было выполнить оценку, с однозначным статусом заболевания и положительным результатом Aptima HPV assay, были положительные результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, что указывало на наличие ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45; у 237 результаты были отрицательными, что указывало на наличие одного или нескольких из других 11 типов ВПЧ высокого риска. У еще 505 женщин, для которых можно было выполнить оценку, в возрасте 30 года и старше с NILM согласно результатам цитологического исследования и однозначному статусу заболевания, результаты Aptima HPV assay во время исследования CLEAR были отрицательными. Отрицательный результат Aptima HPV assay указывает на отсутствие всех 14 типов ВПЧ высокого риска и был обозначен как отрицательный результат Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа. Результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay в зависимости от результата Aptima HPV assay и диагноза по консенсусной гистологической обзорной панели представлены в Таблице 7.

Таблице 7: Популяция NILM в возрасте ≥ 30 лет: Результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay в зависимости от диагноза по консенсусной гистологической обзорной панели

Результат Aptima HPV Assay	Результат АНРВ-ГТ Результат анализа*	Интерпретация	Диагноз по консенсусной гистологической обзорной панели						
			Неопределенный*	Нормальный	CIN1	CIN2	CIN3	Рак	Всего
Положительный	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	ВПЧ 16 пол.	2	27	0	0	3	1	33
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 18/45 пол.	1	26	1	1	0	2	31
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	0	0	0	0	0	0	0
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	16	218	11	4	4	0	253
Всего			19	271	12	5	7	3	317
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.***	ВПЧ ВР отр.	25	483	17	4	1	0	530
Всего			44	754	29	9	8	3****	847

АНРВ-ГТ = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

* Для всех проб имелись окончательные действительные результаты (после начального тестирования или после разрешения первичных недействительных результатов для каждой процедуры).

** 44 женщины прошли кольпоскопию, однако диагноз не удалось установить по следующим причинам: не удалось достичь консенсуса из-за ненадлежащих образцов (n = 28), биоптаты не получены из-за основных факторов (n = 13), биоптаты не получены или не просмотрены из-за ошибки (n = 3).

*** Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

**** У трех женщин была аденокарцинома in situ (AIS).

У 217 из 515 женщин с положительными результатами Aptima HPV assay и Aptima HPV 16 18/45 genotype assay статус заболевания являлся неподтвержденным (включая случаи неопределенного статуса) (Таблице 8). У 9826 из 10331 женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay в исходном исследовании CLEAR статус заболевания являлся неподтвержденным. Поскольку на кольпоскопию направляли только случайно отобранных женщин с отрицательными результатами как Aptima HPV assay, так и доступного в продаже теста ДНК ВПЧ, доля женщин с неподтвержденным статусом заболевания в данной группе была велика (96,6 %). Для поправки на эту систематическую ошибку верификации использовали метод многократной подстановки с целью оценки возможного количества женщин с неподтвержденным заболеванием при условии, что все женщины прошли бы кольпоскопию. Представлены как оценки эксплуатационных характеристик с поправкой на систематическую ошибку верификации, так и оценки эксплуатационных характеристик без поправок у 803 женщин с подтвержденным статусом заболевания.

Таблице 8: Популяция NILM в возрасте ≥ 30 лет: Классификация женщин с NILM, у которых можно выполнить оценку, согласно результатам Aptima HPV Assay, Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, теста ДНК ВПЧ, статуса заболевания (≥ CIN2 и ≥ CIN3) и статуса подтвержденности заболевания

Результат Aptima HPV Assay*	Результат АНРV-GT Assay*	Тест ДНК ВПЧ	Общее количество женщин	Подтвержденный статус заболевания: ≥ CIN2		Подтвержденный статус заболевания: ≥ CIN3		Неподтвержденный статус заболевания
				Женщины с заболеванием (≥ CIN2)	Женщины без заболевания (≥ CIN2)	Женщины с заболеванием (≥ CIN3)	Женщины без заболевания (≥ CIN3)	
Положительный	Положительный	Положительный	83	6	48	5	49	29 (34,9 %)
	Положительный	Отрицательный	9	1	5	1	5	3 (33,3 %)
	Положительный	Результат отсутствует**	2	0	1	0	1	1 (50,0 %)
	Отрицательный	Положительный	271	7	171	4	174	93 (34,3 %)
	Отрицательный	Отрицательный	137	1	52	0	53	84 (61,3 %)
	Отрицательный	Результат отсутствует**	13	0	6	0	6	7 (53,8 %)
Всего			515	15	283	10	288	217 (42,1 %)
Отрицательный	Н/П***	Положительный	306	3	178	1	180	125 (40,8 %)
	Н/П***	Отрицательный	9 420	1	322	0	323	9097 (96,6 %)
	Н/П***	Результат отсутствует**	605	1	0	0	1	604 (99,8 %)
Всего			10 846	20	783	11	792	10043 (92,6 %)

АНРV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, Н/П = неприменимо

* Для всех проб имелись окончательные действительные результаты (после начального тестирования или после разрешения первичных недействительных результатов для каждой процедуры).

** У 620 женщин с результатами Aptima HPV assay не было результатов теста ДНК ВПЧ, в основном из-за недостаточного объема цитологического образца.

*** Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Абсолютный риск заболевания (≥ CIN2 и ≥ CIN3) с поправкой в зависимости от результата Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и результата Aptima HPV assay показан в Таблице 9a. Риск ≥ CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа составлял 12,6 % по сравнению с 3,4 % у женщин с одним или несколькими другими 11 типами ВПЧ и 0,6 % у женщин без ВПЧ высокого риска. Абсолютный риск заболевания без поправки показан для всей популяции в Таблице 9b и в зависимости от возрастной группы в Таблице 10.

Таблице 9а: Популяция NILM в возрасте ≥ 30 лет: Абсолютный риск ≥ CIN2 и ≥ CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay (оценка с поправкой на систематическую ошибку верификации)

Результат Aptima HPV Assay	Результат AHPV-GT Assay	Интерпретация	≥ CIN2	≥ CIN3
			Абсолютный риск (95 % ДИ)	Абсолютный риск (95 % ДИ)
Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	12,6 (3,7, 21,4)	9,5 (2,1, 16,8)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	14,5 (2,1, 26,9)	12,1 (0,7, 23,4)
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	10,7 (0,0, 22,5)	6,9 (0,0, 16,2)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	Н/П	Н/П
	ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	3,4 (1,2, 5,6)	1,8 (0,1, 3,5)
	Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	5,0 (2,6, 7,5)	3,2 (1,3, 5,2)
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	0,6 (0,1, 1,2)	0,4 (0,0, 0,7)
Распространенность			0,9 %	0,5 %

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный, Н/П = неприменимо
 * Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 9б: Популяция NILM в возрасте ≥ 30 лет: Абсолютный риск ≥ CIN2 и ≥ CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay. (оценки без поправок)

Результат Aptima HPV Assay	Результат AHPV-GT Assay	Интерпретация	≥ CIN2	≥ CIN3
			Абсолютный риск (95 % ДИ)	Абсолютный риск (95 % ДИ)
Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	11,5 (7/61) (5,4, 18,9)	9,8 (6/61) (4,6, 15,2)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	12,9 (4/31) (4,0, 26,0)	12,9 (4/31) (4,3, 23,8)
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	10,0 (3/30) (2,4, 23,0)	6,7 (2/30) (0,8, 17,7)
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	Н/П (0/0)	Н/П (0/0)
	ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	3,4 (8/237) (1,7, 5,3)	1,7 (4/237) (0,6, 3,2)
	Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	5,0 (15/298) (3,6, 6,2)	3,4 (10/298) (2,3, 3,9)
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	1,0 (5/505) (0,4, 1,9)	0,2 (1/505) (0,0, 0,9)
Распространенность			2,5 % (20/803)	1,4 % (11/803)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный, Н/П = неприменимо
 * Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 10: Популяция NILM в возрасте ≥ 30 лет: Абсолютный риск ≥ CIN2 и ≥ CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay в зависимости от возрастной группы (оценки без поправок)

	Результат Aptima HPV Assay	Результат АНРV-GT Assay	Интерпретация	≥ CIN2	≥ CIN3
				Абсолютный риск (95 % ДИ)	Абсолютный риск (95 % ДИ)
30 - 39 лет	Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	8,8 (3/34) (2,2, 17,8)	5,9 (2/34) (1,0, 13,3)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	0,0 (0/17) (0,0, 15,5)	0,0 (0/17) (0,0, 14,3)
		ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	17,6 (3/17) (3,2, 35,4)	11,8 (2/17) (1,3, 27,0)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	Н/П (0/0)	Н/П (0/0)
		ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	4,0 (5/124) (1,7, 6,2)	2,4 (3/124) (0,7, 4,2)
		Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	5,1 (8/158) (3,2, 6,1)	3,2 (5/158) (1,5, 4,0)
	Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	0,5 (1/217) (0,0, 1,9)	0,5 (1/217) (0,0, 1,7)
Распространенность				2,4 % (9/375)	1,6 % (6/375)
≥ 40 лет	Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	14,8 (4/27) (4,7, 27,3)	14,8 (4/27) (5,1, 22,8)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	28,6 (4/14) (6,3, 50,7)	28,6 (4/14) (6,4, 46,5)
		ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	0,0 (0/13) (0,0, 20,1)	0,0 (0/13) (0,0, 17,1)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	Н/П (0/0)	Н/П (0/0)
		ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	2,7 (3/113) (0,7, 5,8)	0,9 (1/113) (0,0, 3,1)
		Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	5,0 (7/140) (2,6, 7,0)	3,6 (5/140) (1,9, 4,2)
	Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	1,4 (4/288) (0,5, 2,5)	0,0 (0/288) (0,0, 0,8)
Распространенность				2,6 % (11/428)	1,2 % (5/428)

АНРV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный, Н/П = неприменимо
 * Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Относительный риск заболевания при сравнении положительных и отрицательных результатов Aptima HPV 16 18/45 genotype assay показан в Таблице 11 (с поправкой на систематическую ошибку верификации) и в Таблице 12 (без поправок). Вероятность наличия \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 20,9 раза, а вероятность \geq CIN3 - в 29,4 раза по сравнению с женщинами без ВПЧ высокого риска. Вероятность наличия \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 3,7 раза, а вероятность \geq CIN3 - в 5,3 раза по сравнению с женщинами с другими 11 типами ВПЧ высокого риска.

Таблице 11: Популяция NILM в возрасте \geq 30 лет: Относительный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay (оценка с поправкой на систематическую ошибку верификации)

Интерпретация теста Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Относительный риск (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	20,9 (6,3, 69,3)	29,4 (7,2, 120,8)
ВПЧ 16 и/или 18/45 пол. по сравнению с Другие ВПЧ ВР пол.	3,7 (1,5, 9,5)	5,3 (1,5, 18,2)
Другие ВПЧ ВР пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	5,6 (1,8, 17,7)	5,6 (1,2, 26,0)
ВПЧ ВР пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	8,5 (2,9, 24,8)	10,1 (2,7, 38,2)
Распространенность	0,9 %	0,5 %

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 12: Популяция NILM в возрасте \geq 30 лет: Относительный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay. (оценки без поправок)

Интерпретация теста Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Относительный риск (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	11,6 (3,8, 35,4)	49,7 (6,1, 406)
ВПЧ 16 и/или 18/45 пол. по сравнению с Другие ВПЧ ВР пол.	3,4 (1,3, 9,0)	5,8 (1,7, 20,0)
Другие ВПЧ ВР пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	3,4 (1,1, 10,3)	8,5 (1,0, 75,8)
ВПЧ ВР пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	5,1 (1,9, 13,8)	16,9 (2,2, 132)
Распространенность	2,5 % (20/803)	1,4 % (11/803)

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Коэффициенты правдоподобия (\geq CIN2 и \geq CIN3) согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay показаны в Таблице 13 (с поправкой на систематическую ошибку верификации) и в Таблице 14 (без поправок). Вероятность наличия ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 17,1 раза у женщин с \geq CIN2 и в 21,9 раза у женщин с \geq CIN3.

Таблице 13: Популяция NILM в возрасте \geq 30 лет: Коэффициенты правдоподобия \geq CIN2 и \geq CIN3 в зависимости от результатов Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay (оценка с поправкой на систематическую ошибку верификации)

Интерпретация теста Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 пол.	17,1 (6,2, 46,9)	21,9 (7,3, 65,2)
Другие ВПЧ ВР пол.	4,2 (1,7, 10,1)	3,8 (1,2, 12,6)
ВПЧ ВР отрицательный	0,7 (0,5, 1,0)	0,7 (0,4, 1,1)

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска, пол. = положительный

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 14: Популяция NILM в возрасте \geq 30 лет: Коэффициенты правдоподобия \geq CIN2 и \geq CIN3 в зависимости от результатов Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay (оценки без поправок)

Интерпретация теста Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 пол.	5,1 (2,3, 9,1)	7,9 (3,5, 12,9)
Другие ВПЧ ВР пол.	1,4 (0,7, 2,2)	1,2 (0,4, 2,3)
ВПЧ ВР отрицательный	0,4 (0,1, 0,7)	0,1 (0,0, 0,6)

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска, пол. = положительный

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Эксплуатационные характеристики Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay с использованием жидкостных цитологических образцов SurePath

Жидкостные цитологические образцы SurePath собирали в Канаде у женщин, направленных на последующее наблюдение из-за одного или нескольких аномальных тестов Папаниколау, ВПЧ-инфекции или по какой-либо другой причине. Аликвоту (0,5 мл) каждого образца переносили в пробирку для переноса образцов Aptima и затем обрабатывали с использованием раствора для переноса Aptima. Каждый образец тестировали в одной повторности с помощью Aptima HPV assay (n = 494). Затем положительные пробы тестировали с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Отдельную аликвоту (1 мл) каждого образца отбирали для оценки с помощью имеющегося в продаже ПЦР-теста ВПЧ (n = 557). Абсолютный риск заболевания (\geq CIN3) согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay показан в Таблице 15. Аналогичные результаты показаны для имеющегося в продаже ПЦР-теста ВПЧ, позволяющего дифференцировать ВПЧ 16 и ВПЧ 18, но не ВПЧ 45, отдельно от других генотипов высокого риска. Относительный риск заболевания для положительных и отрицательных по генотипу результатов показан в Таблице 16 для Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и ПЦР-теста ВПЧ.

Таблице 15: Абсолютный риск \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и имеющегося в продаже ПЦР-теста ВПЧ.

Результат ВПЧ ВР	Результат для генотипа	Интерпретация	Абсолютный риск \geq CIN3 согласно Aptima (95 % ДИ)	Абсолютный риск \geq CIN3 согласно ПЦР ВРЧ (95 % ДИ)
Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45* пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45* пол.	14,6 (9,6-19,5)	14,4 (10,4-18,1)
	ВПЧ 16 пол. и ВПЧ 18/45* отр.	Только ВПЧ 16 пол.	19,4 (12,0-26,8)	16,8 (11,6-21,9)
	ВПЧ 16 отр. и/или ВПЧ 18/45* пол.	Только ВПЧ 18/45* пол.	3,3 (0,1-13,8)	7,1 (1,0-18,8)
	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45* пол.	ВПЧ 16 и ВПЧ 18/45* пол.	25,0 (1,3-75,2)	14,3 (0,7-49,9)
	ВПЧ 16 отр. и/или ВПЧ 18/45* отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	2,5 (1,4-3,7)	2,1 (1,1-3,3)
	Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	9,8 (8,1-11,2)	8,5 (7,0-9,5)
Отрицательный**	ВПЧ 16 отр. и/или ВПЧ 18/45* отр.	ВПЧ ВР отр.	1,0 (0,2-2,4)	1,1 (0,3-2,8)
Распространенность (%)			4,9 %	5,0 %

ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

*ПЦР-тест ВПЧ позволяет дифференцировать только ВПЧ 16 и ВПЧ 18 от других 12 генотипов высокого риска, в том числе ВПЧ 45.

**Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 16: Относительный риск \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и имеющегося в продаже ПЦР-теста ВПЧ.

Результаты Aptima Assay		Результаты ПЦР-теста ВПЧ	
Интерпретация теста	Относительный риск \geq CIN3 (95 % ДИ)	Интерпретация теста	Относительный риск \geq CIN3 (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	14,8 (4,3-50,3)	ВПЧ 16 и/или 18 положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	12,6 (3,8-41,9)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный по сравнению с другими положительными ВПЧ ВР	2,0 (0,8-4,6)	ВПЧ 16 и/или 18 положительный по сравнению с другими положительными ВПЧ ВР	3,9 (1,6-9,5)

Таблице 16: Относительный риск \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и имеющегося в продаже ПЦР-теста ВПЧ.

Другой ВПЧ ВР положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	7,5 (2,0-28,6)	Другой ВПЧ ВР положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	3,2 (0,8-12,8)
ВПЧ ВР положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	10,0 (3,0-32,7)	ВПЧ ВР положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	7,4 (2,3-24,3)
Распространенность	4,9 %	Распространенность	5,0 %

Эксплуатационные характеристики Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay с использованием образцов, полученных с помощью набора для сбора и транспортировки образцов с шейки матки

Образцы CSCT собрали у женщин при обычном скрининге или во время визитов в рамках последующего наблюдения и тестировали с помощью Aptima HPV assay. Оставшиеся образцы CSCT (n = 378) с положительным результатом Aptima HPV assay тестировали с помощью Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay на Tigris DTS System. Генотип ВПЧ для каждого образца определяли с помощью теста ДНК-генотипирования. Образцы с несогласующимися результатами теста генотипирования (ДНК и Aptima HPV 16 18/45 genotype assay) тестировали с помощью проверенного теста на основе секвенирования и ПЦР с обратной транскриптазой для определения их статуса по отношению к ВПЧ 16, ВПЧ 18 и ВПЧ 45. Определяли клиническое соответствие (положительное и отрицательное) Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для выявления ВПЧ высокого риска 16, 18 и 45 типов. Результаты представлены в Таблице 17.

Таблице 17: Клиническое соответствие Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay на Tigris DTS System для обнаружения ВПЧ высокого риска 16, 18 и 45 типов в образцах CSCT

		Эталонный метод				Всего
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 отр.	
Результат Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	125	0	1	0	126
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	0	43	0	1	44
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	0	0	8	1	9
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 отр.	1	1	0	197	199
	Всего	126	44	9	199	378

пол. = положительный, отр. = отрицательный

Совпадение положительных результатов: 98,3 % (176/179) (95 % ДИ: 95,2, 99,4)

Совпадение отрицательных результатов: 99,0 % (197/199) (95 % ДИ: 96,4, 99,7)

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения (LOD) на клиническом пороговом уровне - это концентрация, которая является положительной (выше клинического порогового уровня) в 95 % случаев. LOD анализа Aptima HPV 16 18/45 genotype assay определяли путем тестирования отдельных отрицательных клинических жидкостных цитологических образцов ThinPrep, обогащенных транскриптами ВПЧ *in vitro* в различных концентрациях. Тридцать повторов каждого уровня количества копий протестировали с каждой из трех партий реактивов (в общей сложности 90 повторов). Тестирование выполняли в течение 6 дней, по 3 цикла в день и 5 повторов данного генотипа в каждом цикле. Предел обнаружения 95 % (Таблице 18) рассчитывали путем пробит-регрессионного анализа положительных результатов для каждой панели разбавления.

Таблице 18: Предел обнаружения при клиническом пороговом значении Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Мишень	Предел обнаружения* (95 % ДИ)
ВПЧ 16	57,3 (46,5 - 74,6)
ВПЧ 18	84,8 (66,1 - 115,6)
ВПЧ 45	60,0 (46,6 - 82,3)
SiHa	1,2 (0,9 - 1,7)
HeLa	0,4 (0,3 - 0,5)
MS751	2,6 (1,9 - 4,2)

*количество копий в реакционной смеси для транскриптов *in vitro* и количество клеток в реакционной смеси для линий клеток

Точность анализа

Точность Aptima HPV 16 18/45 genotype assay оценивали в двух исследованиях с использованием одной и той же панели из 22 элементов. Исследование 1 выполняли в 3 внешних исследовательских центрах для определения воспроизводимости анализа. Исследование 2 выполнили собственными силами для определения лабораторной точности. Панель включала 14 ВПЧ 16 и/или 18/45-положительных элементов с концентрациями на уровне или выше предела обнаружения анализа (ожидаемое количество положительных результатов: $\geq 95\%$), 5 ВПЧ 16 и/или 18/45-положительных элементов с концентрациями ниже предела обнаружения анализа (ожидаемое количество положительных результатов: от $> 0\%$ до $< 25\%$), и 3 ВПЧ-отрицательных элемента. ВПЧ 16 и/или 18/45-положительные элементы панели получали путем внесения ВПЧ-инфицированных культур клеток (SiHa, HeLa и MS751; ATCC, Манассас, штат Вирджиния, США) в объединенные остаточные жидкостные цитологические образцы ThinPrep или разбавления объединенных остаточных жидкостных цитологических образцов ThinPrep клиническими образцами с ВПЧ 16, 18 и/или 45. ВПЧ-отрицательные элементы панели получали с использованием жидкостных цитологических образцов ThinPrep.

В 1 исследовании 2 оператора в каждом из 3 исследовательских центров (по 1 прибору на каждый центр) выполняли по 2 рабочих списка Aptima HPV 16 18/45 genotype assay в день в течение 3 дней. Тестирование выполняли с использованием 1 партии реактивов. Каждый рабочий лист содержал 3 повтора каждого из элементов панели воспроизводимости. Сто восемь (108) отдельных пробирок для проб (3 центра \times 1 прибор \times 2 оператора \times 1 партия \times 2 рабочих списка в день \times 3 дня \times 3 повтора) протестировали для каждого элемента панели. Во 2 исследовании тестирование выполняли собственными силами в течение 20 дней, протестировав в общей сложности 162 реакционных смеси для каждого элемента панели (1 центр \times 3 пробора \times 3 оператора \times 3 партии \times 2 рабочих списка \times 3 повтора).

Элементы панели описаны в Таблице 19а и Таблице 19b наряду со сводной информацией о совпадении с ожидаемыми результатами для ВПЧ 16 и ВПЧ 18/45, соответственно.

Таблице 19а: Исследование 1 и 2 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: описание панели и процент совпадения с ожидаемыми результатами для ВПЧ 16

Описание панели (клеток/реакционной смеси)	ВПЧ 16 Ожидаемый результат	Процент совпадения (95 % ДИ)	
		Исследование 1 (3 исследовательских центра)	Исследование 2 (1 исследовательский центр)
Клетки SiHa (3,0 клетки)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки HeLa (0,6 клетки)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки MS751 (11,0 клеток)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 16 1	Положительный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 1	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Клетки SiHa (1,6 клетки) и Клетки HeLa (3,3 клетки)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Клетки SiHa (1,6 клетки) и Клетки MS751 (42,5 клеток)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Клетки SiHa (15,7 клетки) и Клетки HeLa (0,3 клетки)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Клетки SiHa (15,7 клетки) и Клетки MS751 (4,3 клеток)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки SiHa (1,6 клетки)	Положительный	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Клетки HeLa (0,3 клетки)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Клетки MS751 (4,3 клеток)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 16 2	Положительный	97,2 (104/107) (92,1, 99,0)	94,4 (152/161) (88,7, 97,0)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 2	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки SiHa (0,1 клетки)	Отрицательный	85,2 (92/108) (77,3, 90,7)	84,6 (137/162) (78,2, 89,3)
Клетки HeLa (0,02 клетки)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки MS751 (0,04 клеток)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 16 3	Отрицательный	95,4 (103/108) (89,6, 98,0)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 3	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
ВПЧ-отрицательная клиническая проба 1	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ-отрицательная клиническая проба 2	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ-отрицательная клиническая проба 3	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

ДИ = доверительный интервал балльного показателя

Примечание: На процент совпадения могли влиять изменения при обогащении, разбавлении и/или отборе аликвот.

Таблице 19b: Исследование 1 и 2 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: описание панели и процент совпадения с ожидаемыми результатами для ВПЧ 18/45

Описание панели (клеток/реакционной смеси)	Процент совпадения (95 % ДИ)		
	Ожидаемый результат для ВПЧ 18/45	Исследование 1 (3 исследовательских центра)	Исследование 2 (1 исследовательский центр)
Клетки SiHa (3,0 клетки)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Клетки HeLa (0,6 клетки)	Положительный	93,5 (101/108) (87,2, 96,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Клетки MS751 (11,0 клеток)	Положительный	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
Клиническая проба ВПЧ 16 1	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 1	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Клетки SiHa (1,6 клетки) и Клетки HeLa (3,3 клетки)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки SiHa (1,6 клетки) и Клетки MS751 (42,5 клеток)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Клетки SiHa (15,7 клетки) и Клетки HeLa (0,3 клетки)	Положительный	63,9 (69/108) (54,5, 72,3)	67,7 (109/161) (60,1, 74,4)
Клетки SiHa (15,7 клетки) и Клетки MS751 (4,3 клеток)	Положительный	98,1 (106/108) (93,5, 99,5)	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)
Клетки SiHa (1,6 клетки)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Клетки HeLa (0,3 клетки)	Положительный	71,3 (77/108) (62,1, 79,0)	92,5 (149/161) (87,4, 95,7)
Клетки MS751 (4,3 клеток)	Положительный	86,1 (93/108) (78,3, 91,4)	69,1 (112/162) (61,6, 75,7)
Клиническая проба ВПЧ 16 2	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	99,4 (160/161) (96,6, 99,9)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 2	Положительный	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	79,6 (129/162) (72,8, 85,1)
Клетки SiHa (0,1 клетки)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки HeLa (0,02 клетки)	Отрицательный	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	86,4 (140/162) (80,3, 90,9)
Клетки MS751 (0,04 клеток)	Отрицательный	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Клиническая проба ВПЧ 16 3	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 3	Отрицательный	80,6 (87/108) (72,1, 86,9)	81,5 (132/162) (74,8, 86,7)
ВПЧ-отрицательная клиническая проба 1	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
ВПЧ-отрицательная клиническая проба 2	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ-отрицательная клиническая проба 3	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4(161/162) (96,6, 99,9)

ДИ = доверительный интервал балльного показателя

Примечание: На процент совпадения могли влиять изменения при обогащении, разбавлении и/или отборе аликвот.

Перекрестная реакционная способность

Аналитическую специфичность Aptima HPV 16 18/45 genotype assay оценивали с помощью пулов остаточных жидкостных цитологических образцов ThinPrep, разбавленных STM в соотношении 1:2,9 (сопоставимо с образцом, перенесенным в пробирку для переноса Aptima) и обогащенных культурами бактерий, дрожжей или грибов; культурой вируса; или неспецифическими транскриптами ВПЧ *in vitro*. Организмы и протестированные концентрации, для которых не наблюдали перекрестной реакционной способности, приведены в Таблице 20. Критерии исследования для оценки влияния присутствия микроорганизма на специфичность анализа были основаны на количестве положительных результатов

Таблице 20: Панель аналитической специфичности: организмы и концентрации при отсутствии перекрестная реакционной способности

Организм	Протестированная концентрация, не вызывающая перекрестной реакционной способности	Организм	Протестированная концентрация, не вызывающая перекрестной реакционной способности
Бактерии			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Atopobium vaginae</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5x10 ⁶ копий/мл
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 ⁵ КОЕ/мл	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Prevotella bivia</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл		
Неспецифичные генотипы ВПЧ высокого риска*			
ВПЧ 31	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 56	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 33	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 58	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 35	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 59	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 39	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 66	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 51	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 68	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 52	2,5x10 ⁶ копий/мл		
Дрожжи/простейшие			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Trichomonas vaginalis**</i>	1x10 ⁵ клеток/мл

Таблице 20: Панель аналитической специфичности: организмы и концентрации при отсутствии перекрестная реакционной способности (*продолжение*)

Организм	Протестированная концентрация, не вызывающая перекрестной реакционной способности	Организм	Протестированная концентрация, не вызывающая перекрестной реакционной способности
Вирусы			
Аденовирус	5,25x10 ⁷ БОЕ/мл	ВИЧ-1	2,5x10 ⁶ копий/мл
Цитомегаловирус	1,58x10 ⁶ ЦПД ₅₀ /мл	Вирус простого герпеса 1	3,39x10 ⁶ ЦПД ₅₀ /мл
Вирус Эпштейна-Барр	1,59x10 ⁵ TD ₅₀ /мл	Вирус простого герпеса 2	2,29x10 ⁶ ЦПД ₅₀ /мл
Неспецифичные другие генотипы ВПЧ*			
ВПЧ 6	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 53	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 11	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 67	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 26	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 69	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 30	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 70	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 34	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 73	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 42	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 82	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 43	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 85	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 44	2,5x10 ⁶ копий/мл		

КОЕ = колониобразующие единицы, БОЕ = бляшкообразующие единицы, TD₅₀ = трансформирующая доза 50, ЦПД₅₀ = цитопатическая доза 50

* протестированные транскрипты *in vitro*.

** Несмотря на отсутствие наблюдаемой перекрестной реакционной способности для *Trichomonas vaginalis*, наблюдалось постороннее влияние (см. ниже).

Аналитическую чувствительность Aptima HPV 16 18/45 genotype assay в присутствии микроорганизмов оценивали с помощью той же панели, которая описана в Таблице 20, в которую также добавили низкую концентрацию клеток SiHa, инфицированных ВПЧ (1,6 клетки/реакционную смесь) и клетки HeLa, инфицированные ВПЧ (0,3 клетки/реакционную смесь). Критерии исследования для оценки влияния присутствия микроорганизма на чувствительность анализа были основаны на количестве положительных результатов. Наличие микроорганизмов не влияло на Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, за исключением *Trichomonas vaginalis* (TV). В присутствии TV в концентрациях, превышающих 3×10^4 клеток/мл, наблюдали постороннее влияние.

Мешающее влияние

Вещества, описанные в Таблице 21, по отдельности добавляли в объединенные жидкостные цитологические образцы ThinPrep, разбавленные STM в соотношении 1:2,9 в концентрациях, указанных в таблице. Все вещества тестировали с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay в присутствии и в отсутствие ВПЧ-инфицированных культур клеток (SiHa, 1,6 клетки/реакционную смесь и HeLa, 0,3 клетки/реакционную смесь). Мешающее влияние наблюдали в присутствии следующих агентов в концентрациях, превышающих указанные значения: смазка для влагалища (содержащая поликватерниум 15) в концентрации 1 % (масс/об), противогрибковый крем (содержащий тиоконазол) в концентрации 0,03 % масс/об, слизь в концентрации 0,3 % масс/об, внутривлагалищные гормональные препараты (содержащие прогестерон) в концентрации 1 % масс/об.

Таблице 21: Вещества, протестированные на предмет возможного постороннего влияния для Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Категория продукта	Фирменное название или тип продукта	Максимальная протестированная концентрация, не вызывавшая постороннего влияния для анализа*
Смазка для влагалища	Жидкость KY для натуральных ощущений	10 % (об/об)
	ur & ur (целевое фирменное название) персональная жидкая смазка	
	Astroglide**	1 % (масс/об)
Смермицидный/противозачаточный гель	Влагалищная противозачаточная пена (VCF)	10 % (масс/об)
	Влагалищный противозачаточный гель Options Conceptrol	
Противогрибковый крем	ur & ur (целевое фирменное название) миконазол 3	10 % (масс/об)
	Monistat 3 комбинаированная упаковка	0,03 % (масс/об)
	ur & ur (целевое фирменное название) тиоконазол 1	
Средство для спринцевания	Средство для спринцевания Summer's Eve	10 % (об/об)
	ur & ur (целевое фирменное название) средство для спринцевания для женщин	
Спрей для женщин	Дезодорирующий спрей для женщин Summer's Eve	10 % (масс/об)
	Дезодорирующий спрей для женщин FDS	
Слизь	Муцин свиньи	0,3 % (масс/об)
Внутривлагалищные гормональные препараты	Влагалищный крем Estrace (эстрогены)	10 % (масс/об)
	Крем Crinone (прогестерон)	1 % (масс/об)
Цельная кровь***	цельная кровь	5 % (об/об)
Лейкоциты	лейкоциты	1x10 ⁷ клеток/мл
Промывающий раствор ледяной уксусной кислоты^	Раствор ледяной уксусной кислоты + CytoLyt	2,6 % (об/об)

*концентрация в тестируемой пробе; жидкостной цитологический образец ThinPrep, разбавленный STM в соотношении 1:2,9 (сопоставимо с образцом, перенесенным в пробирку для переноса Aptima)

**Персональная смазка, содержащая поликватерниум 15.

***цельная кровь оказывала постороннее влияние для анализа в протестированной концентрации 10 % (об/об)

^раствор ледяной уксусной кислоты для промывания получали, смешивая 1 часть ледяной уксусной кислоты и 9 частей раствора CytoLyt, как указано в руководстве оператора ThinPrep 2000 System Operator's Manual.

Ожидаемые результаты для Panther System: распространенность мРНК ВПЧ высокого риска

Распространенность инфекции ВПЧ высокого риска меняется в широких пределах и подвержена влиянию нескольких факторов, из которых наибольшее значение имеет возраст.^{19,20}

Распространенность ВПЧ, обнаруживаемого по ДНК ВПЧ, изучали во многих исследованиях, однако лишь в нескольких исследованиях сообщалось о распространенности на основании обнаружения мРНК онкогенного ВПЧ. Женщины из большого количества клинических центров (n=18), обеспечивавших широкое географическое распределение и популяционное разнообразие (10 штатов США), были зачислены в проспективное клиническое исследование, известное как исследование CLEAR, с целью оценки Aptima HPV assay (анализа ВПЧ Aptima), обнаруживавшего 14 типов ВПЧ высокого риска.²¹ Образцы от женщин в исследовании CLEAR с положительным результатом Aptima HPV assay на Panther System оценивали в трех исследовательских центрах с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System в отдельном клиническом исследовании. Распространенность ВПЧ 16, 18/45, а также остальных 11 типов ВПЧ высокого риска, наблюдавшихся в клиническом исследовании, распределили по категориям для всех групп, по возрастной группе и по исследовательскому центру на основании результатов тестирования посредством Aptima HPV assay и Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System. Отрицательный результат Aptima HPV assay на Panther System указывает на отсутствие всех 14 типов ВПЧ высокого риска и был обозначен как отрицательный результат Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System для целей анализа. Результаты представлены в Таблице 22 для популяций с атипичными плоскими клетками неопределенного значения (ASC-US) и популяций, отрицательных по интраэпителиальным очагам или злокачественным новообразованиям (NILM).

Таблице 22: Распространенность мРНК ВПЧ высокого риска в популяциях в зависимости от возрастной группы, исследовательского центра и для всех объединенных групп

	Частота получения положительного результата, % (x/n)							
	Популяция ASC-US (≥ 21 года)				Популяция NILM (≥ 30 лет)			
	ВПЧ 16 пол.	ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	11 других ВП* пол.	ВПЧ 16 пол.	ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	11 других ВП* пол.
Все	7,8 (71/911)	5,3 (48/911)	0,3 (3/911)	26,0 (237/911)	0,5 (50/10 839)	0,5 (49/10 839)	< 0,1 (1/10 839)	3,6 (391/10 839)
Возрастная группа (лет)								
21 - 29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
30 - 39	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4 183)	0,7 (31/4 183)	0 (0/4 183)	5,1 (215/4 183)
≥ 40	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6 656)	0,3 (18/6 656)	< 0,1 (1/6 656)	2,6 (176/6 656)
Исследовательский центр**								
1	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3 610)	0,4 (16/3 610)	< 0,1 (1/3 610)	3,6 (130/3 610)
2	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3 614)	0,4 (15/3 614)	0 (0/3 614)	3,6 (130/3 614)
3	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3 615)	0,5 (18/3 615)	0 (0/3 615)	3,6 (131/3 615)

Н/П = неприменимо, ВП = высокого риска, пол. = положительный

Примечание: Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay на Panther System обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System для целей анализа.

* ВПЧ 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 типов

** Не все субъекты с отрицательным результатом Aptima HPV assay на Panther System в популяции NILM были протестированы с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System. Для анализа в зависимости от исследовательского центра результаты для этих женщин были случайным образом присвоены одному из трех исследовательских центров.

Эксплуатационные характеристики анализа на Panther System

Дизайн клинического исследования Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay с использованием жидкостных цитологических образцов ThinPrep

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System оценивали с использованием образцов от лиц с направлением на цитологическое исследование, собранных у женщин после получения согласия во время проспективного многоцентрового клинического исследования, выполнявшегося в США и известного как исследование CLEAR. Исследование CLEAR выполняли с целью определения клинических эксплуатационных характеристик Aptima HPV assay на Tigris DTS System при обнаружении интраэпителиального цервикального новообразования 2 степени или более тяжелого заболевания шейки матки (\geq CIN2). Женщин зачисляли в исследование ASC-US или исследование NILM на основании результатов назначенного жидкостного цитологического исследования ThinPrep при обычном скрининге рака шейки матки. Популяция исследования ASC-US включала женщин в возрасте 21 года и старше с ASC-US согласно результатам цитологического исследования, а популяция исследования NILM включала женщин в возрасте 30 лет и старше с NILM согласно результатам цитологического исследования.

Выполнен анализ женщин из 18 клинических центров, главным образом акушерско-гинекологических клиник, обеспечивавших широкое географическое распределение и популяционное разнообразие. Во время исследования CLEAR образцы, оставшиеся после направления на цитологическое исследование, тестировали с помощью Aptima HPV assay на Tigris DTS System и утвержденного FDA теста ДНК ВПЧ. Пригодные для анализа образцы, оставшиеся после направления на цитологическое исследование в исследовании CLEAR, протестировали с помощью Aptima HPV assay на Panther System. Для клинического исследования Aptima HPV 16 18/45 genotype assay образцы, оставшиеся после направления на цитологическое исследование, тестировали с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System.

Всех женщин в исследовании ASC-US направляли на кольпоскопию, независимо от результатов теста ВПЧ. Получали биоптаты путем выскабливания цервикального канала (ЕСС) и пункционной биопсии шейки матки (1 биоптат из каждого из 4 квадрантов). Если очаг был виден, выполняли пункционную биопсию (направленный метод, 1 биоптат на очаг), а в квадрантах без видимого очага выполняли биопсию в зоне перехода плоского эпителия в цилиндрический эпителий (случайный метод).

В исследовании NILM женщин с положительным результатом Aptima HPV assay на Tigris DTS System и/или утвержденного FDA теста ДНК ВПЧ, а также случайно выбранных женщин с отрицательным результатом обоих анализов направляли на кольпоскопию для исходной оценки. Биоптаты ЕСС получали у каждой женщины, подвергавшейся кольпоскопии. Пункционные биоптаты получали только из видимых очагов (направленный метод, 1 биоптат на очаг). Последующее наблюдение в исследовании NILM за женщинами без \geq CIN2 продолжается в течение 3 лет с ежегодными визитами для выполнения цитологического исследования. Женщин с ASC-US или более тяжелыми результатами цитологического исследования в течение периода последующего наблюдения направляли на кольпоскопию с использованием той же процедуры биопсии, что и для исходной оценки.

Статус заболевания определяли на основе консенсусной гистологической обзорной панели, основанной на согласии по меньшей мере 2 экспертов-патологов. Эксперты-патологи не знали о ВПЧ и цитологическом статусе у женщин, а также о гистологических диагнозах друг друга. Исследователи, клиницисты и женщины не знали о результатах анализа ВПЧ до завершения визита с выполнением кольпоскопии во избежание систематической ошибки.

Для валидации назначения Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System в качестве дополнительного теста при положительном результате Aptima HPV assay образцы, оставшиеся после направления на цитологическое исследование, от всех женщин, для которых можно было выполнить оценку в исследовании ASC-US и исследовании NILM, с положительным результатом Aptima HPV assay соответствовали критериям для тестирования с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System. Выполнили оценку клинических эксплуатационных характеристик Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System при обнаружении \geq CIN2 и цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени или более тяжелого заболевания шейки матки (\geq CIN3).

Популяция ASC-US в возрасте ≥ 21 года: Эксплуатационные характеристики Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay с использованием жидкостных цитологических образцов ThinPrep

В общей сложности имелось 404 женщины, для которых можно было выполнить оценку, в возрасте 21 года и старше с ASC-US согласно результатам цитологического исследования и положительными результатами Aptima HPV assay на Panther System, чьи образцы после направления на цитологическое исследование были пригодны для тестирования с использованием Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System. У 45 из них объем пробы после направления на цитологическое исследование был недостаточен для тестирования в этом исследовании, а у 6 имел место неопределенный диагноз заболевания; после анализа отсутствующих значений их не включили в расчеты эксплуатационных характеристик. У 353 женщин с однозначным статусом заболевания, для которых можно было выполнить оценку, имелись действительные результаты анализа Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System на основании дополнительного тестирования из-за положительного результата Aptima HPV assay на Panther System. У шестидесяти семи (67) женщин имела место \geq CIN2, а у 30 - \geq CIN3.

У 118 из 353 женщин с положительным результатом Aptima HPV assay на Panther System, для которых можно было выполнить оценку, были положительные результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System, что указывало на наличие ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45; у 235 результаты были отрицательными, что указывало на наличие одного или нескольких из других 11 типов ВПЧ высокого риска согласно Aptima HPV assay (т.е. ВПЧ 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 типов). У еще 539 женщин, для которых можно было выполнить оценку, в возрасте 21 года и старше с ASC-US согласно результатам цитологического исследования, результаты Aptima HPV assay на Panther System были отрицательными. Отрицательный результат Aptima HPV assay указывает на отсутствие всех 14 типов ВПЧ высокого риска и был обозначен как отрицательный результат Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System для целей анализа.

Распространенность \geq CIN2 и \geq CIN3 у женщин, для которых можно было выполнить оценку, с ASC-US согласно результатам цитологического исследования, составляла 9,1 % и 3,8 %, соответственно. На основании тестирования на Panther System, результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay в зависимости от результата Aptima HPV assay и диагноза по консенсусной гистологической обзорной панели представлены в Таблице 23.

Таблице 23: Популяция ASC-US в возрасте ≥ 21 года: Результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay в зависимости от диагноза по консенсусной гистологической обзорной панели

Результат Aptima HPV Assay	Результат АНПВ-ГТ Результат анализа*	Интерпретация	Диагноз по консенсусной гистологической обзорной панели						
			Неопределенный*	Нормальный	CIN1	CIN2	CIN3	Рак	Всего
Положительный	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	ВПЧ 16 пол.	1	26	18	11	15	0	71
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 18/45 пол.	3	23	16	2	3	1	48
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	0	1	0	1	1	0	3
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	2	132	70	23	10	0	237
Всего			6	182	104	37	29	1	359
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.***	ВПЧ ВР отр.	13	450	75	10	4	0	552
Всего			19	632	179	47	33	1****	911

АНПВ-ГТ = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, CIN1 = Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1 степени, ВР = высокого риска, отр. = отрицательный, пол. = положительный

* Для всех проб имелись окончательные результаты (после окончательного тестирования или после разрешения первичных недействительных результатов для каждой процедуры).

** 19 женщины пришли на кольпоскопию, но диагноз не получилось установить по следующим причинам: < 5 биоптатов, полученных с результатами гистологии норма/CIN1 (n = 15), биоптаты не получены (n = 3) и препараты биоптатов утеряны (n = 1).

*** Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

**** У одной женщины была аденокарцинома in situ (AIS).

Абсолютный риск заболевания (\geq CIN2 и \geq CIN3) согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay показан в Таблице 24. Риск \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа составлял 28,8 % по сравнению с 14,0 % у женщин с одним или несколькими другими 11 типами ВПЧ и 2,6 % у женщин без ВПЧ высокого риска. Абсолютный риск показан в зависимости от возрастной группы в Таблице 25.

Таблице 24: Популяция ASC-US в возрасте \geq 21 года: Абсолютный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay

Результат Aptima HPV Assay	Результат АНРV-GT Assay	Интерпретация	\geq CIN2	\geq CIN3
			Абсолютный риск (95 % ДИ)	Абсолютный риск (95 % ДИ)
Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Распространенность			9,1 % (81/892)	3,8 % (34/892)

АНРV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 25: Популяция ASC-US в возрасте ≥ 21 года: Абсолютный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay в зависимости от возрастной группы.

	Результат Aptima HPV Assay	Результат АНРV-GT Assay	Интерпретация	\geq CIN2	\geq CIN3
				Абсолютный риск (95 % ДИ)	Абсолютный риск (95 % ДИ)
21 - 29 лет	Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Распространенность				13,5 % (52/385)	5,5 % (21/385)
30 - 39 лет	Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Распространенность				7,6 % (19/251)	3,2 % (8/251)
≥ 40 лет	Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	--- (0/0)	--- (0/0)
		ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Распространенность				3,9 % (10/256)	2,0 % (5/256)

АНРV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Относительный риск заболевания при сравнении положительных и отрицательных результатов Aptima HPV 16 18/45 genotype assay показан в Таблице 26. Вероятность наличия \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 11,1 раза, а вероятность \geq CIN3 - в 22,8 раза по сравнению с женщинами без ВПЧ высокого риска. Вероятность наличия \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 2,1 раза, а вероятность \geq CIN3 - в 4,0 раза по сравнению с женщинами с другими 11 типами ВПЧ высокого риска.

Таблице 26: Популяция ASC-US в возрасте \geq 21 года: Относительный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay.

Интерпретация результатов анализа Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Относительный риск (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный по сравнению с ВПЧ ВР отрицательный	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный по сравнению с Другой ВПЧ ВР положительный	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Другие ВПЧ ВР положительный по сравнению с ВПЧ ВР отрицательный	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
ВПЧ ВР положительный по сравнению с ВПЧ ВР отрицательный	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Распространенность	9,1 % (81/892)	3,8 % (34/892)

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Коэффициенты правдоподобия (\geq CIN2 и \geq CIN3) согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay показаны в Таблице 27. Вероятность наличия ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 4,1 раза у женщин с \geq CIN2 и в 5,2 раза у женщин с \geq CIN3.

Таблице 27: Популяция ASC-US в возрасте \geq 21 года: Коэффициенты правдоподобия для \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay.

Интерпретация результатов анализа Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Другой ВПЧ ВР положительный	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
ВПЧ ВР отрицательный	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Популяция NILM в возрасте ≥ 30 лет: Эксплуатационные характеристики Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay с использованием жидкостных цитологических образцов ThinPrep

В общей сложности имелось 512 женщин, для которых можно было выполнить оценку, в возрасте 30 года и старше с NILM согласно результатам цитологического исследования и положительными результатами Aptima HPV assay на Panther System, чьи образцы после направления на цитологическое исследование были пригодны для тестирования с использованием Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. У 21 из них (11 прошедших кольпоскопию и 10 не прошедших кольпоскопию) объем пробы после направления на цитологическое исследование был недостаточен для тестирования в этом исследовании; после анализа отсутствующих значений их не включили в расчеты эксплуатационных характеристик. У 491 женщин, для которых можно было выполнить оценку, были действительные результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. 273 из них прошли кольпоскопию. У четырнадцати (14) женщин была \geq CIN2, а у 10 - \geq CIN3; у 245 женщин была нормальная гистология/CIN1; у 14 женщин статус заболевания был неопределенным.

У 65 из 259 женщин с однозначным статусом заболевания и положительным результатом Aptima HPV assay на Panther System, для которых можно было выполнить оценку, были положительные результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System, что указывало на наличие ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45; у 194 результаты были отрицательными, что указывало на наличие одного или нескольких из других 11 типов ВПЧ высокого риска. У еще 549 женщин, для которых можно было выполнить оценку, в возрасте 30 года и старше с NILM согласно результатам цитологического исследования и однозначному статусу заболевания, результаты Aptima HPV assay на Panther System были отрицательными. Отрицательный результат Aptima HPV assay указывает на отсутствие всех 14 типов ВПЧ высокого риска и был обозначен как отрицательный результат Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System для целей анализа. Результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay в зависимости от результата Aptima HPV assay и диагноза по консенсусной гистологической обзорной панели представлены в Таблице 28.

Таблице 28: Популяция NILM в возрасте ≥ 30 лет: Результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay в зависимости от диагноза по консенсусной гистологической обзорной панели

Результат Aptima HPV Assay	Результат АНПВ-ГТ Результат анализа*	Интерпретация	Диагноз по консенсусной гистологической обзорной панели						
			Неопределенный*	Нормальный	CIN1	CIN2	CIN3	Рак	Всего
Положительный	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	ВПЧ 16 пол.	2	28	0	0	3	1	34
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 18/45 пол.	1	28	1	1	0	2	33
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	0	1	0	0	0	0	1
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	11	175	12	3	4	0	205
Всего			14	232	13	4	7	3	273
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.***	ВПЧ ВР отр.	31	527	16	5	1	0	580
Всего			45	759	29	9	8	3****	853

АНПВ-ГТ = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

* Для всех проб имелись окончательные действительные результаты (после начального тестирования или после разрешения первичных недействительных результатов для каждой процедуры).

** 45 женщины прошли кольпоскопию, однако диагноз не удалось установить по следующим причинам: не удалось достичь консенсуса из-за ненадлежащих образцов (n = 29), биоптаты не получены из-за основных факторов (n = 13), биоптаты не получены или не просмотрены из-за ошибки (n = 3).

*** Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

**** У трех женщин была аденокарцинома in situ (AIS).

У 232 из 491 женщин с положительными результатами Aptima HPV assay на Panther System и Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System статус заболевания являлся неподтвержденным (включая случаи неопределенного статуса) (Таблице 29). У 9799 из 10 348 женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay в исходном исследовании CLEAR статус заболевания являлся неподтвержденным. Поскольку дизайн настоящего исследования предусматривал направление на кольпоскопию только случайно отобранных женщин с отрицательными результатами как Aptima HPV assay на Tigris DTS System, так и утвержденного FDA теста ДНК ВПЧ, доля женщин с неподтвержденным статусом заболевания в данной группе была велика (96,2 %). Для поправки на эту систематическую ошибку верификации использовали метод многократной подстановки с целью оценки возможного количества женщин с неподтвержденным заболеванием при условии, что все женщины прошли бы кольпоскопию. Представлены как оценки эксплуатационных характеристик с поправкой на систематическую ошибку верификации, так и оценки эксплуатационных характеристик без поправок у 808 женщин с подтвержденным статусом заболевания.

Таблице 29: Популяция NILM в возрасте ≥ 30 лет: Классификация женщин с NILM, у которых можно выполнить оценку, согласно результатам Aptima HPV Assay, Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, теста ДНК ВПЧ, статуса заболевания (≥ CIN2 и ≥ CIN3) и статуса подтвержденности заболевания

Результат Aptima HPV Assay*	Результат ANPV-GT Результат анализа*	Тест ДНК ВПЧ	Общее количество женщин	Подтвержденный статус заболевания: ≥ CIN2		Подтвержденный статус заболевания: ≥ CIN3		Неподтвержденный статус заболевания Женщины с неизвестным статусом заболевания (% неизвестных)
				Женщины с заболеванием (≥CIN2)	Женщины без заболевания (< CIN2)	Женщины с заболеванием (≥ CIN3)	Женщины без заболевания (< CIN3)	
Положительный	Положительный	Положительный	88	6	52	5	53	30 (34,1 %)
	Положительный	Отрицательный	10	1	5	1	5	4 (40,0 %)
	Положительный	Результат отсутствует**	2	0	1	0	1	1 (50,0 %)
	Отрицательный	Положительный	291	7	169	4	172	115 (39,5 %)
	Отрицательный	Отрицательный	85	0	14	0	14	71 (83,5 %)
	Отрицательный	Результат отсутствует**	15	0	4	0	4	11 (73,3 %)
Всего			491	14	245	10	249	232 (47,3 %)
Отрицательный	Н/П***	Положительный	282	3	177	1	179	102 (36,2 %)
	Н/П***	Отрицательный	9 467	2	362	0	364	9103 (96,2 %)
	Н/П***	Результат отсутствует**	599	1	4	0	5	594 (99,2 %)
Всего			10 839	20	788	11	797	10031 (92,5 %)

ANPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, Н/П = неприменимо

* Для всех проб имелись окончательные действительные результаты (после начального тестирования или после разрешения первичных недействительных результатов для каждой процедуры).

** У 616 женщин с результатами Aptima HPV assay не было результатов теста ДНК ВПЧ, в основном из-за недостаточного объема цитологического образца.

*** Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Абсолютный риск заболевания (\geq CIN2 и \geq CIN3) с поправкой в зависимости от результата Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и результата Aptima HPV assay показан в Таблице 30а. Риск \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа составлял 10,8 % по сравнению с 3,8 % у женщин с одним или несколькими другими 11 типами ВПЧ и 1,0 % у женщин без ВПЧ высокого риска. Абсолютный риск заболевания без поправки показан для всей популяции в Таблице 30b и в зависимости от возрастной группы в Таблице 31.

Таблице 30а: Популяция NILM в возрасте \geq 30 лет: Абсолютный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay (оценка с поправкой на систематическую ошибку верификации)

Результат Aptima HPV Assay	Результат AHPV-GT Assay	Интерпретация	\geq CIN2	\geq CIN3
			Абсолютный риск (95 % ДИ)	Абсолютный риск (95 % ДИ)
Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	0,0	0,0
	ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Распространенность			1,1 %	0,8 %

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный, Н/П = неприменимо

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 30b: Популяция NILM в возрасте \geq 30 лет: Абсолютный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay.(оценки без поправок)

Результат Aptima HPV Assay	Результат AHPV-GT Assay	Интерпретация	\geq CIN2	\geq CIN3
			Абсолютный риск (95 % ДИ)	Абсолютный риск (95 % ДИ)
Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Распространенность			2,5 % (20/808)	1,4 % (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный, Н/П = неприменимо

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 31: Популяция NILM в возрасте ≥ 30 лет: Абсолютный риск ≥ CIN2 и ≥ CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay в зависимости от возрастной группы (оценки без поправок)

	Результат Aptima HPV Assay	Результат АНРV-GT Assay	Интерпретация	≥ CIN2	≥ CIN3
				Абсолютный риск (95 % ДИ)	Абсолютный риск (95 % ДИ)
30 - 39 лет	Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 1 8/45 пол.	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	Н/П (0/0)	Н/П (0/0)
		ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Распространенность				2,4 % (9/378)	1,6 % (6/378)
≥ 40 лет	Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		ВПЧ 16/18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.*	ВПЧ ВР отр.	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Распространенность				2,6 % (11/430)	1,2 % (5/430)

АНРV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный, Н/П = неприменимо
 * Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Относительный риск заболевания при сравнении положительных и отрицательных результатов Aptima HPV 16 18/45 genotype assay показан в Таблице 32 (с поправкой на систематическую ошибку верификации) и в Таблице 33 (без поправок). Вероятность наличия \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 12,7 раза, а вероятность \geq CIN3 - в 18,4 раза по сравнению с женщинами без ВПЧ высокого риска. Вероятность наличия \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 2,9 раза, а вероятность \geq CIN3 - в 3,8 раза по сравнению с женщинами с другими 11 типами ВПЧ высокого риска.

Таблице 32: Популяция NILM в возрасте \geq 30 лет: Относительный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay (оценка с поправкой на систематическую ошибку верификации)

Интерпретация теста Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Относительный риск (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, >999)
ВПЧ 16 и/или 18/45 пол. по сравнению с Другие ВПЧ ВР пол.	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Другие ВПЧ ВР пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
ВПЧ ВР пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Распространенность	1,1 %	0,8 %

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 33: Популяция NILM в возрасте \geq 30 лет: Относительный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay.(оценки без поправок)

Интерпретация теста Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Относительный риск (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
ВПЧ 16 и/или 18/45 пол. по сравнению с Другие ВПЧ ВР пол.	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Другие ВПЧ ВР пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
ВПЧ ВР пол. по сравнению с ВПЧ ВР отр.	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Распространенность	2,5 % (20/808)	1,4 % (11/808)

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Коэффициенты правдоподобия (\geq CIN2 и \geq CIN3) согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay показаны в Таблице 34 (с поправкой на систематическую ошибку верификации) и в Таблице 35 (без поправок). Вероятность наличия ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 17,1 раза у женщин с \geq CIN2 и в 21,9 раза у женщин с \geq CIN3.

Таблице 34: Популяция NILM в возрасте \geq 30 лет: Коэффициенты правдоподобия \geq CIN2 и \geq CIN3 в зависимости от результатов Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay (оценка с поправкой на систематическую ошибку верификации)

Интерпретация результатов анализа Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Другой ВПЧ ВР положительный	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
ВПЧ ВР отрицательный	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 35: Популяция NILM в возрасте \geq 30 лет: Коэффициенты правдоподобия \geq CIN2 и \geq CIN3 в зависимости от результатов Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay (оценки без поправок)

Интерпретация результатов анализа Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)	Коэффициент правдоподобия (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Другой ВПЧ ВР положительный	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
ВПЧ ВР отрицательный	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

ДИ = доверительный интервал, ВР = высокого риска

* Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Эксплуатационные характеристики Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay с использованием жидкостных цитологических образцов SurePath

Жидкостные цитологические образцы SurePath собирали в Канаде у женщин, направленных на последующее наблюдение из-за одного или нескольких аномальных тестов Папаниколау, ВПЧ-инфекции или по какой-либо другой причине. Аликвоту (0,5 мл) каждого образца переносили в пробирку для переноса образцов Aptima и затем обрабатывали с использованием раствора для переноса Aptima. Каждый образец тестировали в одной повторности с помощью Aptima HPV assay (n = 481). Затем положительные пробы тестировали с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, и результаты Aptima HPV assay показаны в Таблице 36. Аналогичные результаты получены для доступного в продаже ПЦР-теста ВПЧ, который позволяет дифференцировать ВПЧ 16 и ВПЧ 18, но не ВПЧ 45, отдельно от других генотипов высокого риска. Относительный риск заболевания для положительных по генотипу и отрицательных результатов показан для Aptima HPV 16 18/45 genotype assay and the ПЦР-теста ВПЧ в Таблице 37.

Таблице 36: Абсолютный риск \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и имеющегося в продаже ПЦР-теста ВПЧ.

Результат ВПЧ ВР	Результат для генотипа	Интерпретация	Абсолютный риск \geq CIN3 согласно Aptima (95 % ДИ)	Абсолютный риск \geq CIN3 согласно ПЦР ВПЧ (95% ДИ)
Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45* пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45* пол.	12,5 (7,6-17,3)	14,4 (10,4-18,1)
	ВПЧ 16 пол. и ВПЧ 18/45* отр.	Только ВПЧ 16 пол.	16,4 (9,2-23,9)	16,8 (11,6-21,9)
	ВПЧ 16 отр. и/или ВПЧ 18/45* пол.	Только ВПЧ 18/45* пол.	3,3 (0,1-13,2)	7,1 (1,0-18,8)
	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45* пол.	ВПЧ 16 и ВПЧ 18/45* пол.	33,3 (1,8-83,7)	14,3 (0,7-49,9)
	ВПЧ 16 отр. и/или ВПЧ 18/45* отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	2,0 (1,0-3,1)	2,1 (1,1-3,3)
	Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	10,2 (8,4-11,7)	8,5 (7,0-9,5)
Отрицательный**	ВПЧ 16 отр. и/или ВПЧ 18/45* отр.	ВПЧ ВР отр.	1,0 (0,2-2,4)	1,1 (0,3-2,8)
Распространенность (%)			4,0 %	5,0 %

ВР = высокого риска, пол. = положительный, отр. = отрицательный

*ПЦР-тест ВПЧ позволяет дифференцировать только ВПЧ 16 и ВПЧ 18 от других 12 генотипов высокого риска, в том числе ВПЧ 45.

**Женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay для целей анализа.

Таблице 37: Относительный риск \geq CIN3 согласно результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и имеющегося в продаже ПЦР-теста ВПЧ.

Результаты Aptima Assay		Результаты ПЦР-теста ВПЧ	
Интерпретация теста	Относительный риск \geq CIN3 (95 % ДИ)	Интерпретация теста	Относительный риск \geq CIN3 (95 % ДИ)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	13,1 (3,7-45,9)	ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	12,6 (3,8-41,9)
ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный по сравнению с другими положительными ВПЧ ВР	2,0 (0,7-5,4)	ВПЧ 16 и/или 18/45 положительный по сравнению с другими положительными ВПЧ ВР	3,9 (1,6-9,5)
Другой ВПЧ ВР положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	6,6 (1,6-27,1)	Другой ВПЧ ВР положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	3,2 (0,8-12,8)
ВПЧ ВР положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	10,7 (3,3-35,1)	ВПЧ ВР положительный по сравнению с отрицательным ВПЧ ВР	7,4 (2,3-24,3)
Распространенность	4,0 %	Распространенность	5,0 %

Эксплуатационные характеристики Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay с использованием образцов, полученных с помощью набора для сбора и транспортировки образцов с шейки матки

Эксплуатационные характеристики Aptima HPV 16 18/45 genotype assay оценивали с использованием образцов CSCT, взятых у женщин, направленных на последующее наблюдение из-за аномального результата теста Папаниколау. Образцы вначале тестировали с помощью Aptima HPV assay (n = 651). Затем образцы с положительным результатом Aptima HPV assay (n = 414) тестировали с помощью Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay на Tigris DTS System и на Panther System.

Клиническое соответствие Aptima HPV 16 18/45 genotype assay при обнаружении ВПЧ высокого риска 16, 18 и 45 типов на Panther System определяли на основе результатов на Tigris DTS System в качестве эталонного метода. Рассчитаны процентные совпадения положительных и отрицательных результатов и соответствующие 95 % доверительные интервалы балльных оценок. Результаты представлены в Таблице 38.

Таблице 38: Клиническое соответствие Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay на Panther System для обнаружения ВПЧ высокого риска 16, 18 и 45 типов в образцах CSCT

		Результат на Tigris DTS System				Всего
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 отр.	
Результат на Panther System	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	194	0	1	3	198
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	0	34	0	0	34
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	0	0	7	0	7
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 отр.	1	1	0	173	175
	Всего	195	35	8	176	414

пол. = положительный, отр. = отрицательный

Совпадение положительных результатов: 98,7 % (235/238) (95 % ДИ: 96,4, 99,6)

Совпадение отрицательных результатов: 98,3 % (173/176) (95 % ДИ: 95,1, 99,4)

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения (LOD) на клиническом пороговом уровне - это концентрация, которая является положительной (выше клинического порогового уровня) в 95 % случаев. LOD анализа Aptima HPV 16 18/45 genotype assay определяли путем тестирования отдельных или объединенных отрицательных клинических жидкостных цитологических образцов ThinPrep, обогащенных транскриптами ВПЧ *in vitro* или ВПЧ-инфицированными культурами клеток (SiHa, HeLa и MS751; ATCC, Манассас, Вирджиния, США) в различных концентрациях. 60 повторов каждого уровня количества копий для транскриптов *in vitro* протестировали с каждой из двух партий реактивов (в общей сложности 120 повторов). Для панелей линий клеток 30 повторов каждого уровня количества копий протестировали с каждой из двух партий реактивов (в общей сложности 60 повторов). Тестирование выполняли в течение восьми дней минимум по три цикла в день и по пять повторов данного генотипа в каждом цикле. Предел обнаружения 95 % (Таблице 39) рассчитывали путем пробит-регрессионного анализа положительных результатов для каждой панели разбавления.

Таблице 39: Предел обнаружения при клиническом пороговом значении Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Мишень	Предел обнаружения* (95 % ДИ)
ВПЧ 16	23,7 (19,1, 30,9)
ВПЧ 18	26,1 (21,2, 33,9)
ВПЧ 45	34,5 (28,5, 43,6)
SiHa	0,4 (0,3, 0,7)
HeLa	0,7 (0,4, 1,4)
MS751	0,2 (0,1, 0,3)

* количество копий в реакционной смеси для транскриптов *in vitro* и количество клеток в реакционной смеси для линий клеток

Точность анализа

Точность Aptima HPV 16 18/45 genotype assay оценивали в двух исследованиях с использованием одной и той же панели из 24 элементов. Исследование 1 выполняли в 3 внешних исследовательских центрах для определения воспроизводимости анализа. Исследование 2 выполнили собственными силами для определения лабораторной точности. Панель включала 17 ВПЧ 16 и/или 18/45-положительных элементов с концентрациями на уровне или выше предела обнаружения анализа (ожидаемое количество положительных результатов: ≥ 95 %), 3 ВПЧ 16 и/или 18/45-положительных элементов с концентрациями ниже предела обнаружения анализа (ожидаемое количество положительных результатов: от > 0 % до < 25 %), и 4 ВПЧ-отрицательных элемента. ВПЧ 16 и/или 18/45-положительные элементы панели получали путем внесения транскриптов *in vitro* или ВПЧ-инфицированных культур клеток (SiHa, HeLa и MS751; ATCC, Манассас, штат Вирджиния, США) в объединенные остаточные жидкостные цитологические образцы ThinPrep или разбавления объединенных остаточных жидкостных цитологических образцов ThinPrep клиническими образцами с ВПЧ 16, 18 и/или 45. ВПЧ-отрицательные элементы панели получали с использованием жидкостных цитологических образцов ThinPrep или раствора PreservCyt.

В 1 исследовании 2 оператора в каждом из 3 исследовательских центров (по 1 прибору на каждый центр) выполняли по 2 рабочих списка Aptima HPV 16 18/45 genotype assay в день в течение 3 дней. Тестирование выполняли с использованием 2 партий реактивов. Каждый рабочий лист содержал 3 повтора каждого из элементов панели воспроизводимости. Сто восемь (108) отдельных пробирок для проб (3 центра \times 1 прибор \times 2 оператора \times 2 партии \times 3 дня \times 3 повтора) протестировали для каждого элемента панели. Во 2 исследовании тестирование выполняли собственными силами в течение 13 дней, протестировав в общей сложности 162 реакционных смеси для каждого элемента панели (1 центр \times 3 пробора \times 3 оператора \times 3 партии \times 2 рабочих списка \times 3 повтора).

Элементы панели описаны в Таблице 40а и Таблице 40b наряду с кратким описанием о совпадении с ожидаемыми результатами для ВПЧ 16 и ВПЧ 18/45, соответственно.

Таблице 40а: Исследование 1 и 2 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: описание панели и процент совпадения с ожидаемыми результатами для ВПЧ 16

Описание панели (копий или клеток/реакционной смеси)	ВПЧ 16 Ожидаемый результат	Процент совпадения (95 % ДИ)	
		Исследование 1 (3 исследовательских центра)	Исследование 2 (1 исследовательский центр)
ВПЧ 16 IVT (240 копий)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ 18 IVT (260 копий)	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ 45 IVT (350 копий)	Отрицательный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Клиническая проба ВПЧ 16 1	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 1	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Клетки SiHa (4 клетки) и Клетки HeLa (0,7 клетки)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки SiHa (0,4 клетки) и Клетки HeLa (7 клетки)	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Клетки SiHa (0,4 клетки)	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Клетки HeLa (0,7 клетки)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки MS751 (0,2 клеток)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
ВПЧ 16 IVT (24 копий)	Положительный	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
ВПЧ 18 IVT (26 копий)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ 45 IVT (35 копий)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 16 2	Положительный	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
Клиническая проба ВПЧ 16 3	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 2	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 3	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки SiHa (0,001 клетки)	Отрицательный	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
Клетки HeLa (0,001 клетки)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки MS751 (0,006 клеток)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ-отрицательная клиническая проба 1	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ-отрицательная клиническая проба 2	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ-отрицательный PreservCyt 1	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ-отрицательный PreservCyt 2	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

ДИ = доверительный интервал балльного показателя

Примечание: На процент совпадения могли влиять изменения при обогащении, разбавлении и/или отборе аликвот.

Таблице 40b: Исследование 1 и 2 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: описание панели и процент совпадения с ожидаемыми результатами для ВПЧ 18/45

Описание панели (копий или клеток/реакционной смеси)	Процент совпадения (95 % ДИ)		
	Ожидаемый результат для ВПЧ 18/45	Исследование 1 (3 исследовательских центра)	Исследование 2 (1 исследовательский центр)
ВПЧ 16 IVT (240 копий)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ 18 IVT (260 копий)	Положительный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ 45 IVT (350 копий)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 16 1	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 1	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Клетки SiHa (4 клетки) и Клетки HeLa (0,7 клетки)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки SiHa (0,4 клетки) и Клетки HeLa (7 клетки)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки SiHa (0,4 клетки)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Клетки HeLa (0,7 клетки)	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки MS751 (0,2 клеток)	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
ВПЧ 16 IVT (24 копий)	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ 18 IVT (26 копий)	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ 45 IVT (35 копий)	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Клиническая проба ВПЧ 16 2	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 16 3	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 2	Положительный	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 3	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Клетки SiHa (0,001 клетки)	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Клетки HeLa (0,001 клетки)	Отрицательный	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Клетки MS751 (0,006 клеток)	Отрицательный	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
ВПЧ-отрицательная клиническая проба 1	Отрицательный	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ-отрицательная клиническая проба 2	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ-отрицательный PreservCyt 1	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ-отрицательный PreservCyt 2	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

ДИ = доверительный интервал балльного показателя

Примечание: На процент совпадения могли влиять изменения при обогащении, разбавлении и/или отборе аликвот.

Перекрестная реакционная способность

Тестирование с организмами, обладающими потенциальной перекрестной реакционной способностью по отношению к Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, выполняли с использованием Tigris DTS System. Результаты см. в *Перекрестная реакционная способность* (Таблице 20) в разделе Tigris DTS System.

Мешающее влияние

Тестирование с потенциальными мешающими соединениями по отношению к Aptima HPV 16 18/45 genotype assay выполняли с использованием Tigris DTS System. Результаты см. в *Мешающее влияние* (Таблице 21) в разделе Tigris DTS System.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 189:12-19.
2. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396
3. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer.* 64(3):211-5.
4. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 110(5):525-41.
5. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 16(1):1-17.
6. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90(12):5583-7.
7. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntutum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 325(7364): 572-579.
8. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer.* 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer.* 108(6):945.
9. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol.* 73(1): 65-70.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute.* 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res.* 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst.* 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf. Accessed March 22, 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem.* 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem.* 35:8429-8438.
19. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med.* 148:493.
20. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. *The Lancet.* 366, 991.
21. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. 2013. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 208(2):144-145.



Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 США

Hologic BVBA
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Служба поддержки: +1 800 442 9892
customersupport@hologic.com

Техническая поддержка: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

Для получения дополнительной контактной информации посетите сайт
www.hologic.com.

Данный продукт предназначен для применения только в области медицинской *in vitro* диагностики.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep и Tigris являются товарными знаками или зарегистрированными товарными знаками компании Hologic, Inc. и/или ее дочерних компаний на территории США и/или других стран.

RAININ является товарным знаком Rainin Instruments, LLC.

SUREPATH и PREPSTAIN - товарные знаки TriPath Imaging, Inc.

Все остальные товарные знаки, которые могут присутствовать в этом листке-вкладыше, являются собственностью их соответствующих владельцев.

Данное изделие может подпадать под действие одного или нескольких патентов США, которые можно найти по адресу: www.hologic.com/patents.

2007-2020 Hologic, Inc. Все права защищены.
AW-11504-201 ред.010

2020-12