

# СКРИНИНГ И ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

## ОБЗОР ТЕХНОЛОГИЙ

МАЙ 2019 ГОДА

Unitaid  
Инновации в глобальном здравоохранении



© 2019 Всемирная организация здравоохранения

(Действующая в качестве базовой организации для Секретариата Unitaid)

Используемые обозначения и представление материала в этой публикации не подразумевают выражения какого-либо мнения со стороны Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса любой страны, территории, города или зоны их органов власти или относительно делимитации их границ. Упоминание конкретных компаний или продуктов определенных производителей не означает, что они одобрены или рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения в отличие от неупомянутых аналогичных продуктов. Были приняты все разумные меры для проверки информации, содержащейся в данной публикации, и владельцы авторских прав дали разрешение на использование фотографий. Однако опубликованные материалы распространяются без каких-либо явных или подразумеваемых гарантий. Ответственность за использование материала лежит на читателе. Ни при каких обстоятельствах Unitaid или Всемирная организация здравоохранения не несут ответственности за ущерб, возникший в результате использования этого материала.

Фотография на обложке: ©ВОЗ/Н. Лкхагвасурен

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Этот отчет был подготовлен Лорой Маццола (консультант) и Анной Лорой Росс (Unitaid). Следующие лица и организации также внесли значительный вклад в составление этого обзора: Джиллиан Сакс, Тревор Петер, Ричард Фриман, Келли Маккрystal и Карен Харихаран от Комиссии по аудиту и контролю в сфере здравоохранения (СНАИ), Смилька де Луссиньи, Рэйчел Эванс и Джанет Джиннард от Unitaid, Натали Броут, Мерседес Перес Гонсалес, Ирена Прат, Адриана Веласкес Берумен и Мэри-Энн Лэнд от Всемирной организации здравоохранения, Марк Арбин и Нирджа Бхатла.

<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>	
<b>БЛАГОДАРНОСТИ</b>	<b>1</b>
<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>	<b>2</b>
<b>АББРЕВИАТУРЫ И АКРОНИМЫ</b>	<b>3</b>
<b>КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ</b>	<b>4</b>
<b>ИСТОРИЯ ВОПРОСА</b>	<b>5</b>
<b>ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ</b>	<b>7</b>
<b>Скрининг и диагностика</b>	<b>8</b>
Тестирование на ВПЧ	8
Самостоятельное взятие проб	12
Другие методы скрининга	13
<b>Лечение предраковых поражений</b>	<b>16</b>
<b>БАРЬЕРЫ ДОСТУПА</b>	<b>19</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>20</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b>	<b>21</b>
<b>А. Продукты для тестирования на ВПЧ</b>	<b>21</b>
<b>В. Продукты для самостоятельного взятия проб</b>	<b>33</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>38</b>

## **АББРЕВИАТУРЫ И АКРОНИМЫ**

<b>ИИ</b>	Искусственный интеллект
<b>CE-IVD</b>	Диагностика Conformance Européenne, in vitro
<b>CIN</b>	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия
<b>РШМ</b>	Рак шейки матки
<b>ДНК</b>	Дезоксирибонуклеиновая кислота
<b>FDA</b>	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
<b>ВИЧ</b>	Вирус иммунодефицита человека
<b>ВПЧ</b>	Вирус папилломы человека
<b>IARC</b>	Международное агентство по изучению рака
<b>LBC</b>	Жидкостная цитология
<b>LLETZ</b>	Обширная петлевая эксцизия зоны трансформации
<b>LFA</b>	Анализ бокового потока
<b>СНСУД</b>	Страны с низким и средним уровнем доходов
<b>NCI</b>	Национальный институт онкологии
<b>НПО</b>	Неправительственная организация
<b>ПЦР</b>	Полимеразная цепная реакция
<b>РОС</b>	Медучреждение
<b>РНК</b>	Рибонуклеиновая кислота
<b>ТДИ</b>	Только для исследования
<b>ТБ</b>	Туберкулез
<b>VIA</b>	Визуальный осмотр с уксусной кислотой
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения

## КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

В поддержку задачи ВОЗ 2030 по ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения Unitaid стремится упростить доступ и расширить использование оптимальных инструментов для вторичной профилактики рака шейки матки в странах с низким и средним уровнем дохода. Целью этого обзора является рассмотрение технологий, предназначенных для вторичной профилактики рака шейки матки, особенно для скрининга, диагностики и лечения предраковых поражений на критической стадии. Этот обзор выявляет некоторые критические технологические барьеры и препятствия для доступа к лечению заболевания на предраковой стадии, а также показывает возможности для снижения воздействия рака шейки матки в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСУД).

Стратегии, позволяющие выявлять женщин с риском развития рака шейки матки и обеспечивать раннее обнаружение и лечение на предраковой стадии, резко снизили заболеваемость и смертность от рака шейки матки в нескольких странах с высоким уровнем дохода. Во многих СНСУД появилась острая необходимость в смене парадигмы скрининга, выявляющего рак шейки матки, чтобы добиться лучших результатов путем равного доступа к раннему обнаружению и лечению предраковых заболеваний. Особенно уязвимы женщины с ВИЧ – у них коинфекция ВПЧ чаще и быстрее прогрессирует до рака шейки матки. Даже если в странах применяют вакцинацию ВПЧ, в течение нескольких десятилетий ключевым останется доступ к эффективным программам скрининга и лечения для охвата невакцинированных уязвимых женщин и выявления случаев заболевания в вакцинированном контингенте.

На рынке представлен ряд технологий, которые считаются экономически эффективными и поэтому могут рассматриваться как приоритетные для СНСУД. Тем не менее, такие инструменты, как молекулярные тесты ВПЧ и средства альтернативной терапии, недоступны для большинства нуждающегося населения, поскольку доступ к этим технологиям ограничен как со стороны спроса, так и со стороны предложения. Эти барьеры доступа приводят к тому, что медицинские работники в СНСУД вынуждены применять низкокачественные инструменты и стратегии для лечения предраковых состояний, профилактики рака шейки матки и снижения смертности от него. Кроме того, для повышения потребления и доступности высококачественных тестов для скрининга и лечения, а также других медицинских устройств, необходимо формировать рынок. Для повышения спроса и предложения необходимо дать дорогу новым перспективным технологиям скрининга и разработать процесс их утверждения национальными регулирующими органами в регионах, а также выработать эффективную стратегию внедрения в сочетании с формирующими рынок вмешательствами.

Unitaid поддерживает продвижение инновационных инструментов скрининга и лечения рака шейки матки, позволяющих изменить парадигму программ скрининга и лечения в СНСУД, с помощью: 1) стимулирования рынков инструментов для скрининга и лечения рака шейки матки путем устранения барьеров доступа к наиболее перспективным новым технологиям; и 2) поддержки внедрения этих продуктов в выбранных странах через эффективные каналы доставки.

## ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Рак шейки матки является четвертым из самых распространенных раковых заболеваний среди женщин во всем мире: в 2018 году было зарегистрировано 570 000 новых и 311 000 смертельных случаев (7,5% всех смертей от рака среди женщин).<sup>1,2</sup> Это одна из основных причин смертности от рака среди женщин в СНСУД, так как более 85% смертей происходят в менее развитых регионах, где распространение заболевания в значительной степени совпадает с ВИЧ-инфекцией. Рак шейки матки является одной из наиболее предотвратимых и излечимых форм рака, если он выявляется на ранней стадии и эффективно лечится.

Практически все виды рака шейки матки вызваны вирусом папилломы человека (ВПЧ), самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП). Существует более 100 типов ВПЧ, и, по крайней мере, 13 типов высокого риска, связанных с раком. Типы высшего риска 16 и 18, совместно, служат причиной примерно 70% случаев рака шейки матки во всем мире. Хотя большинство ВПЧ-инфекций проходят сами по себе, а большинство предраковых поражений исчезают спонтанно, хроническая ВПЧ-инфекция, если ее не выявить и не лечить, может прогрессировать до инвазивного рака шейки матки.

Рак шейки матки встречается в 4-5 раз чаще у женщин с ослабленным иммунитетом, например, с нелеченым ВИЧ. В то время как у женщин с нормальной иммунной системой рак шейки матки может развиваться в течение 15-20 лет, у женщин с ослабленной иммунной системой он может прогрессировать в течение 5-10 лет. Было установлено, что у женщин с коинфекцией ВИЧ-ВПЧ рак шейки матки развивается на 15 лет раньше, чем у ВИЧ-отрицательных пациенток<sup>3</sup>. Скорость развития усугубляется отсутствием доступа к жизненно необходимому лечению в самых тяжелых условиях жизни. Среди женщин с ВИЧ распространенность ВПЧ выше, чем среди населения в целом, достигая уровня 80% в Замбии и 90-100% в Уганде.<sup>4,5</sup> После заражения ВПЧ у женщин с ВИЧ повышается вероятность развития преинвазивных поражений, которые быстро прогрессируют в инвазивный, опасный для жизни, рак шейки матки.

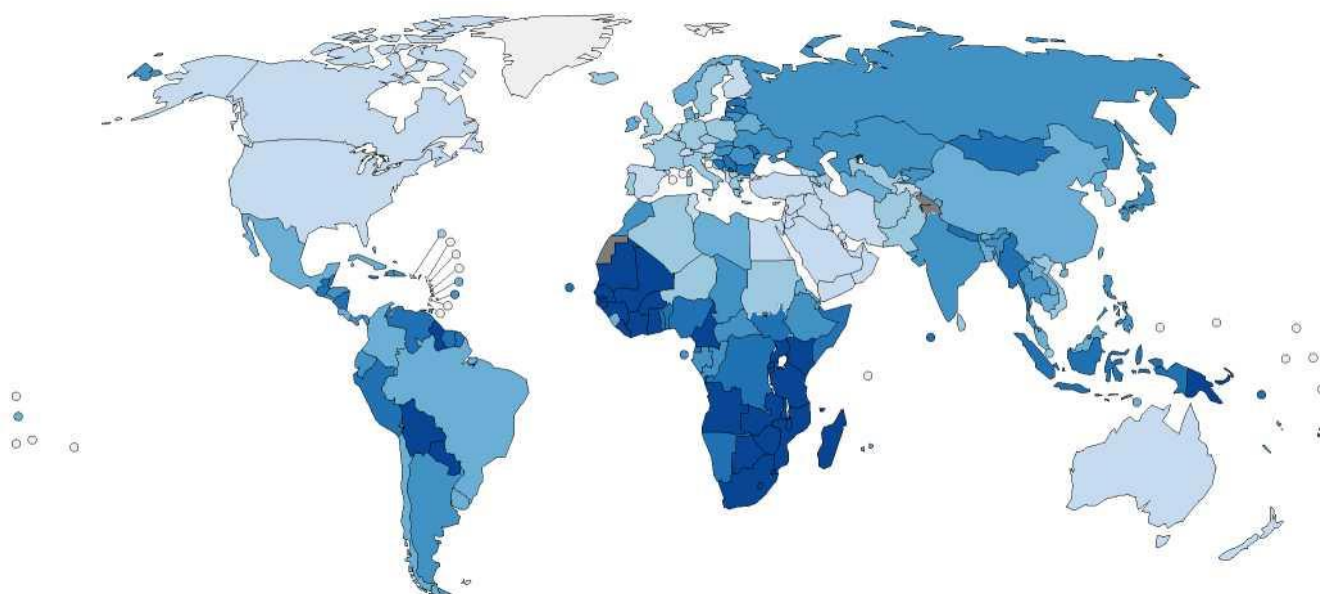
Глобальная стратегия ВОЗ по ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения<sup>6</sup> включает всеобъемлющий популяционный подход, который позволит в течение столетия всем странам встать на путь ликвидации рака шейки матки. Он охватывает период 2020-2030 гг. В стратегии предлагается подход, который позволит странам достичь глобальных целей 2030 года для ключевых вмешательств, которые, в свою очередь, приведут к ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения (далее - «ликвидация»). Предлагаемые цели на 2030 год:

- **90%** девочек к 15 годам полностью прививаются вакциной ВПЧ;
- **70%** женщин проходят скрининг с высокоточным тестом<sup>a</sup> в возрасте 35 и 45 лет;
- **90%** женщин, у которых выявлено заболевание шейки матки, получают лечение и помощь.

Чтобы добиться ликвидации в кратчайшие сроки и с максимальным воздействием, необходимы целенаправленные действия по всему спектру медицинской помощи, включая увеличение охвата вакцинацией ВПЧ, увеличение охвата скринингом и лечением предраковых состояний, плюс усиление диагностики и лечения инвазивного рака на ранней стадии, а также паллиативная помощь.

<sup>a</sup> Рекомендованный ВОЗ высокоточный тест с характеристиками, аналогичными или превышающими тест ВПЧ.

РИСУНОК 1 Стандартизированные по возрасту (в мире) показатели заболеваемости, шейки матки, все возрасты



**Стандартизированные по возрасту (в мире) показатели на 100 000**



Источник: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>



## ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Стратегии, выявляющие женщин с риском развития рака шейки матки и обеспечивающие раннее выявление и лечение на предраковой стадии, резко снизили заболеваемость и смертность от рака шейки матки в странах с высоким уровнем дохода. В то время как первичные вмешательства направлены на профилактику заболеваний, стратегии вторичного вмешательства включают скрининг, выявление и лечение заболеваний на доклинической стадии для предотвращения развития рака шейки матки. В частности, скрининг является важной стратегией вторичной профилактики для выявления заболеваний на ранней и бессимптомной стадии, когда лечение является высокоэффективным.<sup>7,8,9,10</sup> Доступ к эффективным программам скрининга и лечения имеет решающее значение для снижения смертности от рака шейки матки, особенно в условиях ограниченных ресурсов с ограниченными возможностями для третичных (хирургических) вмешательств при глубоком раке шейки матки. Наряду с первичной профилактикой, такой как вакцинация ВПЧ<sup>11</sup>, необходима вторичная профилактика для снижения смертности в ближайшем будущем и более быстрого продвижения к целям ВОЗ 2030 по ликвидации заболевания.

РИСУНОК 2 Стратегии профилактики рака шейки матки с упором на вторичную профилактику

<b>Первичная профилактика: Вакцинация и информированность</b>	<b>Вторичная профилактика: Скрининг и лечение</b>	<b>Третичная профилактика: Лечение рака и помощь</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вакцинация ВПЧ в возрасте 9-14 лет</li> <li>• Половое воспитание</li> <li>• Пропаганда/снабжение презервативами</li> <li>• Обрезание мужчин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Скрининг ВПЧ и/или VIA</li> <li>• Местное лечение поддающихся поражений</li> <li>• Направление на ЛЕЕР для более глубоких поражений</li> <li>• Направление на диагностику предполагаемого рака</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Операция</li> <li>• Радиотерапия</li> <li>• Химиотерапия</li> <li>• Паллиативное лечение</li> </ul>

В СНСУД наблюдается острая необходимость в более широком воздействии и равном доступе к вторичной профилактике. В СНСУД отмечается около 85% случаев рака шейки матки и 87% смертей, вызванных раком шейки матки, но только 5% женщин проходят скрининг ВПЧ.<sup>12</sup> В условиях ограниченных ресурсов применение современных инструментов скрининга и лечения сдерживается такими факторами, как низкая чувствительность и эффективность; отсутствие связи между постановкой диагноза и последующим лечением и отсутствие последующего наблюдения; логистические ограничения и отсутствие квалифицированных человеческих ресурсов для эффективного масштабного применения этих инструментов.

Ряд технологий для вторичной профилактики доступен и рентабелен, и поэтому служит приоритетным вмешательством для СНСУД. К сожалению, новейшие инструменты скрининга и лечения недоступны для многих нуждающихся групп населения, причем барьеры доступа имеются как со стороны предложения, так и со стороны спроса. Сейчас появляются инновационные инструменты, которые могут решить одну или несколько из этих проблем и обеспечить точный и безопасный скрининг и лечение во время одного посещения врача, что ведет к повышению эффективности, как с точки зрения ресурсов, так и результатов общественного здравоохранения (снижение смертности). В сочетании с расширением масштабов вакцинации ВПЧ новое поколение доступных технологий для вторичной профилактики делает ликвидацию рака шейки матки возможной.

Ниже представлены коммерческие технологии для вторичной профилактики рака шейки матки, которые могут использоваться в различных условиях диагностики, с акцентом на технологиях, которые могут быть доступны в медучреждениях СНСУД.

## **Скрининг и диагностика**

Хотя вакцинация ВПЧ является важной стратегией профилактики, скрининг на рак шейки матки критически важен для женщин, которые по-прежнему подвержены риску заражения ВПЧ и развития предраковых заболеваний и рака. Скрининг рака шейки матки способен выявить предраковые поражения и рак у женщин, которые могут не иметь симптомов и чувствовать себя совершенно здоровыми. Такое выявление позволяет лечить предраковые поражения и избежать прогрессирования рака. Рак, обнаруженный на ранней стадии, имеет высокий потенциал для излечения.

В настоящее время ВОЗ рекомендует три типа скрининг-тестов: тестирование на ВПЧ для ВПЧ высокого риска<sup>13</sup>, обычный ПАП-мазок с жидкостной цитологией (LBC) и визуальный осмотр с уксусной кислотой (VIA). Поскольку развитие предраковых поражений занимает много лет, повторный скрининг рекомендуется для всех женщин старше 30 лет (частота зависит от скрининг-теста и категории риска).<sup>12,14</sup>

## **Тестирование на ВПЧ**

Для женщин с ВИЧ, ведущих половую жизнь, рекомендуется ежегодное тестирование на ВПЧ для ВИЧ-позитивных девушек и женщин. В условиях высоких ресурсов тестирование на ВПЧ включается в программы профилактики рака шейки матки в качестве основного скрининг-теста. Тестирование на ВПЧ не обязательно требует визуализации шейки матки. Медицинский работник может взять образец клеток, введя маленькую щеточку или другое подходящее средство глубоко во влагалище, а затем поместить пробу в небольшой контейнер с подходящим раствором консерванта; пробу также можно взять во время осмотра с помощью зеркал. Смотрите также раздел «Самостоятельное взятие проб».

Тестирование на ВПЧ характеризуется очень высокой чувствительностью, однако, поскольку инфекция и предраковые поражения могут спонтанно проходить, тестирование на ВПЧ менее избирательно к раку, чем цитология. Отрицательный тест на ВПЧ почти полностью исключает риск развития предракового или ракового состояния (CIN3+) в течение 5 лет. Однако положительный тест на ВПЧ не говорит о предраковом состоянии; он только подтверждает, что присутствует заражение ВПЧ.

**Молекулярное тестирование на ВПЧ (ДНК):** Молекулярное тестирование на ВПЧ основано на выявлении ДНК ВПЧ из типов ВПЧ высокого риска в вагинальных и/или цервикальных пробах, и большинство лабораторных тестов может обнаружить до 15 типов ВПЧ. Тесты на ВПЧ могут выявлять либо генотипы ВПЧ высокого риска в общем, не выделяя отдельные типы, либо выявлять отдельные типы ВПЧ через некоторую схему генотипирования. Следует отметить, что использование только молекулярного тестирования может привести к ненужному лечению, когда ВПЧ-положительных женщин лечат без сортировки или подтверждения предракового заболевания. Чтобы избежать ненужного лечения, полезным может стать алгоритм скрининга с включением новых биомаркеров для сортировки пациенток, как описано ниже. Согласно рекомендациям ВОЗ молекулярное тестирование является предпочтительным методом тестирования, однако это дорогой метод, доступный почти исключительно в централизованных лабораториях.

ТАБЛИЦА 1 Тесты на ВПЧ с нуклеиновыми кислотами

Название продукта	Производитель	Формат теста	Формат теста	Одобрение регулирующих органов
Alinity m High Risk (HR) HPV	Abbott	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Высокая пропускная способность	CE IVD
Aptima HPV	Hologic	Молекулярный тест на РНК ВПЧ	Высокая пропускная способность	US FDA, CE IVD, TGA, HC
careHPV	Qiagen (Китай) в сотрудничестве с CARE Inc. (США)	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Средняя пропускная способность	CE IVD, WHO PQ
Cervista HPV 16/18 assay	Hologic	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Средняя пропускная способность	FDA, TGA
cobas® 4800/6800/8800 HPV	Roche	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Пропускная способность от средней до очень высокой	FDA, CE IVD, TGA, HC
Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA test	Qiagen	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Пропускная способность от средней до высокой	FDA, CE IVD, TGA, HC
Harmonia HPV, Venus HPV kit	Liferiver/Shanghai ZJ Bio-Tech Co. Ltd	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Пропускная способность от средней до высокой	CE IVD
MeltPro® High Risk HPV Genotyping Assay	QuanDx	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Пропускная способность от средней до высокой	CE IVD
Onclarity HPV Assay	BD	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Средняя пропускная способность	FDA, CE IVD, TGA, HC, PMDA
RealTime High Risk (HR) HPV	Abbott	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Средняя пропускная способность	CE IVD, TGA, HC, PMDA
Xpert HPV	Cepheid	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Пропускная способность от средней до высокой от РОС до высокой	CE IVD, WHO PQ, TGA, HC
NUCLISENS® EASYQ® HPV	Biomerieux	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Пропускная способность от средней до высокой	Приостановлено
Ampfire HPV	Atila Biosystems	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	Пропускная способность от низкой до средней	В разработке
NEDxA	Genomica	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	РОС	В разработке
Q-CAS HPV	QuantuMDx / Global Good	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	РОС	В разработке
Truenat HPV-HR	Molbio	Молекулярный тест на ДНК ВПЧ	РОС	В разработке

Источник: Производители и веб-сайты производителей

На рынок поступают новые тесты на ВПЧ для медучреждений (РОС), рассчитанные на применение в СНСУД. Эти тесты на ВПЧ являются портативными и простыми в эксплуатации, их может выполнять персонал с минимальной технической подготовкой в клиниках и центрах первичной медицинской помощи, а не в централизованных лабораториях.<sup>15</sup> В настоящее время предварительную квалификацию ВОЗ прошли два теста для РОС.



### **Xpert HPV (Cepheid, США)**

Это картриджный тест, который выполняется на платформах GeneXpert, платформах ПЦР в реальном времени, подтвержденных для диагностики ТБ, диагностики ВИЧ, вирусной нагрузки ВИЧ, вирусной нагрузки ВГС и других. Тест выполняется менее чем за час на любой из платформ Cepheid GeneXpert, каждая из которых требует непрерывного электропитания и управляется через ноутбук или компьютер. Тест выявляет 14 типов ВПЧ высокого риска, среди которых ВПЧ16 и ВПЧ18/45.<sup>16</sup> Тест Xpert HPV с 2014 года имеет маркировку CE и в 2017 году прошел предварительную квалификацию ВОЗ.<sup>17</sup>

**Рисунок 3: Cepheid Xpert**

© Cepheid



### **careHPV Test Kit (Qiagen, Китай, в сотрудничестве с CARE Inc, США)**

Разработан компанией CARE (Cooperative for Assistance and Relief Everywhere, Inc.) для условий ограниченных ресурсов, производится и продается компанией Qiagen GmbH. Тест выявляет 14 типов ВПЧ высокого риска и требует около 2,5 часов на обработку.<sup>18</sup> Требуется квалифицированный лаборант, так как для обработки партии с использованием 96-луночных планшетов требуется несколько этапов ручной работы. Тест careHPV с 2010 года имеет маркировку CE и в 2018 году прошел предварительную квалификацию ВОЗ.<sup>17</sup>

**Рисунок 4: careHPV Test**

© Qiagen

## **Биомаркеры онкогенных ВПЧ**

Поскольку традиционные молекулярные тесты имеют высокую чувствительность, но не могут отличить клинически значимые инфекции от тех, которые могут спонтанно проходить, необходимы дополнительные сортировочные тесты, чтобы более точно идентифицировать действительно предраковое состояние. Идентифицированы биомаркеры, указывающие на хроническую инфекцию и активность онкогенов. Злокачественное новообразование, индуцированное ВПЧ, нарушает механизмы регуляции нормального клеточного цикла, что приводит к избыточной активности онкопротеинов E6 и E7, которые, в свою очередь, трансформируют клетку-хозяина. Онкогенную активность можно заметить путем выявления транскриптов РНК ВПЧ, антител, индуцированных против антигенов ВПЧ (ВПЧ16 L1), или метилирования ДНК, вызванного онкопротеином. Повышенные уровни этих биомаркеров могут служить индикатором или фактором риска предраковых и раковых поражений.

Таким образом, тесты на биомаркеры онкогенной активности обеспечивают большую избирательность для прогрессирования заболевания высокого риска, чем простое «да/нет» обнаружения инфекции ВПЧ с использованием тестов на нуклеиновые кислоты. То есть, в сочетании с тестами на ДНК ВПЧ онкогенные тесты могут повысить точность диагностики по сравнению с традиционными тестами на ДНК ВПЧ. Однако, хотя имеется несколько коммерчески доступных тестов на биомаркеры ВПЧ, большинство из них требуют развитой лабораторной инфраструктуры и не используются регулярно; другие, более простые, все еще находятся в разработке (Таблица 3). Экономическая эффективность и действие новых тестов на биомаркеры в настоящее время оцениваются.

ТАБЛИЦА 2 Тесты на биомаркеры ВПЧ

Название	Разработчик	Биомаркер	Формат теста	Одобрение регулирующих органов
ВПЧ OncoTect® 3Dx™ E6, E7 mRNA	InCellDX	РНК ВПЧ	Тест на проточную цитометрию	CE-IVD
OncoE6 Oncoprotein Cervical Test	Arbor Vita Cooperation (США)	Онкопротеин LFA	РОС – анализ бокового потока	CE-IVD
CerMark™ Cervical Cancer Screen immunoassay	OncoGenesis	Протеиновый биомаркер	Иммуноанализ в РОС или лаборатории	В разработке
Prevo-Check HPV16 L1 immunoassay	Abviris	Серологическая реакция анти-ВПЧ	Иммуноанализ в РОС или лаборатории	CE-IVD*
GynTect® methylation PCR assay[ii]	oncgnostics GmbH	Метилированная ДНК	ПЦР метилирования	CE-IVD
QIASure Methylation Test PCR kit	Self-screen B.V. / QIAGEN	Метилированная ДНК	ПЦР метилирования	CE-IVD

Источник: Производители и веб-сайты производителей

\* Со знаком CE-IVD только для выявления карциномы головы/шеи и аногенитальной карциномы, индуцированной ВПЧ16

Ниже рассмотрен самый широкодоступный тест на биомаркеры, который подходит для более децентрализованного тестирования в СНСУД.



**Рисунок 5: OncoE6 Cervical Test**  
© Arbor Vita

#### **OncoE6 Cervical Test (Arbor Vita, США)**

Этот быстрый анализ бокового потока, требующий нескольких ручных этапов, основан на обнаружении биомаркеров онкопротеина E6<sup>19</sup> и обладает высокой избирательностью, но низкой чувствительностью. Тестовый комплект доступен в Европе. ВОЗ в сотрудничестве с Международным агентством по изучению рака (IARC) планирует оперативное исследование для оценки этого сортировочного теста в РОС и его экономической эффективности в большой группе женщин, включая женщин с ВИЧ.

## Самостоятельное взятие проб

Большинство современных лабораторных скрининг-тестов на ВПЧ рассчитаны на взятие проб шейки матки врачом. Однако методика самостоятельного взятия проб для тестирования на ВПЧ создает дополнительные возможности, позволяющие преодолеть культурные и логистические барьеры для доступа к системе здравоохранения и программе скрининга в лабораториях или клиниках.

Существует множество продуктов для самостоятельного взятия проб шейки матки (см. Приложение В), представляющих собой комплекты, состоящие из одноразового тампона или цервикальной щеточки с пробиркой, содержащей среду для хранения/транспортировки. Недавний метаанализ выявил хорошие показатели и приемлемость для СНСУД самостоятельно взятых проб.<sup>20</sup> Результаты исследования самостоятельно взятых проб дают те же показатели точности, что и при взятии проб врачами. Текущие цены на комплекты для сбора проб из влагалища или шейки матки относительно высоки, и большинство молекулярных анализов на ВПЧ одобрены только для проб, взятых в клиниках, поэтому требуются более широко проверенные продукты для сбора проб.

Процесс самостоятельного взятия проб для большинства продуктов одинаковый: 1) ввести тампон/щеточку во влагалище и осторожно вращать в течение 10-30 секунд, 2) извлечь тампон/щеточку и перенести в пробирку, 3) отсоединить тампон/щеточку и закрыть пробирку, 3) выбросить стержень и 4) промаркировать пробирку и доставить пробу в лабораторию. В пробирке пробы остаются стабильными при комнатной температуре не менее 24 часов, а некоторые – более 30 дней. По большей части процедуру самостоятельного взятия проб женщины считают приемлемой и воспринимают как сдержанную, приватную и экономящую время. Участницы описывают эту процедуру как удобную, безболезненную и быструю.

РИСУНОК 6 Примеры комплектов для самостоятельного взятия проб для тестирования на ВПЧ

### Qvintip™, Aproxix AB



© Aproxix, AB

### Evalyn Brush, Rover Medical Devices



© Rover Medical Devices

### FLOQSwabs™, Copan Flock Technologies



© Copan Flock Technologies

### SelfCerv, Hologic/Illex



© Hologic/Illex

## Другие методы скрининга

**Цитология:** Скрининг на основе цитологии включает взятие образцов клеток из эктоцервикса и эндоцервикса во время обследования таза. Двумя используемыми методами являются мазок Папаниколау (ПАП-мазок) или жидкостная цитология (ЛВС). Клетки либо фиксируются на предметном стекле в учреждении (ПАП-мазок), либо помещаются в транспортную среду (жидкостная цитология), а затем передаются в лабораторию на анализ. В зависимости от национальной политики женщинам с аномальными клетками рекомендуется дальнейшая оценка с помощью кольпоскопии, повторной цитологии или тестов на выявление ВПЧ, в зависимости от клеточной патологии.

Цитологический скрининг требует высококвалифицированных специалистов и определенного лабораторного оборудования и занимает от нескольких дней до нескольких недель. Хотя цитология показала убедительную эффективность обсервационных исследований в снижении заболеваемости и смертности от рака шейки матки, к его минусам относятся неоптимальная чувствительность и ложноотрицательные результаты из-за проблем с выборкой или ошибок интерпретации, особенно в СНСУД, где цитологические программы дороги и трудно реализуемы. ПАП-мазок более избирателен, чем тестирование на ВПЧ, поэтому его можно использовать для сортировочного тестирования при положительном тесте на ВПЧ (при наличии), чтобы избежать ненужного лечения поражений шейки матки.

**Визуальный осмотр с уксусной кислотой (VIA):** Визуальный осмотр с уксусной кислотой (VIA) – это простой метод выявления ранних изменений клеток шейки матки. Поражения на шейке матки становятся белыми при применении 3-5% уксусной кислоты (уксуса), при этом плотность и характеристики побеления зависят от тяжести поражений. Метод VIA довольно дешев, использует расходные материалы местного производства (уксус и хлопок) и не требует услуг лаборатории. Однако субъективная интерпретация результата визуального осмотра может дать значительные различия в точности. Медицинские работники нуждаются в соответствующем обучении, а также в постоянном контроле и обеспечении качества. VIA является методом, применяемым в большинстве СНСУД, но успех VIA в точном выявлении предраковых поражений остается очень низким, несмотря на значительные инвестиции, вкладываемые в этот подход на протяжении многих лет. Альтернативным методом визуального скрининга является визуальный осмотр после применения йода Люголя (VILI), который имеет большую чувствительность и такую же избирательность, но требует продукта, который не менее доступен, чем уксус.

**Расширенный цифровой анализ:** Как описано выше, визуальные методы выявления предракового поражения шейки матки зависят от субъективной интерпретации визуального результата, которая, как было показано, дает значительные различия в точности. В настоящее время разрабатывается ряд инструментов для повышения точности выявления, от вспомогательных средств для улучшения визуальной оценки до новых технологий для РОС, обеспечивающих дистанционную помощь опытным кольпоскопистов. Для повышения точности визуального осмотра разрабатываются новые алгоритмы визуального осмотра с помощью искусственного интеллекта (ИИ) для выявления рака шейки матки или предракового состояния в течение нескольких секунд по одному снимку шейки матки. Автоматическая визуальная оценка (АВО) может выявить признаки рака или предракового состояния во время осмотра с помощью зеркал с точностью более 90%. Доказано, что АВО превосходит интерпретацию тех же снимков опытными клиническими врачами.<sup>21</sup> В настоящее время АВО развивается и совершенствуется благодаря некоммерческому сотрудничеству ученых в области общественного здравоохранения, ведущемуся совместно Национальным институтом онкологии (NCI) и компанией Intellectual Ventures' Global Good. Ожидается, что АВО предоставит гораздо более точный и экономически эффективный метод скрининга рака шейки матки, чем VIA, и будет доступен в виде автономного приложения (не требующего доступа в интернет) на обычной камере мобильного телефона.

ТАБЛИЦА 3 Методы цифровой визуализации

Название	Разработчик	Формат теста	Стадия разработки
Приложение Advanced visual evaluation (AVE)	NCI / Global Good	РОС – мобильный телефон	В разработке
Gynocular	Gynius AB / Woman Care Global	РОС – портативный кольпоскоп, адаптер смартфона	FDA
EVA COLPO	MobileODT	РОС – портативный кольпоскоп в смартфоне	FDA, CE IVD
High Resolution Micro-endoscopy (HRME)	Райсовский университет	Оптоволоконная микроэндоскопия	В разработке
TruScreen	TruScreen	РОС – оптоэлектронный интраэпителиальный скрининг	CFDA
POCkeT colposcope	Университет Дьюк	РОС – портативный кольпоскоп	FDA 510(k)

Источник: Производители и веб-сайты производителей

## Кольпоскопия

Кольпоскопия – это процедура, которая обеспечивает увеличенный и освещенный вид вульвы, стенок влагалища и шейки матки. Кольпоскопия используется для визуализации эпителиального (поверхностного) слоя и нижележащих кровеносных сосудов и обычно выполняется при аномальном ПАП-мазке или виде шейки матки. Кольпоскопическое тестирование включает промывание уксусной кислотой, использование цветных фильтров и применяется для определения места биопсии и для направления на лечение предраковых поражений шейки матки.



**Рисунок 7: Gynocular**  
© Gynius AB

### **Gynocular® (Gynius AB, Швеция)**

Это мобильный кольпоскоп, разработанный международной некоммерческой медицинской компанией Woman Care Global и лицензированный шведским производителем Gynius. Gynocular® имеет малый вес (480 г) и использует ультрасовременную оптику, зеленый фильтр и теплое светодиодное освещение. В нем предусмотрены три уровня увеличения и возможность работы от батареи с полным зарядом в течение целого дня. Его можно использовать с адаптером для смартфона, который позволяет врачам делать высококачественные цифровые снимки шейки матки, сохранять их и отправлять другим лицам. По видеосвязи с сотового телефона или компьютера, также можно отправлять видеоизображения. Имеется подставка для установки устройства. Gynocular® был одобрен FDA в 2015 году. Опубликовано несколько исследований по применению Gynocular®.<sup>23,24,25,26,27</sup>





**Рисунок 8: EVA System**  
© MobileODT Ltd.,

### **EVA COLPO® (MobileODT Ltd., Израиль)**

Это оптическое устройство визуализации, мобильный кольпоскоп, включающее приложение для мобильных телефонов с операционной системой Android. Устройство позволяет удаленно делать снимки и отслеживать информацию о пациенте. Прибор связан с онлайн-порталом для совместной работы, аннотирования и составления отчетов, а также позволяет получать изображения кольпоскопического качества. Система применяется примерно в 20 странах. В декабре 2016 года получила одобрение FDA США.<sup>28</sup>



**Рисунок 9: HRME**  
© Райсовский университет

### **High Resolution Micro-endoscopy / HRME (Райсовский университет, США)**

Это оптоволоконный кабель диаметром в миллиметр, разработанный Райсовским университетом. В этом устройстве используется оптоволоконная система для выявления аномальной активности ядер – признака рака. В сотрудничестве с Национальными институтами здравоохранения США завершено исследование по оценке HRME для скрининга рака шейки матки и его предшественников в Бразилии (HRME-UH2).<sup>30</sup>



**Рисунок 10: TruScreen**  
© TruScreen

### **TruScreen (TruScreen, Австралия)**

Использует палочку в виде ручки, создающую электрические и оптические импульсы низкого уровня для исследования тканей шейки матки. Для контакта с шейкой матки и защиты от перекрестного загрязнения используется одноразовый датчик с прецизионной линзой и электродами. Ручное устройство TruScreen измеряет характеристики рассеянного света, отраженного света и электрического отклика и сразу выдает результаты для надлежащего лечения пациента. В отличие от цитологии, TruScreen исследует не только поверхностные эпителиальные клетки. Свет на определенных частотах проходит через цервикальную ткань, выявляя изменения в базальном и стромальном слоях, включая усиленное кровообращение и изменения клеточных ядер и цитоплазмы, появляющиеся в предраковый период.

### **POCKeT Colposcope (Университет Дьюк, Северная Каролина, США)**

Имеет конструкцию, очень похожую на трансвагинальный ультразвуковой датчик. Он использует цифровую камеру потребительского класса, применяемую в широко распространенных смартфонах iPhone 4, и светодиоды потребительского класса, применяемые в стандартных кольпоскопах (LeisegangOptik 2). Устройство имеет форму распространенного женского гигиенического тампона. Близость устройства к шейке матки позволяет получать увеличенное изображение и делать снимки. Устройство может брать биопсии на месте. Оно подключается к ноутбуку, планшету или телефону для сохранения и передачи данных. Устройство опробовано в нескольких странах, включая Перу, Гондурас, США, Индию, Кению, Замбию, Танзанию, Гану, и скоро начнутся испытания в Коста-Рике.

## **Лечение предраковых поражений**

Вторичная профилактика требует скрининга шейки матки и должна сопровождаться (после сортировки и/или подтверждения) лечением предраковых поражений и направлением на диагностику и лечение поражений, которые нельзя устранить на месте. Лечение должно быть минимально инвазивным, безопасным и эффективным. Основным принципом процедур является удаление зоны эпителиальной трансформации, включая поражение, как правило, амбулаторным методом. Большинство предраковых поражений можно лечить абляцией, хотя для некоторых потребуется эксцизия<sup>b</sup>. Используемые в настоящее время методы включают криотерапию, термическую абляцию и обширную петлевую эксцизию зоны трансформации (LLETZ).<sup>31</sup> Другие хирургические технологии могут быть дорогими и непригодными для медицинских работников в районах с ограниченными ресурсами. Тем не менее, эксцизионные процедуры могут быть предпочтительнее в случае обширных поражений или подозрения на рак (предраковое состояние) шейки матки. Криотерапия является наиболее распространенным методом лечения предраковых поражений, так как ее можно проводить без анестезии на всех уровнях системы здравоохранения.

**Криотерапия:** Криотерапия разрушает предраковые участки на шейке матки путем замораживания аномальной ткани с помощью переохлажденного металлического диска (кризонд). Этот процесс замораживания требует резервуара со сжатым углекислым газом или газообразным оксидом азота, что может создавать проблемы в СНСУД из-за высокой стоимости и инфраструктуры, необходимой для транспортировки и технического обслуживания. Новые криотехнологии (например, CryoPen и CryoPop) легче транспортируются, имеют меньшую зависимость от наличия электричества или газа и подходят для медицинских работников низкого уровня.

**Термическая абляция:** Термическая абляция – это технология, в которой используется нагретый зонд для разрушения клеток и тканей на поверхности шейки матки, как правило, при температуре 100-120 °С. Этот метод является относительно дешевым и считается подходящим для медицинских работников низкого и среднего уровня. Термическая абляция все чаще применяется в качестве альтернативы криотерапии. Новые устройства для термической абляции можно использовать с переносными аккумуляторными батареями для использования в медучреждениях.

<sup>b</sup> При прогрессирующих поражениях и подозрениях на инвазивный рак шейки матки требуется направление в соответствующее учреждение для дальнейшего лечения.

**Обширная петлевая эксцизия зоны трансформации (LLETZ):** Технология LLETZ использует проволочную петлю, нагретую электрическим током, для удаления клеток и тканей на поверхности шейки матки. Метод преследует двойную цель: удалить очаг и взять образец для патологического обследования. Процедура может быть выполнена под местной анестезией амбулаторно и обычно занимает менее 30 минут, но должна выполняться только высококвалифицированным медицинским работником.

ТАБЛИЦА 4 Новейшие и усовершенствованные устройства для лечебных процедур

Название	Разработчик	Описание	Время процедуры	Стадия разработки
CryoPen	CryoPen Inc.	РОС – электрическое, аккумуляторное криотерапевтическое устройство	15 минут	FDA
CryoPop	Momo Scientific / Jhpiego	Криотерапевтическое устройство, требующее малых объемов газа	15 минут	В разработке
Thermocoagulator	Cure Medical Global (ранее Liger)	РОС – аккумуляторный термокоагулятор	1 минута	FDA 510(k)
C3 Mobile Thermocoagulator	WiSAP	РОС – электрический, аккумуляторный термокоагулятор	1 минута	CE

Источник: Производители и веб-сайты производителей

#### **CryoPop (Momo Scientific, США)**

Это устройство, разработанное в сотрудничестве с Jhpiego, неправительственной организацией, входящей в состав Университета Джона Хопкинса, направлено на замену традиционных криотерапевтических устройств для расширения доступа и снижения стоимости процедур. Оно использует около 1/10 от объема газа, требуемого в традиционной криотерапии. CryoPop в настоящее время проходит клиническую оценку.<sup>32</sup>

#### **CryoPen (CryoPen Inc, США)**

Это устройство с помощью электричества замораживает металлический стержень, который затем прикладывается к шейке матки, как криопушка. Если нет сетевого электричества, устройство также может работать от автомобильного аккумулятора. Его преимущество в том, что криотерапия не зависит от наличия газа.<sup>33</sup> CryoPen был одобрен FDA для лечения CIN 1,2,3.<sup>34</sup>



**Рисунок 12: Cryopen**

© CryoPen Inc



**Рисунок 13: C3 Mobile Thermocoagulator**

© WiSAP

### **C3 Mobile Thermocoagulator (WiSAP, Германия)**

Это устройство разрушает ткани путем их нагрева. После процедуры поверхностный эпителий отделяется в виде пузыря, а строма и железистые крипты разрушаются при высыхании. Температура для обработки CIN составляет 100-120 °С. Мобильный термокоагулятор C3 разработан для СНСУД и может работать от сетевого электричества или от аккумулятора.<sup>35</sup>



**Рисунок 14: Thermocoagulator**

© Cure Medical Global

### **Thermocoagulator (Cure Medical Global, ранее Liger Medical LLC, США)**

Разработан при поддержке PATH для решения проблем криотерапии с помощью небольшого портативного устройства, работающего от батареи. Получил одобрение FDA США, коммерчески доступен. В Замбии будет проведено исследование, сравнивающее эффективность термокоагулятора Liger с криотерапией и LLETZ. Первые результаты ожидаются в августе 2019 года.<sup>36</sup>

## БАРЬЕРЫ ДОСТУПА

Чтобы убрать барьеры, препятствующие скринингу и лечению, новые инструменты должны быть доступными и подходящими для условий СНСУД.<sup>37,38,39</sup> Эти условия обычно требуют более надежной конструкции и простого в использовании интерфейса с меньшей зависимостью от стационарной инфраструктуры (электричества, газа, транспорта). Новые технологии должны быть клинически проверены и предпочтительно сертифицированы надежным международным регулирующим органом. Там, где имеется лабораторное оборудование, затраты на тестирование и лечение должны быть приемлемыми. Для многих женщин доступ к скринингу можно упростить путем самостоятельного взятия проб. Кроме того, недостаток последующего наблюдения может быть снижен, когда станут доступными проверенные технологии для РОС. Наконец, необходимо обеспечить доступ к надлежащему уходу и лечению для женщин с прогрессирующими поражениями и раком.

Усовершенствованная технология – лишь часть решения по снижению распространенности рака шейки матки: также необходим широкий охват скринингом и организованная программа скрининга. Требуется глобальное расширение национальных программ скрининга и лечения населения, особенно в СНСУД. Даже в регионах с сильной политической поддержкой услуг по выявлению рака шейки матки важную роль могут играть кампании по повышению осведомленности и формированию спроса. Для снижения смертности и более быстрого продвижения к цели ВОЗ 2030 по ликвидации рака шейки матки стратегии вторичной профилактики рака шейки матки должны дополнять параллельные усилия по первичной и третичной профилактике.

ТАБЛИЦА 5 Барьеры доступа к профилактике рака шейки матки

<b>Движущие силы рынка</b>	<b>Барьеры доступа</b>
Инновации и доступность	<ul style="list-style-type: none"><li>• Инвестиции, необходимые для разработки и проверки новых скрининговых тестов: тесты на ДНК ВПЧ и биомаркеры, инструменты цифровой цервикогрфии</li><li>• Инвестиции, необходимые для разработки и проверки новых технологий лечения CIN: криотерапия и термическая абляция</li><li>• Тесты и устройства должны быть простыми, автоматизированными и безопасными для использования в РОС СНСУД</li><li>• Факты, необходимые для эффективных и приемлемых клинических алгоритмов</li></ul>
Приемлемость	<ul style="list-style-type: none"><li>• Тесты на ДНК ВПЧ для РОС все еще слишком дороги для широкого применения в СНСУД</li><li>• Затраты и экономическая эффективность также остаются проблемой для новых технологий и алгоритмов</li><li>• Снижение стоимости или инвестиции в развертывание новых технологий, если рынок небольшой</li></ul>

Движущие силы рынка	Барьеры доступа
Качество	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Несколько тестов направлены в программу предварительной квалификации ВОЗ</li> <li>• Новые тесты и устройства не имеют адекватной проверки в условиях СНСУД</li> <li>• Нормативное утверждение комплектов для самостоятельного взятия проб</li> </ul>
Требования и принятие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исследования операций, необходимые для воздействия и экономической эффективности в СНСУД</li> <li>• Рекомендации ВОЗ и национальная политика по внедрению новых технологий и новых алгоритмов</li> <li>• Глобальное прогнозирование, необходимое для тестов и устройств (в частности, тесты на ДНК ВПЧ)</li> <li>• Осведомленность внутри страны, одобрение клинических врачей и формирование спроса на качественные тесты</li> </ul>
Снабжение и доставка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дорогая инфраструктура и обучение, необходимые для существующих технологий</li> <li>• Инструменты криотерапии требуют инфраструктуры высокого уровня (газ, электричество, транспорт)</li> <li>• Недостаточная координация сети, приводящая к дефициту, отсутствию последующего наблюдения</li> </ul>

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Рак шейки матки является одной из наиболее предотвратимых и излечимых форм рака, если он выявляется на ранней стадии и эффективно лечится. Вторичная профилактика позволяет проводить раннее выявление и лечение предраковых поражений шейки матки. При диагнозе предраковой стадии лечение включает эффективное амбулаторное вмешательство, снижающее заболеваемость и смертность, связанные с более поздними стадиями рака.

Чтобы стратегии вторичной профилактики стали эффективными, должны быть широко доступны и внедрены на программном уровне проверенные скрининг-тесты и лечебные процедуры. Большие диспропорции в состоянии здоровья для профилактики рака шейки матки в СНСУД говорят о барьерах доступа к здравоохранению, отсутствии технологий, подходящих для условий LMIC, и неравенстве в предоставлении скрининговых и других профилактических услуг. Эти барьеры должны быть устранены для достижения целей ВОЗ 2030 по ликвидации рака шейки матки.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### А. ПРОДУКТЫ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ВПЧ

<b>Тест</b>	RealTime High Risk (HR) HPV
<b>Платформа</b>	m2000 sp/rt
<b>Производитель/Разработчик</b>	Abbott
<b>Цель теста</b>	Целевое усиление ДНК ВПЧ (ген L1)
<b>Генотипы</b>	ВПЧ16, 18 (отдельно); 12 других ВР: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные пробы в: <ul style="list-style-type: none"><li>• PreservCyt</li><li>• консервирующей жидкости SurePath</li><li>• комплекте для сбора проб Abbott Cervi-Collect</li></ul>
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	FDA/EC/HC/TGA/PMDA
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	96

<b>Тест</b>	Alinity m High Risk (HR) HPV
<b>Платформа</b>	Alinity m
<b>Производитель/Разработчик</b>	Abbott
<b>Цель теста</b>	Целевое усиление ДНК ВПЧ (ген L1)
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16, 18, 45 (отдельно); 2 другие группы ВР: А) 31, 33, 52, 58, В) 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные пробы в: <ul style="list-style-type: none"><li>• PreservCyt</li><li>• консервирующей жидкости SurePath</li><li>• комплекте для проб Abbott Cervi-Collect</li></ul>
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	ЕС
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	Alinity m High Risk (HR) HPV



<b>Тест</b>	cobas® 4800 HPV
<b>Платформа</b>	4800
<b>Производитель/Разработчик</b>	Roche
<b>Цель теста</b>	Целевое усиление ДНК ВПЧ (ген L1)
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16, 18 (отдельно) 12 других ВР: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные пробы в: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PreservCyt</li> <li>• Консервирующей жидкости SurePath</li> <li>• среде для проб клеток Roche</li> <li>• среде для проб клеток cobas PCR</li> </ul>
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	FDA / EC / HC / TGA (Примечание: для первичного скрининга – только тест, одобренный FDA США)
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	192

<b>Тест</b>	cobas® PCR (6800/8800)
<b>Платформа</b>	6800/8800
<b>Производитель/Разработчик</b>	Roche
<b>Цель теста</b>	Целевое усиление ДНК ВПЧ (ген L1)
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16, 18 (отдельно) 12 других ВР: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные пробы в: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PreservCyt</li> <li>• консервирующей жидкости SurePath</li> <li>• среде для проб клеток Roche</li> <li>• среде для проб клеток cobas PCR</li> </ul>
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	ЕС
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	384/960

<b>Тест</b>	<i>Aptima HPV</i>
<b>Платформа</b>	Panther
<b>Производитель/Разработчик</b>	Hologic
<b>Цель теста</b>	Целевое усиление E6, E7mPHK
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 (не отдельно)
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные пробы в PreservCyt
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	FDA / EC / HC / TGA / PMDA
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	275

<b>Тест</b>	Cervista HPV 16/18 assay
<b>Платформа</b>	термоциклер + планшет-ридер
<b>Производитель/Разработчик</b>	Hologic
<b>Цель теста</b>	Усиление сигнала ДНК ВПЧ (L1, E6, E7)
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16, 18 (отдельно)
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные пробы в растворе PreservCyt® ПАП-мазок ThinPrep® с использованием устройств в виде щеточки (например, Rovers Cervex® Brush, Wallach Papette®) или эндоцервикальной щеточки/лопатки
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	FDA / TGA
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	ТБС

<b>Тест</b>	Onclarity HPV Assay
<b>Платформа</b>	Система Viper LT
<b>Производитель/Разработчик</b>	Becton Dickinson and Company
<b>Цель теста</b>	Целевое усиление ДНК ВПЧ (E6/E7)
<b>Генотипы</b>	Типы ВПЧ 16, 18, 31, 45, 51, 52 (отдельно); 8 других генотипов в трех группах (33/58, 56/59/66, 35/39/68)
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные пробы в: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Консервирующей жидкости BD SurePath</li> <li>• Консервирующей жидкости iHologic PreservCyt®</li> <li>• Среде BD для разбавления и взятия проб ВПЧ</li> </ul>
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	FDA / EC / HC / TGA / PMDA
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	90

<b>Тест</b>	Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA test
<b>Платформа</b>	Модульная система (полуавтоматическая) и Rapid Capture (автоматическая с высокой пропускной способностью)
<b>Производитель/Разработчик</b>	Qiagen
<b>Цель теста</b>	Усиление сигнала зонда всего генома ДНК ВПЧ
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 (не отдельно)
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные пробы в: <ul style="list-style-type: none"> <li>• среде для транспортировки проб digene</li> <li>• растворе PreservCyt</li> <li>• консервирующей жидкости SurePath</li> </ul>
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	FDA / EC / HC / TGA / ?
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	До 352

<b>Тест</b>	careHPV
<b>Платформа</b>	careHPV Test System
<b>Производитель/Разработчик</b>	Qiagen
<b>Цель теста</b>	ДНК ВПЧ Усиление сигнала
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 (не отдельно)
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные пробы в среде для проб careHPV
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	ЕС / WHO PQ
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	До 270

<b>Тест</b>	Xpert® ВПЧ
<b>Платформа</b>	GeneXpert (IV, XVI, Infinity-48, Infinity-80)
<b>Производитель/Разработчик</b>	Cepheid
<b>Цель теста</b>	Целевое усиление ДНК ВПЧ (ген L1)
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16, 18/45 (избирательная идентификация) 11 других ВР: 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные пробы в среде для жидкостной цитологии PreservCyt ThinPrep
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	/ ЕС / HC / TGA / ? WHO PQ
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	32, 128, 384, 640

<b>Тест</b>	Harmonia HPV
<b>Платформа</b>	Экстрактор Aurtrax + Система ПРЦ Life 96
<b>Производитель/Разработчик</b>	LifeRiver Biotech
<b>Цель теста</b>	ДНК ВПЧ
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16, 18 (отдельно) 12 других ВР: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Генитальные тампоны
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, ЕС Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	384

<b>Тест</b>	Venus HPV
<b>Платформа</b>	Экстрактор Aurtrax + Система ПРЦ Life 96
<b>Производитель/Разработчик</b>	LifeRiver Biotech
<b>Цель теста</b>	ДНК ВПЧ
<b>Генотипы</b>	15 ВПЧ ВР: ВПЧ16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66, 68, 82 (вместе и отдельно)
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Генитальные тампоны
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, ЕС Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	384

<b>Тест</b>	GynTect methylation PCR assay
<b>Платформа</b>	Abi7300 или Abi7500 термоциклер Roche Cobas480
<b>Производитель/Разработчик</b>	oncoagnostics GmbH
<b>Цель теста</b>	6 участков метилированной ДНК человека
<b>Генотипы</b>	Н/П
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные пробы в STM, PreservCyt или SureThin
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	CE-IVD
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	

<b>Тест</b>	QIASure Methylation Test PCR kit
<b>Платформа</b>	Rotor-Gene Q MDx* *Примечание: Перед ПРЦ необходимо выполнить извлечение ДНК, преобразование бисульфита и измерение концентрации ДНК
<b>Производитель/Разработчик</b>	Self-screen B.V. / QIAGEN
<b>Цель теста</b>	2 метилированных гена человека
<b>Генотипы</b>	Н/П
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные тампоны в PreservCyt или STM Самостоятельно взятые вагинальные пробы в PreservCyt
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	CE-IVD
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	70 проб за один проход

<b>Тест</b>	MeltPro® High Risk HPV Genotyping Assay
<b>Платформа</b>	Термоциклер
<b>Производитель/Разработчик</b>	QuanDx
<b>Цель теста</b>	ДНК PV Целевое усиление
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 (отдельно)
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные тампоны
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	ЕС
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	

<b>Тест</b>	HPV OncoTect® E6, E7 3Dx mRNA assay
<b>Платформа</b>	Проточный цитометр
<b>Производитель/Разработчик</b>	InCellDX
<b>Цель теста</b>	mРНК ВПЧ E6/E7
<b>Генотипы</b>	Высокого риска
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные тампоны
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	ЕС
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	До 100 проб за 5 часов

<b>Тест</b>	OncoE6™
<b>Платформа</b>	Н/П
<b>Производитель/Разработчик</b>	Arbor Vita
<b>Цель теста</b>	Тест на онкопротеин E6
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16,18
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные тампоны
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	СЕ

**Пропускная способность за 8 часов**

<b>Тест</b>	Prevo-Check
<b>Платформа</b>	Н/П
<b>Производитель/Разработчик</b>	Abviris
<b>Цель теста</b>	Серология анти-ВПЧ 16
<b>Генотипы</b>	ВПЧ 16
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	кровь/сыворотка
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	ЕС**в настоящее время одобрено только для выявления карциномы головы/шеи и аногенитальной карциномы, индуцированной ВПЧ16

**Пропускная способность за 8 часов**



<b>Тест</b>	NUCLISENS® EASYQ® HPV (снят с производства)
<b>Платформа</b>	EasyQ
<b>Производитель/Разработчик</b>	Biomerieux
<b>Цель теста</b>	mPHK ВПЧ (Е6/Е7) Усиление сигнала
<b>Генотипы</b>	Типы ВПЧ 16, 18, 31, 33 и 45
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	ЕС
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	

<b>Тест</b>	Q-CAS HPV (в разработке)
<b>Платформа</b>	Q-POC
<b>Производитель/Разработчик</b>	QuantuMDx/ Global Good
<b>Цель теста</b>	ДНК ВПЧ Целевое усиление
<b>Генотипы</b>	13 высокого риска
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Цервикальные тампоны
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	Н/П
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	подлежит уточнению

<b>Тест</b>	Truenat HPV-HR (в разработке)
<b>Платформа</b>	Анализатор ПЦР Truelab
<b>Производитель/Разработчик</b>	Molbio
<b>Цель теста</b>	ДНК ВПЧ Целевое усиление
<b>Генотипы</b>	подлежит уточнению
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	подлежит уточнению
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	Н/П
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	подлежит уточнению

<b>Тест</b>	Ampfire HPV (в разработке)
<b>Платформа</b>	
<b>Производитель/Разработчик</b>	Atila Biosystems
<b>Цель теста</b>	ДНК ВПЧ изотермическое усиление
<b>Генотипы</b>	15 ВПЧ ВР (ВПЧ16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66, 68, 82); ВПЧ16/18 индивидуально
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	Генитальные тампоны
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	Н/П
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	подлежит уточнению

<b>Тест</b>	NEDxA (в разработке)
<b>Платформа</b>	Genomica
<b>Производитель/Разработчик</b>	ДНК ВПЧ
<b>Цель теста</b>	
<b>Генотипы</b>	
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	Н/П
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	подлежит уточнению

<b>Тест</b>	CerMark™ Cervical Cancer Screen (в разработке)
<b>Платформа</b>	OncoGenesis
<b>Производитель/Разработчик</b>	ДНК ВПЧ
<b>Цель теста</b>	Тест на онкопротеин
<b>Генотипы</b>	
<b>Тип пробы (одобренный)</b>	
<b>Нормативное одобрение (США, ЕС, Канада, Австралия, Япония, WHO PQ)</b>	Н/П
<b>Пропускная способность за 8 часов</b>	CerMark™ Cervical Cancer Screen

## **В. ПРОДУКТЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ВЗЯТИЯ ПРОБ**

<b>Название продукта</b>	<b>careBrush®</b>
<b>Производитель</b>	<b>Qiagen</b>
<b>Способ взятия пробы</b>	Щеточка
<b>Транспортировочная среда</b>	Среда для проб careHPV
<b>Размер упаковки</b>	50
<b>Комплектация</b>	Щеточки с метками (1 мл среды careHPV поставляется отдельно)
<b>Нормативное одобрение</b>	CE-IVD
<b>Стабильность (при хранении и транспортировке)</b>	При 15-30°C - 14 дней; при 2-8°C - 30 дней

<b>Название продукта</b>	<b>Qvintip™</b>
<b>Производитель</b>	<b>Aprovix AB</b>
<b>Способ взятия пробы</b>	Тампон
<b>Транспортировочная среда</b>	Сухая среда или PreservCyt или раствор для транспортировки проб
<b>Размер упаковки</b>	
<b>Комплектация</b>	Комплектация устройства: одноразовые синий и белый тампоны, пробирка для хранения проб со штрих-кодом и крышкой, инструкция по применению, форма запроса, пустая наклейка, конверт для результата
<b>Нормативное одобрение</b>	маркировка CE
<b>Стабильность (при хранении и транспортировке)</b>	Как можно быстрее (от 24 до 48 часов)

<b>Название продукта</b>	<b>SelfCerv</b>
<b>Производитель</b>	<b>Hologic/Пех</b>
<b>Способ взятия пробы</b>	Тампон
<b>Транспортировочная среда</b>	PreservCyt
<b>Размер упаковки</b>	
<b>Комплектация</b>	Отдельно упакованный тампон и флакон для пробы
<b>Нормативное одобрение</b>	В разработке
<b>Стабильность (при хранении и транспортировке)</b>	Подлежит уточнению

<b>Название продукта</b>	<b>HerSwab™</b>
<b>Производитель</b>	<b>Eve Medical Inc.</b>
<b>Способ взятия пробы</b>	Щеточка
<b>Транспортировочная среда</b>	Сухая или жидкая среда
<b>Размер упаковки</b>	
<b>Комплектация</b>	Одноразовая щеточка в виде тампона и отдельная пробирка
<b>Нормативное одобрение</b>	класс II MDL (Министерство здравоохранения Канады)
<b>Стабильность (при хранении и транспортировке)</b>	24 - 48 часов

<b>Название продукта</b>	<b>Viba Brush®</b>
<b>Производитель</b>	<b>Rover Medical Devices</b>
<b>Способ взятия пробы</b>	Щеточка
<b>Транспортировочная среда</b>	Сухая
<b>Размер упаковки</b>	
<b>Комплектация</b>	Одноразовое устройство для взятия пробы и флакон для транспортировки
<b>Нормативное одобрение</b>	маркировка CE
<b>Стабильность (при хранении и транспортировке)</b>	24 - 48 часов

<b>Название продукта</b>	<b>Evalyn Brush®</b>
<b>Производитель</b>	<b>Rover Medical Devices</b>
<b>Способ взятия пробы</b>	Щеточка
<b>Транспортировочная среда</b>	Жидкая среда
<b>Размер упаковки</b>	
<b>Комплектация</b>	Одноразового использования, все в одном – щеточка/апликатор, транспортировочная среда
<b>Нормативное одобрение</b>	маркировка CE
<b>Стабильность (при хранении и транспортировке)</b>	4-30°C до 32 недель

<b>Название продукта</b>	<b>Delphi Screener</b>
<b>Производитель</b>	<b>Rover Medical Devices</b>
<b>Способ взятия пробы</b>	Лаваж
<b>Транспортировочная среда</b>	Жидкая среда
<b>Размер упаковки</b>	
<b>Комплектация</b>	Одноразового использования, аппликатор лаваж и отдельная пробирка
<b>Нормативное одобрение</b>	маркировка CE
<b>Стабильность (при хранении и транспортировке)</b>	До 24 часов

<b>Название продукта</b>	<b>FLOQSwabs™</b>
<b>Производитель</b>	<b>Copan Flock Technologies SRL, входящая в Copan Diagnostics Inc.</b>
<b>Способ взятия пробы</b>	Тампон
<b>Транспортировочная среда</b>	Сухая среда или Universal Transport Medim (UTM™)
<b>Размер упаковки</b>	50 (6 x 50 упаковок в коробке)
<b>Комплектация</b>	Одноразовый комплект, состоит из ватного тампона в пластмассовой пробирке, упакованного в пакет с «молнией», с или без UTM™
<b>Нормативное одобрение</b>	маркировка CE для профессионального использования
<b>Стабильность (при хранении и транспортировке)</b>	При комнатной температуре или в холодном месте (2-8°C), до 48 часов; при заморозке (-20° C) дольше

<b>Название продукта</b>	<b>Cobas Uni Swab</b>
<b>Производитель</b>	<b>Roche</b>
<b>Способ взятия пробы</b>	Тампон
<b>Транспортировочная среда</b>	Среда для проб SurePath или раствор Hologic ThinPrep PreservCyt
<b>Размер упаковки</b>	
<b>Комплектация</b>	Индивидуальные упаковки
<b>Нормативное одобрение</b>	маркировка CE (Hologic PreservCyt); одобрение FDA (SurePath)
<b>Стабильность (при хранении и транспортировке)</b>	Транспортировать при 2-30°C, стабилен в течение 90 дней

<b>Название продукта</b>	<b>Plain Sterile Swab</b>
<b>Производитель</b>	<b>NA - Generic (например, тампон из дакрона)</b>
<b>Способ взятия пробы</b>	Тампон
<b>Транспортировочная среда</b>	Жидкая среда
<b>Размер упаковки</b>	
<b>Комплектация</b>	Отдельно или в комплекте: стерильный тампон из дакрона и стерильная пробирка с STM
<b>Нормативное одобрение</b>	
<b>Стабильность (при хранении и транспортировке)</b>	В течение 3 недель со дня взятия пробы





## ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень ВОЗ: Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>
2. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Информационный бюллетень ВОЗ: Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. Основные факты. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
3. Williamson A-L. The Interaction between Human Immunodeficiency Virus and Human Papillomaviruses in Heterosexuals in Africa (Связь между вирусом иммунодефицита человека и вирусом папилломы человека у гетеросексуалов в Африке). Grant-Kels J, ed. *Journal of Clinical Medicine*. 2015;4(4):579-592.
4. Ng'andwe C, Lowe JJ, Richards PJ, Hause L, Wood C, Angeletti PC. The distribution of sexually-transmitted human papillomaviruses in HIV-positive and -negative patients in Zambia, Africa (Распространение вирусов папилломы человека, передающихся половым путем, у ВИЧ-положительных и -отрицательных пациентов в Замбии, Африка). *BMC Infect Dis*. 2007; 7:77.
5. Banura C, Mirembe FM, Katahoire AR, Namujju PB, Mbonye AK, Wabwire FM. Epidemiology of HPV genotypes in Uganda and the role of the current preventive vaccines: a systematic review (Эпидемиология генотипов ВПЧ в Уганде и роль профилактической вакцинации: систематический обзор). *Infect Agent Cancer*. 2011; 6(1):11.
6. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). GLOBAL STRATEGY TOWARDS THE ELIMINATION OF CERVICAL CANCER AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM, DRAFT April 2019 (Глобальная стратегия по ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения, проект, апрель 2019). [https://www.who.int/docs/default-source/documents/cervical-cancer-elimination-draft-strategy.pdf?sfvrsn=380979d6\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/documents/cervical-cancer-elimination-draft-strategy.pdf?sfvrsn=380979d6_4)
7. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Shastri SS. Secondary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource - Stratified Clinical Practice Guidelines Summary (Вторичная профилактика рака шейки матки: Ресурс Американского общества медицинской онкологии - Стратифицированное руководство по клинической практике). *J Oncol Pract*. 2017 Feb; 13(2):129-133.
8. Chuang LT, et al. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource - Stratified Clinical Practice Guideline (Наблюдение и лечение женщин с инвазивным раком шейки матки: Ресурс Американского общества медицинской онкологии - Стратифицированное руководство по клинической практике). *J Glob Oncol*. 2016 May 25; 2(5):311-340.
9. Mirghani H, Jung AC, Fakhry C. Primary, secondary and tertiary prevention of human papillomavirus-driven head and neck cancers (Первичная, вторичная и третичная профилактика рака головы и шеи, вызванного вирусом папилломы человека). *Eur J Cancer*. 2017 Jun; 78:105-115.
10. Basu P, Mittal S, Bhadra Vale D, Chami Kharaji Y. Secondary Prevention of Cervical Cancer (Вторичная профилактика рака шейки матки). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb; 47:73-85.
11. <https://www.gavi.org/support/nvs/human-papillomavirus/>
12. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Second edition (Всесторонний контроль рака шейки матки: руководство по необходимой практике. Второе издание). Geneva: WHO; 2014.
13. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Guidelines Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice - 2nd ed (Всесторонний контроль рака шейки матки: руководство по необходимой практике. Второе издание), 2014.
14. <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/asco-issues-global-recommendations-increase-cervical-cancer>
15. Maurine M. Murtagh, The Point-of-Care Diagnostic Landscape for Sexually Transmitted Infections (STIs), 5 April 2016 (Обзор диагностики в медучреждениях инфекций, передающихся половым путем (ИППП)). [http://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/Diagnostic\\_Landscape\\_2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/Diagnostic_Landscape_2016.pdf?ua=1)
16. Веб-сайт Genexpert, брошюра HPV Xpert: [http://www.cepheid.com/administrator/components/com\\_productcatalog/library-files/4f743b84842632a8c7d85cd2f4031ef-Xpert-HPV-Brochure-CEIVD-3010-03.pdf](http://www.cepheid.com/administrator/components/com_productcatalog/library-files/4f743b84842632a8c7d85cd2f4031ef-Xpert-HPV-Brochure-CEIVD-3010-03.pdf)
17. Предварительная квалификация ВОЗ диагностики ВПЧ: [http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/170201\\_hpv.pdf?ua=1](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/170201_hpv.pdf?ua=1)
18. Веб-сайт Qiagen, описание CareHPV Test Kit: <https://www.qiagen.com/au/shop/detection-solutions/hpv-testing/carehpv-test-kit/#orderinginformation>
19. Веб-сайт Arbor Vita Corporation, Onco E6: <http://www.arborvita.com/oncoe6/>
20. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P; Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses (Совместная работа по самостоятельному взятию проб и тестированию на ВПЧ. Выявление предраковых состояний шейки матки и наблюдение женщин, прошедших скрининг, путем тестирования на ВПЧ самостоятельно взятых проб: обновленный мета-анализ). *BMJ*. 2018 Dec 5; 363:k4823.
21. Hu et al. An Observational Study of Deep Learning and Automated Evaluation of Cervical Images for Cancer Screening (Обсервационное исследование глубокого изучения и автоматической оценки снимков шейки матки для скрининга рака). *J Natl Cancer Inst*. 2019 Jan 10.
22. Веб-сайт Genius AB, Gynocular: <http://www.gynius.se/the-gynocular/>
23. Basu P, Banerjee D, et al. Evaluation of a compact, rechargeable, magnifying device to triage VIA and HPV positive women in a cervical cancer screening program in rural India (Оценка компактного перезаряжаемого увеличивающего устройства для сортировки VIA- и ВПЧ-положительных женщин по программе скрининга рака шейки матки в сельских районах Индии). *Cancer Causes Control*. 2016 Oct; 27(10):1253-9.
24. Kallner HK, Persson M, Tet al. Diagnostic colposcopic accuracy by the gynocular and a stationary colposcope (Точность кольпоскопической диагностики Gynocular и стационарного кольпоскопа). *Int J Technol Assess Health Care*. 2015 Jan; 31(3):181-7.
25. Nessa A, Roy JS, et al. Evaluation of the accuracy in detecting cervical lesions by nurses versus doctors using a stationary colposcope and Gynocular in a low-resource setting (Оценка точности обнаружения поражений шейки матки медсестрами и врачами при использовании стационарного кольпоскопа и Gynocular в условиях ограниченных ресурсов). *BMJ Open*. 2014 Nov 3;4(11):e005313.

26. Nessa A, Wistrand C, et al. Evaluation of stationary colposcope and the Gynocular, by the Swede score systematic colposcopic system in VIA positive women: a crossover randomized trial (Оценка стационарного кольпоскопа и Gynocular по шведской шкале для кольпоскопических систем для VIA-положительных женщин: перекрестное рандомизированное исследование). *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Feb;24(2):339-45.
27. Ngonzi J, Bajunirwe F, et al. Agreement of colposcope and gynocular in assessment of cervical lesions by swede score: a randomized, crossover pilot trial (Совпадение оценки поражений шейки матки, выявленных кольпоскопом и Gynocular, по шведской шкале: перекрестное рандомизированное пилотное исследование). *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Oct; 17(4):372-7.
28. Веб-сайт MobileODT, Система Ева для кольпоскопии: <http://www.mobileodt.com/eva-for-colposcopy.html>
29. Веб-сайт Райсовского университета: <http://news.rice.edu/2016/09/15/improved-microendoscope-brings-cervical-cancer-into-focus-2/>
30. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02494310>
31. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
32. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02367625>
33. Веб-сайт CryoPen: <http://www.cryopen.com/newsletter/cryopen-03-2013.html>
34. Презентация CryoPen в формате Powerpoint: <http://pinkribbonredribbon.org/wp-content/uploads/Dr.-Michael-Haas-Presentation.pdf>
35. Веб-сайт WISAP, мобильный коагулятор C3: <http://www.thermo-coagulation.com/c3-mobile-coagulator/>
36. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02956239>
37. PATH. Treatment Technologies for Precancerous Cervical Lesions in Low-Resource Settings: Review and Evaluation (Технологии лечения предраковых поражений шейки матки в условиях ограниченных ресурсов: обзор и оценка). 2013. [www.rho.org/HPV-screening-treatment.htm](http://www.rho.org/HPV-screening-treatment.htm).
38. Maza M, Schocken CM, Bergman KL, Randall TC, Cremer ML *J Glob Oncol*. 2016 Aug 17; 3(4):400-408.
39. Ogilvie et al. Optimizing secondary prevention of cervical cancer: Recent advances and future challenges (Оптимизация вторичной профилактики рака шейки матки: последние улучшения и новые вызовы). *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Jul; 138 Suppl 1:15-19.

