

Ольков И. Г., Гришина Н. К.

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОГРАММ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, 105064, г. Москва

Скрининговые программы претерпели глобальные изменения в связи с низкой чувствительностью и специфичностью на фоне значительного роста цервикальной онкопатологии. При организации первичного скрининга в ряде развитых стран тестирование на вирус папилломы человека (ВПЧ) явилось предпочтительной стратегией. Изучение организационных технологий успешного внедрения вирусологического скрининга должно опираться на научное обоснование выбора теста.

Цель исследования — по данным научных публикаций изучить опыт использования организационных технологий первичного вирусологического скрининга рака шейки матки и определить предпочтительные критерии выбора теста на ВПЧ с учетом мировой практики.

Осуществлен отбор научных публикаций по изучаемой проблеме в международных научных базах цитирования Scopus, PubMed и Google Scholar за последние 15 лет. Этот временной период соответствует времени активного внедрения современных технологий валидированного вирусологического скрининга рака шейки матки.

В мировой литературе представлена доказательная база успешности смены организационных технологий скрининга рака шейки матки с цитоскрининга на ВПЧ-тестирование. Необходимым условием успешности явился организованный скрининг с включением в программы не менее 70% женского населения репродуктивного возраста с применением валидированных тестов на ДНК ВПЧ в качестве первичного скрининга. Предпочтительность стратегий при выборе теста и программ первичного скрининга определялась результатами рандомизированных клинических исследований.

ВПЧ-тестирование явилось предпочтительной технологией первичного скрининга рака шейки матки. Выбор конкретного ВПЧ-теста был основан на критериях Майера, включающих валидацию, информативность, доступность, определение основных типов ВПЧ высокого онкогенного риска, с типированием, ранжированием на группы для персонализации терапии и реабилитации. Для снижения субъективизации при организации лабораторной составляющей в методологии скрининга применяли автоматизацию и стандартизацию при выделении ДНК ВПЧ с отсечением клинически незначимых результатов. Предпочтительными стратегиями выбора программ цервикального вирусологического скрининга явились результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований с доказательной базой выявления цервикальной предраковой патологии и снижения заболеваемости.

К л ю ч е в ы е с л о в а : цервикальный скрининг; ВПЧ тестирование; валидация ВПЧ-тестов.

Для цитирования: Ольков И. Г., Гришина Н. К. Предпочтительные стратегии программ цервикального вирусологического скрининга (обзор литературы). Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;31(2):233—241. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-2-233-241>

Для корреспонденции: Ольков Илья Геннадьевич, соискатель Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко Минобрнауки России, e-mail: info@bfravzitie.ru

Olkov I. G., Grishina N. K.

THE PREFERENTIAL STRATEGIES OF PROGRAMS OF CERVICAL VIROLOGIC SCREENING (PUBLICATIONS REVIEW)

N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russia

Nowadays, the screening programs underwent global alterations due to low sensitivity and specificity against the background of significant increase of cervical oncopathology. The HPV testing became a major strategy of primary screening in many developed countries. The studies of organizational technologies of successful implementation of virologic screening are to bear on scientific justification of test choosing. To review scientific base of organizational technologies of primary virologic screening of cervical cancer with study of preferred criteria of selecting HPV test in world practice. The selection from scientific database PubMed and Google Scholar relevant publications over the past 15 years on organizational technologies of implementing methodologically validated virologic screening for cervical cancer was carried out. The world publications present evidence base of success in modifying organizational structure of cervical screening from PAP smear cytological screening to HPV testing. The necessary condition of efficiency was the organized screening covering at least 70% of female population of reproductive age, applying validated HPV assays as primary screening. The results of randomized clinical trials were the preferred strategies of selecting tests and primary screening programs.

Currently, HPV testing is the preferred technology of primary cervical screening. The choice of specific HPV test is based on Mayer's criteria, including validation, information content, availability, identification of main HPV types of high oncogenic risk with typing, groups ranking for personalization of therapy and rehabilitation. To decrease subjectivity in organization of laboratory component in screening methodology, automation and standardization were applied in isolation of HPV DNA with cutting-off clinically insignificant results. The preferred strategies of selecting cervical virologic screening programs were results of multicenter randomized clinical trials, with significant evidence base of detection of cervical precancerous pathology and decrease of corresponding morbidity.

Key words: cervical screening; HPV test; validation.

For citation: Olkov I. G., Grishina N. K. The preferential strategies of programs of cervical virologic screening (publications review). *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini*. 2023;31(2):233–241 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-2-233-241>

For correspondence: Olkov I. G., the Applicant of the Federal State Budget Scientific Institution "The N. A. Semashko National Research Institute of Public Health" of the Minobrnauka of Russia. e-mail: info@bfravzitie.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support

Received 18.06.2022

Accepted 29.10.2022

Введение

Заболеваемость раком шейки матки (РШМ) стремительно растет во всем мире, занимая лидирующее положение среди онкозаболеваний женщин молодого репродуктивного возраста [1]. Учитывая высокую смертность от данной патологии (в половине выявленных случаев), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала стратегию элиминации РШМ на планете при условии сочетания вакцинации 90% детей до 15 лет, скрининга до 70% женщин 35 и 45 лет, 90% охвата лечением выявленных цервикальных неоплазий [2, 3]. В России заболеваемость РШМ составляла 126,8 случая на 100 тыс. населения в 2019 г., среди них около 30% — с запущенными (III—IV) стадиями, со значительным ежегодным ростом за последние 15 лет в регионах и в целом по стране [4, 5]. Вовлеченность в цервикальный онкологический процесс женщин молодого репродуктивного возраста подчеркивает социально-экономическую и демографическую значимость данной проблемы [6—8].

Следует отметить, что РШМ является полностью предотвратимым заболеванием при оптимизации скрининговых маркеров цервикальной интраэпителиальной неоплазии с дальнейшей эффективной терапией (диагностикой и лечением) и метафилактикой (профилактикой рецидивов) [9, 10]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является причинно-следственным феноменом и триггером возникновения цервикальной онкотрансформации, что привело исследователей к разработке новых *in vitro* способов определения ДНК ВПЧ в пораженных тканях с дальнейшей оптимизацией и усовершенствованием методов молекулярного профилирования для предикции РШМ [11, 12]. Впоследствии были апробированы более высокочувствительные в сравнении с цитологическими маркерами многочисленные ВПЧ-тесты на основе биоинформатики [13]. При этом множество разработанных за последние 20 лет лабораторных методов идентификации ДНК ВПЧ с использованием различных методов стратификации генотипов вируса без учета филогеографии территорий демонстрировали противоречивые результаты, периодически дискредитируя применение ВПЧ-теста в первичном цервикальном скрининге [14]. Лишь несколько методов смогли пройти жесткий контроль и отбор — стать валидованными, согласно критериям группы голландских ученых под руководством профессора Криса Мейера, с высокой чувствительностью и специфичностью. Они позволили гармонизировать полученную скрининговую информацию с клиническими данными и прогнозом [15]. Это, как правило, удобные, экономичные и автоматизированные методы [16, 17]. Они

позволили организационно внедрившим данные методы странам значительно снизить цервикальную онкопатологию, а при сочетании с иммунопрофилактикой — свести к минимуму заболеваемость РШМ [18, 19]. Активное применение вирусологического скрининга РШМ в развитых странах, продолжающиеся на данный момент дискуссии по вопросам организации и методологии цервикального скрининга в России создают предпосылки к разработке единого алгоритма первичного скрининга для решения вопроса снижения цервикальной онкопатологии. Изучение организационных технологий успешного внедрения вирусологического скрининга с научным обоснованием выбора теста в развитых странах предопределило проведение данного обзорного исследования.

Цель исследования — обзор научной базы организационных технологий первичного вирусологического скрининга РШМ с изучением предпочтительных критериев выбора теста на ВПЧ в мировой практике.

Материалы и методы

Осуществлен отбор релевантных публикаций в научной базе цитирования PubMed и Google Scholar за 2017—2022 гг. в отношении внедрения методологически валидированных видов вирусологического скрининга РШМ. Сравнительную характеристику методов проводили с анализом демографических показателей: первичной заболеваемости (число новых случаев заболевания, впервые выявленных в конкретном году среди населения конкретной территории), смертности. Смертность — количество смертельных случаев в определенной популяции за определенный период времени. Для оценки диагностических методов проводился анализ таких их характеристик, как чувствительность данного метода (доля истинно положительных результатов среди пациентов) и специфичность (доля истинно отрицательных результатов среди здоровых женщин).

Результаты исследования

История организации скрининговых программ РШМ, основанных на ВПЧ-тестировании, в мировой практике

По определению ВОЗ, цервикальный скрининг — это идентификация скрытого заболевания с помощью массовых и быстрых тест-исследований. Целью скрининга является активное и раннее выявление и лечение бессимптомного рака [20, 21]. История скрининга началась в 1928 г., когда впервые был использован цитологический метод определения злокачественных клеток шейки матки [22]. Данная методика, предложенная Георгиосом Папаниколу, была признана во всем мире и применяется до сих

пор. Наиболее успешным цитологический скрининг был в СССР, реальную роль в этом сыграла организация централизованных цитологических лабораторий, при этом применяли традиционный метод. Следует отметить, что специфичность цитоскрининга высока (86—100%), однако чувствительность низкая (30—80%). Был выявлен ряд причин, приводящих к ложноотрицательным результатам. Однако агрессия папилломавирусной инфекции в конце XX в. и одновременная ликвидация централизованных цитологических лабораторий привели к значительному росту цервикальной онкопатологии [23]. Для дальнейшей оптимизации цитологического скрининга был разработан метод жидкостной цитологии с окрашиванием по Папаниколау в автоматическом режиме, на анализаторах. Данный метод был достаточно успешно внедрен в некоторых развитых странах [24]. Из преимуществ метода жидкостной цитологии выделяют стабильность, поскольку клетки не теряют структурных и иммунохимических признаков в транспортной среде, мазок представляет собой тонкий слой с отсутствием крови и экссудативных элементов, при этом возможно одновременное использование некоторых дополнительных тестов (тесты на ВПЧ или онкомаркеры), продолжительная (до 6 мес) сохранность взятого мазка, стандартизация анализа и более высокая чувствительность по сравнению с традиционным цитологическим исследованием [25].

Однако на фоне все возрастающей заболеваемости РШМ в мире возникла потребность разработки инновационных технологий скрининга, основанных на выявлении возбудителя заболевания [26]. Научная мысль привела к появлению существенно более эффективных технологий молекулярно-биологического скрининга со значительно более превосходящей чувствительностью, нежели и традиционная, и жидкостная цитология, таких как ВПЧ-тестирование, реально свидетельствующее о цервикальной онкотрансформации [27]. С приходом в цервикальный скрининг ВПЧ-тестов клиническое признание этой технологии возросло, а клиницисты получили возможность стратификации рисков своих пациентов. Это привело к смене парадигмы первичного цитологического скрининга рака и предраковых изменений шейки матки на первичный вирусологический или ВПЧ-скрининг [28].

Преимущества применения ВПЧ-тестирования перед цитологическими методами:

- отрицательный результат ВПЧ-тестирования показывает меньший процент пропущенной патологии, чем цитология;
- чувствительность ВПЧ-теста выше;
- автоматизация, периодичность скрининга увеличивается с рекомендуемых 3 лет до 5, а в некоторых рекомендациях — и до 10 лет, что обеспечивает снижение затрат на скрининг [29].

Однако возникла и до сих пор остается новая задача — выбор оптимального теста на ВПЧ.

Для выбора теста, удовлетворяющего организаторов здравоохранения и клиницистов в каждой отдельно взятой стране, в том числе в России, возникла необходимость анализа существующих на данный момент молекулярных методов определения ДНК ВПЧ с акцентом на клиническую практику.

Оптимизация методологических аспектов при организации вирусологического скрининга

При организации первичного скрининга существенную роль играют методологические принципы, включающие выбор определенного метода выявления ДНК ВПЧ. Поскольку в каждой стране имеются особенности, определяющие приоритет при организации первичного скрининга, для принятия оптимизированных управленческих решений в Российской Федерации необходим исторически направленный обзор методов, реализованных в успешно внедренных программах с достаточной доказательной базой [30].

Существуют три основные категории лабораторных методов определения ДНК ВПЧ:

- неамплификационные (дотблот, саузерн блот, тканевая и фильтрационная гибридизация *in situ*);
- амплификационные методы с усилением сигнала (метод двойного гибридного захвата, или Digene-Test);
- амплификационные (полимеразная цепная реакция — ПЦР и лигазная цепная реакция — ЛЦР).

Неамплификационные тесты оказались неприемлемы для первичного цервикального скрининга по причине их трудоемкости и длительности.

В основе сигнальных амплификационных методов (двойного гибридного захвата, или Digene-Test) лежит реакция гибридизации ДНК вируса со специфическими РНК-пробами в растворе с последующим захватом полученных гибридов посредством моноклональных антител. Поэтому метод гибридного захвата уникально определяет целостную молекулу, что на порядки повышает его чувствительность. После проведения масштабных многонациональных рандомизированных и контролируемых исследований данный валидированный тест был рекомендован для организации программ первичного цервикального скрининга и признан в мире так называемым золотым стандартом цервикального скрининга [31]. Однако сложность и финансовая составляющая не позволили применять данный метод в качестве первичного вирусологического скрининга. Для развивающихся стран также разработали упрощенный вариант Digene-Теста — тест *careHPV*, популярный в странах, где необходимы простые и действенные технологии скрининга в удаленных районах. Сегодня Digene-Тест, или метод двойного гибридного захвата, является абсолютным референтным методом валидации любых иных методов, в частности популярных сегодня ПЦР-методов или других биологических маркеров онкотрансформации.

ВПЧ-тесты, валидированные для цервикального скрининга, в мировой практике

ВПЧ-тест, (производитель), метод	Выявляемые генотипы ВПЧ	Страна, где применяется метод в качестве скрининга РШМ
Digene-тест, (QIAGEN), двойной гибридный захват Cobas 4800 HPV, (ROCHE), ПЦР	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 (определяется весь спектр генотипов высокого онкогенного риска) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 (с отдельным типированием 16-го и 18-го типов)	Развитые и развивающиеся страны США, Европа
APTIMA, (HOLOGIC) ПЦР	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 (с отдельным типированием 16-го и 18/45-го типов)	Не применяется
Real Time High Risk HPV test, (ABBOT), ПЦР	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 (с отдельным типированием 16-го и 18-го типов)	США, Европа
BD Onclarity, (Becton Dickinson), ПЦР	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 (с отдельным типированием 16, 18, 45-го типов)	Европа, Канада
Alinity, (ABBOTT), ПЦР	1-я группа: 16-й тип, 2-я группа: 18-й тип, 3-я группа: 5-й тип, 4-я группа: 31, 33, 52, 58-й генотипы, 5-я группа: 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68-й генотипы	США, Европа
EUROArray HPV тест EUROIMMUN	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89	В скрининге не используется

В методе ПЦР для выявления ДНК ВПЧ используется амплификация специфических участков вирусного генома методом ПЦР с применением специфических олигонуклеотидов и меченых олигонуклеотидных зондов Taqman. В ходе проведения первого этапа амплификации (скрининг) детектируются специфические фрагменты ДНК ВПЧ, принадлежащие к группе папиллом высокого канцерогенного риска (при условии их присутствия в исходном клиническом материале). ПЦР-смесь, предназначенная для проведения данного этапа исследования, содержит олигонуклеотиды, специфичные к участкам ДНК вируса папилломы всех определяемых типов, а также олигонуклеотиды, специфичные к участкам гена β -глобина человека, что позволяет одновременно контролировать качество взятия биологического материала и избежать получения ложноотрицательных результатов, обусловленных ошибками на этапе забора материала и выделения ДНК [32, 33].

Преимуществами метода являются его универсальность, высокая специфичность, высокая аналитическая чувствительность и скорость проведения. Наряду с этим данный тест позволяет выявлять даже латентные инфекции, когда возбудитель заболевания находится в инкубационном периоде, и при скрытом течении заболевания.

Среди значимых недостатков метода ПЦР следует указать его высокую технологичность, а также серьезно варьирующую от методики к методике клиническую чувствительность. Из-за высокой аналитической чувствительности невалидированные ПЦР ВПЧ-тесты определяют клинически незначимые количества ВПЧ, что приводит к ложноположитель-

ным результатам. Также из-за более низкой клинической чувствительности ПЦР определяются не все случаи ВПЧ-инфекции, имеющие клиническое значение, что может приводить к ложноотрицательным результатам.

Организационные критерии выбора тестов на ВПЧ для первичного вирусологического скрининга в мировой практике

Критерии валидации были разработаны профессором Крисом Мейером [34] в 2009 г., дополнены и доработаны в 2015 г. и экстраполированы в практику на территории большинства стран мира.

Краткая характеристика ВПЧ-тестов, валидированных для организации первичного скрининга РШМ, в мировой практике

В 2009—2017 гг. зарегистрировано около 700 коммерческих тестов на ДНК ВПЧ, из которых валидацию прошли пока лишь семь (см. таблицу). Есть валидированные тесты, по которым не внесено в научную базу достаточное количество результатов рандомизированных клинических исследований с большим клиническим материалом, поэтому в данной работе они не представлены.

Digene-Тест, или метод двойного гибридного захвата (QIAGEN SICENCES LLC)

Метод двойного гибридного захвата, или Digene-Тест, выявляет 13 наиболее патогенных генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска, а именно: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68-й типы, а также способен дополнительно выявлять пять генотипов ВПЧ низкого онкогенного риска (6, 11, 42, 43 и 44-й типы). Это достигается путем определения клинически значимого уровня вирусной нагрузки в 1 пг/мл или 100 000 геномов в 1 мл, что соответствует ориентировочно 5000 геномов в исследуемой пробе. В связи с тем что моноклональные антитела захватывают целую гибридную молекулу, данный тест чрезвычайно чувствителен и специфичен, являясь при этом абсолютным референтным методом валидации любых иных методов. Digene-Тест широко используется для цервикального скрининга в городах с высоким и средним уровнем оснащения медицины и в отдаленных районах с низким уровнем оснащенности, поскольку для забора биологического материала применяется высокостабильная консервирующая жидкость, позволяющая хранить и транспортировать биологические образцы даже при комнатной температуре. Ситуация улучшилась с появлением и введением в российские клинические рекомендации методов самозабора мазков, новейших роботизированных технологий автоматизации Digene-Теста и проведения ряда успешных региональных российских скрининговых программ с использованием метода двойного гибридного захвата для разработки систем пре-канцер регистров. Digene-Тест применяется с начала 2000-х годов, в настоящий момент проведено более 100 млн тестов в рамках различных государственных скрининго-

вых программ по всему миру. Для удаленных территорий был дополнительно разработан CareHPV-тест (QIAGEN Sciences LLC), представляющий собой упрощенный и модифицированный метод гибридного захвата с минимальным набором оборудования и высокой скоростью получения конечного результата.

CareHPV-тест предназначен для выявления четырнадцати типов ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68-го генотипов высокого онкогенного риска — в течение максимум 2,5 ч. В развивающихся странах были проведены валидизационные испытания, которые продемонстрировали показатели клинической чувствительности, близкие к эталонной технологии метода двойного гибридного захвата. Он отличается предельной легкостью обучения медицинского персонала и прост в использовании. В настоящее время тест careHPV рекомендуется ВОЗ для развивающихся стран, в условиях ограниченных ресурсов, для использования у женщин 30 лет и старше. Возможно ограничение его применения ввиду невозможности ранжирования на группы пациенток, поскольку он определяет лишь качественное наличие ДНК ВПЧ. В данный момент внедрен для скрининга в ряде развивающихся стран. В России был проведен ряд пилотных проектов ВПЧ-скрининга с использованием теста CareHPV с демонстрацией успешности его проведения в отдаленных территориях, что может быть учтено при разработке отечественных программ скрининга [35, 36].

Cobas 4800 HPV-тест

С помощью данного метода выявляются 14 генотипов ВПЧ высокого риска в одном анализе с внутренним контролем β -глобина человека, но лишь в качественном формате. Однако имеется отдельное выделение 16-го и 18-го типов, что позволяет ранжировать пациенток на группы с выделением наиболее прогностически неблагоприятной группы с 16-м и 18-м типами ВПЧ для последующей персонализации терапевтических мероприятий с маршрутизацией пациентки [37, 38]. Тест разрешен для обнаружения цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени онкогенного риска и с 2014 г. валидирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) США для первичного цервикального скрининга. Так, данное одобрение было сделано по результатам многоцентровых клинических испытаний ATHENA, в который вошли более 47 тыс. женщин [39] и в котором было выявлено более 92% случаев предраковых цервикальных поражений, что значительно выше, чем в аналогичных работах при методе цитологического исследования (53%), и подтверждает приоритет ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическими тестами в цервикальном скрининге. За время после внедрения тестирования с 2014 г. смертность от РШМ в США снизилась до незначимых цифр в

2020 г., с 2021 г. не входит в результаты статистических исследований [40].

ПЦР-тест на ВПЧ в реальном времени компании АББОТТ

Достаточно передовым в исполнении с усовершенствованными методиками является тест на ВПЧ от компании АББОТТ. Данный ПЦР-тест не количественный, а качественный. Методика анализа осуществляется по технологии так называемой гомогенной целевой амплификации ДНК с мультиплексной детекцией в жидких цитологических средах [41]. С помощью данной методики выявляют 14 генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68), с отдельным типированием 16-го и 18-го типов. Однако с помощью данной тест-системы возможна модификация оборудования для лабораторий с различной потребностью (низкой, средней и высокой производительности), что чрезвычайно актуально на территориях с различной плотностью населения. Для мегаполисов разработана и внедрена полностью автоматизированная система с семейством подсистем m 2000 [42, 43]. При этом следует отметить наличие усовершенствованной автоматизации, оптимизирующей эффективность диагностики. Перспективное программное обеспечение позволяет идентифицировать и хранить весь массив, повышая объективность технологии. Тест был апробирован с использованием технологий самозабора мазков, что представляется актуальным в постпандемийный период и применяется в ряде европейских стран (Швеции, Бельгии) [44, 45]. Тест зарегистрирован в России с 2009 г., однако в первичном скрининге не апробирован и не применяется.

ПЦР-тест АPTIMA от компании HOLOGIC

ПЦР-тест АPTIMA от компании HOLOGIC — это качественный ПЦР-тест с обнаружением так называемой мессенджерной вирусной РНК (мРНК) Е6/Е7 из 14 высококанцерогенных генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) с возможностью параллельного одновременного типирования 16-го и 18/45-го типов. Доказано участие 45-го высокоонкогенного генотипа в развитии 75% случаев плоскоклеточных раковых поражений и 4% аденокарцином с интеграцией в геном, в основном у молодых женщин [46]. В Российской Федерации тест не зарегистрирован, в качестве первичного скрининга не применяется.

ПЦР-тест BD Onclarity от компании Becton Dickinson

ПЦР-тест BD Onclarity от компании Becton Dickinson представляется более усовершенствованным, поскольку на фоне качественного обнаружения вирусной мессенджерной РНК (мРНК) Е6/Е7 из 14 высококанцерогенных генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) происходит разделение на различные генотипические группы, что достигается типированием ВПЧ 16, 18 и 45-го

типов, 31, 51, 52, 33/58, 35/39/68-го типов и 56/59/66-го типов. У теста имеется специфическая маркировка для самозабора вагинальных мазков. Тест также одобрен FDA для клинического использования в США с целью выявления даже незначительных поражений типа ASC-US или при котестировании с цитологическим исследованием, а также благодаря выделению отдельных групп может применяться у вакцинированных женщин, поскольку РШМ с инфицированием невакцинированными генотипами имеет тенденцию к росту. Данная технология автоматизирована, включает в себя мультипроцессор BD Totalys и нацелена на объединение цитологических и ВПЧ-исследований. В России данная технология не была апробирована и при массовом скрининге не применялась [47].

ПЦР-тест Alinity от компании ABBOTT

ПЦР-тест Alinity от компании ABBOTT предусматривает использование в ПЦР-реакции одноцепочечного зонда, специфичного к высококонсервативной последовательности нуклеотидов в регионе L1 генома вируса. В процессе ПЦР-реакции генотипы 16, 18 и 45 выделяются в отдельные группы (1-я группа — 16-й тип; 2-я группа — 18-й тип; 3-я группа — 45-й тип), следующие 11 типов стратифицируются на две последующие группы (4-я группа — 31, 33, 52, 58-й типы и 5-я группа — 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68-й типы). Тест разработан для применения в странах, охваченных вакцинацией, для стратификации риска и выделения отдельных групп, чтобы облегчить маршрутизацию и оказание помощи пациентам. Применение данного теста совместимо с использованием традиционных и жидкостных цитологических сред. Следует отметить, что платформа Alinity m имеет ряд преимуществ благодаря гибкости организации. В частности, прибор Alinity m работает в чередующемся процессе, что позволяет ему выполнять функции основного лабораторного анализатора и сократить время выполнения тестирования до 115 мин. Таким образом, за 8 ч работы можно обработать до 300 образцов. Возможность одновременной обработки различных анализов при пробоподготовке и обнаружении амплификации придает Alinity m исключительную гибкость. Следует обратить внимание и на простоту использования прибора. Анализатор может работать непрерывно, а при использовании произвольного доступа Alinity m позволяет молекулярной лаборатории непрерывно обрабатывать образцы по мере их поступления в лабораторию с обнаружением HPV и улучшенным генотипированием ВПЧ в течение 115 мин.

Проведенные рандомизированные клинические исследования в группе скрининговой популяции женщин продемонстрировали чувствительность 100% (95% ДИ 94,7—100,0) при выявлении цервикальных интраэпителиальных поражений (CIN II—III). Клиническая чувствительность также изучалась в популяции с атипичными плоскоклеточными клетками неопределенной значимости (ASC-US). Чувствительность составила 96,8% (95% ДИ 83,8—

99,4) и была сопоставима с результатами двух других тестов. Клиническую специфичность также изучали в скрининговой популяции с нормальной цитологией и определяли в диапазоне 92,8% (95% ДИ 91,8—93,7) Результаты по чувствительности и специфичности технологии сопоставимы с аналогичными результатами валидированной для сравнения различных тестов технологии двойного гибридного захвата (Digene-тест) [48]. Технология находится на этапе внедрения в качестве теста первичного скрининга в США, странах Европы, в России не зарегистрирована.

ВПЧ-тест EUROArray от компании EUROIMMUN

Данный тест позволяет диагностировать весьма широкий спектр генотипов ВПЧ как высокого, так и низкого онкогенного риска (см. таблицу) путем автоматического и модульного обнаружения вирусных онкогенов Е6 и Е7. Научные исследования продемонстрировали соответствие теста EUROArray HPV критериям валидации Криса Мейера для ВПЧ-тестов с целью первичного цервикального скрининга с чувствительностью не менее 97,5%, специфичностью 98% (в отношении CIN2+ поражений) и с интралабораторной воспроизводимостью около 87% [49]. Однако высокая стоимость теста не позволяет использовать его в качестве первичного скрининга, но может рассматриваться для более глубокой диагностики первично выявленных изменений для оптимизации дальнейшей тактики ведения и терапии. В России не зарегистрирован.

Организация ВПЧ-тестирования в первичном скрининге РШМ в мировой клинической практике

ВПЧ-тестирование явилось предпочтительной стратегией первичного цервикального скрининга в странах Европейского союза, Мексике, Руанде, Турции, Австралии, Новой Зеландии, Канаде, Аргентине, Сальвадоре, Вьетнаме и Великобритании. В некоторых развитых и богатых странах, например в США, преимущественной стратегией скрининга оставалась так называемая стратегия коскрининга, или комбинированного скрининга, при котором забор материала и исследования биологического образца проводятся как с помощью ВПЧ-теста, так и с использованием цитологического тестирования. Назывались различные возрастные интервалы. Так, в США дебют скрининговых программ был рекомендован с 25 лет, а в странах Европейского союза — с 30 лет. При этом окончание скрининга рекомендовано в возрасте от 60 до 65 лет в разных странах. Существенные изменения претерпели программы скрининга в период и после пандемии. Практически во всех странах отмечено снижение выявляемости предраковых поражений и РШМ и падение показателей скрининговых программ в связи со значительным снижением посещаемости медицинских учреждений в период пандемии. Вместе с тем были изобретены и активно начали внедряться различные системы самозабора биологического материала. При этом биологическим материалом стали

Здоровье и общество

служить не только цервикальные и вагинальные мазки, но и моча. В странах Европы рекомендовано расширенное применение самозабора материала на тестирование генотипирования ВПЧ у пациенток старшей возрастной группы, не входящей в скрининговые технологии, пациенток с серьезной соматической патологией ввиду сложности их перемещения, что следует рассматривать при разработке отечественных скрининговых программ [50]. В странах, организовавших первичный скрининг, где ВПЧ-тест применяется в качестве первичного скрининга, заболеваемость РШМ в течение последних 15 лет значительно снизилась, демонстрируя показатели ниже 4 на 100 тыс. населения, что, по мнению ВОЗ, является границей, позволяющей свидетельствовать о победе над ВПЧ. Смертность от РШМ в ряде развитых стран снята с учета как редкая, не улавливаемая статистически. Именно применение ВПЧ-теста позволяло выявить вирус на этапе инфицирования, повысить активную выявляемость РШМ до 70%, увеличить пропускную способность скрининговых лабораторий, внедрить более эффективную стратегию менеджмента при ведении пациенток с выявленной цервикальной патологией, что позволило достичь снижения онкозаболеваемости и смертности от рака цервикальной локализации [51].

Таким образом, в мировой литературе представлена доказательная база успешности в смене организационных технологий скрининга РШМ с цитоскрининга на ВПЧ-тестирование. Необходимым условием успешности явился организованный скрининг с включением в программы не менее 70% женского населения репродуктивного возраста с применением валидированных тестов на ДНК ВПЧ в качестве первичного скрининга. Предпочтительными стратегиями при выборе теста и программ первичного скрининга явились результаты рандомизированных клинических исследований.

В России вирусологический скрининг представлен лишь как рекомендация. Валидированных на территории Российской Федерации отечественных тестов на данный момент нет, что диктует необходимость проведения массовых рандомизированных клинических исследований для решения данного вопроса.

Заключение

ВПЧ-тестирование стало предпочтительной технологией первичного скрининга РШМ в мировой практике. Выбор конкретного ВПЧ-теста был основан на критериях Криса Мейера, включающих валидацию, информативность, доступность, определение основных генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска с возможностью ранжирования на группы для персонализации терапии и реабилитации. Для снижения субъективизации при организации лабораторной составляющей в методологии скрининга применялась автоматизация и стандартизация при выделении ДНК ВПЧ с отсежкой клинически незначимых результатов. Предпочтительными стратегиями выбора программ цервикального

вирусологического скрининга явились результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований с доказательной базой выявления цервикальной предраковой патологии и РШМ с последующим снижением показателей смертности от РШМ.

Исследование не имело спонсорской поддержки.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society. Mission HPV Cancer Free. Режим доступа: <http://ancer.org/hpv> (дата обращения 06.04.2020).
2. World Health Organization. Global Strategy Towards the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Accessed June 2, 2020. Режим доступа: <http://who.int/activities/a-global-strategy-for-elimination-of-cervical-cancer> (дата обращения 02.06.2020).
3. Arbyn M., Gultekin M., Morice P. European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int. J. Cancer*. 2020;(1):28–34.
4. Состояние онкологической помощи населению России. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.; 2020. 239 с.
5. Кононова И. Н., Башмакова Н. В., Берзин С. А., Борисевич Г. А., Мартемьянова В. В., Кузнецова Ю. Н., Шмакова Н. А. Эпидемиология папилломавирусной инфекции и сопряженных с ней онкозаболеваний репродуктивных органов в Свердловской области. *Акушерство и гинекология*. 2020;(1):74–80.
6. Димитриади Т. А., Кит О. И., Бурцев Д. В. Скрининг рака шейки матки. Мировой опыт. Ситуация в России. *Естественные науки*. 2017;4(2):26–32.
7. Коннон С. Р., Союнов М. А. Рак шейки матки: профилактика и скрининг. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):72–82.
8. Логинова Е. В., Крецу В. Н., Ахматова А. Н., Потасов А. Г. Проблемы цервикального скрининга. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):51–4. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13908
9. Steinberg J., Caruana M. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet Oncol*. 2019;20:394–407.
10. Tota J. E., Bentley J., Blake J. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: acting on evidence to change the current paradigm. *Prevent. Med*. 2017;98:5–14.
11. Flanagan M. B. Primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in the United States: is it Journal of Oncology 11 time? *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2018;142(6):688–92.
12. Austin R. M. Can HPV primary screening reduce cervical cancer incidence and mortality? *SCAN*. 2014;25(1):7–8.
13. Karsa L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res*. 2015;340(3):22–31. doi: 10.1016/j.pvr.2015.06.006
14. Горяева А. Э., Петров Ю. А. Скрининг рака шейки матки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;(4):171–5.
15. Cheung L. C., Egemen D., Chen X. ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J. Lower Genital Tract Dis*. 2020;24(2):90–101.
16. Wright T. C., Stoler M. H., Behrens C. M. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gyn. Oncol*. 2015;136(2):189–97.
17. Karsa L., Arbyn M., Vuyst H. “Executive summary” in European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, Office for Official Publications of the European Union. 2nd ed. Luxembourg; 2015. 12 p.
18. Koliopoulos G., Nyaga V. N., Santesso N. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017;8(8):85–7.
19. Chrysostomou D., Stylianou A., Constantinidou L. Cervical cancer screening programs in Europe: the transition towards HPV vac-

- nation and populationbased HPV testing. *Viruses*. 2018;10(12):729—40.
20. Rossi P. G., Baldacchini F., Ronco G. Possible effects on socio-economic inequalities of introducing HPV testing as primary test in cervical cancer screening programs. *Front. Oncol.* 2014; 4(20):527—32.
 21. National Cancer Institute (NCI). HPV and Cancer. Updated February 19, 2015. Режим доступа: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-fact-sheet> (дата обращения 11.12.2018).
 22. Туранова О. В., Белокрыницкая Т. Е., Фролова Н. И. и др. Современный подход к первичному цервикальному скринингу (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):47—53.
 23. Bonde J. H., Sandri M. T., Gary D. S., Andrews G. C. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *J. Lower Genital Tract Dis.* 2020;24(1):1—13.
 24. National Institute for Public Health and the Environment. 2018. Cervical cancer screening programme. Режим доступа: https://www.rivm.nl/en/Topics/C/Cervical_cancer_screening_programme
 25. Кононова И. Н., Башмакова Н. В., Шмакова Н. А., Вайнберг Э. И., Ребрикова Л. Н., Мартемьянова В. В., Коротаева Н. В., Бейкин Я. В. Оценка дискордантных результатов цитологического исследования цервикального эпителия, обработанного традиционным методом и методом жидкостной цитологии. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):86—92.
 26. Шмакова Н. А., Чистякова Г. Н., Кононова И. Н., Ремизова И. И. Особенности генотипирования папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020;(3):104—11.
 27. Wright T., Zhang G., Behrens C. M. Screening with Prejudice; how knowledge of patients HPV status impacts the performance of cervical cytology in the ATHENA trial. Abstracts 15 Wold Congress for Cervical Pathology and Colposcopy. 2014. P. 56—7.
 28. HPV tests validated for screening. Italian group for screening of cervical cancer GISCI (March 2020). Режим доступа: https://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Rapporto_n5_Test_HPV_Validati.pdf
 29. Ronco G., Franceschi S. Cervical Cancer Screening: The Transformational Role of Routine Human Papillomavirus Testing. *Ann. Intern. Med.* 2018;168:75—6.
 30. Von Karsa L., Arbyn M., De Vuyst H. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015. doi: 10.1016/j.pvr.2015.06.006
 31. Karlsen F., Keegan H., McInerney J. Comparison of HPV detection technologies: Hybrid capture 2, PreTect HPV-Proofer and analysis of HPV DNA viral load in HPV16, HPV18 and HPV33 E6/E7 mR-NA positive specimens. *J. Virol. Methods*. 2009;155(1):61—6.
 32. Cuzick J. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *BJC*. 2013;108(9):908—13.
 33. Zhou H., Mody R., Luna E. Sensitivity of the cobas HPV Test in detecting biopsy-confirmed CIN2/3 cervical lesions: analysis of 33,857 cases with cytology and HPV cotesting contesting. *J. Am. Soc. Cytopathol.* 2014;3(5):39—56.
 34. Meijer M. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women of 30 years and older. *Int. J. Cancer*. 2009;124(3):516—20.
 35. Кононова И. Н., Башмакова Н. В., Гаева О. Э., Крестьянинова Т. В. Региональный опыт вирусологического цервикального скрининга в Свердловской области. *Акушерство и гинекология*. 2019;(8):84—9.
 36. Миннихметов И. Р., Забелин М. В., Ольков И. Г., Хусаинова Р. И. Пилотный проект по скринингу рака шейки матки с применением ВПЧ-тестирования. *Вопросы онкологии*. 2020;66(6):618—24.
 37. Stoler M. H., Austin R. M., Zhao C. Point-Counterpoint: Cervical Cancer Screening Should Be Done by Primary Human Papillomavirus Testing with Genotyping and Reflex Cytology for Women over the Age of 25 Years. *J. Clin. Microbiol.* 2015;53(9):49—55.
 38. Saville V. Clinical validation of the cobas HPV test on the cobas 6800 system for cervical screening. *J. Clin. Microbiol.* 2019 Jan 30;57(2):e01239—18. doi: 10.1128/JCM.01239-18
 39. Wright T. C., Stoler M. H., Behrens C. M., Sharma A., Zhang G., Wright T. L. Primary cervical screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol. Oncol.* 2015;136(2):189—97. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076
 40. Godoy L., Guimaraes Y., Dias T. High-Risk HPV Types analysis using next generation sequence (NGS) and Cobas in European and Latin women with negative and positive cytology. *Abstract IPVC*. 2021:104—5.
 41. Instructions for using the kit Abbott Real Time High Risk HPV. Режим доступа: <https://www.azernews.az/nation/147858.html>
 42. Heselink A. T., Meijer M. Clinical Validation of the Abbot RealTime High Risk HPV Assay According to the Guidelines for Human Papillomavirus DNA Test Requirements for cervical Screening. *JCM*. 2013;61(9):2109—20.
 43. Fuljik M. Comparison of the Clinical and Analytical Performance of the Abbot RealTime High Risk HPV Test to the Performance of Hybrid Capture 2 in Population-Based Cervical Cancer Screening. *JCM*. 2011;49(5):1721—9.
 44. Fuljik M. Three-year longitudinal data on the clinical performance of the Abbot RealTime High Risk HPV Test in a cervical cancer screening setting. *JVC*. 2016;76:915—29.
 45. Latsuzbaia A., Vanden Broeck D., Van Keer S. Performance of partial genotyping assays on vaginal self-samples vs cervical samples: Abbot RealTime High Risk HPV Assay and BD Onclarity HPV Assay. *Oral Abstract EUROGIN*. 2021.
 46. Holtzer-Goor K. M., Brouwer E., Veen N., Dijk S. A. Primary HR HPV population screening for cervical cancer in the Netherlands. 2018.
 47. Repesa A., Levestad A., Christiansen I. K. Validation and characterization of integration sites in HPV 31,33 and 45 positive cervical samples. *Abstract IPVC*. 2021:133—42.
 48. Latsuzbaia A., Keer S., Vanden Broeck D., Sutter P., Donders G., Doyen J., Tjalma W., Weyers S., Vorsters A., Arbyn M. Clinical performance of ALINITY m HR HPV Assay on self-collected vaginal and first-void urine samples within valhudes framework. *Abstract IPVC*. 2021:162—3.
 49. Cornall A., Poljak M., Garland S. HPV genotype-specific concordance between EuroArray HPV, Anyplex II HPV 28 and Linear Array HPV Genotyping Test in Australian Cervical Samples. *Papillomavirus Res.* 2017;4:79—84.
 50. Han B., Fu Y., Li X., Li L., Zhu X., Zhang C., Gao Y., Xie X., Hua B., Wang X. Hybrid capture HPV test with hpv16/18 genotyping provides a new Way for cervical cancer screening: a 3-year follow-up trial. *Abstract IPVC*. 2021:51.
 51. Arbyn M., Latsuzbaia A. Meta-analysis of the clinical accuracy of HR HPV DNA Testing on urine versus on clinician — taken cervical samples. *Abstract IPVC*. 2021:57—8.

Поступила 18.06.2022
Принята в печать 29.10.2022

REFERENCES

1. American Cancer Society. Mission HPV Cancer Free. Available at: <http://cancer.org/hpv> (accessed 06.04.2020).
2. World Health Organization. Global Strategy Towards the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Available at: <http://who.int/activities/a-global-strategy-for-elimination-of-cervical-cancer> (accessed 02.06.2020).
3. Arbyn M., Gultekin M., Morice P. European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int. J. Cancer*. 2020;(1):28—34.
4. The state of cancer care for the population of Russia [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii]. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shahzadova. Moscow; 2020. 239 p. (in Russian).
5. Kononova I. N., Bashmakova N. V., Berzin S. A., Borisevich G. A., Martemyanova V. V., Kuznetsova Yu. N., Shmakova N. A. Epidemiology of human papillomavirus infection and associated cancers of the reproductive organs in the Sverdlovsk region. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(1):74—80 (in Russian).
6. Dimitriadis T. A., Keith O. I., Burtsev D. V. Screening for cervical cancer. World experience. Situation in Russia. *Estestvennyye nauki = Natural Sciences*. 2017;4(2):26—32 (in Russian).
7. Connon S. R., Soyunov M. A. Cervical cancer: prevention and screening. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):72—82 (in Russian).
8. Loginova E. V., Kretsu V. N., Akhmatova A. N., Pogasov A. G. Cervical screening problems. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):51—4. doi: 10.24411 / 2303-9698-2018-13908 (in Russian).

Здоровье и общество

9. Steinberg J., Caruana M. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2019;20:394–407.
10. Tota J. E., Bentley J., Blake J. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: acting on evidence to change the current paradigm. *Prevent. Med.* 2017;98:5–14.
11. Flanagan M. B. Primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in the United States: is it Journal of Oncology 11 time? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018;142(6):688–92.
12. Austin R. M. Can HPV primary screening reduce cervical cancer incidence and mortality? *SCAN.* 2014;25(1):7–8.
13. Karsa L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015;340(3):22–31. doi: 10.1016/j.pvr.2015.06.006
14. Goryaeva A. E., Petrov Yu. A. Screening for cervical cancer. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2018;(4):171–5 (in Russian).
15. Cheung L. C., Egemen D., Chen X. ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J. Lower Genital Tract Dis.* 2020;24(2):90–101.
16. Wright T. C., Stoler M. H., Behrens C. M. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gyn. Oncol.* 2015;136(2):189–97.
17. Karsa L., Arbyn M., Vuyst H. “Executive summary” in European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, Office for Official Publications of the European Union. 2nd ed. Luxembourg; 2015. 12 p.
18. Koliopoulos G., Nyaga V. N., Santesso N. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;8(8):85–7.
19. Chrysostomou D., Stylianou A., Constantinidou L. Cervical cancer screening programs in Europe: the transition towards HPV vaccination and populationbased HPV testing. *Viruses.* 2018;10(12):729–40.
20. Rossi P. G., Baldacchini F., Ronco G. Possible effects on socio-economic inequalities of introducing HPV testing as primary test in cervical cancer screening programs. *Front. Oncol.* 2014; 4(20):527–32.
21. National Cancer Institute (NCI). HPV and Cancer. Updated February 19, 2015. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-fact-sheet> (accessed 11.12.2018).
22. Turanova O. V., Belokrinskaya T. E., Frolova N. I., et al. Modern approach to primary cervical screening (literature review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2018;3(3):47–53 (in Russian).
23. Bonde J. H., Sandri M. T., Gary D. S., Andrews G. C. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *J. Lower Genital Tract Dis.* 2020;24(1):1–13.
24. National Institute for Public Health and the Environment. 2018. Cervical cancer screening programme. Available at: https://www.rivm.nl/en/Topics/C/Cervical_cancer_screening_programme
25. Kononova I. N., Bashmakova N. V., Shmakova N. A., Vainberg E. I., Rebrikova L. N., Martemyanova V. V., Korotaeva N. V., Beikin Ya. V. Evaluation of discordant results of cytological examination of the cervical epithelium processed by the traditional method and by the method of liquid cytology. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(1):86–92 (in Russian).
26. Shmakova N. A., Chistyakova G. N., Kononova I. N., Remizova I. I. Features of genotyping of human papillomavirus infection in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Ulyanovskiy medikobioologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal.* 2020;(3):104–11 (in Russian).
27. Wright T., Zhang G., Behrens C. M. Screening with Prejudice; how knowledge of patients HPV status impacts the performance of cervical cytology in the ATHENA trial. Abstracts 15 Wold Congress for Cervical Pathology and Colposcopy. 2014. P. 56–7.
28. HPV tests validated for screening. Italian group for screening of cervical cancer GISCI (March 2020). Available at: https://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Rapporto_n5_Test_HPV_Validati.pdf
29. Ronco G., Franceschi S. Cervical Cancer Screening: The Transformational Role of Routine Human Papillomavirus Testing. *Ann. Intern. Med.* 2018;168:75–6.
30. Von Karsa L., Arbyn M., De Vuyst H. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015. doi: 10.1016/j.pvr.2015.06.006
31. Karlsen F., Keegan H., McInerney J. Comparison of HPV detection technologies: Hybrid capture 2, PreTect HPV-Proofer and analysis of HPV DNA viral load in HPV16, HPV18 and HPV33 E6/E7 mRNA positive specimens. *J. Virol. Methods.* 2009;155(1):61–6.
32. Cuzick J. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *BJC.* 2013;108(9):908–13.
33. Zhou H., Mody R., Luna E. Sensitivity of the cobas HPV Test in detecting biopsy-confirmed CIN2/3 cervical lesions: analysis of 33,857 cases with cytology and HPV cotesting contesting. *J. Am. Soc. Cytopathol.* 2014;3(5):39–56.
34. Meijer M. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women of 30 years and older. *Int. J. Cancer.* 2009;124(3):516–20.
35. Kononova I. N., Bashmakova N. V., Gaeva O. E., Krestyaninova T. V. Regional experience of virological cervical screening in the Sverdlovsk region. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(8):84–9 (in Russian).
36. Minniakhmetov I. R., Zabelin M. V., Olkov I. G., Khusainova R. I. Pilot project for cervical cancer screening using HPV testing. *Voprosy onkologii = Oncology Issues.* 2020;66(6):618–24 (in Russian).
37. Stoler M. H., Austin R. M., Zhao C. Point-Counterpoint: Cervical Cancer Screening Should Be Done by Primary Human Papillomavirus Testing with Genotyping and Reflex Cytology for Women over the Age of 25 Years. *J. Clin. Microbiol.* 2015;53(9):49–55.
38. Saville V. Clinical validation of the cobas HPV test on the cobas 6800 system for cervical screening. *J. Clin. Microbiol.* 2019 Jan 30;57(2):e01239–18. doi: 10.1128/JCM.01239-18
39. Wright T. C., Stoler M. H., Behrens C. M., Sharma A., Zhang G., Wright T. L. Primary cervical screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol. Oncol.* 2015;136(2):189–97. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076
40. Godoy L., Guimaraes Y., Dias T. High-Risk HPV Types analysis using next generation sequence (NGS) and Cobas in European and Latin women with negative and positive cytology. *Abstract IPVC.* 2021:104–5.
41. Instructions for using the kit Abbott RealTime High Risk HPV. Available at: <https://www.azernews.az/nation/147858.html>
42. Heselink A. T., Mejer M. Clinical Validation of the Abbot RealTime High Risk HPV Assay According to the Guidelines for Human Papillomavirus DNA Test Requirements for cervical Screening. *JCM.* 2013;61(9):2109–20.
43. Fuljik M. Comparison of the Clinical and Analytical Performance of the Abbot Real Time High Risk HPV Test to the Performance of Hybrid Capture 2 in Population-Based Cervical Cancer Screening. *JCM.* 2011;49(5):1721–9.
44. Fuljik M. Three-year longitudinal data on the clinical performance of the Abbot Real Time High Risk HPV Test in a cervical cancer screening setting. *JVC.* 2016;76:915–29.
45. Latsuzbaia A., Vanden Broeck D., Van Keer S. Performance of partial genotyping assays on vaginal self-samples vs cervical samples: Abbot RealTime High Risk HPV Assay and BD Onclarity HPV Assay. *Oral Abstract EUROGIN.* 2021.
46. Holtzer-Goor K. M., Brouwer E., Veen N., Dijk S. A. Primary HR HPV population screening for cervical cancer in the Netherlands. 2018.
47. Repesa A., Levestad A., Christiansen I. K. Validation and characterization of integration sites in HPV 31,33 and 45 positive cervical samples. *Abstract IPVC.* 2021:133–42.
48. Latsuzbaia A., Keer S., Vanden Broeck D., Sutter P., Donders G., Doyen J., Tjalma W., Weyers S., Vorsters A., Arbyn M. Clinical performance of ALINITY m HR HPV Assay on self-collected vaginal and first-void urine samples within valhudes framework. *Abstract IPVC.* 2021:162–3.
49. Cornall A., Poljak M., Garland S. HPV genotype-specific concordance between EuroArray HPV, Anyplex II HPV 28 and Linear Array HPV Genotyping Test in Australian Cervical Samples. *Papillomavirus Res.* 2017;4:79–84.
50. Han B., Fu Y., Li X., Li L., Zhu X., Zhang C., Gao Y., Xie X., Hua B., Wang X. Hybrid capture HPV test with hvp16/18 genotyping provides a new Way for cervical cancer screening: a 3-year follow-up trial. *Abstract IPVC.* 2021:51.
51. Arbyn M., Latsuzbaia A. Meta-analysis of the clinical accuracy of HR HPV DNA Testing on urine versus on clinician — taken cervical samples. *Abstract IPVC.* 2021:57–8.