

Громова Т.А., Леваков С.А., Мушкьюрова Д.Р.

САМОСТОЯТЕЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КАК СКРИНИНГОВЫЙ МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ ГРУПП РИСКА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

В связи с высокой распространенностью рака шейки матки необходимо проведение мероприятий, направленных на уменьшение его частоты за счет вакцинации, проведения скрининга, выявления и лечения предраковых состояний. В статье представлен системный анализ научных данных использования тестирования для самостоятельного отбора проб на вирус папилломы человека как инструмента повышения эффективности скрининга и выявления предраковых заболеваний шейки матки. Показано, что использование подобных тестов, которые основаны на полимеразной цепной реакции, имеют схожую клиническую точность по сравнению с забором материала врачом. Таким образом, данный вариант является перспективным способом расширения охвата скринингом на рак шейки матки за счет тестирования пациенток, не проходивших обследование. Наличие предполагаемой экономической эффективности также предопределяет актуальность и перспективность данных тестов. Однако необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку внедрения данной стратегии в рутинную практику.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия; рак шейки матки; скрининг; самостоятельное тестирование на вирус папилломы человека.

Для цитирования: Громова Т.А., Леваков С.А., Мушкьюрова Д.Р. Самостоятельное тестирование на вирус папилломы человека как скрининговый метод выявления групп риска. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):415–421.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-415-421>

Для корреспонденции: Громова Татьяна Александровна — e-mail: tgromova928@yandex.ru

Tatiana A. Gromova, Sergey A. Levakov, Diana R. Mushkyurova

SELF-TESTING FOR HUMAN PAPILLOMAVIRUS AS A SCREENING METHOD FOR IDENTIFYING RISK GROUPS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Due to the high prevalence of cervical cancer, it is necessary to take measures aimed at reducing its frequency through vaccination, screening, detection and treatment of precancerous conditions. The article presents a systematic analysis of scientific data on the use of testing for self-sampling for human papillomavirus as a tool to improve the effectiveness of screening and detection of precancerous diseases of the cervix. It has been shown that the use of such tests, which are based on polymerase chain reaction (PCR), have similar clinical accuracy compared to sampling by a doctor; and thus this option is promising for expanding the coverage of cervical cancer screening. The presence of expected economic efficiency also determines the relevance and prospects for these tests, but further research is needed to assess their implementation in routine practice.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, screening, self-testing for human papillomavirus.

For citation: Gromova T.A., Levakov S.A., Mushkyurova D.R. Self-testing for human papillomavirus as a screening method for identifying risk groups. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):415–421. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-415-421>

For correspondence: Tatiana A. Gromova — e-mail: tgromova928@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 18.10.2023
Accepted 19.12.2023

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по изучению рака (IARC), рак шейки матки (РШМ) является четвертым наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием и четвертой наиболее частой причиной смерти от рака у женщин в 2020 г., продолжая оставаться важной проблемой общественного здравоохранения. Показатели заболеваемости и смертности значительно различаются в зависимости от географического положения, поскольку 90% летальных исходов регистрируются в странах с низким и средним уровнем доходов [1–4].

В связи с высокой распространенностью РШМ среди населения ВОЗ объявила о необходимости мероприятий,

направленных на его профилактику и лечение. В связи с чем для всех стран разработана соответствующая тройная стратегия, которая включает вакцинацию, скрининг, лечение предраковых состояний и инвазивного рака. Эти цели предусматривают целевой показатель — 4 случая заболевания и менее на 100 000 пациенток, а программа 90–70–90 включает охват 90% населения до 15 лет вакцинацией против вируса папилломы человека (ВПЧ), проведение высокоэффективных скрининговых тестов у 70% пациенток не менее двух раз в жизни и обеспечение доступа к лечению предраковых состояний и РШМ, а также оказание паллиативной помощи 90% пациенток к 2030 г. Моделирующие исследования, проведенные

в рамках этой стратегии, показали, что ее успешное внедрение значительно снизит заболеваемость и смертность [5–8].

ВПЧ является основной причиной РШМ, в связи с чем раннее начало половой жизни и большое количество половых партнеров относятся к факторам риска наряду с возрастом, низким социально-экономическим статусом, наследственностью, диетой, связанной со сниженным уровнем витамина С [9–14]. На сегодняшний день на основе полногеномного секвенирования и клонирования идентифицировано 225 генотипов. Папилломавирусы являются эпителиотропными и видоспецифичными вирусами. Роды Alpha (α), Beta (β) и Gamma (γ) являются наиболее значимыми с медицинской точки зрения. По данным IARC данные генотипы классифицируются как канцерогены типа 1: 16, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 типы (вид α 9); 18, 45 и 39 типы (вид α 7). ВПЧ 68 типа классифицируется как возможный канцероген (вид α 7). К вероятно канцерогенным типам ВПЧ относятся 26, 53, 66 (тип α 6), 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 9 типы [15–17]. Среди данных типов определяется разная степень онкогенности, при этом ВПЧ 16 типа наряду с 18 типом имеют более высокий риск прогрессирования, в связи с чем потенциально ответственны приблизительно за 70% случаев РШМ и более высокую частоту других ВПЧ-ассоциированных раков [18, 19].

Распространенность ВПЧ при отсутствии изменений в эпителии шейки матки составляет 12% и по данным Информационного центра ВПЧ (<https://hvpcentre.net>) зависит от географического региона [20]. Также важно отметить, что в 89% он идентифицируется при интраэпителиальных поражениях низкой степени (LSIL, преобладают генотипы низкого риска), а более чем в 90% — при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях высокой степени (HSIL, преобладают генотипы высокого риска) и при РШМ [21–23].

Геном ВПЧ состоит из кольцевой двухцепочечной ДНК примерно из 8000 пар оснований. Структура состоит из трех функционально активных регионов: Long control region (LCR), early (E), late (L). Область LCR участвует в регуляции транскрипции вирусных генов. Регион E включает ранние гены (E6, E7, E1, E2, E4, E5), кодирующие ранние белки. Поздние гены (L1, L2) кодируют структурные белки вириона. Три ранних гена (E1, E2, E4) контролируют функции, необходимые для репродукции вируса, при этом E2 обладает функциями регулятора транскрипции вирусной ДНК, которая начинается в регуляторной области LCR. Гены E5, E6, E7 обладают активностью, стимулирующей пролиферацию и трансформацию клеток. При достаточно простой, на первый взгляд, геномной структуре сложность вирусного цикла и регуляция транскрипции основана на перекрытии открытых рамок считывания (ORF), разнообразных промоторах, полицистронной транскрипции, альтернативном сплайсинге, различных сайтах полиаденилирования, а также тесной взаимосвязи между вирусным циклом и процессом дифференцировки плоского эпителия [24–28]. Вирусный цикл тесно связан

с процессом дифференцировки многослойного плоского эпителия.

Источником возникновения инфекции ВПЧ является эпителий метапластических парабазальных клеток и базальных клеток. К особенностям данного вируса относится то, что его репродукция происходит в клеточных ядрах, где вирусная ДНК присутствует в виде эписомы. Однако интеграция вирусного генома в клеточный геном является характерным явлением для ВПЧ-ассоциированных новообразований и тесно связана с канцерогенезом (происходит в 90% случаев инвазивного РШМ), поскольку оказывает влияние на экспрессию клеточных генов и вызывает нестабильность генома. Вирусный ген, который ответственен за репликацию клеточной ДНК, также способен транскрибироваться, что приводит к делению клетки хозяина совместно с геномом ВПЧ и провоцирует продуктивный тип воспаления [16, 26].

В большинстве случаев (80%) инфекция носит транзитный характер и проходит естественным путем у иммунокомпетентных лиц в течение 12–24 мес. Время между персистирующей инфекцией ВПЧ и развитием предракового состояния или РШМ составляет от 5 до 15 лет, пик выявления предвестников поражения приходится на возраст около 30 лет [29–33].

Период персистенции от инфицирования ВПЧ до развития РШМ позволил использовать методы стратегии скрининга, которые в идеале должны максимизировать его преимущества путем выявления именно аномалий и предраковых состояний, прогрессирующих до РШМ, избегая выявления транзитных инфекций ВПЧ и доброкачественных аномалий, которые могут привести к чрезмерному лечению и к другим последствиям. К таким методам относятся первичная (вакцинация против ВПЧ и устранение возможных факторов риска) и вторичная профилактика (ранняя диагностика и лечение предраковых поражений (CIN2, CIN3, аденокарцинома *in situ*)) [9, 33, 34].

Имеющиеся вакцины против ВПЧ продемонстрировали хорошую эффективность и безопасность в клинических испытаниях. Вакцинацию следует проводить до начала половой жизни, чтобы максимизировать профилактический эффект. Однако рекомендуемый возраст постепенно увеличивается по мере возрастания ее эффективности: в 2014 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств Министерства здравоохранения и социальных служб США) одобрило вакцинацию для лиц от 9 до 26 лет, а в 2018 г. рекомендовало расширить использование девятивалентной вакцины для лиц от 27 до 45 лет [35, 36].

По рекомендациям Минздрава России анализ на ВПЧ рекомендуется начинать с 30 до 65 лет в сочетании с цитологическим исследованием шейки матки [15]. А по данным зарубежных исследований скрининг на ВПЧ рекомендуют проводить с 21–25 лет и до 65–74 лет [37–46].

Цитологическое исследование шейки матки (тест по Папаниколау, использование жидкостной цитологии)

является эффективной основой скрининга РШМ. Однако важно отметить, что ПАП-тест имеет ограниченную чувствительность и составляет от 49–53% до 70%, а частота ложноотрицательных результатов остается достаточно высокой — около 50,5%. Жидкостная цитология является более эффективным методом, однако требует наличия дорогого оборудования, а высокая стоимость исследования ограничивает распространение метода в развивающихся странах [15, 47–49]. Проводимый скрининг успешно снизил заболеваемость и смертность от РШМ, особенно в странах с высоким уровнем дохода, с хорошей организацией эффективных программ скрининга, их охватом и качеством. Однако уровень инфицирования и заболеваемости продолжает сохраняться на высоком уровне, в особенности в развивающихся странах, что связывают с низким социально-экономическим статусом, недостаточной информированностью населения и неадекватно реализованными программами скрининга и вакцинации.

Программы скрининга ограничены многими причинами: низкой посещаемостью в связи с различными психологическими факторами (страх перед врачом/гинекологическим осмотром, наличие негативного опыта в прошлом), неосведомленностью о рекомендуемом интервале скрининга, низким социально-экономическим статусом, ненормированным рабочим днем, что затрудняет посещение врача-гинеколога, проведение скрининга и так далее. В связи с этим возможность проведения тестирования на ВПЧ (сначала как совместного метода с цитологией шейки матки, а затем и в качестве самостоятельного метода диагностики), включая самостоятельное взятие проб, может стать одним из факторов, представляющих собой важную и эффективную возможность увеличить охват пациентов в рамках скрининга РШМ, в особенности из групп риска [50–52].

По данным исследований, тесты на ВПЧ обладают более высокой чувствительностью по сравнению с цитологическим исследованием (96,1% против 53%), но несколько меньшей специфичностью (90,7% против 96,3%) [53, 54].

Пандемия COVID-19 в некотором смысле позволила переосмыслить подход к скринингу в связи с невозможностью пройти тестирование из-за существовавших социальных ограничений. В связи с этим во всем мире самостоятельный отбор проб для тестирования на ВПЧ был предложен в качестве стратегии охвата лиц, не посещающих программы скрининга [55]. В ответ на призыв ВОЗ устранить РШМ как проблему общественного здравоохранения Европейская целевая группа рассмотрела возможность включения самостоятельного взятия образцов в организованные программы скрининга для поддержки достижения данной цели ВОЗ [56]. В некоторых странах Европы данную проблему решали путем рассылки наборов для самостоятельного взятия материала на ВПЧ высококанцерогенного риска пациенткам, отвечающим установленным требованиям, и всего за 1 год отметили увеличение охвата населения данным тестированием, возможно, за счет пациенток, не проходивших

скрининг ранее [57–62]. Также метаанализ 29 рандомизированных клинических исследований выявил, что пациентки в два раза чаще обращались именно к услугам скрининга РШМ путем самостоятельного отбора образцов, чем к стандартным методам скрининга [63].

Самостоятельный отбор проб на ВПЧ — это процесс, при котором женщина, желающая узнать, инфицирована ли она ВПЧ, использует набор для взятия (цервикально-вагинального) образца, который затем отправляется в лабораторию и после тестирования образцов получаемый результат высылается непосредственно пациенту. Данный вид тестирования не может поставить диагноз дисплазии или РШМ, однако позволяет выявить пациенток из группы высокого риска [63, 64].

Широкий спектр устройств различных конструкций для отбора проб (рисунок, см. 2-ю стр. обложки) показывает хорошие результаты, что четко отражено в крупных исследованиях [65–67]. Чаще всего устройства для самостоятельного забора материала представлены в виде цервиковагинальных щеток, вагинальных тампонов, устройств для лаважа, а также вагинальных пластырей. При этом пациентки могут отдавать предпочтение устройствам меньшего размера (на основе щетки или тампона), что по данным исследований не влияет на их эффективность. Все типы устройств основаны на сборе отслоившихся клеток цервиковагинального канала для последующего выявления ДНК ВПЧ [68, 69].

Данные различных исследований показали, что самостоятельный забор образцов на ВПЧ удобен, прост в использовании, создает условия конфиденциальности и экономически эффективен. Это может повысить compliance у большего количества пациенток в плане соблюдения кратности скрининга по сравнению с традиционным цитологическим скринингом.

По полученным данным, 99% проб, взятых самостоятельно, имели достаточное количество эпителиальных клеток для тестирования на ВПЧ путем ПЦР. При сравнении с образцами, полученными врачами, самостоятельно собранные образцы ВПЧ обладали достаточно высокой диагностической точностью и чувствительностью (91,4–96,8%) и достоверно не отличались от образцов, взятых клиницистами, показывая сопоставимую чувствительность данных методов [70–72]. Образцы на ВПЧ высококанцерогенного риска, полученные путем самозабора, были столь же чувствительны, как и образцы, взятые врачом для выявления CIN2+ или CIN3+ (объединенное соотношение 0,99, 95% доверительный интервал от 0,97 до 1,02) [66, 73]. Таким образом, результаты исследований показывают, что метод самозабора представляет собой перспективный вариант скрининга.

Помимо цервиковагинальных мазков утренняя порция мочи является концентрированным источником компонентов цервиковагинальной жидкости (в том числе слизи и слущенных клеток). Показано, что первые порции мочи содержат больше ДНК человека и ВПЧ, чем последующие. Исследования показали, что чувствительность ВПЧ тестирования в моче сравнима с чувствитель-

ностью цитологического метода исследования шейки матки и молекулярных исследований [63].

Устройство для промывания (лаваж) — предварительно заполняется физиологическим раствором, который при введении выделяется во влагалище и затем поступает обратно в устройство (чувствительность — 0,95 (95% ДИ 0,87–1,04); специфичность — 1,09 (от 0,91 до 1,30)). При этом само устройство является транспортным контейнером, поэтому не требует дополнительной и сложной обработки. Наличие крышки и упаковки защищают образец во время транспортировки (чувствительность — 0,98 (95% ДИ 0,95–1,02); специфичность — 0,95 (от 0,91 до 0,99)). Устройство в виде тампона состоит из палочки-аппликатора, которая вводится во влагалище и с помощью которой происходит сбор материала (чувствительность — 0,98 (95% ДИ 0,93–1,03); специфичность — 0,93 (от 0,89 до 0,98)). Неинвазивное устройство для самостоятельного отбора проб с воронкообразной коллекторной трубкой предназначено для сбора 18–22 мл первой мочи, впоследствии устройство отсоединяется от трубки и закрывается крышкой для удобства последующей транспортировки. ДНК, содержащаяся в моче, стабилизируется при комнатной температуре в течение максимум семи дней с помощью 7 мл среды для консервации мочи (UCM), предварительно залитой в устройство производителем. Пробирку также можно отправить по почте, остальную часть устройства можно утилизировать (чувствительность — 0,95 (95% ДИ 0,88–1,01); специфичность — 1,03 (95% ДИ 0,95–1,13)) [71–73].

По результатам проведенного метаанализа все типы устройств на основе мазков, щеток и промывания обладали высокой чувствительностью (при ПЦР на ВПЧ). Однако важно отметить, что устройства на основе щетки и тампона были немного более чувствительными (98%), чем устройства на основе промывания (95%). В одном из исследований образцы, собранные с помощью щеточного устройства, имели аналогичную чувствительность к CIN3 по сравнению с образцами, собранными врачами [66, 74, 75].

Сбор первой порции мочи представляет собой альтернативную стратегию самостоятельного отбора проб на ВПЧ. Данный метод является экономически эффективным и неинвазивным. Однако по данным некоторых исследований отмечается более низкие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с самозабором вагинальных мазков (77% и 88% соответственно). Следует отметить, что крупномасштабные исследования по самостоятельному взятию проб мочи в настоящее время отсутствуют [76–78].

По результатам исследований и опросов 95,97% пациенток, прошедших скрининг на РШМ путем использования тестов самозабора, считают, что данные комплекты просты в использовании, не доставляют дискомфорта при использовании щетки (в 84,61% наблюдений), данная концепция скрининга РШМ будет рекомендоваться участницами своим родственникам и близким (в 92,53%) и 62,37% пациенток с большей вероятностью выберут

данные устройства для самозабора образцов в рамках скрининга РШМ в будущем [79].

Заключение

Таким образом, тестирование на ВПЧ путем тестов самостоятельного забора имеет несколько преимуществ:

- возможность обнаружения высокоонкогенного ВПЧ;
- сходную клиническую точность по сравнению с забором материала врачом;
- отсутствие необходимости посещать клинику и проводить осмотр врачом гинекологом в целях проведения тестирования;
- повышение охвата пациенток, которые не проходили обследование или оно было проведено в недостаточной степени, в том числе среди труднодоступных групп населения.

Благодаря этим особенностям тестирование на ВПЧ путем самостоятельного отбора образцов потенциально сможет играть важную роль в расширении глобального охвата скринингом на РШМ, даже несмотря на наихудший возможный вариант относительной потери чувствительности на 2% [80]. А последующее проведенное лечение выявленных поражений шейки матки высокой степени злокачественности является предпосылкой для решения глобальной цели снижения встречаемости и потенциальной ликвидации РШМ совместно с проведением вакцинации против ВПЧ [63]. Наличие предполагаемой экономической эффективности, обусловленной уменьшением количества дополнительных амбулаторных обследований женщин с отрицательным результатом теста на ВПЧ, потенциальным сокращением ненужных направлений на кольпоскопию и назначением ненужного лечения, предопределяет актуальность и перспективность данных тестов. Однако необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку внедрения данных вариантов диагностики в рутинную практику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71:209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumors. 5th ed. Volume 4 WHO Press; Geneva, Switzerland. 2020.
4. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int. J. Cancer.* 2021;149:778–789. DOI: 10.1002/ijc.33588
5. Brisson M., Drolet M. Global elimination of cervical cancer as a public health problem. *Lancet Oncol.* 2019;20:319–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30072-5
6. Canfell K., Kim J.J., Brisson M., Keane A., Simms K.T., Caruana M. et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and

- lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020; 395(10224):591–603. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30157-4
7. Brisson M., Kim J.J., Canfell K., Drolet M., Gingras G., Burger E.A. et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):575–590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4
8. WHO Goal 3: Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. Target 3.4: by 2030, reduce by one third premature mortality from non-communicable diseases through prevention and treatment and promote mental health and well-being. Indicator 3.4.1: mortality rate attributed to cardiovascular disease, cancer, diabetes or chronic respiratory disease. 2017. [Electronic resource]. URL: <https://unstats.un.org/sdgs/metadata/files/Metadata-03-04-01.pdf>
9. World Health Organization. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. WHO. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
10. Zhang Q., Xie W., Wang F., Li R.H., Cui L., Wang H., Fu X., Song J. Epidemiological Investigation and Risk Factors for Cervical Lesions: Cervical Cancer Screening Among Women in Rural Areas of Henan Province China. *Med. Sci. Monit*. 2016;22:1858–1865. DOI: 10.12659/MSM.894663
11. American Cancer Society. The American Cancer Society Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html>
12. Yeo-Teh N.S.L., Ito Y., Jha S. High-Risk Human Papillomaviral Onco-genes E6 and E7 Target Key Cellular Pathways to Achieve Oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19:1706. DOI: 10.3390/ijms19061706
13. Volkova L.V., Pashov A.I., Omelchuk N.N. Cervical carcinoma: on-cobiology and biomarkers. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22(22):12571. (In Russian)]. DOI: 10.3390/ijms222212571
14. IARC Working Group. Human Papillomaviruses: IARC Mono-graphs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Interna-tional Agency for Research on Cancer. Accessed May 2, 2021. [Elec-tronic resource]. URL: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>
15. Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. 2022; Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Klinicheskie rekomendacii. Cervikal'naya intraepitelial'naya neoplaziya, eroziya i ektropion shejki matki. 2022; Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/597_1
16. Piña-Sánchez P. Human Papillomavirus: Challenges and Op-portunities for the Control of Cervical Cancer. *Arch. Med. Res*. 2022;53(8):753–769. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.11.009
17. Markowitz L.E., Schiller J.T. Human Papillomavirus Vaccines. *J. In-fect. Dis*. 2021; 224(12):367–S378. DOI: 10.1093/infdis/jiaa621
18. de Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide bur-den of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*. 2017;141(4):664–670. DOI: 10.1002/ijc.30716
19. Beachler D.C., Kreimer A.R., Schiffman M., Herrero R., Wachold-er S., Rodriguez A.C. et al. Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Multisite HPV16/18 vaccine efficacy against cervical, anal, and oral HPV infection. *J. Natl. Cancer Inst*. 2015;108(1):djv302. DOI: 10.1093/jnci/djv302
20. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Collado J.J., Gómez D. et al. ICO/IARC Information centre on HPV and cancer (HPV In-formation Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. 2023. [Electronic resource]. URL: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
21. Alarcón-Romero L.D.C., Organista-Nava J., Gómez-Gómez Y., Ortiz-Ortiz J., Hernández-Sotelo D., Del Moral-Hernández O. et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes (1997-2019) and their association with cervical cancer and pre-cursor lesions in women from Southern Mexico. *Cancer Control*. 2022;29:10732748221103331. DOI: 10.1177/10732748221103331
22. Shen-Gunther J., Xia Q., Cai H., Wang Y. HPV DeepSeq: An ul-tra-fast method of NGS Data analysis and visualization using auto-mated workflows and a customized papillomavirus database in CLC genomics workbench. *Pathogens*. 2021;10(8):1026. DOI: 10.3390/pathogens10081026
23. Vargas-Robles D., Magris M., Morales N., de Koning M.N.C., Ro-dríguez I., Nieves T. et al. . High rate of infection by only oncogenic human papillomavirus in amerindians. *mSphere*. 2018;3(3):e00176–18. DOI: 10.1128/mSphere.00176-18
24. Basukala O., Banks L. The Not-So-Good, the Bad and the Ugly: HPV E5, E6 and E7 Oncoproteins in the Orchestration of Carcino-genesis. *Viruses*. 2021;13(10):1892. DOI: 10.3390/v13101892
25. Liu M., Han Z., Zhi Y., Ruan Y., Cao G., Wang G. et al. Long-read sequencing reveals oncogenic mechanism of HPV-human fusion transcripts in cervical cancer. *Transl. Res*. 2023;253:80–94. DOI: 10.1016/j.trsl.2022.09.004
26. Zhang R., Shen C., Zhao L., Wang J., McCrae M., Chen X., Lu F. Dysregulation of host cellular genes targeted by human papilloma-virus (HPV) integration contributes to HPV-related cervical car-cinogenesis. *Int. J. Cancer*. 2016;138(5):1163–74. DOI: 10.1002/ijc.29872
27. Xu B., Chotewutmontri S., Wolf S., Klos U., Schmitz M., Dürst M., Schwarz E. Multiplex identification of human papillomavi-rus 16 DNA integration sites in cervical carcinomas. *PLoS One*. 2013;8(6):e66693. DOI: 10.1371/journal.pone.0066693
28. de Miguel F.J., Sharma R.D., Pajares M.J., Montuenga L.M., Ru-bio A., Pio R. Identification of alternative splicing events regu-lated by the oncogenic factor SRSF1 in lung cancer. *Cancer Res*. 2014;74(4):1105–15. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1481
29. Sudenga S.L., Shrestha S. Key considerations and current perspec-tives of epidemiological studies on human papillomavirus persis-tence, the intermediate phenotype to cervical cancer. *Int. J. Infect Dis*. 2013;17(4):e216–20. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.12.027
30. Vats A., Trejo-Cerro O., Thomas M., Banks L. Human papillomavi-rus E6 and E7: What remains? *Tumour Virus Res*. 2021;11:200213. DOI: 10.1016/j.tvr.2021.200213
31. Lei J., Ploner A., Lagheden C., Eklund C., Nordqvist Kleppe S., An-drae B., Elfström K.M., Dillner J., Sparén P., Sundström K. High-risk human papillomavirus status and prognosis in invasive cervical can-cer: a nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2018;15:e1002666. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002666
32. Balasubramaniam S.D., Balakrishnan V., Oon C.E., Kaur G. Key mo-lecular events in cervical cancer development. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):384. DOI: 10.3390/medicina55070384
33. Rahangdale L., Mungo C., O'Connor S., Chibwesha C.J., Bre-wer N.T. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk. *BMJ*. 2022;379:e070115. DOI: 10.1136/bmj-2022-070115
34. Demarco M., Hyun N., Carter-Pokras O., Raine-Bennett T.R., Cheung L., Chen X. et al. A study of type-specific HPV natural his-tory and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*. 2020;22:100293. DOI: 10.1016/j.eclim.2020
35. Basu P., Malvi S.G., Joshi S., Bhatla N., Muwonge R., Lucas E.et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of qua-drivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1518–1529. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00453-8
36. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old FDA. 2018. [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-ap-proves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>
37. American College of Obstetricians and Gynecologist. Updated Cer-vical Cancer Screening Guidelines. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advi-sory/articles/2021/04/updated-cervical-cancer-screening-guidelines>
38. United Kingdom National Screening Committee Guidance. Cervical Screening: Programme Overview. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.gov.uk/guidance/cervical-screening-programme-over-view>
39. National Cancer Institute Cervical Cancer Screening (PDQ®) - Health Professional Version. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-screening-pdq>
40. Hong Kong Centre for Health Protection & Cancer Expert Working Group on Cancer Prevention and Screening Recommendations on Prevention and Screening for Cervical Cancer for Health Profession-als. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.chp.gov.hk/en/recommendations/34/index.html>
41. United States Preventive Services Task Force Screening for Cervi-cal Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.uspre-ventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/cervical-can-cer-screening>

42. Sawaya G.F., Kulasingam S., Denberg T.D., Qaseem A. Clinical guidelines committee of american college of physicians cervical cancer screening in average-risk women: best practice advice from the clinical guidelines committee of the american college of physicians. *Ann. Intern. Med.* 2015;162:851–859. DOI: 10.7326/M14-2426
43. Cancer council australia national cervical screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-screening/summary-of-recommendations>
44. The royal australian college of general practitioners early detection of cancers. Cervical cancer. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/guidelines-for-preventive-activities-in-general-pr/early-detection-of-cancers/cervical-cancer>
45. Canadian task force on preventive health care recommendations on screening for cervical cancer. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.cma.ca/content/185/1/35.full>
46. The royal australian college of general practitioners early detection of cancers. Cervical cancer. 2022. (accessed on 8 August 2022). [Electronic resource]. URL: <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/guidelines-for-preventive-activities-in-general-pr/early-detection-of-cancers/cervical-cancer>
47. Polman N.J., Snijders P.J.F., Kenter G.G., Berkhof J., Meijer C.J.L.M. HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme. *Prev. Med.* 2019;119:108–117. DOI: 10.1016/j.ypmed.2018.12.021
48. Zhang Q., Xie W., Wang F., Li R.H., Cui L., Wang H., Fu X., Song J. Epidemiological Investigation and Risk Factors for Cervical Lesions: Cervical Cancer Screening Among Women in Rural Areas of Henan Province China. *Med. Sci. Monit.* 2016;22:1858–65. DOI: 10.12659/msm.894663
49. Sravani A.B., Ghatge V., Lewis S. Human papillomavirus infection, cervical cancer and the less explored role of trace elements. *Biol. Trace Elem. Res.* 2023; 201(3):1026–1050. DOI: 10.1007/s12011-022-03226-2
50. US Food and drug administration (FDA) executive summary: new approaches in the evaluation for high-risk human papillomavirus nucleic acid detection devices. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/media/122799/download>
51. US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W. et al. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2018;320(7):674–686. DOI: 10.1001/jama.2018.10897
52. Salazar K.L., Duhon D.J., Olsen R., Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J. Am. Soc. Cytopathol.* 2019; 8: 284–292. DOI: 10.1016/j.jasc.2019.06.001
53. Bhatla N., Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2020;65:98–108. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008
54. Kyrgiou M., Arbyn M., Bergeron C., Bosch F.X., Dillner J., Jit M. et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br. J. Cancer.* 2020;123(4):510–517. DOI: 10.1038/s41416-020-0920-9
55. Verdoodt F., Jentschke M., Hillemanns P., Racey C.S., Snijders P.J.F., Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur. J. Cancer.* 2015;51:2375–2385. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.006
56. Arbyn M., Gultekin M., Morice P., Nieminen P., Cruickshank M., Poortmans P. et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int. J. Cancer.* 2021;148(2):277–284. DOI: 10.1002/ijc.33189
57. Pouliakis A., Valasoulis G., Michail G., Salamalekis E., Margari N., Kottaridi C. et al. New Aspects and an artificial intelligence approach for the detection of cervical abnormalities: The COVID-19 Pandemic Era. In: Anastasius M., editor. *Quality of Healthcare in the Aftermath of the COVID-19 Pandemic*. IGI Global; Hershey, PA, USA: 2022:192–214. DOI: 10.4018/978-1-7998-9198-7.ch011
58. Elfström K.M., Dillner J. Cervical cancer screening improvements with self-sampling during the COVID-19 pandemic. *medRxiv.* 2022;2022:22277806. DOI: 10.1101/2022.07.19.22277806
59. European Commission European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd ed.: Supplements. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://op.europa.eu/pl/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af5b-2619dd1d5dde>
60. Woo Y.L., Khoo S.P., Gravitt P., Hawkes D., Rajasurir R., Saville M. The Implementation of a primary HPV self-testing cervical screening program in malaysia through program ROSE-lessons learnt and moving forward. *Curr. Oncol.* 2022;29:7379–7387. DOI: 10.3390/currenol29100579
61. World Health Organization. Regional Committee for Europe. Roadmap to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem in the WHO European Region 2022–2030. Draft for the Seventy-second Regional Committee for Europe Background document. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/362396/72bg17e-Roadmap-CervicalCancer.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
62. Auvinen E., Nieminen P., Pellinen J., Dillner J., Tarkkanen J., Virtanen A. Human papillomavirus self-sampling with mRNA testing benefits routine screening. *Int. J. Cancer.* 2022;151(11):1989–1996. DOI: 10.1002/ijc.34170
63. Yeh P.T., Kennedy C.E., De Vuyst H., Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob. Health.* 2019;4:e001351. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-001351
64. Harding-Esch E.M., Hollis E., Mohammed H., Saunders J.M. Self-sampling and self-testing for STIs and HIV: the case for consistent nomenclature. *Sex Transm. Infect.* 2017;93(2):445–448. DOI: 10.1136/ssextrans-2016-052841
65. Farnoli V., Petignat P., Burton-Jeangros C. To what extent will women accept HPV self-sampling for cervical cancer screening? A qualitative study conducted in Switzerland. *Int. J. Womens Health.* 2015;7:883–8. DOI: 10.2147/IJWH.S90772
66. Arbyn M., Smith S.B., 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-analysis. *BMJ.* 2018;363:k4823. DOI: 10.1136/bmj.k4823
67. Hawkes D., Keung M.H.T., Huang Y., McDermott T.L., Romano J., Saville M., Brotherton J.M.L. Self-collection for cervical screening programs: from research to reality. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):1053. DOI: 10.3390/cancers12041053
68. Arbyn M., Verdoodt F., Snijders P.J., Verhoef V.M., Suonio E., Dillner L. et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):172–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70570-9
69. Reiter P., Richardson M. Acceptability of human papillomavirus self-test devices among women from high-risk populations. *J. Womens Health Issues Care.* 2016;5(1). DOI: 10.4172/2325-9795.1000216
70. Polman N.J., Ebisch R.M.F., Heideman D.A.M., Melchers W.J.G., Bekkers R.L.M., Molijn A.C. et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):229–238. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30763-0
71. Arbyn M., Castle P.E. Offering self-sampling kits for HPV testing to reach women who do not attend in the regular cervical cancer screening program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(5):769–72. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1417
72. Madzima T.R., Vahabi M., Lofters A. Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-to-reach women: Focused literature review. *Can Fam Physician.* 2017;63(8):597–601. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807952/>
73. Lozar T., Nagvekar R., Rohrer C., Dube Mandishora R.S., Ivanus U., Fitzpatrick M.B. Cervical cancer screening postpandemic: self-sampling opportunities to accelerate the elimination of cervical cancer. *Int. J. Womens Health.* 2021;13:841–859. DOI: 10.2147/IJWH.S288376
74. Bosgraaf R.P., Verhoef V.M., Massuger L.F., Siebers A.G., Bulten J., de Kuiper-de Ridder G.M. et al. Comparative performance of novel self-sampling methods in detecting high-risk human papillomavirus in 30,130 women not attending cervical screening. *Int. J. Cancer.* 2015;136(3):646–55. DOI: 10.1002/ijc.29026
75. Di Gennaro G., Licata F., Trovato A., Bianco A. Does self-sampling for human papilloma virus testing have the potential to increase cervical cancer screening? An updated meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials. *Front. Public Health.* 2022;10:1003461. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1003461

76. Van Keer S., Peeters E., Vanden Broeck D., De Sutter P., Donders G., Doyen J. et al. Clinical and analytical evaluation of the RealTime High Risk HPV assay in Colli-Pee collected first-void urine using the VALHUDES protocol. *Gynecol. Oncol.* 2021;162(3):575–583. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.06.010
77. Lefevre C., Pivert A., Guillou-Guillemette H.L., Lunel-Fabiani F., Veillon P., Le Duc-Banaszuk A.S., Ducancelle A. Urinary HPV DNA testing as a tool for cervical cancer screening in women who are reluctant to have a Pap smear in France. *J. Infect.* 2020;81(2):248–254. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.006
78. Colli-Pee: An innovative solution for non-invasive urine collection and stabilization. *Novosanis*. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://novosanis.com/our-products>
79. Li J., Wu R., Qu X., Huang X., Li L., Lin Z. et al. Effectiveness and feasibility of self-sampling for human papillomavirus testing for internet-based cervical cancer screening. *Front Public Health.* 2022;10:938272. DOI: 10.3389/fpubh.2022.938272
80. Smith M.A., Hall M.T., Saville M., Brotherton J.M.L., Simms K.T., Lew J.B. et al. Could HPV Testing on Self-collected Samples Be Routinely Used in an Organized Cervical Screening Program? A Modeled Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(2):268–277. DOI: 10.1158/1055-9965

Поступила 18.10.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Громова Татьяна Александровна — канд. мед. наук., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0001-6104-9842>

Леваков Сергей Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-4591-838X>

Мушкюрова Диана Рамазановна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0009-0007-7494-5807>

Information about the authors

Tatyana A. Gromova — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0001-6104-9842>

Sergey A. Levakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-4591-838X>

Diana R. Mushkyurova — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-1667-511X>