

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.11](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.11)

А. А. Ковалев, Н. Н. Волошина, А. Н. Рябошапка, К. А. Ковалев

*Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина*

O. O. Kovalyov, N. N. Voloshina, A. M. Riaboshapka, K. A. Kovalyov

*State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

ОБНАРУЖЕНИЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ САМОЗАБОРА (SELF SAMPLING): НОВАЯ МОДЕЛЬ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Detection of human papilloma virus by «Self sampling»: a new model of cervical cancer screening

Резюме

В статье представлены преимущества скрининга рака шейки матки на основе выявления онкогенных штаммов вируса папилломы человека перед традиционным цитологическим скринингом методом PAP-теста. Метод самозабора *Self sampling* с помощью инструмента *Quintip* компании *AproviX* (Швеция) позволяет увеличить процент женщин, участвующих в национальных программах популяционного скрининга, что приведет к улучшению показателей заболеваемости и смертности женского населения от рака шейки матки.

Ключевые слова: скрининг рака шейки матки, вирус папилломы человека, метод самозабора *Self sampling*.

Abstract

The article presents the advantages of screening cervical cancer based on the detection of oncogenic strains of human papillomavirus compare to traditional cytological screening using the PAP test. *Self sampling* using *AproviX's Quintip* tool (Sweden) allows to increase the percentage of women participating in national population screening programs, which will lead to an improvement in the incidence and mortality rates of the female population from cervical cancer.

Keywords: cervical cancer screening, human papillomavirus, *Self sampling* method.

Примерно 20% человеческих раков являются вирус-ассоциированными [18].

Сегодня достоверно известно о семи онкогенных РНК и ДНК вирусах, которые являются причиной развития Т- и В-клеточной лимфомы, волосато-клеточного лейкоза, саркомы Капоши, гепатоцеллюлярного рака, а также вызывают рак шейки матки, ано-генитальные карциномы, рак полости рта, рак назо-фаринкса [20].

Двух-цепочечный ДНК папиллома вирус является объектом наиболее активного изучения [5].

Исследование механизмов вирусного канцерогенеза позволило изменить программы профилактики и скрининга рака шейки матки [24, 39].

Новая модель скрининга на основе выявления ДНК онкогенных штаммов вируса с помощью

метода забора (SELF SAMPLING) наиболее эффективна в условиях пандемии COVID-19.

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Семейство вирусов папилломы человека (ВПЧ) было открыто в 1972 году Stefania Jabłońska [32].

Наиболее важный вклад в изучение этих канцерогенных вирусов внес Harold zur Hausen, лауреат Нобелевской премии 2008 года [40].

Группа вирусов из семейства ВПЧ включает 27 видов, 5 родов и более 170 штаммов.

У человека папилломавирусы могут вызывать появление остроконечных кондилом, бородавок и злокачественных опухолей. Онкогенными

являются 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66 штаммы, которые по классификации МАИР относятся к биологическим канцерогенам 1А класса [12,13].

Вирус папилломы человека в 100% ассоциирован с раком шейки матки, в 90% с анальным раком, в 40% с раком вагины и вульвы, в 50% с раком пениса, в 30% с раком орофаринкса и редко (2,5%) с раком полости рта и гортани [30, 31].

Дискутируются вопросы роли ВПЧ в канцерогенезе рака мочевого пузыря, предстательной железы, рака яичника, рака молочной железы, и даже немелкоклеточного рака легкого у молодых женщин, однако эти предположения требуют веских доказательств.

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки связан с сексуальной активностью человека.

После внедрения в организм женщины вирус папилломы человека проникает в базальный слой эпителия шейки матки, преимущественно в зоне перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический [4].

Обычно в течение 6–12 месяцев происходит спонтанная элиминация вируса. При злокачественной форме паразитирования развивается латентное течение инфекции с последующей активацией процесса и переходом его в стадию клинических проявлений. Инкубационный период может длиться несколько лет. Возможно одновременное заражение несколькими штаммами папилломавирусов [25].

Взаимодействие между ВПЧ и клетками эпителия шейки матки – стадийный процесс. Острая инфекция переходит в стадию вирусной персистенции, затем в прогрессирование предраковых заболеваний и, наконец, в инвазивный рак.

ВПЧ является исключительно интраэпителиальной инфекцией. При ней нет виремии, нет цельного вируса в крови, нет вирус-ассоциированного цитолиза и гибели клеток. Репликация и высвобождение вируса не связаны с воспалением и высвобождением провоспалительных цитокинов. При ВПЧ-инфекции нет активации антигенпрезентирующих клеток. Противовирусный иммунитет реализуется исключительно на уровне кератиноцитов [8, 9].

Вирусный геном в базальном слое цервикального эпителия может сохраняться длительное время и реактивация ВПЧ возможна через много лет, при депрессии иммунной системы или в старости [21].

В клетках базального эпителия вирус может существовать в двух формах – эписомальной (вне хромосом клетки) и интросомальной (встроенной в геном). Последняя форма существования вируса является агрессивной и пред-

полагает его персистенцию с последующим вероятным развитием клинических проявлений болезни [6].

Ряд ко-факторов поддерживает персистенцию ВПЧ-инфекции в организме хозяина. Выживание вируса зависит от его вирулентности (онкогенные штаммы HPV16, HPV18, HPV51, HPV56 или HPV59) или связана с составом микробиоты (ко-инфекция), которая сильно отличается у различных индивидуумов в шейке матки, во влагалище, вульве, пенисе, анусе, ротоглотке [8].

Персистенции вируса способствует также ослабление иммунной системы хозяина (иммуносупрессия после трансплантации органа, наличие ВИЧ или *Chlamydia trachomatis*) и факторы, связанные с социальным поведением (курение, бисексуализм, длительное использование гормональных контрацептивов).

ПРЕДРАКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Систематическое цитологическое исследование мазков для диагностики цервикального рака начали одновременно в 1928 году Aurel Babes в Румынии и George Nicolas Papanicolaou в США [16].

Изучение клеточных аномалий в вагинальных мазках было названо «новой диагностикой рака». В 1954 году George Papanicolaou совместно с гинекологом Herbert Traut издали атлас эксфолиативной цитологии, а окрашенные мазки клеток цервикального канала начали называть PAP-тестом. Позже метод цитологического исследования цервикальных мазков стал простым и удобным инструментом онкологического скрининга.

На основании динамики цитологических изменений в клетках эпителия были изучены стадии канцерогенеза рака шейки матки и создана цитологическая классификация этого состояния.

Для развития инвазивной карциномы требуется время и чередование стадий дисплазии. Дисплазия (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) характеризуется наличием нетипичных клеток на шейке матки. Для каждой степени дисплазии характерны те или иные изменения – от невыраженных с умеренной пролиферацией клеток базального слоя (CIN 1), до тяжелых изменений с появлением патологических митозов и наличием огромных гиперхромных ядер клеток (CIN 3) [17].

Наличие дисплазии еще не означает развитие рака шейки матки. Только у 1% женщин с дисплазией CIN 1 состояние переходит в стадию CIN 2 и CIN 3. Только у 16–25% женщин CIN 2 будет прогрессировать до CIN 3. CIN 3 разовьется в инвазивную карциному не чаще, чем

у 12–32% женщин [33].

Таким образом, однократная цитологическая картина цервикального мазка не может предсказать будущие изменения в шейке матки и очень условно отражает перспективу развития рака.

К недостаткам цитологического исследования, проводимого у здоровых женщин, следует отнести также большую вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов при оценке клеток цервикального эпителия, высокий процент субъективных ошибок, необходимость проведения обязательных повторных осмотров, проведение уточненной диагностики [1].

Более 80% собранных цитологических проб не отвечают нужным требованиям и не информативны. Чаще всего наблюдаются ошибки во время забора материала (клетки не попали на цитобрашу, неправильно перенесены на стекло или плохо сохранились). Нередки ошибки при оценке материала (клетки присутствуют, но не найдены или клетки правильно не классифицированы) [26].

Недостатками популяционного цитологического скрининга являются также сложности его организации – ограниченная доступность исследования в отдаленных регионах, нежелание женщин подвергаться многократным исследованиям, необходимость создания сети хорошо оснащенных цитологических лабораторий и высокая стоимость профилактических массовых осмотров в масштабах всей страны, особенно в случае использования современных методов на основе жидкостной цитологии (например, технология BD SurePath™) [7].

У молодых женщин и у женщин после ВПЧ-вакцинации цитологическое исследование эпителия шейки матки имеет особенно низкую информативность и требует создания отдельного протокола исследования.

СВЯЗЬ ИНФЕКЦИИ ВПЧ И ЦИТОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЭПИТЕЛИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки, не связанный с ВПЧ-инфекцией, развивается крайне редко (менее 0,5%). Практически все случаи рака шейки матки являются вирус-ассоциированными [5].

Наличие вирусной инфекции в шейке матки может быть обнаружено клинически, цитологически, гистологически и с помощью методов молекулярной биологии.

Косвенные признаки вирусного поражения эпителия шейки матки («предраковый комплекс») были известны еще в 50-х годах прошлого века. Об этом сообщал Dr. J. Ernest Ayre, создатель шпателя для цервикальной биопсии.

Dr. Leopold G. Koss в 70-х годах описал койлоцитарную атипию, как признак папилломави-

русной инфекции (паракератоз, гиперкератоз, двухъядерные клетки, атипичные плоские клетки с ороговением в центре) [2].

Сегодня хорошо известно, что существует прямая зависимость между вирусным повреждением клетки и ее диспластическими изменениями.

Современный взгляд на связь CIN и ВПЧ заключается в следующем.

CIN 1 считается морфологическим отражением ВПЧ-инфекции и не требует никакого лечения.

Поражения на уровне CIN 2 следует рассматривать как «тяжелые проявления» инфекции, а не как предрак.

CIN 3 считается суррогатным признаком предрака и обычно требует дополнительной уточненной диагностики, а также лечения (хотя только некоторые поражения на самом деле превратятся в инвазивный рак).

Условно можно говорить, что существует «опасный» и «неопасный» CIN 3. Так, тяжелая дисплазия CIN 3, ассоциированная с ВПЧ штаммом низкого онкогенного риска (например, HPV68) у 20-летней женщины не является опасной в отношении развития инвазивной карциномы. В то же время, наличие CIN 3, ассоциированной с HPV16 высокого онкогенного риска у 45 летней женщины свидетельствует о большой вероятности развития у нее рака шейки матки.

В настоящее время разработаны несколько гистологических (CIN, LAST), цитологических (WHO, Bethesda) и молекулярная классификация предраковых изменений шейки матки [22].

Согласно этим классификациям, состояния CIN 2 и CIN 3 соответствуют в классификациях LAST и Bethesda поражению HSIL (тяжелое плоскоклеточное интраэпителиальное поражение – High grade squamous intraepithelial lesion). Это также соответствует состоянию умеренной и тяжелой атипии по классификации WHO, а на молекулярном уровне (наличие ВПЧ-инфекции) характеризуется как предрак.

Более глубокое изучение молекулярных механизмов канцерогенеза рака шейки матки и признаки ведущей роли ВПЧ-инфекции в этом процессе привело к фундаментальным изменениям в организации профилактических и скрининговых онкологических программ [10].

СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Первый онкоэпидемиологический анализ по изучению смертности от рака был проведен в 1928 году Janet Lane-Clayton [37].

Эта женщина-врач сделала вывод, что улучшение выживаемости онкологических больных в будущем будет связано не столько с лечением рака, сколько с его ранней диагностикой. Эта идея через 40 лет трансформировалась в концепцию медицинского скрининга, которая была изложена в знаменитой монографии

Wilson JM, Jungner YG. (Principles and practice of mass screening for disease) в 1968 году [36].

Критерии популяционного скрининга Вильсона-Джаннера являются основой для внедрения подобного рода программ во всех странах, которые заняты вопросами профилактической онкологии.

Европейские рекомендации для населения по борьбе с раком (3-я версия) предполагают внедрение в систему здравоохранения таких программ, как скрининг коло-ректального рака, скрининг рака молочной железы и скрининг рака шейки матки.

В странах Западной Европы и Северной Америки популяционный скрининг рака шейки матки был начат с конца 80-х годов прошлого столетия. Уже через 3–5 лет, когда охват женского населения скрининговыми программами достиг 70%, отмечено резкое снижение заболеваемости инвазивным раком – с 17,0 до 8,0 на 100 000 населения. Заболеваемость этим видом рака в странах Европейского Союза продолжает снижаться, в то время как в странах, где нет скрининга (Восточная Европа и страны южнее африканской Сахары) продолжает расти [14, 23, 34].

По мере накопления опыта проведения профилактических программ стало ясно, что медицинский эффект от онкологического скрининга входит в некоторые противоречия с вопросами его организации и экономической целесообразности.

Эффект в виде снижения общей заболеваемости на уровне всей популяции может быть достигнут только в случае непрерывной, на протяжении многих лет, реализации программы скрининга, адекватного государственного финансирования и согласия женщин участвовать в скрининге.

Очевидно, что расходы на государственную программу скрининга должны быть приемлемыми и не конкурировать с другими медицинскими программами, особенно в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения. Сам же скрининговый тест должен быть доступным, удобным, неинвазивным, безопасным, недорогим и желателен комфортным.

ВПЧ-СКРИНИНГ: ДАЛЕКО ЗА ПРЕДЕЛАМИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЦИТОЛОГИИ

В 2015 году в Европе произошли кардинальные изменения в модели скрининга рака шейки матки. К этому времени были закончены глобальные национальные проекты – POBASCAM trial и NTCC trial, в которых на протяжении нескольких лет принимали участие почти 45 000 женщин в возрасте от 29 до 60 лет [27, 38].

Все женщины участвовали в скрининге рака шейки матки на основе выявления вируса папилломы человека. Полученные результаты были сопоставлены с данными цитологического исследования цервикального эпителия каждой женщины.

Было установлено, что присутствие ВПЧ зависело от возраста. В молодом возрасте (29–33 года) вирус был обнаружен у 12% женщин, в возрасте 59–60 лет – в 2,4% случаев.

Была обнаружена полная корреляция между цитологическими изменениями в эпителии шейки матки и наличием ВПЧ. В клетках без диспластических изменений ВПЧ обнаруживали очень редко (3,6%). При пограничном и мягком дискариозе – ВПЧ обнаружен уже у 34,6% женщин. При умеренном дискариозе – у 88,3%, при тяжелом дискариозе – у 92,5%, при карциноме *in situ* – у 95,2% и при инвазивном раке – у всех 100,0% женщин.

Результаты исследований NTCC и POBASCAM позволили сделать вывод, что скрининг рака шейки матки на основе выявления ВПЧ является на 60–70% эффективней, чем скрининг на основе PAP-теста, особенно для выявления гистологических повреждений на уровне CIN 2–3.

Чувствительность цитологических тестов заметно снижалась у женщин в постменопаузе. Более того – у большинства женщин с поражением CIN 2–3 на шейке матки имелась нормальная цитологическая картина мазка.

Молекулярный ВПЧ-тест обеспечивал более лучшую защиту от инвазивной карциномы, чем цитологический скрининг [19].

После опубликованных результатов POBASCAM trial и NTCC trial начиная с 2016 года в странах Евросоюза население участвует в скрининге на основе проведения ВПЧ-теста, который заменяет цитологическое исследование вагинальных мазков. ВПЧ-скрининг начинают у женщин в возрасте до 30 лет с последующими 5-летними интервалами вплоть до 60 лет (в Швеции скрининг продлен до 65 лет).

МЕТОД САМОЗАБОРА SELF SAMPLING

Важной особенностью европейской (шведской) модели скрининга рака шейки матки является метод самозабора, который проводится самой женщиной без участия врача-гинеколога вне медицинского учреждения [11, 15].

Для проведения ВПЧ-теста получение клеток цервикального эпителия не требуется – достаточно исследовать только вагинальную слизь, которая может содержать вирусную ДНК.

Для самозабора используют специальный HPV Test Qvintip, который производится шведской компанией Aproxix. Это простой и надежный в обращении набор для самостоятельного взятия небольшого количества влагиалищного отделяемого. В набор входит пластиковая палочка с рабочей намокающей головкой, пластиковая пробирка, инструкция и конверт для пересылки [29].

В удобное время, в уединенной обстановке, без участия врача женщина выполняет самообследование и затем отправляет образец по почте

в сертифицированную лабораторию для проведения ПЦР-исследования. Использовать для проведения ВПЧ-теста обычные щеточки, которые применяются при ПАП-цитологическом исследовании цервикального мазка, нельзя, поскольку материал быстро высыхает.

СЕРТИФИЦИРОВАННАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

После выполнения самообследования рабочая часть инструмента Qvintip должна быть помещена в сухую транспортную пробирку и отправлена в сертифицированную лабораторию для проведения ДНК-генотипирования с помощью реакции ПЦР (полимеразная цепная реакция). Принцип метода основан на амплификации (многократном увеличении числа копий) специфичного для данного возбудителя участка ДНК.

ПЦР должна обнаружить и идентифицировать все штаммы Human Papillomavirus высокого канцерогенного риска в исследуемом биоматериале (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы).

Выявление вирусной ДНК во влажалоном отделяемом свидетельствует о наличии папиллома-вирусной инфекции, которая ассоциирована с риском развития инвазивного рака.

Требования к лаборатории, которая проводит скрининговые исследования в масштабах всей страны, очень велики. Такая лаборатория должна решать вопросы логистики (быстрой доставки материала из любой отдаленной точки), иметь большой опыт проведения массовых исследований ПЦР, иметь сертификаты качества. Очень важен последующий учет и преемственность работы лаборатории с клиницистами для проведения уточняющей диагностики и при необходимости – соответствующего лечения.

МОТИВАЦИЯ ЖЕНЩИН ДЛЯ УЧАСТИЯ В СКРИНИНГЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Организация популяционного скрининга хотя бы для одной локализации рака представляет непростую задачу. До сих пор во многих странах онкологический скрининг проводится на индивидуальной основе и не влияет на общие показатели заболеваемости и смертности.

Главные нерешенные вопросы: кто должен заниматься организацией популяционного скрининга, кто будет платить за проведение скрининговых тестов и как мотивировать здоровых женщин без признаков заболевания проходить регулярные профилактические обследования.

Анализ показал, что есть 4 категории женщин, которые по-разному относятся к идее скрининга: женщины, которые никогда не проходили скрининг, женщины, которые прошли скрининг однократно и в дальнейшем пропускали скрининговые процедуры, женщины, которые проходят обследования с большими многолетни-

ми перерывами и женщины, которые полностью придерживаются графика скрининга.

Проанализированы основные причины, почему женщины отказываются от участия в скрининге. Таковыми являются.

НИЗКИЕ ЗНАНИЯ О РШМ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ

Негативное отношение женщин к процедуре кольпоскопии и возможной биопсии тканей шейки матки:

Боязнь боли во время обследования;
Нарушение конфиденциальности;
Нежелание, что бы вторгались в частную жизнь;

Боязнь раздеться;

Застенчивость;

Плохая гигиена;

Расположение смотрового кабинета рядом с другими медицинскими кабинетами;

Длинная очередь в ожидании гинеколога;

Большое расстояние от места жительства (работы) до места проведения скрининга;

Проблемы с транспортом;

Некоторые женщины не участвуют в скрининге из-за наличие других (как считают, более опасных) болезней.

По предварительным подсчетам, более 60% женщин не участвуют в скрининге рака шейки матки из-за нежелания посещать кабинеты женской консультации, нехватки времени, религиозных и психологических неудобств во время осмотра. Коллективный международный опыт свидетельствует, что повысить процент участия женщин в цитологическом PAP-скрининге невозможно.

Исследование в Швеции также показало, что большинство женщин (65%) с впоследствии диагностированным раком шейки матки не посещали организованный скрининг на основании проведения PAP-мазка, а около 25% женщин заболели раком, несмотря на регулярное участие в цитологическом скрининге из-за «ложноотрицательных» результатов [3].

Количество «ложноотрицательных» мазков указывает на низкую чувствительность PAP-цитологического скрининга.

Практически все отрицательные моменты, связанные со старой моделью скрининга рака шейки матки можно устранить, если использовать новую модель скрининга – метод самозабора (Self sampling).

Перед массовым использованием метода самозабора тест Qvintip был исследован в госпитале Университета Упсалы в Швеции. Анкетирование 75000 участниц исследования показало, что все женщины предпочли метод самозабора периодическим осмотрам у врача гинеколога.

Метод самозабора (Self sampling) резко

повысил мотивацию европейских женщин к участию в скрининге – 87% участниц программы предпочли бы собирать вагинальную жидкость в домашних условиях, если бы им предложили такую возможность [35]. Кроме того, риск получения «ложноотрицательных» результатов при этом методе оказался минимален [27].

Метод самозабора с помощью теста Qvintip – это лучшая идея, которая появилась в профилактической онкологии за последнее десятилетие. Уровень успеха от массового внедрения этого теста может оказаться огромным.

Этот метод скрининга наиболее эффективен в условиях пандемии COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cervical screening: programme overview. Information on the NHS Cervical Screening Programme, including commissioning, quality assurance, education and training. 1 April 2015. Updated 18 November 2019. <https://www.gov.uk/guidance/cervical-screening-programme-overview> GOV.UK. Public Health England. Accessed November 20, 2020.
2. Koss LG, Melamed MR. Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1752 p.
3. Andrae B, Kemetli L, Sparén P. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 605–606.
4. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 2675–2686.
5. Baseman, JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 2005. 32 (Suppl. 1): S16–S24.
6. Chow LT, Broker TR, Steinberg BM. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. 2010. 118 (6-7): 422–449.
7. Dhiraj B Nikumbh, Roopali D. Nikumbh, Shivraj N. Kanthikar. Limitations of cytological cervical cancer screening (Papanicolaou test) regarding technical and cultural aspect in rural India. *Asian J Cancer.* 2016. 5 (2): 79.
8. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin. Sci.* 2006. 110: 525–541.
10. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1983. 80: 3812–3815.
11. Wikström I, Lindell M, Sanner K et al. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study. *Br J Cancer.* 2011. 105: 337–339.
12. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Parice: IARC; 2014. 54 p.
13. IARC. A review of human carcinogens. Part B: biological agents. Parice: IARC; 2011. 2 p.
14. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2011: 61–69.
15. Jentschke M, Chen K, Arbyn M. Direct comparison of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2016. 82: 46–50.
16. O'Dowd MJ, Philipp EE. The History of Obstetrics & Gynaecology. Parthenon Publishing Group; 1994. P. 547.
17. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008. 9: 425–434.
18. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Viruses associated with human cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. 1782: 127–150.
19. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009. 124: 516–520.
20. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat. Rev. Cancer.* 2010. 10: 878–889.
21. Krump NA, You J. Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. *Nature Reviews Microbiology.* 2018. 16: 684–698.
22. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytologica.* 2015. 59: 121–132.
23. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. 1999. 354 (9172): 20–25.
24. Peto J, Gilham C, Fletcher O et al. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet.* 2004. 364: 249–256.
25. Petry KU, Wörmann B, Schneider A. Benefits and Risks of Cervical Cancer Screening. *Oncol Res Treat.* 2014. 37 (suppl 3): 48–57.
26. Petry KU. HPV and cervical cancer. *Clin Lab Invest Suppl.* 2014. 244: 59–62.

27. Ronco G, Dillner J, Elfström KM. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014. 383 (9916): 524–532.
28. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC). *Lancet Oncol*. 2010. 11: 249–257.
29. Sanner K, Wikström I, Strand A. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer*. 2009. 101: 871–874.
30. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Cancer Inst*. 2015. 107 (6, djv086): 1–12.
31. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman D et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J. Pathol*. 2006. 208: 152–164.
32. Human Papillomaviruses. General remarks. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321764>. Accessed November 19, 2020.
33. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ et al. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am. J. Epidemiol*. 2013. 178: 1161–1169.
34. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999. 189 (1): 12–19.
35. Wikström I, Stenvall H, Wilander E. Attitudes to self-sampling of vaginal smear for human papilloma virus analysis among women not attending organized cytological screening. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007. 86: 720–725.
36. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968. 166 p.
37. Winkelstein W. Vignettes of the History of Epidemiology: Three Firsts by Janet Elizabeth Lane-Clayton. *American Journal of Epidemiology*. 2004. 160 (2): 97–101.
38. Zucchetto A, Ronco G, Giorgi Rossi P et al. Screening patterns within organized programs and survival of Italian women with invasive cervical cancer. *Prev Med*. 2013. 57: 220–226.
39. zur Hausen H, de Villiers EM. Cancer “causation” by infections — individual contributions and synergistic networks. *Semin. Oncol*. 2014. 41: 860–875.
40. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J. Natl Cancer Inst*. 2000. 92: 690–698.

Стаття надійшла до редакції 05.11.2020