

Aptima™ HPV 16 18/45 Genotype Assay (Panther™ System)

Инструкции по применению
Для использования при диагностике *in vitro*
Только для экспорта из США

Общая информация	2
Назначение	2
Резюме и характеристика тест-системы	2
Принципы метода	3
Краткая информация о безопасности и эксплуатационных характеристиках	4
Предупреждения и меры предосторожности	4
Требования к хранению и обращению с реактивами.	6
Отбор и хранение образцов.	7
Система Panther	9
Предоставляемые реактивы и материалы	9
Необходимые материалы, доступные отдельно	10
Порядок проведения анализа на системе Panther System	11
Заметки относительно методики	14
Процедуры контроля качества	15
Интерпретация результатов теста	17
Ограничения	18
Ожидаемые результаты для Panther System: распространенность мРНК ВПЧ высокого риска	19
Эксплуатационные характеристики анализа на Panther System	20
Список используемой литературы	51
Контактная информация и история редакций	52

Общая информация

Назначение

Aptima™ HPV 16 18/45 genotype assay (анализ ВПЧ 16 18/45 генотипа Aptima) представляет собой тест на основе амплификации нуклеиновых кислот для диагностики *in vitro* для качественного обнаружения вирусной матричной РНК (мРНК) Е6/Е7 вируса папилломы человека (ВПЧ) типов 16, 18 и 45 в образцах, взятых с шейки матки женщин с положительными результатами анализа Aptima HPV assay. Анализ Aptima HPV 16 18/45 genotype assay позволяет отличать ВПЧ 16 от ВПЧ 18 и/или ВПЧ 45, но не дает возможности дифференцировать ВПЧ 18 и ВПЧ 45.

С помощью анализа Aptima HPV 16 18/45 genotype assay можно исследовать на Panther System образцы следующих типов: образцы с шейки матки, собранные во флаконы для теста Папаниколау ThinPrep™ с раствором PreservCyt™ (до либо после обработки по Папаниколау), образцы с шейки матки, собранные с помощью набора для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit, а также образцы с шейки матки, собранные в жидкий консервант SurePath Preservative Fluid.

Анализ Aptima HPV 16 18/45 genotype assay предназначен для использования в рамках регулярного скрининга на рак шейки матки. Женщины с положительным или отрицательным результатом анализа на ВПЧ типов 16, 18 или 45 подлежат категоризации / последующему наблюдению в соответствии со специализированными протоколами в отношении диагностики и лечения, заключением медицинского специалиста по результатам скрининга, анамнезом и другими факторами риска для оценки риска развития дисплазии и рака шейки матки.

Резюме и характеристика тест-системы

Рак шейки матки – это один из самых распространенных видов рака у женщин в мире. ВПЧ является этиологическим фактором и становится причиной более 99 % всех случаев рака шейки матки.^{1,2,3} ВПЧ — это распространенный передающийся половым путем ДНК-вирус более чем со 100 генотипами.¹

Геном ВПЧ представляет собой двухспиральную кольцевую ДНК длиной приблизительно 7900 пар оснований. Геном имеет восемь перекрывающихся открытых рамок считывания. В нём есть шесть ранних генов (Е), два поздних гена (L) и одна нетранслируемая длинная контрольная область. Гены L1 и L2 кодируют основной и минорные капсидные белки. Ранние гены регулируют репликацию 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.^{1,4}

Четырнадцать генотипов ВПЧ считаются патогенными генотипами или генотипами высокого риска прогрессирования заболеваний шейки матки.⁵ В рамках многочисленных исследований выявлена связь генотипов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 с развитием заболевания.^{2,6,7} У женщин с хронической инфекцией одного из этих типов повышен риск развития тяжелой дисплазии или рака шейки матки.^{5,8}

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.^{7,10} 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.^{7,10} Наличие ВПЧ 18 типа на ранней стадии рака шейки матки, согласно сообщениям,

ассоциируется с плохим прогнозом.¹¹ Регистрируемая частота ВПЧ типов 18 и 45 в предраковых образованиях ниже реальной, что может быть обусловлено присутствием в канале шейки матки скрытых очагов, недоступных для кольпоскопического обследования.¹² У женщин, инфицированных ВПЧ типа 16 и/или 18, совокупный риск развития поражения шейки матки повышен в 10 раз по сравнению с риском развития заболевания при инфицировании другими типами высокого риска.^{13,14,15}

Принципы метода

Анализ 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 этом анализе используется внутренний контроль (ВК), предназначенный для наблюдения за связыванием, амплификацией и детекцией нуклеиновой кислоты, а также для 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. Захватывающие олигомеры содержат последовательности, комплементарные определенным участкам молекул-мишеней мРНК ВПЧ, а также последовательность остатков дезоксиаденозина. Во время стадии гибридизации области захватывающих олигомеров, специфичные к конкретным последовательностям молекулы-мишени, связываются с этими областями молекулы мРНК ВПЧ. Затем комплекс «связывающий олигомер - мишень» выделяют из раствора путем снижения температуры реакционной среды до комнатной температуры. Это снижение температуры позволяет произойти гибридизации между дезоксиаденозиновой областью захватывающего олигомера и молекулами полидезокситимидина, которые ковалентно связаны с магнитными частицами. Микрочастицы содержащие связанные молекулы-мишени мРНК ВПЧ, собирают на стенке реакционной пробирки с использованием магнитов, а надосадочную жидкость аспирируют. Частицы промываются для удаления остаточной матрицы образца, которая может содержать ингибиторы амплификации.

После завершения захвата мишени мРНК ВПЧ амплифицируют с помощью метода ТМА, представляющего собой метод опосредованной транскрипцией амплификации нуклеиновой кислоты с использованием двух ферментов: обратной транскриптазы вируса мышинного лейкоза Молони и РНК-полимеразы Т7. Обратная транскриптаза используется для получения копии ДНК последовательности-мишени мРНК, содержащей последовательность промотора для РНК-полимеразы Т7. РНК-полимераза Т7 продуцирует несколько копий РНК-ампликона из матрицы ДНК-копии.

Обнаружение ампликона достигается с помощью НРА с использованием одноцепочечных зондов нуклеиновых кислот с хемилюминесцентными метками, комплементарными ампликону. Меченые зонды нуклеиновой кислоты гибридизуются специфически с ампликоном. Реагент выделения различает 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.

Внутренний контроль используется в каждой реакции в составе реагента захвата мишени. Внутренний контроль контролирует следующие этапы анализа: захват мишени, амплификация и обнаружение. Двойной кинетический анализ (ДКА) — это метод, используемый для различения сигналов ВПЧ и сигналов ВК.¹⁸ ВК и ампликон ВПЧ 16 обнаруживают с помощью 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).

Краткая информация о безопасности и эксплуатационных характеристиках

Краткую информацию о безопасности и эксплуатационных характеристиках (Summary of Safety and Performance, SSP) см. в Европейской базе данных о медицинских изделиях (Eudamed), где она приведена с привязкой к идентификаторам изделий (базовым UDI-DI). Чтобы найти SSP для Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, см. базовый уникальный идентификатор изделия (Basic Unique Device Identifier, BUDI): **54200455DIAGAPTHPVGTVK**.

Предупреждения и меры предосторожности

- A. Для использования при диагностике *in vitro*.
- B. Для профессионального использования.
- C. Дополнительные специфические предупреждения и меры предосторожности, относящиеся к приборам, см. в *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (руководстве оператора Panther / Panther Fusion System).

Относится к лаборатории

- D. Используйте только поставляемую или рекомендованную одноразовую лабораторную посуду.
- E. Используйте стандартные лабораторные меры предосторожности. Не ешьте, не пейте и не курите в рабочей зоне. При работе с образцами и набором реактивов используйте одноразовые неопудренные перчатки, защитные очки и лабораторные халаты. Тщательно мойте руки после работы с образцами и реактивами из комплекта.
- F. **Предупреждение! Вызывает раздражение и оказывает коррозивное воздействие:** не допускайте контакта реагента Auto Detect 2 с кожей, глазами и слизистыми оболочками. При попадании этой жидкости на кожу или в глаза, промойте пораженный участок 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 %-м (0,35–0,5 М) раствором гипохлорита натрия. Подробнее см. в *Порядок проведения анализа на системе Panther System*.

Относится к образцу


- H. При транспортировке образцов соблюдайте надлежащие условия хранения, чтобы обеспечить их целостность. Стабильность образца не оценивалась в условиях транспортировки и хранения, отличных от рекомендованных.
- 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/переданные в любое время до истечения срока годности, подходят для испытаний при условии, что их транспортировка и хранение осуществлялись в соответствии с относящимся к ним листком-вкладышем, даже если срок годности истек к моменту испытания.
- J. Образцы могут быть инфицированы. При выполнении этого анализа применяйте общепринятые меры предосторожности. Директором лаборатории должны быть утверждены надлежащие методы обращения и утилизации. К выполнению этой процедуры может быть допущен только персонал, имеющий достаточную подготовку для работы с возбудителями инфекций.

- K. Избегайте перекрестного загрязнения на этапах обработки образцов. Убедитесь, что контейнеры для образцов не соприкасаются друг с другом, и утилизируйте использованные материалы так, чтобы при этом не проносить их над открытыми контейнерами. Поменяйте перчатки при соприкосновении с образцом.
- L. При некоторых условиях при прокалывании колпачков пробирок из них может вытекать жидкость. Подробнее см. в *Порядок проведения анализа на системе 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. Образцы, взятые с помощью технологии жидкостной цитологии SurePath, подлежат отбраковке, если в пробирке отсутствует устройство для забора проб.

Относится к анализу

- O. Храните реактивы при указанных температурах. На эффективность методики может повлиять использование неправильно хранящихся реактивов.
- P. Не допускайте загрязнения реактивов микроорганизмами и рибонуклеазами.
- Q. Не используйте набор после истечения срока годности.
- R. Не меняйте, не смешивайте и не комбинируйте реагенты для количественного определения из наборов с разными номерами лотов.
- S. Жидкости для анализа Aptima Assay Fluids и реагенты для автоматического обнаружения Auto Detect Reagents не входят в состав основной серии; можно использовать любую партию.
- T. Для достижения точных результатов необходимо обеспечить тщательное перемешивание аналитических реагентов.
- U. Необходимо использовать наконечники с гидрофобными вставками.
- V. Некоторые реактивы из данного набора маркированы символами риска и безопасности.

Примечание. Информирование об опасности соответствует классификации паспортов безопасности веществ ЕС (Safety Data Sheet, SDS). Информирование об опасности, относящееся к вашему региону, см. в SDS для конкретного региона в Библиотеке SDS на www.hologicds.com. Подробнее о символах см. в разделе условных обозначений на веб-странице www.hologic.com/package-inserts.

Информация об опасности — ЕС	
	<p>Реагент выделения <i>БОРНАЯ КИСЛОТА 1 - 5 %</i></p> <p>ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ H315 – вызывает раздражение кожи</p>
—	<p>Реагент захвата мишени <i>HEPES 5 – 10 %</i> <i>ЭТИЛЕН-ДИАМИН ТЕТРАУКСУСНАЯ КИСЛОТА 1 – 5 %</i> <i>ГИДРОКСИД ЛИТИЯ, МОНОГИДРАТ 1–5 %</i></p> <p>—</p> <p>H412 – вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями P273 – избегайте попадания в окружающую среду P280 – используйте средства защиты глаз/лица</p>
—	<p>Реагент для амплификации <i>HEPES 25–30 %</i></p> <p>—</p> <p>H412 – вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями P273 – избегайте попадания в окружающую среду P280 – используйте средства защиты глаз/лица</p>
—	<p>Ферментный реагент <i>HEPES 1–5 %</i></p> <p>—</p> <p>H412 – вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями P273 – избегайте попадания в окружающую среду P280 – используйте средства защиты глаз/лица</p>
—	<p>Зондовый реагент <i>ЛИТИЕВАЯ СОЛЬ ЛАУРИЛ СЕРНОЙ КИСЛОТЫ 35–40 %</i> <i>ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА 10–15 %</i> <i>ГИДРОКСИД ЛИТИЯ, МОНОГИДРАТ 10–15 %</i></p> <p>—</p> <p>H412 – вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями P273 – избегайте попадания в окружающую среду P280 – используйте средства защиты глаз/лица</p>

Требования к хранению и обращению с реактивами

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

A. Следующие реактивы хранят при 2-8°C (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°C (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

- 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. Утилизируйте 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 72 часов при хранении на борту Panther System.
- G. Зондовый реагент и разведенный зондовый реагент являются светочувствительными. Храните реактивы в защищенном от света месте.
- H. **Не замораживайте реагенты.**

Отбор и хранение образцов

A. Сбор и обработка образцов

Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии ThinPrep

1. Соберите материал с шейки матки в пробирки для теста Папаниколау ThinPrep с раствором PreservCyt с помощью специальной метелки или щетки цитобраш / шпателя в соответствии с инструкциями производителя.
2. До или после обработки в 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.

Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии SurePath

1. Соберите образец для проведения жидкостной цитологии SurePath в соответствии с инструкциями для теста Папаниколау для SurePath и/или инструкциями для использования системы PrepStain.
2. Перенесите образец для жидкостной цитологии SurePath в пробирку для переноса образцов Aptima в соответствии с инструкциями на листке-вкладыше комплекта для переноса образцов Aptima.

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

Выполните сбор образца в соответствии с инструкциями по применению набора CSCT

B. Транспортировка и хранение до проведения испытания

Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии ThinPrep

1. Выполняйте транспортировку жидкостных цитологических образцов ThinPrep при 2-30°C.

2. Образцы должны быть перемещены в пробирку для переноса образцов Aptima в течение 105 дней с момента их сбора.
3. Перед транспортировкой образцы для жидкостной цитологии ThinPrep должны храниться при температуре от 2 °С до 30 °С, при этом при температуре выше 8 °С допускается хранение не более 30 дней.
4. Образцы для жидкостной цитологии ThinPrep, перенесенные в пробирку для переноса образцов Aptima, могут храниться при температуре от 2 °С до 30 °С не более 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.

Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии SurePath

1. Транспортировка образцов для жидкостной цитологии SurePath осуществляется при температуре от 2 °С до 25 °С.
2. Образцы должны быть перемещены в пробирку для переноса образцов Aptima в течение 7 дней с момента их сбора.
3. До перемещения образцы для жидкостной цитологии SurePath должны храниться при температуре от 2 °С до 25 °С.
4. Образцы для жидкостной цитологии SurePath, перенесенные в пробирку для переноса образцов Aptima, могут храниться при температуре от 2 °С до 25 °С не более 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 комплекта для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima

1. Перемещение и хранение (до 60 дней) образцов выполняется при температурах от 2 °С до 30 °С.
2. При необходимости более длительного хранения образцы, полученные с помощью набора для транспортировки, можно хранить при температуре от -20 до -70 °С до 24 месяцев.

С. Хранение образца после испытания

1. Прошедшие анализ образцы должны храниться в штативе в вертикальном положении.
2. Пробирки с образцами должны быть закрыты новым и чистым пластиковым или пленочным защитным материалом.
3. Если проанализированные образцы необходимо заморозить или отправить, снимите пробиваемые крышки и наденьте новые непробиваемые колпачки на пробирки с образцами. Если после испытания необходима отправка образцов в другое место, необходимо поддерживать указанные температуры. Перед снятием колпачков 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.*

Система Panther

Предоставляемые реактивы и материалы

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
(по получении хранить при температуре от 2 °С до 8 °С)

Символ	Компонент	Количество
A	Реактив для амплификации ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфекционные нуклеиновые кислоты, высушенные в буферном растворе, содержащем < 5 % объемообразующего агента.</i>	1 флакон
E	Ферментный реактив ВПЧ 16 18/45 <i>Обратная транскриптаза и РНК-полимераза, высушенные в буферном растворе HEPES, содержащем < 10 % объемообразующего реагента.</i>	1 флакон
P	Зондовый реагент ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфекционные хемилюминесцентные ДНК-зонды (< 500 нг/флакон), высушенные в сукцинатном буферном растворе, содержащем < 5 % детергента.</i>	1 флакон
IC	Реактив для внутреннего контроля ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфекционный РНК-транскрипт в буферном растворе, содержащий < 5 % детергента.</i>	1 флакон

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay коробка для хранения при комнатной температуре
(по получении хранить при температуре от 15 °С до 30 °С)

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>Буферный раствор HEPES, содержащий поверхностно-активное вещество и глицерин.</i>	1 флакон
PR	Раствор для разведения зонда ВПЧ 16 18/45 <i>Сукцинатный буферный раствор, содержащий < 5 % детергента.</i>	1 флакон
S	Реактив для селекции ВПЧ 16 18/45 <i>600 мМ боратный буферный раствор, содержащий поверхностно-активное вещество.</i>	1 флакон
TCR	Реактив для захвата мишени ВПЧ 16 18/45 <i>Буферный раствор, содержащий твердую фазу и захватывающие олигомеры (< 0,5 мг/мл).</i>	1 флакон
	Втулки для разведения	3
	Лист штрих-кодов основной серии	1 лист

**Коробка с калибраторами Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (№ по каталогу 303235)
(по получении хранить при температуре от 2 °С до 8 °С)**

Символ	Компонент	Количество
PCAL1	Положительный калибратор 1 ВПЧ 16 18/45 <i>Неинфекционная транскрипция ВПЧ 18 in vitro при 750 копиях на мл в буферном 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>Буферный раствор, содержащий < 5 % детергента.</i>	5 флаконов

Необходимые материалы, доступные отдельно

Примечание. Материалы, поставляемые компанией Hologic, имеют указанные номера по каталогу, если не указано иное.

	№ по кат.
Система Panther	303095
Набор для выполнения циклов Panther Run Kit	303096
Комплект жидкостей для анализа Aptima (Промывающий раствор Aptima, буфер для приготовления раствора деактивации Aptima и масляный реактив Aptima).	303014
Набор для автоматического обнаружения Aptima Auto Detect	303013
Многопробирочные блоки (MTU)	104772-02
Набор пакетов для утилизации Panther	902731
Чехол емкости для утилизации Panther	504405
Наконечники, 1000 мкл с фильтром, проводящие, чувствительные к жидкости, одноразовые.	901121 (10612513 Tecan)
<i>Ассортимент изделий может варьироваться в зависимости от региона. Для получения информации о наличии определенных изделий свяжитесь с местным дистрибьютором</i>	903031 (10612513 Tecan)
	MME-04134 (30180117 Tecan)
	MME-04128
Комплект для переноса образца Aptima Specimen Transfer Kit	301154C
Набор для переноса образцов Aptima Specimen Transfer Kit — с возможностью нанесения печати	PRD-05110
Набор для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima	302657
Проницаемые крышки Aptima	105668
Сменные непроницаемые колпачки	103036A
Запасные крышки для 100 тест-комплектов:	
<i>Реагент для амплификации и зондовый реагент растворы для разведения</i>	CL0041
<i>Раствор для восстановления ферментного реагента</i>	CL0041
<i>Реагент для захвата мишени и реагент выделения</i>	501604
Отбеливатель, от 5 % до 8,25 % (от 0,7 М до 1,16 М) раствора гипохлорита натрия	—
Перчатки одноразовые, неопудренные	—
Покрытия с пластиковой основой для лабораторного стола	—
Безворсовые салфетки	—
Дозатор	—
Набор раствора для переноса Aptima (только для образцов SurePath)	303658
Дополнительные материалы	Номер по каталогу
Усилитель отбеливателя для очистки	302101

Порядок проведения анализа на системе Panther System

Примечание. *Подробнее о порядке работы с системой Panther System см. в Panther/Panther Fusion System Operator's Manual (руководстве по эксплуатации для Panther / Panther Fusion System).*

A. Подготовка рабочей зоны

Очистите рабочие поверхности, на которых будет производиться подготовка реактивов и проб. Протрите рабочие поверхности раствором гипохлорита натрия с концентрацией от 2,5 % до 3,5 % (от 0,35 М до 0,5 М). Оставьте раствор гипохлорита натрия в контакте с поверхностями не менее чем на 1 минуту, а затем промойте водой. Не допускайте высыхания раствора гипохлорита натрия. Накройте поверхность стола, на котором будут готовиться реактивы и пробы, чистым гигроскопическим покрытием для лабораторных столов на пластмассовой основе.

B. Подготовка реактива из нового набора

Примечание. *Необходимо выполнить восстановление реактива перед проведением любых работ с Panther System.*

1. Для разведения реагента для амплификации, ферментного реактива и зондового реагента соедините флакон лиофилизированного реактива с флаконом раствора для разведения. Если растворы для разведения хранились в холодильнике, перед использованием дождитесь, пока они нагреются до комнатной температуры.
 - a. Подберите для каждого раствора для разведения соответствующий лиофилизированный реагент. Прежде чем вставлять втулку для разведения, убедитесь, что раствор для разведения и реактив имеют совпадающие цвета этикеток.
 - b. Проверьте номера серий на листе штрих-кода основной серии, чтобы убедиться, что сопоставлены надлежащие реактивы.
 - c. Откройте флакон с лиофилизированным реактивом и плотно вставьте конец втулки для разведения с насечкой в отверстие флакона (Рисунок 1, этап 1).
 - d. Откройте соответствующий раствор для разведения и положите колпачок на чистую, накрытую рабочую поверхность.
 - e. Удерживая бутылочку с раствором на столе, плотно вставьте другой конец манжеты для разбавления в бутылочку (Рисунок 1, шаг 2).
 - f. Медленно переверните соединенные флаконы. Позвольте раствору стечь из его флакона в стеклянный флакон (Рисунок 1, этап 3).
 - g. Аккуратно раскрутите раствор в бутылочке, чтобы достичь тщательного перемешивания. Избегайте образования пены при вращении бутылочки (Рисунок 1, шаг 4).
 - h. Подождите, пока лиофилизированный реагент не перемешается с раствором, затем снова переверните собранные емкости, удерживая их под углом 45°, чтобы свести к минимуму образование пены (Рисунок 1, шаг 5). Позвольте всей жидкости стечь обратно в пластмассовый флакон.
 - i. Снимите манжету для восстановления и стеклянную пробирку (Рисунок 1, шаг 6).
 - j. Снова закройте пластмассовый флакон колпачком. Запишите инициалы оператора и дату разведения на этикетке (Рисунок 1, этап 7).
 - k. Утилизируйте манжету для восстановления и флакон (Рисунок 1, шаг 8).

Предупреждение! *Избегайте образования пены при разведении реактивов. Пена нарушает определение уровня в системе Panther System.*

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

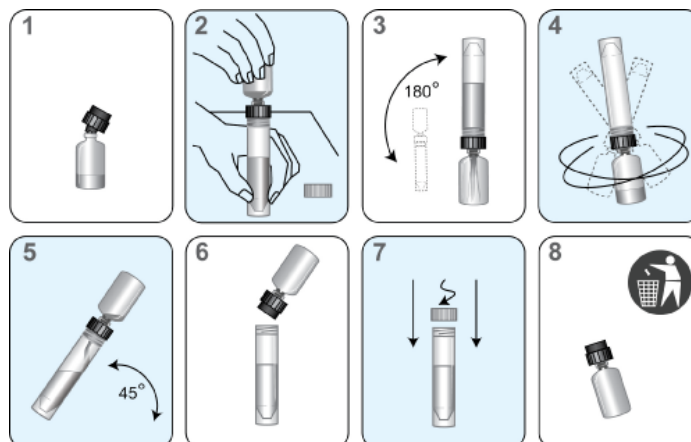


Рисунок 1. Процесс восстановления для системы Panther System

2. Подготовьте рабочий реагент захвата мишени (wTCR):
 - a. Подберите соответствующие пары флаконов реагента захвата мишени и внутреннего контроля (IC).
 - b. Проверьте номера серий реактивов в таблице штрих-кодов основной серии, чтобы убедиться, что в пары составлены соответствующие реактивы из комплекта.
 - c. Откройте флакон с реагентом захвата мишени и положите колпачок на чистую, накрытую рабочую поверхность.
 - d. Откройте бутылочку с внутренним контролем и вылейте все ее содержимое в бутылочку с реагентом захвата мишени. Скорее всего, во флаконе с внутренним контролем (IC) останется небольшое количество жидкости.
 - e. Закройте колпачком флакон с реагентом захвата мишени и осторожно раскрутите раствор, чтобы перемешать содержимое. Избегайте образования пены на этом этапе.
 - f. Запишите на этикетке инициалы оператора и текущую дату.
 - g. Утилизируйте флакон и колпачок внутреннего контроля (IC).
 - h. В реагенте захвата мишени может образовываться осадок, который может привести к неверным результатам из-за ошибок при проверке объема. Осадок может быть растворен путем нагревания рабочего реагента захвата мишени при температуре от 42 °C до 60 °C в течение не более чем 90 минут. Позвольте рабочему реагенту захвата мишени достичь комнатной температуры перед использованием. Не используйте реагент, если осадок сохраняется.
3. Подготовьте реагент выделения
 - a. Проверьте номер серии реагента в таблице штрих-кодов основной серии, чтобы убедиться, что он относится к набору.
 - b. Если в реагенте выделения присутствует осадок, нагревайте реагент выделения при температуре 60 °C ± 1 °C в течение не более чем 45 минут, чтобы облегчить растворение осадка. Аккуратно перемешивайте содержимое бутылочки каждые 5–10 минут. Позвольте реагенту выделения достичь комнатной температуры перед использованием. Не используйте реагент, если сохраняется осадок или замутненность.

Примечание. Тщательно перемешивайте все реактивы, осторожно переворачивая их, прежде чем загружать их в систему. Избегайте образования пены при переворачивании реактивов.

C. Подготовка предварительно разведенных реактивов

1. Предварительно восстановленные реагенты для амплификации, ферментные реагенты и зондовые реагенты должны достичь комнатной температуры (от 15 °C до 30 °C) перед началом анализа.
2. Если восстановленный зондовый реагент содержит осадок, который не растворяется в растворе при комнатной температуре, нагревайте его при температуре, не превышающей 60 °C, в течение 1–2 минут. Не используйте реагент, если сохраняется осадок или мутность.
3. Если в рабочем реагенте захвата мишени содержится осадок, нагревайте реагент при температуре от 42 °C до 60 °C в течение не более чем 90 минут. Позвольте рабочему реагенту захвата мишени достичь комнатной температуры перед использованием. Не используйте реагент, если осадок сохраняется.
4. Если в реагенте выделения присутствует осадок, нагревайте реагент выделения при температуре 60 °C ± 1 °C в течение не более чем 45 минут, чтобы облегчить растворение осадка. Аккуратно перемешивайте содержимое бутылочки каждые 5–10 минут. Позвольте реагенту выделения достичь комнатной температуры перед использованием. Не используйте реагент, если сохраняется осадок или мутность.
5. Тщательно перемешивайте каждый реагент, осторожно переворачивая, прежде чем загрузить его в систему. Избегайте образования пены при переворачивании реактивов.
6. Не доливайте реактивы во флаконы. Флаконы с долитыми реактивами будут опознаны и отклонены системой Panther System.

D. Обращение с пробам

1. Дайте пробам (калибраторам, образцам и внешним пробам для контроля качества, предоставленным пользователем) нагреться до комнатной температуры перед обработкой.
2. **Не перемешивайте пробы на вихре.**
3. Проверьте пробирки с пробам, прежде чем загружать их в штатив. Если в пробирке с пробой содержатся пузырьки, или объем жидкости в ней меньше обычного, центрифугируйте пробирку в течение 5 минут при 420 RCF, чтобы гарантировать отсутствие жидкости в крышке.

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

E. Подготовка системы

Настройте систему в соответствии с инструкциями в *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (руководстве по эксплуатации для Panther / Panther Fusion System) и разделе *Заметки относительно методики* ниже. Убедитесь, что используются штативы для реактивов соответствующего размера и адаптеры TCR.

Заметки относительно методики

А. 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. Образцы будут пипетированы в случае выполнения 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 того, как пробирки с калибратором были пипетированы и обрабатываются с помощью специального комплекта реактивов, можно запускать цикл испытания образцов с помощью соответствующего комплекта аналитических реагентов в течение 24 часов, за исключением следующих случаев:
 - a. Калибраторы недействительны.
 - b. Связанный набор аналитических реактивов удален из Panther System.
 - c. Превышены пределы стабильности для соответствующего набора аналитических реагентов.
3. Попытки отобрать пипеткой более двух повторов из пробирки калибратора могут привести к ошибкам недостаточного объема.

В. Температура

За комнатную температуру принимается температура от 15 °С до 30 °С.

С. Пудра для перчаток

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

Процедуры контроля качества

A. Критерии достоверности цикла

Программное обеспечение автоматически определяет достоверность цикла. Программное обеспечение посчитает цикл недействительным, если произойдет любое из следующих событий:

- Более одной недействительной реплики 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, если при выполнении анализа обнаружены и задокументированы операторские, технические или приборные проблемы.

Признанный недействительным цикл необходимо повторить. Прерванный цикл необходимо повторить.

B. Критерии приемлемости калибратора

В таблице ниже определены критерии по относительным световым единицам (RLU) для реплик отрицательных и положительных калибраторов.

	Система Panther
Отрицательный калибратор 18/45 RLU BK/16 RLU	$\geq 0 \text{ u} \leq 60000 \text{ RLU}$ $\geq 75\ 000 \text{ u} \leq 300\ 000 \text{ RLU}$
Положительный калибратор 1 18/45 RLU BK/16 RLU	$\geq 800\ 000 \text{ u} \leq 2\ 200\ 000 \text{ RLU}$ $\leq 475000 \text{ RLU}$
Положительный калибратор 2 18/45 RLU BK/16 RLU	$\leq 115\ 000 \text{ RLU}$ $\geq 625\ 000 \text{ u} \leq 4\ 000\ 000 \text{ RLU}$

C. Пороговое значение BK

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

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

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.

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

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.

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

F. Соотношение «сигнал/порог» (S/CO) для анализируемого соединения 16

Соотношение S/CO анализируемого соединения для ВПЧ 16 определяется по сигналу ВК/16 RLU исследуемой пробы и пороговому значению анализируемого соединения 16 для цикла.

$$\text{Соотношение S/CO для анализируемого соединения 16} = \frac{\text{ВК/16 RLU для исследуемой пробы}}{\text{Пороговое значение анализируемого соединения 16}}$$

G. Соотношение S/CO для анализируемого соединения 18/45

Соотношение S/CO анализируемого соединения для ВПЧ 18/45 определяется по сигналу 18/45 RLU исследуемой пробы и пороговому значению анализируемого соединения 18/45 для цикла.

$$\text{Соотношение S/CO для анализируемого соединения 18/45} = \frac{\text{18/45 RLU для исследуемой пробы}}{\text{Пороговое значение анализируемого соединения 18/45}}$$

Интерпретация результатов 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. Разведите 1 часть недействительного образца в 8 частях среды для транспортировки образцов (раствор в пробирках комплекта CSCT), например, 560 мкг образца в новой пробирке из комплекта CSCT, содержащей 4,5 мл среды для транспортировки образца. Аккуратно переверните разбавленный образец, чтобы перемешать его; избегайте образования пены. Испытайте разбавленный образец в соответствии со стандартной процедурой анализа.

Примечание. Не разбавляйте недействительный разбавленный образец. Если разбавленный образец дает недействительный результат, необходимо взять у пациента новый образец.

Результат Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	Критерий
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 ≥ 1.00 и ВПЧ 18/45 RLU ≤ 3000000
Положительный - 16 Отрицательный - 18/45	ВПЧ 16 S/CO ≥ 1.00 и ВК/ВПЧ 16 RLU ≤ 4000000 и ВПЧ 18/45 S/CO < 1.00
Положительный - 16 Положительный - 18/45	ВПЧ 16 S/CO ≥ 1.00 и ВК/ВПЧ 16 RLU ≤ 4000000 и ВПЧ 18/45 S/CO ≥ 1.00 и ВПЧ 18/45 RLU ≤ 3000000
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 > 4000000 или ВПЧ 18/45 RLU > 3000000

Ограничения

- A. Типы образцов, отличные от определенных для предполагаемого использования, не были оценены.
- 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 инфицирования ВПЧ в группе может влиять на эффективность. Прогностичность положительного результата снижается при тестировании групп с низкой распространенностью инфицирования или людей без риска инфицирования.
- 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 отбор, хранение и обработка образца.
- G. Внутренний контроль позволяет контролировать этапы анализа, а именно захват, амплификацию и детекцию. Он не предназначен для контроля адекватности отбора пробы 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. Таким образом, невозможно провести корреляцию между величиной сигнала при положительном анализе 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 отбора образцов, факторы, связанные с пациентом, стадия инфекции и наличие мешающих соединений.
- K. Инфицирование ВПЧ не является показателем дисплазии плоского эпителия тяжелой степени или сопутствующей тяжелой дисплазии шейки матки, а также не означает, что обязательно разовьется дисплазия шейки матки CIN2, CIN3 или рак. У большинства женщин, инфицированных одним или несколькими типами ВПЧ высокого риска, не развивается дисплазия шейки матки CIN2, CIN3 или рак.
- 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 отбора образцов не оценивали.
- O. Использование данного устройства может ограничиваться персоналом, обученным применению Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.
- P. Перекрестное загрязнение образцов может привести к ложноположительным результатам. Согласно результатам доклинического исследования, частота переноса Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System составляет 0,19 %.
- 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 Panther System: распространенность мРНК ВПЧ высокого риска

Распространенность инфекции ВПЧ высокого риска варьируется в широких пределах и зависит от нескольких факторов, среди которых основную роль играет возраст. Во многих исследованиях при изучении распространенности ВПЧ последняя определялась путем детекции ДНК ВПЧ, и лишь в небольшом количестве исследований представлены данные о распространенности, основанные на результатах выявления мРНК ВПЧ с онкогенным риском. 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. Полученные в рамках исследования CLEAR образцы женщин с положительным результатом анализа Aptima HPV assay, выполненного 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 показаны в Таблица 1 для групп ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) и NILM (внутриэпителиальные поражения и злокачественные образования отсутствуют).

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

	Процент лиц с положительной реакцией % (x/n)							
	Группа ASC-US (≥ 21 лет)				Группа 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 (71/911)	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)								
от 21 до 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
от 30 до 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, ВР = высокого риска, пол. = положительный

Примечание. Женщин с отрицательным результатом анализа Aptima HPV assay, выполненного 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

Анализ Aptima HPV 16 18/45 genotype assay начали использовать с Tigris DTS System в 2012 г. В 2013 г. показания были расширены и Aptima HPV 16 18/45 genotype assay стало разрешено проводить на Panther System. Panther System — это альтернативная, более компактная платформа, которую можно использовать вместо Tigris DTS System. Обе системы обеспечивают полную автоматизацию исследования амплифицированных нуклеиновых кислот в рамках диагностического анализа. Ряд испытаний, проводившихся с целью проверки эксплуатационных характеристик тест-систем на Tigris DTS System, использовался и для аналогичной проверки 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: исходная оценка

Исследование CLEAR было проведено для определения клинической эффективности Aptima HPV assay на Tigris DTS System для выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 степени или более тяжелой болезни шейки матки (\geq CIN2). Исследование CLEAR включало исходную оценку, а также последующую оценку в течение 3 лет. Женщин зачисляли в исследование ASC-US или исследование NILM на основании результатов назначенного жидкостного цитологического исследования ThinPrep при обычном скрининге рака шейки матки. Группа исследования ASC-US включала женщин в возрасте 21 года и старше с результатами цитологии ASC-US, а группа исследования NILM включала женщин в возрасте 30 лет и старше с результатами цитологии NILM.

В исследование были включены женщины из 18 клинических центров, в основном из акушерско-гинекологических клиник, с широким географическим распределением и разнообразной популяцией. На исходном этапе оставшийся материал образцов женщин, направленных на цитологическое исследование, исследовали с помощью Aptima HPV assay на Tigris DTS System и утвержденной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) тест-системы для обнаружения ДНК ВПЧ. Далее эти образцы разделяли на аликвоты, которые помещались в архив и хранились при температуре -70°C , а затем исследовались с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System в рамках клинического исследования Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

На исходном этапе всех женщин, участвовавших в исследовании ASC-US, направляли на кольпоскопию независимо от результатов анализа Aptima HPV assay, выполненного на Tigris DTS System, и утвержденного FDA анализа на ДНК ВПЧ. Была получена биопсия с помощью выскабливания цервикального канала и пункционная биопсия шейки матки (1 биопсия с каждого из 4 квадрантов). Если поражение было видимым, то бралась пункционная биопсия (направленный метод; 1 биопсия с каждого очага поражения), а с квадрантов без видимого очага поражения бралась биопсия 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.

Биопсия с помощью выскабливания цервикального канала была получена у каждой женщины, прошедшей кольпоскопию. Пункционные биоптаты получали только из видимых очагов (направленный метод, 1 биоптат на очаг).

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. Если 3 патолога не приходили к согласию, все 3 патолога просматривали слайды на многоголовочном микроскопе, чтобы достичь консенсуса. Результаты теста на ВПЧ были скрыты от исследователей, клинического персонала и женщин до завершения посещения для прохождения кольпоскопии, во избежание систематической ошибки.

На исходном этапе клиническая эффективность анализа Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System в отношении выявления дисплазии шейки матки \geq CIN2 и цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 или более тяжелой степени (\geq CIN3) оценивалась относительно статуса заболевания шейки матки, определенного в начале исследования.

Исследование CLEAR – последующая оценка

Женщины из 14 мест проведения исследования, участвовавшие в исследовании NILM, имели право участвовать в трехлетней контрольной фазе исследования, если: i) они прошли кольпоскопию в начале исследования, и у них отсутствовала дисплазия матки \geq CIN2, или ii) они не прошли кольпоскопию в начале исследования. Контрольная фаза исследования состояла из ежегодных посещений. Во время этих посещений производился отбор проб с шейки матки у каждой женщины, и для некоторых женщин также проводился утвержденный FDA анализ на ВПЧ. Женщины с ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) или более серьезными цитологическими изменениями в течение контрольной фазы исследования направлялись на кольпоскопию с использованием тех же методик биопсии и гистологического исследования, которые применялись при обследовании на исходном этапе. Статус заболевания шейки матки при визите в рамках контрольной фазы исследования считался «отрицательным» на основании результата цитологического исследования NILM (внутриэпителиальные поражения и злокачественные образования отсутствуют) или, для женщин с аномальными результатами цитологического теста, на основании нормальных результатов или результатов CIN1, полученных консенсусной группой экспертов по гистологии. Считалось, что женщины, у которых в контрольной фазе была обнаружена дисплазия матки \geq CIN2, завершили наблюдение, и они не выполняли посещение после обнаружения дисплазии \geq CIN2. Считалось, что женщины, у которых в контрольной фазе не было выявлено дисплазии матки \geq CIN2, но которые выполняли предусмотренные исследованием визиты в 1-й и/или 2-й последующие годы, и которые выполнили предусмотренный исследованием визит в 3й последующий год, завершили контрольную фазу.

Цель контрольной фазы исследования заключалась в сравнении совокупного 3-летнего риска развития заболевания шейки матки у женщин с изначально положительными результатами анализа Aptima HPV assay и изначально положительными результатами анализа Aptima HPV 16 18/45 genotype assay с совокупным 3-летним риском развития поражения шейки матки у женщин с изначально положительными результатами Aptima HPV assay и изначально отрицательными результатами Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Статус заболевания шейки матки на 3-й год исследования определялся следующим образом:

- Положительный статус заболевания шейки матки (\geq CIN2 и/или \geq CIN3): женщины, у которых дисплазия \geq CIN2 была обнаружена в начале исследования или в процессе последующего наблюдения.
- Отрицательный статус заболевания шейки матки ($<$ CIN2): женщины, которые завершили наблюдение без обнаружения дисплазии \geq CIN2, и для которых не был установлен «неопределенный» статус заболевания шейки матки.

- Неопределенный статус заболевания шейки матки: женщины, у которых были получены аномальные результаты цитологического исследования в контрольной фазе и которые не получили в дальнейшем результат от консенсусной группы экспертов по гистологии, или женщины с ненадлежащим качеством цитологического исследования, проведенного на последнем визите.
- Потерянные для последующего наблюдения: женщины, которые не завершили наблюдение, и для которых не был установлен «неопределенный» статус заболевания шейки матки.

Клиническая эффективность Aptima HPV 16 18/45 genotype assay при выявлении дисплазии \geq CIN2 и \geq CIN3 оценивалась относительно статуса заболевания шейки матки на 3-й год наблюдений.

Популяция пациенток \geq 21 года с ASC-US: клиническая эффективность Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay при использовании жидкостных цитологических образцов ThinPrep

В общей сложности имелось 404 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 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 Таблица 2.

Таблица 2: Популяция пациенток ≥ 21 года с ASC-US: результаты Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay в зависимости от диагноза консенсусной группы экспертов по гистологии

Результат Aptima HPV assay	Результат АНРВ-ГТ Assay*	Интерпретация	Диагноз, определенный консенсусной группой экспертов по гистологии						
			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

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 женщин прошли кольпоскопию, но диагноз не удалось поставить по следующим причинам: получено < 5 биопсийных образцов, все с результатами гистологии «нормально» / CIN1 (n = 15), биопсийный материал не собран (n = 3), предметные стекла с биопсийным материалом 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 Таблица 3. 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 Таблица 4.

Таблица 3: Популяция пациенток ≥ 21 года с ASC-US: абсолютный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 относительно результатов Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay

Результат Aptima HPV assay	Результат АНРВ-ГТ Assay	Интерпретация	\geq CIN2	\geq CIN3
			Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)
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)

АНРВ-ГТ = 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.

Таблица 4: Популяция пациенток ≥ 21 года с ASC-US: абсолютный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 относительно результатов Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay в зависимости от возрастной группы

	Результат Aptima HPV assay	Результат AHPV-GT Assay	Интерпретация	\geq CIN2	\geq CIN3
				Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)
от 21 до 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)
от 30 до 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)

AHPV-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 Таблица 5. 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.

Таблица 5: Популяция пациенток \geq 21 года с ASC-US: относительный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 относительно результатов Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay

Интерпретация результатов анализа Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Относительный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)
Положительный по ВПЧ 16 и/или 18/45 по сравнению с отрицательным по ВПЧ ВР	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
Положительный по ВПЧ 16 и/или 18/45 по сравнению с положительным по другому ВПЧ ВР	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Положительный по другому ВПЧ ВР по сравнению с отрицательным по ВПЧ ВР	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
Положительный по ВПЧ ВР по сравнению с отрицательным по ВПЧ ВР	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 Таблица 6. 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.

Таблица 6: Популяция пациенток \geq 21 года с ASC-US: коэффициенты правдоподобия для \geq CIN2 и \geq CIN3 по результатам Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay

Интерпретация результатов анализа Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Коэффициент правдоподобия (ДИ 95 %)	Коэффициент правдоподобия (ДИ 95 %)
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 пациенток ≥ 30 лет с NILM: клиническая эффективность Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay при использовании жидкостных цитологических образцов ThinPrep на исходном этапе

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 женщины, 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 ≥ CIN2, а у 10 - ≥ CIN3; у 245 женщин была нормальная гистология/CIN1; у 14 женщин статус заболевания был неопределенным.

У 65 из 259 пригодных для оценки женщин с однозначным статусом заболевания и положительным результатом анализа Aptima HPV assay, проведенного на Panther System на исходном этапе, были получены 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 однозначным статусом 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 Таблица 7.

Таблица 7: Популяция пациенток ≥ 30 лет с NILM: результаты Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay в зависимости от диагноза консенсусной группы экспертов по гистологии на исходном этапе

Результат Aptima HPV assay	Результат ANPV-GT Assay*	Интерпретация	Диагноз, определенный консенсусной группой экспертов по гистологии						
			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

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

*Все пробы имели окончательные действительные результаты (после первоначального тестирования или после исправления изначально недействительных результатов в соответствии с процедурой).

**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 диагностирована 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) (Таблица 8). У 9 799 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%). В целях поправки на такую систематическую ошибку верификации, для оценки количества женщин с заболеванием, которое было бы выявлено, если бы все женщины прошли кольпоскопию, использовался метод множественной подстановки на основании результатов теста. При использовании этого метода отсутствующие данные о статусе заболевания подставлялись исходя из результатов анализа Aptima HPV assay на Panther System, Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System, а также утвержденного FDA анализа на ДНК ВПЧ. 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.

Таблица 8: Популяция пациенток ≥ 30 лет с NILM: классификация пригодных для оценки женщин с NILM по результатам Aptima HPV Assay, Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, анализа на ДНК ВПЧ, статуса в отношении заболевания (\geq CIN2 и \geq CIN3) и статуса верификации заболевания на исходном этапе

Результат Aptima HPV assay*	Результат АНПV-GT Assay*	Тест ДНК на ВПЧ	Всего женщин	Подтвержденный статус в отношении заболевания: \geq CIN2		Подтвержденный статус в отношении заболевания: \geq CIN3		Неподтвержденный статус заболевания
				Женщины с заболеванием (\geq CIN2)	Женщины без заболевания (<CIN2)	Женщины с заболеванием (\geq CIN3)	Женщины без заболевания (<CIN3)	Женщины с неизвестным статусом заболевания (% неизвестных)
Положительный	Положительный	Положительный	88	6	52	5	53	30 (34,1 %)
	Положительный	Отрицательный	10	1	5	1	5	4 (40,0 %)
	Положительный	Без результата**	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	Без результата**	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***	Без результата**	599	1	4	0	5	594 (99,2 %)
Всего			10 839	20	788	11	797	10031 (92,5 %)

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

*Все пробы имели окончательные действительные результаты (после первоначального тестирования или после исправления изначально недействительных результатов в соответствии с процедурой).

**у 616 женщин с результатами Aptima HPV assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

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

Скорректированный абсолютный риск заболевания (\geq CIN2 и \geq CIN3) на исходном этапе по результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay и Aptima HPV assay приведен в Таблица 9а. Риск \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа составлял 9,7% по сравнению с 3,2% у женщин с одним или несколькими другими 11 типами ВПЧ и 0,7% у женщин без ВПЧ высокого риска. Абсолютный риск заболевания без поправки приведен для всей популяции в Таблица 9б и по возрастным группам — в Таблица 10.

Таблица 9а. Популяция пациенток \geq 30 лет с NILM: абсолютный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 относительно результатов Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay (оценка с поправкой на систематическую ошибку верификации) на исходном этапе

Результат Aptima HPV assay	Результат АНРV-GT Assay	Интерпретация	\geq CIN2	\geq CIN3
			Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)
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 %

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.

Таблица 9б. Популяция пациенток \geq 30 лет с NILM: абсолютный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 относительно результатов Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay (оценка без поправки) на исходном этапе

Результат Aptima HPV assay	Результат АНРV-GT Assay	Интерпретация	\geq CIN2	\geq CIN3
			Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)
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)

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.

Таблица 10: Популяция пациенток ≥ 30 лет с NILM: абсолютный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 относительно результатов Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay в зависимости от возрастной группы (оценка без поправки) на исходном этапе

	Результат Aptima HPV assay	Результат АНРV-GT Assay	Интерпретация	\geq CIN2	\geq CIN3
				Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)
от 30 до 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 18/45 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 заболеть при сравнении положительных и отрицательных результатов Aptima HPV 16 18/45 genotype assay показан в Таблица 11 (с поправкой на систематическую ошибку верификации) и в Таблица 12 (без поправок). Вероятность наличия дисплазии \geq CIN2 у женщин с ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была повышена в 12,9 раза, а вероятность \geq CIN3 — в 53,3 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 3,0 раза, а вероятность \geq CIN3 — в 4,8 раза по сравнению с женщинами с другими 11 типами ВПЧ высокого риска.

Таблица 11: Популяция пациенток \geq 30 лет с NILM: относительный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 относительно результатов Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay (оценка с поправкой на систематическую ошибку верификации) на исходном этапе

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

Таблица 12: Популяция пациенток \geq 30 лет с NILM: относительный риск \geq CIN2 и \geq CIN3 относительно результатов Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay (оценка без поправки) на исходном этапе

Интерпретация теста Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Относительный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)
Пол. по ВПЧ 16 и/или 18/45 по сравнению с отр. по ВПЧ ВР	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
Пол. по ВПЧ 16 и/или 18/45 по сравнению с пол. по другому ВПЧ ВР	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Пол. по другому ВПЧ ВР по сравнению с отр. по ВПЧ ВР	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
Пол. по ВПЧ ВР по сравнению с отр. по ВПЧ ВР	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 ($\geq \text{CIN2}$ и $\geq \text{CIN3}$) на исходном этапе по результатам Aptima HPV 16 18/45 genotype assay приведены в Таблица 13 (с поправкой на систематическую ошибку верификации) и в Таблица 14 (без поправки). Вероятность наличия ВПЧ 16, 18 и/или 45 типа была выше в 11,2 раза у женщин с дисплазией $\geq \text{CIN2}$ и в 24,1 раза выше у женщин с $\geq \text{CIN3}$ на исходном этапе.

Таблица 13: Популяция пациенток ≥ 30 лет с NILM: коэффициенты правдоподобия для $\geq \text{CIN2}$ и $\geq \text{CIN3}$ по результатам Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay (оценка с поправкой на систематическую ошибку верификации) на исходном этапе

Интерпретация результатов анализа Aptima Assay*	$\geq \text{CIN2}$	$\geq \text{CIN3}$
	Коэффициент правдоподобия (ДИ 95 %)	Коэффициент правдоподобия (ДИ 95 %)
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.

Таблица 14: Популяция пациенток ≥ 30 лет с NILM: коэффициенты правдоподобия для $\geq \text{CIN2}$ и $\geq \text{CIN3}$ по результатам Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay (оценка без поправки) на исходном этапе

Интерпретация результатов анализа Aptima Assay*	$\geq \text{CIN2}$	$\geq \text{CIN3}$
	Коэффициент правдоподобия (ДИ 95 %)	Коэффициент правдоподобия (ДИ 95 %)
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.

Популяция пациенток ≥ 30 лет с NILM: клиническая эффективность Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay после 3 лет исследования контрольной фазы

Десять тысяч восемьсот двадцать две (10 822) женщины в возрасте 30 лет и старше с результатами цитологического исследования NILM (внутриэпителиальные поражения и злокачественные образования отсутствуют) и положительными результатами Aptima HPV assay, а также действительными результатами Aptima HPV 16 18/45 genotype assay либо отрицательными результатами Aptima HPV assay на системе Panther System на исходном этапе были признаны пригодными к участию в исследовании на этапе контрольной фазы. Из женщин без заболевания \geq CIN2, 67,0% (7 235/10 802) женщин прошли контрольный тест Папаниколау в 1-й последующий год, 60,3% (6 505/10 793) во 2-й год, 58,7% (6 330/10 786) в 3-й год. В общей сложности 58,8 % (6 366/10 822) женщин завершили исследование по протоколу (имели степень поражения \geq CIN2 на исходном этапе или на этапе контрольной фазы) и/или совершили необходимые визиты.

Из 10 822 пациентов 490 (4,5 %) женщин на исходном этапе имели положительные результаты анализа Aptima HPV assay и действительные результаты анализа Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Из этих 490 женщин 247 (50,4%) имели либо положительный, либо отрицательный статус заболевания на протяжении трех лет на основании результатов цитологии или кольпоскопии/биопсии. Двадцать пять (25) женщин имели степень поражения \geq CIN2, в том числе 18 — \geq CIN3; 222 женщины имели результат гистологического исследования, оцененный как «нормальный» / CIN1.

Из 247 пригодных для оценки женщин с 3-летним статусом заболевания и положительным результатом Aptima HPV assay у 47 (19,0 %) были положительные результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, что указывало на наличие ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 в количестве выше клинического порога; у 200 (81,0 %) результаты были отрицательными, что указывало на наличие одного или нескольких из других 11 типов ВПЧ высокого риска в количествах выше клинического порога.

У остальных 10 332 женщин на исходном этапе исследования CLEAR были отрицательные результаты Aptima HPV assay. Из них у 57,6 % (5 946/10 322) был 3-летний статус заболевания. Для целей анализа женщин с отрицательным результатом Aptima HPV assay обозначали как отрицательных по Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Результаты анализа Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на исходном этапе и 3-летний статус заболевания по заключению консенсусной группы экспертов по гистологии (с учетом исходного состояния и состояния на этапе контрольной фазы) представлены в Таблица 15.

Таблица 15: Популяция пациенток ≥ 30 лет с NILM: классификация женщин, пригодных к участию в фазе последующего наблюдения, по исходным результатам анализов Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay, а также статусу заболевания, определенному на исходном этапе и этапе контрольной фазы

Результат Aptima HPV Результат анализа	Результат ANPV-GT Assay	Интерпретация	3-летний статус заболевания (на исходном этапе и этапе контрольной фазы)							Всего
			Потерянные для последующего наблюдения	Неопределенный*	Нормальный	CIN1	CIN2	CIN3	Рак	
Положительный	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	ВПЧ 16 пол.	25	2	16	0	1	5	1	50
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 18/45 пол.	22	3	18	2	2	0	2	49
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 & 18/45 пол.	1	0	0	0	0	0	0	1
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	168	22	178	8	4	10	0	390
Всего			216	27	212	10	7	15	3	490
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.**	ВПЧ ВР отр.	4 150	236	5 879	46	16	5	0	10 332
Всего			4 366	263	6 091	56	23	20	3 [^]	10 822

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

*Женщины, у которых были получены аномальные результаты цитологического исследования при последующем наблюдении и которые не получили в дальнейшем результат от консенсусной группы экспертов по гистологии, и женщины с ненадлежащим качеством цитологического исследования, проведенного на последнем визите.

**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 диагностирована аденокарцинома *in situ* (AIS).

3-летний совокупный риск заболевания (\geq CIN2 и \geq CIN3) рассчитан на основе метода оценки Каплана — Мейера (анализ таблицы дожития), учитывается поражение, выявленное на исходном этапе или на этапе контрольной фазы. Женщины, у которых были некоторые признаки заболевания (ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) или более серьезные изменения по результатам цитологического исследования), но не было результатов оценки консенсусной группы экспертов по гистологии, включались в анализ с применением метода множественной подстановки для прогнозирования числа женщин с заболеванием, которое было бы выявлено, если бы женщины прошли кольпоскопию.

3-летний совокупный абсолютный риск поражения (\geq CIN2 и \geq CIN3) по результатам Aptima HPV assay и Aptima HPV 16/18/45 genotype assay приведен в Таблица 16. 3-летний совокупный относительный риск заболевания при сравнении положительных и отрицательных результатов анализа Aptima 16/18/45 genotype assay приведен в Таблица 17.

Таблица 16: Популяция пациенток \geq 30 лет с NILM: 3-летний совокупный абсолютный риск* \geq CIN2 и \geq CIN3 относительно результатов Aptima HPV 16/18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay на исходном этапе

Результат Aptima HPV assay	Результат АНРV-GT Assay	Интерпретация	\geq CIN2	\geq CIN3
			Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)
Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45 пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 пол.	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	Только ВПЧ 16 пол.	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Только ВПЧ 18/45 пол.	12,2 (4,7, 29,6)	5,4 (1,3, 21,1)
	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.	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	7,9 (5,4, 11,3)	5,4 (3,5, 8,5)
Отрицательный	ВПЧ 16/18/45 отр.**	ВПЧ ВР отр.	0,3 (0,2, 0,5)	0,1 (0,0, 0,2)
Распространенность			0,7 %	0,3 %

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

*Совокупные риски в 3й год, скорректированные с учетом других возможных отклонений, были аналогичны рискам в этой таблице. Из-за ожидаемых различий в рисках в 1-й и 2-й год для двух групп женщин в последующем исследовании (с кольпоскопией на исходном уровне и без кольпоскопии на исходном уровне), сообщалось только о 3-летнем совокупном риске для комбинированных групп.

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

Таблица 17: Популяция пациенток ≥ 30 лет с NILM: 3-летний совокупный относительный риск* \geq CIN2 и \geq CIN3 относительно результатов Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и Aptima HPV Assay на исходном этапе

Интерпретация теста Aptima Assay**	\geq CIN2	\geq CIN3
	Относительный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)
Пол. по ВПЧ 16 и/или 18/45 по сравнению с отр. по ВПЧ ВР	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
Пол. по ВПЧ 16 и/или 18/45 по сравнению с пол. по другому ВПЧ ВР	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Пол. по другому ВПЧ ВР по сравнению с отр. по ВПЧ ВР	17,6 (8,9, 34,9)	42,0 (14,2, 124,0)
Пол. по ВПЧ ВР по сравнению с отр. по ВПЧ ВР	24,3 (13,7, 43,2)	59,5 (22,0, 161,0)
Распространенность	0,7 %	0,3 %

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

*Совокупные риски в 3й год, скорректированные с учетом других возможных отклонений, были аналогичны рискам в этой таблице. Из-за ожидаемых различий в рисках в 1-й и 2-й год для двух групп женщин в последующем исследовании (с кольпоскопией на исходном уровне и без кольпоскопии на исходном уровне), сообщалось только о 3-летнем совокупном риске для комбинированных групп.

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

Совокупная распространенность \geq CIN2 и \geq CIN3 среди женщин с результатами цитологии NILM на начальном этапе исследования составила 0,7 % и 0,3 % соответственно. Относительный риск выявления дисплазии степени \geq CIN2 у женщин с положительными результатами по ВПЧ 16 и/или 18/45 в сравнении с положительными результатами по другому ВПЧ ВР составил 2,9 (95%-й ДИ: 1,4, 6,2), то есть поражение степени \geq CIN2 выявлялось у женщин с положительными результатами по ВПЧ 16 и/или 18/45 в 2,9 раза чаще, чем у женщин с положительными результатами по другим ВПЧ ВР. Относительный риск \geq CIN3 составил 3,1 (95 % ДИ: 1,2, 7,9). Относительный риск выявления поражения степени \geq CIN2 у женщин с положительными результатами по другим ВПЧ ВР в сравнении с отрицательными результатами по ВПЧ ВР составил 17,6 (95%-й ДИ: 8,9, 34,9), то есть поражение степени \geq CIN2 выявлялось у женщин с положительными результатами по другим ВПЧ ВР в 17,6 раза чаще, чем у женщин с отрицательными результатами по ВПЧ ВР. Относительный риск \geq CIN3 составил 42,0 (95%-й ДИ: 14,2, 124,0).

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 перенесли в пробирку для переноса образцов Aptima и затем обработали с использованием раствора для переноса Aptima. Каждый образец тестировали в одной повторности с помощью Aptima HPV assay (n = 500). Затем положительные пробы тестировали с помощью Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, и результаты Aptima HPV assay показаны в Таблица 18. 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 Таблица 19.

Таблица 18: 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 (ДИ 95 %)	Абсолютный риск \geq CIN3 согласно ПЦР ВПЧ (ДИ 95 %)
Положительный	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45* пол.	ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45* пол.	13,9 (10,8–17,0)	13,9 (11,4–16,4)
	ВПЧ 16 пол. и ВПЧ 18/45* отр.	Только ВПЧ 16 пол.	16,8 (12,4–21,3)	16,2 (12,8–19,5)
	ВПЧ 16 отр. и/или ВПЧ 18/45* пол.	Только ВПЧ 18/45* пол.	6,1 (2,0–12,9)	6,6 (2,1–13,9)
	ВПЧ 16 пол. и/или ВПЧ 18/45* пол.	ВПЧ 16 и ВПЧ 18/45* пол.	25,0 (2,9–59,8)	12,5 (1,3–34,5)
	ВПЧ 16 отр. и/или ВПЧ 18/45* отр.	Другие ВПЧ ВР пол.	2,1 (1,4–2,8)	2,0 (1,4–2,7)
	Пол. или отр.	ВПЧ ВР пол.	11,5 (10,3–12,4)	10,7 (9,8–11,4)
Отрицательный**	ВПЧ 16 отр. и/или ВПЧ 18/45* отр.	ВПЧ ВР отр.	1,1 (0,5–2,0)	0,6 (0,2–1,4)
Распространенность (%)			4,2 %	4,6 %

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.

Таблица 19: Относительный риск \geq CIN3 относительно результатов Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay и имеющегося в продаже ПЦР-теста на ВПЧ

Результаты Aptima Assay		Результаты ПЦР-теста ВПЧ	
Интерпретация теста	Относительный риск \geq CIN3 (ДИ 95 %)	Интерпретация теста	Относительный риск \geq CIN3 (ДИ 95 %)
Положительный по ВПЧ 16 и/или 18/45 по сравнению с отрицательным по ВПЧ ВР	12,6 (5,9–27,0)	Положительный по ВПЧ 16 и/или 18/45 по сравнению с отрицательным по ВПЧ ВР	23,3 (8,4–64,3)
Положительный по ВПЧ 16 и/или 18/45 по сравнению с положительным по другому ВПЧ ВР	3,0 (1,6–5,5)	Положительный по ВПЧ 16 и/или 18/45 по сравнению с положительным по другому ВПЧ ВР	3,1 (1,8–5,3)
Положительный по другому ВПЧ ВР по сравнению с отрицательным по ВПЧ ВР	4,2 (1,8–10,1)	Положительный по другому ВПЧ ВР по сравнению с отрицательным по ВПЧ ВР	7,6 (2,6–22,4)
Положительный по ВПЧ ВР по сравнению с отрицательным по ВПЧ ВР	8,3 (4,0–17,3)	Положительный по ВПЧ ВР по сравнению с отрицательным по ВПЧ ВР	14,4 (5,3–39,5)
Распространенность	4,2 %	Распространенность	4,6 %

Клиническая эффективность Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay при использовании 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 Таблица 20.

Таблица 20: 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 отп.	
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 отп.	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)

Клиническая эффективность Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay при использовании 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 Таблица 21.

Таблица 21: Клиническое соответствие Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay на Panther System применительно к обнаружению 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%-й ДИ: 96,4, 99,6)

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

Сравнение результатов, полученных методом Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay на Panther System, применительно к клиническим образцам ThinPrep, взятым до и после приготовления цитологического препарата

Проводилось исследование с целью оценки совпадения результатов, полученных методом на Aptima HPV 16 18/45 genotype assay на Panther System для проб материала с шейки матки, которые исследовались до либо после обработки цитологических образцов на ThinPrep 5000 Processor.

Пробы были получены от женщин, у которых брались образцы с шейки матки с последующим погружением во флаконы для теста Папаниколау ThinPrep в рамках стандартного скрининга на рак шейки матки.

Для каждой пациентки две аликвоты (по 1 мл) образца с шейки матки, помещенного на хранение во флакон для теста Папаниколау ThinPrep, вручную переносились в пробирку для переноса образца Aptima (проба А и проба В до приготовления цитологического препарата). После обработки ThinPrep 5000 одна порция (1 мл) остатков образца ThinPrep переносилась в пробирку для переноса образца Aptima (проба С после приготовления цитологического препарата).

В общей сложности методом Aptima HPV 16 18/45 genotype assay было оценено 214 проб с положительными результатами Aptima HPV assay. Частота обнаружения ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45 этим методом показана в Таблица 22 для всей популяции, в Таблица 23 — для популяции с результатом NILM (внутриэпителиальные поражения и злокачественные образования отсутствуют) (≥ 30 лет) и в Таблица 24 — для популяции с результатом ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) (≥ 21 года). В анализ включались только пробы с положительными результатами анализа Aptima HPV assay для пробы А либо пробы В и положительными результатами для пробы С.

Таблица 22: Вся популяция¹: частота обнаружения ВПЧ генотипов 16 и/или 18/45 методом Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay в пробах, взятых до и после приготовления цитологического препарата

		Пробы А и В до приготовления цитологического препарата			
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Пол. по другим ВПЧ ³ ВР, отр. по ВПЧ 16/18/45	Не определено ⁴
Проба С после приготовления цитологического препарата ²	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	18	0	0	2
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	0	9	2	4
	ВПЧ 16 пол. и ВПЧ 18/45 пол.	0	0	0	1
	Пол. по другим ВПЧ ³ ВР, отр. по ВПЧ 16/18/45	0	0	175	3

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

¹ Совокупная популяция включает статусы > ASC-US, NILM, ASC-US.

² Для всех проб имеется полный набор результатов, полученных в отношении образца методом Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

³ ВПЧ генотипов 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и/или 68.

⁴ Сюда относятся случаи, когда как минимум одна проба, взятая до приготовления цитологического препарата (А или В), отрицательна по ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45.

Таблица 23. Популяция пациенток ≥ 30 лет с NILM: частота обнаружения ВПЧ генотипов 16 и/или 18/45 методом Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay в пробах, взятых до и после приготовления цитологического препарата

		Пробы А и В до приготовления цитологического препарата			
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Пол. по другим ВПЧ ² ВР, отр. по ВПЧ 16/18/45	Не определено ³
Проба С после приготовления цитологического препарата ¹	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	5	0	0	2
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	0	1	0	1
	Пол. по другим ВПЧ ² ВР, отр. по ВПЧ 16/18/45	0	0	71	2

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

¹ Для всех проб имеется полный набор результатов, полученных в отношении образца методом Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

² ВПЧ генотипов 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и/или 68.

³ Сюда относятся случаи, когда как минимум одна проба, взятая до приготовления цитологического препарата (А или В), отрицательна по ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45.

Таблица 24. Популяция пациенток ≥ 21 года с ASC-US: частота обнаружения ВПЧ генотипов 16 и/или 18/45 методом Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay в пробах, взятых до и после приготовления цитологического препарата

		Пробы А и В до приготовления цитологического препарата			
		ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	Пол. по другим ВПЧ ² ВР, отр. по ВПЧ 16/18/45	Не определено ³
Проба С после приготовления цитологического препарата ¹	ВПЧ 16 пол., ВПЧ 18/45 отр.	3	0	0	0
	ВПЧ 16 отр., ВПЧ 18/45 пол.	0	3	1	1
	Пол. по другим ВПЧ ² ВР, отр. по ВПЧ 16/18/45	0	0	48	0

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

¹ Для всех проб имеется полный набор результатов, полученных в отношении образца методом Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

² ВПЧ генотипов 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и/или 68.

³ Сюда относятся случаи, когда как минимум одна проба, взятая до приготовления цитологического препарата (А или В), отрицательна по ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18/45.

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения (LoD) на клиническом пороговом уровне — это концентрация, которая является положительной (выше клинического порога) в 95 % случаев. LoD для Aptima HPV 16 18/45 genotype assay определяли путем анализа отдельных или объединенных в пул отрицательных клинических жидкостных цитологических образцов ThinPrep, обогащенных транскриптами ВПЧ *in vitro* или инфицированными ВПЧ 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 % (Таблица 25) рассчитывали путем пробит-регрессионного анализа положительных результатов для каждой панели разбавления.

Таблица 25: Предел обнаружения на уровне клинического порога для Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Цель	Предел обнаружения* (ДИ 95 %)
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)

*копий на реакцию для транскрипций *in vitro* и клеток на реакцию для клеточных линий

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 проводилось в 3 внешних испытательных лабораториях для определения воспроизводимости анализа. Исследование 2 выполнили собственными силами для определения лабораторной точности. Панель включала 17 ВПЧ 16 и/или 18/45-положительных элементов в концентрациях на уровне или выше предела обнаружения анализа (ожидаемое количество положительных результатов: $\geq 95\%$), 3 ВПЧ 16 и/или 18/45-положительных элемента в концентрациях 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 готовили путем внесения транскриптов *in vitro* или инфицированных ВПЧ культур клеток (SiHa, HeLa и MS751; ATCC, Манассас, Вирджиния, США) в объединенные остаточные материалы жидкостных цитологических образцов ThinPrep или внесения клинических образцов с ВПЧ 16, 18 и/или 45 в объединенные остаточные материалы жидкостных цитологических образцов ThinPrep, разведенных STM. ВПЧ-отрицательные элементы панели готовили с использованием объединенных жидкостных цитологических образцов ThinPrep или раствора PreservCyt после разведения STM.

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 по 3 реплики каждого из членов 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. В исследовании 2 испытание проводилось внутри компании в течение 13 дней, в общей сложности для каждого члена панели было проверено 162 реакции (1 лаборатория \times 3 прибора \times 3 оператора \times 3 партии \times 2 рабочих листа \times 3 реплики).

Элементы панели описаны в Таблица 26a и Таблица 26b, где также представлена сводная информация о совпадении с ожидаемыми результатами для ВПЧ 16 и ВПЧ 18/45, соответственно. В Таблица 27 представлены значения соотношения сигнал/порог (S/CO) для анализируемого соединения (ВПЧ 16 и ВПЧ 18/45) в области 2,5-го, 50-го и 97,5-го перцентилей распределения S/CO. Вариабельность соотношения S/CO для анализируемого соединения ВПЧ 16 приведена в Таблица 28 для исследования 1 и в Таблица 29 — для исследования 2 применительно к элементам панели с ожидаемым положительным результатом по ВПЧ 16. Вариабельность соотношения S/CO для анализируемого соединения ВПЧ 18/45 приведена в Таблица 30 для исследования 1 и в Таблица 31 — для исследования 2 применительно к элементам панели с ожидаемым положительным результатом по ВПЧ 18/45.

Таблица 26a. Исследования 1 и 2 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: описание панели и процент совпадения с ожидаемыми результатами по ВПЧ 16

Описание панели (копии или клетки на реакцию)	ВПЧ 16 Ожидаемый результат	Процент совпадения (95 % ДИ)	
		Исследование 1 (3 испытательные лаборатории)	Исследование 2 (1 испытательная лаборатория)
IVT ВПЧ 16 типа (240 копий) Резко положительный	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
IVT ВПЧ 18 типа (260 копий) Резко положительный	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
IVT ВПЧ 45 типа (350 копий) Резко положительный	Отрицательный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Клиническая проба ВПЧ 16 1 Резко положительный	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 1 Резко положительный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)

Таблица 26а. Исследования 1 и 2 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: описание панели и процент совпадения с ожидаемыми результатами по ВПЧ 16 (продолжение)

Описание панели (копии или клетки на реакцию)	ВПЧ 16 Ожидаемый результат	Процент совпадения (95 % ДИ)	
		Исследование 1 (3 испытательные лаборатории)	Исследование 2 (1 испытательная лаборатория)
Клетки SiHa (4 клетки) — резко положительный и клетки HeLa (0,7 клетки) — слабоположительный	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки SiHa (0,4 клетки) — слабоположительный и клетки HeLa (7 клеток) — резко положительный	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Клетки SiHa (0,4 клетки) Слабоположительный	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Клетки HeLa (0,7 клетки) Слабоположительный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки MS751 (0,2 клеток) Слабоположительный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
IVT ВПЧ 16 типа (24 копий) Слабоположительный	Положительный	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
IVT ВПЧ 18 типа (26 копий) Слабоположительный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
IVT ВПЧ 45 типа (35 копий) Слабоположительный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 16 2 Слабоположительный	Положительный	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
Клиническая проба ВПЧ 16 3 Слабоположительный	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 2 Слабоположительный	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 3 Слабоположительный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки SiHa (0,001 клетки) Резко отрицательный	Отрицательный	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
Клетки HeLa (0,001 клетки) Резко отрицательный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки MS751 (0,006 клеток) Резко отрицательный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ - отрицательный клинический образец 1	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ - отрицательный клинический образец 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.

Таблица 26b. Исследования 1 и 2 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: описание панели и процент совпадения с ожидаемыми результатами по ВПЧ 18/45

Описание панели (копии или клетки на реакцию)	Процент совпадения (95 % ДИ)		
	Ожидаемый результат для ВПЧ 18/45	Исследование 1 (3 испытательные лаборатории)	Исследование 2 (1 испытательная лаборатория)
IVT ВПЧ 16 типа (240 копий) Резко положительный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
IVT ВПЧ 18 типа (260 копий) Резко положительный	Положительный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
IVT ВПЧ 45 типа (350 копий) Резко положительный	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 16 1 Резко положительный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 1 Резко положительный	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Клетки SiHa (4 клетки) — резко положительный и клетки HeLa (0,7 клетки) — слабоположительный	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки SiHa (0,4 клетки) — слабоположительный и клетки HeLa (7 клеток) — резко положительный	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки SiHa (0,4 клетки) Слабоположительный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Клетки HeLa (0,7 клетки) Слабоположительный	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клетки MS751 (0,2 клеток) Слабоположительный	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
IVT ВПЧ 16 типа (24 копий) Слабоположительный	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
IVT ВПЧ 18 типа (26 копий) Слабоположительный	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
IVT ВПЧ 45 типа (35 копий) Слабоположительный	Положительный	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Клиническая проба ВПЧ 16 2 Слабоположительный	Отрицательный	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 16 3 Слабоположительный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 2 Слабоположительный	Положительный	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
Клиническая проба ВПЧ 18/45 3 Слабоположительный	Положительный	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Клетки SiHa (0.001 клетки) Резко отрицательный	Отрицательный	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Клетки HeLa (0.001 клетки) Резко отрицательный	Отрицательный	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Клетки MS751 (0.006 клеток) Резко отрицательный	Отрицательный	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
ВПЧ - отрицательный клинический образец 1	Отрицательный	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
ВПЧ - отрицательный клинический образец 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.

Таблица 27. Исследования 1 и 2 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: распределение перцентилей значений соотношения сигнал/порог (S/CO) для анализируемых соединений ВПЧ 16 и ВПЧ 18/45

Описание панели (копии или клетки на реакцию)	Перцентиль соотношения сигнал/порог для анализируемого соединения ВПЧ 16						Перцентиль соотношения сигнал/порог для анализируемого соединения ВПЧ 18/45					
	Исследование 1 (3 испытательные лаборатории)			Исследование 2 (1 испытательная лаборатория)			Исследование 1 (3 испытательные лаборатории)			Исследование 2 (1 испытательная лаборатория)		
	2,5-й	50-й	97,5-й	2,5-й	50-й	97,5-й	2,5-й	50-й	97,5-й	2,5-й	50-й	97,5-й
IVT ВПЧ 16 типа (240 копий) Резко положительный	2,86	3,26	3,53	2,92	3,30	3,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
IVT ВПЧ 18 типа (260 копий) Резко положительный	0,00	0,30	0,59	0,13	0,34	0,51	5,22	5,66	8,86	5,24	5,53	6,17
IVT ВПЧ 45 типа (350 копий) Резко положительный	0,00	0,22	0,43	0,08	0,24	0,41	4,37	4,92	8,78	4,40	5,05	5,99
Клиническая проба ВПЧ 16 1 Резко положительный	2,49	3,12	3,34	2,67	3,10	3,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Клиническая проба ВПЧ 18/45 1 Резко положительный	0,00	0,30	0,56	0,15	0,33	0,50	4,95	6,67	8,95	4,49	6,22	8,27
Клетки SiHa (4 клетки) — резко положительный и клетки HeLa (0,7 клетки) — слабоположительный	2,48	3,26	3,60	2,83	3,29	3,62	3,76	4,64	6,16	4,12	4,58	5,28
Клетки SiHa (0,4 клетки) — слабоположительный и клетки HeLa (7 клеток) — резко положительный	1,14	2,77	3,40	1,25	2,95	3,47	4,01	4,87	6,73	4,36	4,70	5,34
Клетки SiHa (0,4 клетки) Слабоположительный	1,60	2,81	3,24	1,13	2,70	3,26	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00
Клетки HeLa (0,7 клетки) Слабоположительный	0,00	0,31	0,56	0,17	0,33	0,52	3,63	5,11	7,17	4,15	5,15	5,66
Клетки MS751 (0,2 клеток) Слабоположительный	0,00	0,26	0,41	0,12	0,28	0,38	1,33	4,23	6,28	0,34	3,34	5,38
IVT ВПЧ 16 типа (24 копий) Слабоположительный	1,56	3,16	3,43	0,99	3,16	3,57	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
IVT ВПЧ 18 типа (26 копий) Слабоположительный	0,00	0,30	0,52	0,14	0,30	0,51	4,76	5,48	8,01	4,47	5,42	5,86
IVT ВПЧ 45 типа (35 копий) Слабоположительный	0,00	0,24	0,43	0,12	0,24	0,39	1,57	4,81	8,91	2,04	4,80	5,85
Клиническая проба ВПЧ 16 2 Слабоположительный	1,37	2,95	3,51	1,25	2,90	3,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Клиническая проба ВПЧ 16 3 Слабоположительный	1,80	2,96	3,58	1,15	2,84	3,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Клиническая проба ВПЧ 18/45 2 Слабоположительный	0,03	0,28	0,46	0,16	0,33	0,46	2,50	4,20	7,04	0,69	3,60	4,85
Клиническая проба ВПЧ 18/45 3 Слабоположительный	0,00	0,32	0,54	0,14	0,32	0,48	2,37	4,83	8,07	1,68	4,08	7,21
Клетки SiHa (0,001 клетки) Резко отрицательный	0,28	0,32	1,12	0,28	0,31	0,43	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,02
Клетки HeLa (0,001 клетки) Резко отрицательный	0,28	0,33	0,43	0,29	0,32	0,36	0,00	0,00	1,28	0,00	0,00	0,87
Клетки MS751 (0,006 клеток) Резко отрицательный	0,17	0,32	0,35	0,27	0,32	0,36	0,00	0,01	4,32	0,00	0,01	2,03
ВПЧ - отрицательный клинический образец 1	0,24	0,32	0,35	0,28	0,31	0,35	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,02
ВПЧ - отрицательный клинический образец 2	0,27	0,32	0,35	0,29	0,32	0,34	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,03
ВПЧ-отрицательный PreservCyt 1	0,27	0,33	0,37	0,30	0,33	0,36	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02
ВПЧ-отрицательный PreservCyt 2	0,29	0,33	0,37	0,30	0,33	0,35	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01

Таблица 28. Исследование 1 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: вариабельность сигнала анализируемого соединения ВПЧ 16 для элементов панели с ожидаемым положительным результатом по ВПЧ 16.

Описание панели (копии или клетки на реакцию)	N	Среднее соотношение сигнал/порог (S/CO)	Между исследовательскими центрами		Между операторами		Между партиями		Между рабочими листами		В пределах рабочих листов		Всего	
			CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)
IVT ВПЧ 16 типа (240 копий) Резко положительный	108	3,23	0,06	2,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,09	2,9	0,14	4,2	0,18	5,5
Клиническая проба ВПЧ 16 1 Резко положительный	108	3,07	0,07	2,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	3,6	0,16	5,2	0,21	6,8
Клетки SiHa (4 клетки) — резко положительный и клетки HeLa (0,7 клетки) — слабopоложительный	108	3,22	0,10	3,2	0,02	0,6	0,00	0,0	0,08	2,4	0,21	6,5	0,25	7,6
Клетки SiHa (0,4 клетки) — слабopоложительный и клетки HeLa (7 клеток) — резко положительный	108	2,63	0,05	1,8	0,00	0,0	0,00	0,0	< 0,01	0,0	0,58	22,3	0,59	22,3
Клетки SiHa (0,4 клетки) Слабopоложительный	108	2,65	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	4,6	0,00	0,0	0,44	16,6	0,46	17,3
IVT ВПЧ 16 типа (24 копий) Слабopоложительный	107*	3,01	0,06	2,1	0,05	1,5	0,05	1,6	0,00	0,0	0,44	14,6	0,45	14,9
Клиническая проба ВПЧ 16 2 Слабopоложительный	107*	2,88	0,08	2,8	0,00	0,0	0,08	2,9	0,17	5,9	0,39	13,7	0,44	15,4
Клиническая проба ВПЧ 16 3 Слабopоложительный	108	2,89	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,14	4,8	0,39	13,5	0,41	14,4

KB = коэффициент вариации, CO = стандартное отклонение

*Для двух проб были получены недействительные результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, поэтому они не были включены в анализы.

Примечание. Вариабельность от некоторых факторов может быть численно отрицательной. Это может произойти, если вариабельность из-за этих факторов очень мала. В этих случаях, CO и KB отображаются как 0.

Таблица 29. Исследование 2 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: вариабельность сигнала анализируемого соединения ВПЧ 16 для элементов панели с ожидаемым положительным результатом по ВПЧ 16

Описание панели (копии или клетки на реакцию)	N	Среднее соотношение сигнал/порог (S/CO)	Между инструментами		Между операторами		Между партиями		Между рабочими листами		В пределах рабочих листов		Всего	
			CO	КВ (%)	CO	КВ (%)	CO	КВ (%)	CO	КВ (%)	CO	КВ (%)	CO	КВ (%)
IVT ВПЧ 16 типа (240 копий) Резко положительный	162	3,28	0,05	1,5	0,02	0,5	0,12	3,8	0,17	5,3	0,13	3,8	0,25	7,7
Клиническая проба ВПЧ 16 1 Резко положительный	162	3,08	0,04	1,2	0,00	0,0	0,08	2,6	0,07	2,3	0,19	6,2	0,22	7,2
Клетки SiHa (4 клетки) — резко положительный и клетки HeLa (0,7 клетки) — слабopоложительный	162	3,27	0,05	1,6	0,00	0,0	0,05	1,4	0,13	4,0	0,18	5,5	0,23	7,2
Клетки SiHa (0,4 клетки) — слабopоложительный и клетки HeLa (7 клеток) — резко положительный	162	2,78	0,08	2,8	0,04	1,3	0,28	10,2	0,20	7,1	0,53	18,9	0,64	22,8
Клетки SiHa (0,4 клетки) Слабopоложительный	162	2,54	0,16	6,2	0,05	2,0	0,29	11,4	0,25	9,9	0,47	18,6	0,63	24,8
IVT ВПЧ 16 типа (24 копий) Слабopоложительный	162	3,04	0,03	1,0	0,05	1,5	0,20	6,5	0,34	11,3	0,36	11,8	0,54	17,7
Клиническая проба ВПЧ 16 2 Слабopоложительный	162	2,77	0,08	2,9	0,00	0,0	0,23	8,3	0,21	7,5	0,37	13,3	0,49	17,7
Клиническая проба ВПЧ 16 3 Слабopоложительный	162	2,67	0,03	1,1	0,04	1,6	0,22	8,1	0,25	9,2	0,49	18,2	0,59	22,0

КВ = коэффициент вариации, CO = стандартное отклонение

Примечание. Вариабельность от некоторых факторов может быть численно отрицательной. Это может произойти, если вариабельность из-за этих факторов очень мала. В этих случаях, CO и КВ отображаются как 0.

Таблица 30. Исследование 1 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: вариабельность сигнала анализируемого соединения ВПЧ 18/45 для элементов панели с ожидаемым положительным результатом по ВПЧ 18/45

Описание панели (копии или клетки на реакцию)	N	Среднее соотношение сигнал/порог (S/CO)	Между исследовательскими центрами		Между операторами		Между партиями		Между рабочими листами		В пределах рабочих листов		Всего	
			CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)
IVT ВПЧ 18 типа (260 копий) Резко положительный	107*	5,88	0,33	5,5	0,52	8,9	0,00	0,0	0,43	7,4	0,17	2,8	0,77	13,1
IVT ВПЧ 45 типа (350 копий) Резко положительный	108	5,12	0,43	8,4	0,47	9,2	0,31	6,1	0,58	11,3	0,18	3,6	0,93	18,2
Клиническая проба ВПЧ 18/45 1 Резко положительный	108	6,71	0,66	9,8	0,58	8,7	0,50	7,5	0,42	6,2	0,94	14,0	1,44	21,5
Клетки SiHa (4 клетки) — резко положительный и клетки HeLa (0,7 клетки) — слабopоложительный	108	4,69	0,22	4,7	0,10	2,1	0,08	1,7	0,10	2,2	0,54	11,4	0,60	12,8
Клетки SiHa (0,4 клетки) — слабopоложительный и клетки HeLa (7 клеток) — резко положительный	108	4,94	0,28	5,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	7,7	0,42	8,4	0,63	12,7
Клетки HeLa (0.7 клетки) Слабopоложительный	108	5,17	0,38	7,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,40	7,6	0,56	10,8	0,78	15,1
Клетки MS751 (0.2 клеток) Слабopоложительный	108	4,00	0,62	15,4	0,00	0,0	0,38	9,5	0,47	11,8	0,94	23,5	1,28	31,9
IVT ВПЧ 18 типа (26 копий) Слабopоложительный	108	5,52	0,21	3,8	0,15	2,7	0,00	0,0	0,37	6,7	0,60	10,9	0,75	13,7
IVT ВПЧ 45 типа (35 копий) Слабopоложительный	108	4,71	0,34	7,1	0,41	8,6	0,15	3,1	0,69	14,6	0,88	18,6	1,24	26,3
Клиническая проба ВПЧ 18/45 2 Слабopоложительный	107*	4,29	0,17	4,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	8,9	1,05	24,6	1,13	26,5
Клиническая проба ВПЧ 18/45 3 Слабopоложительный	108	5,12	0,38	7,5	0,00	0,0	0,38	7,4	0,00	0,0	1,37	26,8	1,47	28,8

KB = коэффициент вариации, CO = стандартное отклонение

*Для двух проб были получены недействительные результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, поэтому они не были включены в анализы.

Примечание. Вариабельность от некоторых факторов может быть численно отрицательной. Это может произойти, если вариабельность из-за этих факторов очень мала. В этих случаях, CO и KB отображаются как 0.

Таблица 31: Исследование 2 точности Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: вариабельность сигнала анализируемого соединения ВПЧ 18/45 для элементов панели с ожидаемым положительным результатом по ВПЧ 18/45

Описание панели (копии или клетки на реакцию)	N	Среднее соотношение сигнал/порог (S/CO)	Между инструментами		Между операторами		Между партиями		Между рабочими листами		В пределах рабочих листов		Всего	
			CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)
IVT ВПЧ 18 типа (260 копий) Резко положительный	162	5,56	0,08	1,5	0,06	1,1	0,05	0,9	0,13	2,4	0,14	2,6	0,23	4,1
IVT ВПЧ 45 типа (350 копий) Резко положительный	162	5,09	0,16	3,1	0,00	0,0	0,54	10,6	0,46	9,1	0,12	2,3	0,74	14,5
Клиническая проба ВПЧ 18/45 1 Резко положительный	161*	6,22	0,10	1,7	0,00	0,0	0,26	4,2	0,00	0,0	1,06	17,1	1,10	17,7
Клетки SiHa (4 клетки) — резко положительный и клетки HeLa (0,7 клетки) — слабopоложительный	162	4,59	0,00	0,0	0,07	1,5	0,07	1,4	0,20	4,3	0,23	5,0	0,32	6,9
Клетки SiHa (0,4 клетки) — слабopоложительный и клетки HeLa (7 клеток) — резко положительный	162	4,78	0,00	0,0	0,08	1,7	0,00	0,0	0,30	6,3	0,24	5,0	0,39	8,2
Клетки HeLa (0.7 клетки) Слабopоложительный	162	5,08	0,08	1,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,0	0,31	6,1	0,35	7,0
Клетки MS751 (0.2 клеток) Слабopоложительный	159*	3,19	0,18	5,7	0,36	11,2	0,71	22,4	0,15	4,7	1,36	42,6	1,59	50,0
IVT ВПЧ 18 типа (26 копий) Слабopоложительный	162	5,38	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,23	4,4	0,25	4,7	0,35	6,4
IVT ВПЧ 45 типа (35 копий) Слабopоложительный	162	4,79	0,31	6,4	0,11	2,3	0,55	11,4	0,62	13,0	0,50	10,5	1,02	21,4
Клиническая проба ВПЧ 18/45 2 Слабopоложительный	162	3,21	0,00	0,0	0,02	0,8	0,36	11,1	0,00	0,0	1,14	35,5	1,20	37,2
Клиническая проба ВПЧ 18/45 3 Слабopоложительный	162	4,09	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,6	1,33	32,6	1,34	32,8

KB = коэффициент вариации, CO = стандартное отклонение

*Для двух проб были получены недействительные результаты Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, поэтому они не были включены в анализы.

Примечание. Вариабельность от некоторых факторов может быть численно отрицательной. Это может произойти, если вариабельность из-за этих факторов очень мала. В этих случаях, CO и KB отображаются как 0.

Перекрестная реактивность

Примечание. Тестирование с организмами, обладающими потенциальной перекрестной реакционной способностью по отношению к Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, выполняли с использованием Tigris DTS System. Анализ Aptima HPV 16 18/45 genotype assay начали использовать с Tigris DTS System в 2012 г. В 2013 г. показания были расширены и Aptima HPV 16 18/45 genotype assay стало разрешено проводить на Panther System. Panther System — это альтернативная, более компактная платформа, которую можно использовать вместо Tigris DTS System. Обе системы обеспечивают полную автоматизацию исследования амплифицированных нуклеиновых кислот в рамках диагностического анализа. Ряд испытаний, проводившихся с целью проверки эксплуатационных характеристик тест-систем на Tigris DTS System, использовался и для аналогичной проверки на Panther System.

Аналитическую специфичность Aptima HPV 16 18/45 genotype assay оценивали с помощью пулов остаточных материалов жидкостных цитологических образцов ThinPrep, разбавленных STM в соотношении 1 : 2,9 (сопоставимо с образцом, перенесенным в пробирку для переноса образца Aptima) и обогащенных культурами бактерий, дрожжей или грибов; культуры вируса или неспецифических транскриптов ВПЧ *in vitro*. Микроорганизмы и протестированные концентрации, для которых не наблюдали перекрестной реактивности, указаны в Таблица 32. Критерии исследования для оценки влияния присутствия микроорганизма на специфичность анализа были основаны на позитивности.

Таблица 32: Панель аналитической специфичности: микроорганизмы и концентрация без перекрестной реактивности

Организм	Тест Концентрация без перекрестной реактивности	Организм	Тест Концентрация без перекрестной реактивности
Бактерии			
<i>Акинетобактерии lwoffii</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Актиномицеты israelii</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Фекальный щелочеобразователь</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Листерия моноцитогенная</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Вагинальный атмобиум</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>Prevotaella 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>Кишечная палочка</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>Клебсиелла пневмонии</i>	1x10 ⁶ КОЕ/мл		
Неспецифичные генотипы ВПЧ высокого риска*			

Таблица 32: Панель аналитической специфичности: микроорганизмы и концентрация без перекрестной реактивности (продолжение)

Организм	Тест Концентрация без перекрестной реактивности	Организм	Тест Концентрация без перекрестной реактивности
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
Вирусы			
Аденовирус	5,25 × 10 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-Барра	1,59 × 10 ⁶ 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 = колониеобразующие 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 Таблица 32, куда также добавляли в низкой концентрации клетки SiHa, инфицированные ВПЧ (1,6 клетки/реакция) и клетки HeLa, инфицированные ВПЧ (0,3 клетки/реакция). Критерии исследования для оценки влияния присутствия микроорганизма на чувствительность анализа были основаны на позитивности. Наличие микроорганизмов не влияло на Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, за исключением *Trichomonas vaginalis* (TV). В присутствии TV в концентрациях, превышающих 3 × 10⁴ клеток/мл, наблюдали постороннее влияние.

Постороннее влияние

Примечание. Тестирование с потенциальными мешающими соединениями по отношению к Aptima HPV 16 18/45 genotype assay выполняли с использованием Tigris DTS System. Анализ Aptima HPV 16 18/45 genotype assay начали использовать с Tigris DTS System в 2012 г. В 2013 г. показания были расширены и Aptima HPV 16 18/45 genotype assay стало разрешено проводить на Panther System. Panther System — это альтернативная, более компактная платформа, которую можно использовать вместо Tigris DTS System. Обе системы обеспечивают полную автоматизацию исследования амплифицированных нуклеиновых кислот в рамках диагностического анализа. Ряд испытаний, проводившихся с целью проверки эксплуатационных характеристик тест-систем на Tigris DTS System, использовался и для аналогичной проверки на Panther System.

Вещества, описанные в Таблица 33, 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.

Таблица 33: Вещества, протестированные на предмет возможного постороннего влияния для Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Категория продукта	Марка 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 % вес/об.
Смермицидный/противозачаточный гель	Влагалищная противозачаточная пена (VCF)	10 % вес/об.
	Влагалищный противозачаточный гель Options Conceptrol	
Противогрибковый крем	ur & ur (целевое фирменное название) миконазол 3	10 % вес/об.
	Комбинированный пакет Monistat 3	
	ur & ur (целевое фирменное название) тиоконазол 1	0,03 % вес/об.
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 % вес/об.
	Дезодорирующий спрей для женщин FDS	
Слизь	Муцин свиньи	0,3 % вес/об.
Внутривлагалищные гормональные препараты	Влагалищный крем Estrace (эстрогены)	10 % вес/об.
	Крем Crinone (прогестерон)	1 % вес/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 исследуемой пробе; жидкостной цитологический образец ThinPrep, разбавленный STM в соотношении 1 : 2,9 (сопоставимо с образцом, перенесенным в пробирку для переноса образца 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 готовили, смешивая 1 часть ледяной уксусной кислоты и 9 частей раствора Cytolyt, как указано в ThinPrep Systems Operator's Manual (руководстве оператора для систем ThinPrep).

Список используемой литературы

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **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.
3. **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.
4. **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.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Sunsum, 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.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 16(1):1-17.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
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. Дата доступа 22 марта 2012 г.
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.

Контактная информация и история редакций



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



Спонсора на территории Австралии:
Hologic (Австралия и Новая Зеландия) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Адрес электронной почты и номер телефона службы технической поддержки и обслуживания клиентов для конкретной страны можно найти на сайте www.hologic.com/support.

Продукт предназначен для диагностики человека в условиях *in vitro*.

О произошедших на территории Европейского союза серьезных инцидентах, связанных с данным изделием, следует сообщать производителю и в уполномоченный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

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.

SUREPATH и PREPSTAIN являются товарными знаками компании TriPath Imaging, Inc.

Все остальные товарные знаки, которые могут быть указаны в этом вкладыше, являются собственностью соответствующих владельцев.

Данное изделие может подлежать действию одного или нескольких патентов США, указанных по адресу www.hologic.com/patents.

© Hologic, Inc., 2007–2022. Все права защищены.
AW-22203-201 Ред. 001
2022-09

История редакций	Дата	Описание
AW-22203, ред. 001	Сентябрь 2022 г.	<ul style="list-style-type: none"> Создана инструкция по применению Aptima HPV-GT assay AW-22203, ред. 001, на основе AW-11504, ред. 010, для обеспечения соответствия нормативным требованиям Регламента ЕС о медицинских изделиях для диагностики <i>in vitro</i> (IVDR). Обновлена информация об опасных факторах для ЕС. Обновлены следующие разделы: «Общая информация», «Назначение», «Предупреждения и меры предосторожности», «Требования к хранению и обращению с реагентами», «Процедуры контроля качества», «Отбор и хранение образцов», «Предоставляемые реагенты и материалы», «Необходимые материалы, приобретаемые отдельно», а также «Эксплуатационные характеристики анализа на Panther System». Обновлены таблицы 18 и 19 в разделе «Клинические эксплуатационные характеристики Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay с использованием жидкостных цитологических образцов SurePath». Обновлена контактная информация, в частности сведения об уполномоченном представителе на территории ЕС, маркировке CE, уполномоченном представителе на территории Австралии и технической поддержке.