

Аналитическая эффективность ВПЧ тестирования с использованием самостоятельно взятых вагинальных образцов в сравнении с образцами, собранными врачом из шейки матки: исследование SCoPE

Краткое название: Чувствительность шести методов ВПЧ тестирования с использованием самостоятельно взятых образцов

Saville M^{1,2,3,4*}, Hawkes D^{1,2,5,6*#} dhawkes@vcs.org.au, Keung MHT^{1,2}, Ip ELO^{1,2}, Silvers J⁷, Sultana F^{1,8}, Malloy MJ^{1,8}, Velentzis LS⁸, Canfell K^{9,10}, Wrede CD^{3,7}, Brotherton JML^{1,4,8}

¹ VCS Foundation, Carlton South, Victoria, Australia

² VCS Pathology, Carlton South, Victoria, Australia

³ Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

⁴ Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

⁵ Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

⁶ Department of Pathology, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

⁷ Department of Oncology and Dysplasia, Royal Women's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

⁸ Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

⁹ Cancer Research Division, Cancer Council NSW, Woolloomooloo, NSW, Australia

¹⁰ School of Public Health, Sydney Medical School, University of Sydney, NSW, Australia

#Автор, ответственный за переписку.

*Saville and Hawkes are joint first authors.

Highlights

- Self-collection produces similar HPV results to practitioner-collected specimens
- A variety of clinically validated HPV assays are suitable for self-collection
- A dry flocced swab is a suitable device for self-collection for HPV screening

Аннотация

Актуальность темы: в последнее десятилетие активно изучалось применение ВПЧ тестирования при цервикальном скрининге. Проведенные исследования показали более высокую чувствительность этого подхода по сравнению с цитологическим исследованием. Еще одним преимуществом скрининга на основе ВПЧ является возможность тестирования вагинальных образцов, которые могут собираться женщинами самостоятельно. Самостоятельное взятие образцов может увеличить охват цервикального скрининга за счет повышения доли участия, особенно среди женщин, которые проходили скрининг с недостаточной частотой или никогда не проходили скрининг. Это может значительно повлиять на профилактику рака шейки матки, поскольку большинство случаев инвазивного рака шейки матки отмечается у женщин с недостаточной частотой скрининга. В Нидерландах и Австралии национальные программы скрининга были переведены с цитологического исследования на тестирование ВПЧ в качестве первичного скринингового теста, и в обеих странах была предусмотрена возможность самостоятельного взятия образцов.

Цели: мы оценили относительную чувствительность ВПЧ тестирования самостоятельно взятых образцов по сравнению с образцами из шейки матки, собранными врачами в рамках Австралийской национальной программы цервикального скрининга (NCSP).

Дизайн исследования: 303 женщины в возрасте ≥ 18 лет, посещавшие одну специализированную клинику, самостоятельно выполняли взятие образца с помощью флок-тампона, после чего врач собирал у них образец при кольпоскопии. Все образцы анализировались в одной лаборатории с помощью шести методов анализа ВПЧ на основе ПЦР, которые могут использоваться в рамках NCSP: Roche cobas 4800 и cobas, Abbott RealTime, BD Onclarity, Cepheid Xpert и Seegene Anyplex.

Результаты: различные методы анализа на ВПЧ16/18 показали высокую согласованность результатов между образцами, собранными пациентками самостоятельно и собранными врачами (диапазон: 0,94–0,99), а также высокую согласованность для других онкогенных типов ВПЧ (диапазон: 0,64–0,73).

Выводы: самостоятельное взятие образцов для цервикального скрининга на основе ВПЧ демонстрирует высокую согласованность и относительную чувствительность в сравнении с образцами, собранными врачами, при всех методах анализа в рамках NCSP.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; рак шейки матки; скрининг; самостоятельное взятие; диагностические исследования

Общая информация

В последнее десятилетие активно изучалось применение анализа нуклеиновых кислот вируса папилломы человека (ВПЧ) при цервикальном скрининге. Проведенные исследования показали более высокую чувствительность этого метода по сравнению с цитологическим исследованием для выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) высокой степени — поражения, которое обязательно предшествует развитию рака шейки матки и служит в качестве мишени для выявления в рамках скрининга и лечения (1–6). Ряд долгосрочных исследований также показал более низкий риск последующего развития CIN 3+ и инвазивного рака шейки матки у женщин с отрицательным результатом тестирования на онкогенный ВПЧ по сравнению с женщинами с отрицательным результатом цитологического исследования (6–10). В Нидерландах и Австралии национальные программы скрининга были переведены с цитологического исследования на тестирование ВПЧ в качестве первичного скринингового теста, а в ряде других стран и регионов (таких как Новая Зеландия, Ирландия, Швеция, Португалия, Малайзия, Панама и Великобритания) в настоящее время выполняется перевод национальных программ на тестирование ВПЧ.

Дополнительным преимуществом скрининга на основе ВПЧ с использованием методов, откалиброванных для выявления онкогенного ВПЧ на уровнях, связанных с гистологически подтвержденным CIN 2+, является возможность тестирования образцов из влагалища, собранных женщинами самостоятельно. Это обусловлено тем, что нуклеиновые кислоты ВПЧ проникают из инфицированных клеток шейки матки во влагалище. Самостоятельное взятие образцов может увеличить охват цервикального скрининга за счет повышения доли участия женщин, которые проходят скрининг с недостаточной частотой или не проходят скрининг (11, 12). Это может значительно повлиять на профилактику рака шейки матки, поскольку большинство случаев инвазивного рака шейки матки отмечается у женщин, которые никогда не проходили скрининг (13). Важно отметить, что для самостоятельно собранных образцов и образцов, собранными врачами, была продемонстрирована сопоставимая чувствительность и специфичность в отношении диагностики CIN2 или более тяжелых поражений при использовании клинически валидированных методов анализа на основе ПЦР (12, 14–17).

В соответствии с возобновленной Австралийской национальной программой цервикального скрининга (NCSP), женщинам в возрасте 30 лет и старше, которые никогда не участвовали в скрининге или прошли скрининг заболеваний шейки матки более двух лет назад и при этом

отказываются от взятия образца врачом (т. е. при осмотре с зеркалом), может быть проведено тестирование ВПЧ на основе образцов, взятых самостоятельно под наблюдением медицинского работника (18).

Цели

Цель этого исследования — определить сопоставимость ВПЧ тестирования самостоятельно собранных образцов с образцами, собранными врачами, на основе методов, которые могут использоваться в программе NCSP. Согласно требованиям этой программы, методы анализа ВПЧ, используемые для самостоятельно собранных образцов, должны быть основаны на ПЦР и предусматривать внутренний контроль содержания клеток для оценки качества собранного образца (19). В рамках этого исследования образцы тестировались с помощью шести методов ВПЧ тестирования: Cobas 4800 и cobas (Roche Diagnostics, Базель, Швейцария), BD Onclarity HPV (BD Diagnostics, Спаркс, Мэриленд, США), Xpert HPV (Cepheid, Inc., Саннивейл, Калифорния, США), Anyplex II HPV HR Detection (Seegene, Сеул, Корея) и Abbott Realtime HPV (Abbott Laboratories, Эбботт Парк, Иллинойс, США). Данное исследование было проведено компанией VCS Pathology (VCS).

Дизайн исследования

Участники исследования

К участию в исследовании были приглашены женщины в возрасте от 18 лет и старше, которые посещали Клинику по лечению дисплазии в Королевской женской больнице в Мельбурне для кольпоскопического обследования. После подписания формы информированного согласия участницы получали письменные инструкции (20) для самостоятельного взятия образца из влагалища с использованием флок-тампона (FLOQSwab 552C, Soran, Брешиа, Италия) в условиях клиники. После самостоятельного взятия образца участницы передавали тампон врачу. Затем врач брал образец из шейки матки по стандартной методике (Cervex-Brush, Rovers Medical Devices, Лекстраат, Нидерланды) и промывал его в 20 мл раствора PreservCyt (Hologic, Марлборо, Массачусетс, США) по стандартной методике в рамках планового кольпоскопического обследования. Каждая пара самостоятельно собранного и собранного врачом образцов отмечалась уникальным идентификатором и передавалась на анализ в компанию VCS. Сведения о личности женщин в лабораторию не передавались. Данное

исследование было одобрено Этическим комитетом по исследованиям у человека при Королевской женской больнице (регистрационный номер: 17/15).

Лабораторные процедуры и методы анализа ВПЧ

Использовался метод, адаптированный из других исследований (21–23): после самостоятельного взятия образцов флок-тампоны хранили при комнатной температуре в течение недели, затем помещали в 5 мл раствора PreservCyt (Hologic, Марлборо, Массачусетс, США) и взбалтывали в течение 20 секунд, после чего удаляли тампон. Образцы, собранные врачами, также хранили при комнатной температуре в течение одной недели перед проведением анализа. Недельная длительность хранения была выбрана для имитации максимального ожидаемого времени между сбором образцов и лабораторным анализом в рамках программы скрининга в штате Виктория. Этот период времени и условия хранения могут не соответствовать другим программам тестирования.

Все образцы анализировались с использованием шести тест-систем на основе ПЦР в режиме реального времени согласно инструкциям каждого производителя по проведению анализа собранных врачами образцов в среде PreservCyt (Thinprep). Тесты Cobas 4800 HPV и Cobas HPV (проводимый на Cobas 6800) и тест Abbott HPV выявляют ВПЧ 16 и 18 по отдельности, а также группу из 12 других онкогенных типов ВПЧ (31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Тест BD Onclarity HPV выявляет 6 типов ВПЧ по отдельности (16, 18, 31, 45, 51 и 52) и 8 типов в группах (ВПЧ 33/58, ВПЧ 56/59/66 и ВПЧ 35/39/68). Тест Xpert HPV выявляет ВПЧ 16 по отдельности и еще 13 типов ВПЧ в четырех группах (ВПЧ 18/45, ВПЧ 31/33/35/52/58, ВПЧ 51/59 и ВПЧ 39/56/66/68). Тест Anyplex II HPV HR Detection позволяет выявлять по отдельности каждый из 14 онкогенных типов ВПЧ.

Статистический анализ

Размер выборки из 303 образцов был рассчитан с учетом частоты положительных результатов анализа на ВПЧ (40 %) в рамках предыдущего исследования (23) в этой же клинике и расчетного значения коэффициента каппа 0,90 для сравнения самостоятельно собранных образцов и образцов, собранных врачом, с прецизионностью 0,05. Мы определили частоту положительных результатов анализа ВПЧ для ВПЧ 16, ВПЧ 18 (ВПЧ 18 относится к группе ВПЧ 18/45 для теста Xpert), других онкогенных типов ВПЧ (не ВПЧ 16/18) или любого

онкогенного типа ВПЧ в самостоятельно собранных и собранных врачами образцах с использованием каждого ВПЧ теста. Разность частоты положительных результатов анализа ВПЧ для каждой из категорий ВПЧ между самостоятельно собранными и собранными врачами образцами рассчитывали с использованием критерия различия между пропорциями для непарных данных (таблица 1, таблица 2). Мы определили долю образцов с недействительным результатом среди образцов, собранных самостоятельно и собранных врачами, для каждого метода анализа ВПЧ; также были определены различия доли недействительных результатов при использовании одного и того же метода анализа, исходя из допущения, что образец считается недействительным при получении недействительного результата для какой-либо категории ВПЧ. Мы также провели оценку степени согласованности (доли всех тестов, в которых были получены согласованные результаты между образцами, собранными самостоятельно и собранными врачами) между образцами, собранными самостоятельно и собранными врачами, по всем категориям ВПЧ. Для расчета процентной степени согласованности оценок различных экспертов по сравнению с ожидаемой частотой случайных совпадений использовался коэффициент Гвета AC_1 со следующими категориями: $AC_1 \leq 0,20$ — крайне низкая, $0,21 \leq AC_1 \leq 0,40$ — низкая, $0,41 \leq AC_1 \leq 0,60$ — средняя, $0,61 \leq AC_1 \leq 0,80$ — высокая, $AC_1 \geq 0,81$ — очень высокая согласованность (24).

Нами был выбран критерий Гвета AC_1 , поскольку было показано, что он является более стабильным статистическим показателем согласованности оценок различных экспертов, чем коэффициент каппа Коэна (25, 26). Расчет чувствительности и специфичности выявления ВПЧ16, ВПЧ18, других онкогенных типов ВПЧ (не ВПЧ 16/18) и любых онкогенных типов ВПЧ в самостоятельно собранных образцах проводился с использованием образцов, собранных врачами, в качестве эталонного стандарта по каждому отдельному методу анализа ВПЧ. Мы также оценили чувствительность методов анализа образцов, собранных самостоятельно и собранных врачами, с использованием альтернативного эталонного стандарта, при котором любой положительный результат для любого метода взятия образцов указывает на наличие инфекции. При расчете 95 %-ных доверительных интервалов для процентных долей использовался точный биномиальный метод. Все статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения Stata/SE, версии 12.1 (Stata Corp, Колледж Стейшн, Техас, США).

Результаты

За период с июня 2017 года по декабрь 2017 года в исследование были включены

303 пациентки. Результаты определения онкогенных типов ВПЧ в 303 полученных образцах (за исключением всех недействительных результатов) для каждого способа взятия образцов представлены в таблице 1. В связи с недостаточным объемом биоматериала результаты не были получены при исследовании четырех образцов методом Abbott и одного образца с использованием каждого из методов Хpert и Anyplex. Для каждого метода анализа наблюдалась более высокая частота выявления ВПЧ в образцах, собранных самостоятельно, по сравнению с образцами, собранными врачами, однако это различие не было значимым для методов анализа Onclarity, Anyplex и Abbott. Между типами образцов наблюдались статистически значимые различия в отношении других онкогенных типов ВПЧ (не ВПЧ16/18) для методов анализа cobas 4800 (61,0 % самостоятельно собранных по сравнению с 49,5 % собранных врачами; $p = 0,005$), cobas (59,2 % и 50,0 % соответственно; $p = 0,024$) и Хpert (50,9 % и 41,4 % соответственно; $p = 0,021$).

Недействительные результаты для каждого исследуемого метода анализа представлены в таблице 2. Недействительные результаты были получены для пяти образцов, собранных врачами: один образец при использовании метода cobas (с отрицательным результатом в других методах анализа ВПЧ), и 4 образца при использовании метода Onclarity (3 из которых дали положительные результаты в других методах анализа ВПЧ). Наряду с этим, в общей сложности для 29 самостоятельно собранных образцов был получен как минимум один недействительный результат. Наиболее высокая доля самостоятельно собранных образцов с недействительными результатами была получена при использовании метода cobas (7,6 %). Для всех методов анализа, кроме Onclarity, отмечались статистически значимые различия доли недействительных результатов между самостоятельно собранными образцами и образцами, собранными врачами ($p = 1,000$). Кроме недействительных результатов, для некоторых образцов результаты не были получены по техническим причинам: 4 самостоятельно собранных образца и 4 собранных врачами образца при использовании метода cobas 4800 и 2 самостоятельно собранных образца при использовании метода Хpert. Ни один из этих образцов не тестировался повторно в связи с ограниченным объемом биоматериала.

Оценки согласованности между положительными и отрицательными результатами при исследовании парных образцов обоих типов по всем категориям ВПЧ представлены в таблице 3. Для ВПЧ16 и 18 согласованность результатов между образцами, собранными самостоятельно и собранными врачами, была высокой для всех методов анализа ($> 80\%$), а коэффициент Гвета АС1 демонстрировал очень высокую согласованность (диапазон: 0,94–0,99). Также отмечалась высокая согласованность результатов между парными образцами для

других онкогенных типов ВПЧ (не ВПЧ 16/18) и любого онкогенного типа ВПЧ (АС₁ Гвета 0,62–0,75) во всех методах анализа ВПЧ.

В таблице 4 представлены данные по чувствительности и специфичности самостоятельно собранных образцов по сравнению с образцами, собранными врачами. Чувствительность выявления ВПЧ16, ВПЧ18, других онкогенных типов ВПЧ (не ВПЧ16/18) и любых онкогенных типов ВПЧ в самостоятельно собранных образцах была высокой для всех методов анализа ВПЧ (диапазон: 80–100 %). Специфичность также была высокой (> 95 %) для ВПЧ16 и ВПЧ18 (а также ВПЧ 18/45 при использовании метода Xpert), в отличие от других категорий ВПЧ. Специфичность определения других онкогенных типов ВПЧ (не ВПЧ 16/18) в самостоятельно собранных образцах варьировала от 73,1 % до 82,5 %, а специфичность определения любого онкогенного типа ВПЧ — от 68,7 % до 80,1 % при использовании различных методов анализа. Исходя из предположения о том, что любой положительный результат как для самостоятельно собранных, так и для собранных врачами образцов указывает на наличие инфекции, чувствительность самостоятельно собранных образцов была выше, чем чувствительность собранных врачами образцов, при использовании всех аналитических систем (таблица 5), за исключением ВПЧ 16 при использовании метода анализа Anuplex.

Обсуждение

Целью этого исследования было изучить возможность использования недорогого, распространенного и универсального устройства для самостоятельного сбора образцов для анализа ВПЧ. Большинство других устройств для самостоятельного сбора образцов для анализа ВПЧ предназначены для конкретных целей (например, Evalyn Brush или Qvintip) и стоят дороже. Как правило, самостоятельный сбор образцов направлен на тех женщин, которые не прошли скрининг из-за отсутствия организованной и доступной программы скрининга (например, LMIC) либо по иным причинам, связанным с процедурой взятия образцов при помощи влагалищного зеркала.

В этом исследовании было показано, что все изучаемые методы анализа обеспечивали высокую согласованность результатов между образцами, собранными самостоятельно, и образцами, собранными врачами, в отношении выявления онкогенных типов ВПЧ. Важно отметить, что это исследование было направлено не на сравнение характеристик методов анализа, а на сравнение результатов выявления ВПЧ в образцах, собранных врачами, и в

образцах, собранных самостоятельно, при помощи методов анализа ВПЧ, уже валидированных для использования при цервикальном скрининге.

Это связано с тем, что вариабельность клинической валидации требует оценки эффективности с использованием клинических образцов гистологически подтвержденного заболевания (например, CIN2+); в ряде исследований было показано, что метод анализа может быть чувствительными и специфичным для заболевания, но при этом иметь сравнительно низкую согласованность при выявлении инфекций, не связанных с заболеванием, по сравнению с другими клинически подтвержденными методами анализа (27, 28). Недавно был опубликован протокол (29), целью которого являлось изучение как аналитической, так и клинической чувствительности анализа самостоятельно собранных образцов по сравнению как с анализом ВПЧ для образцов, собранных врачами (при помощи шести методов анализов, используемых в настоящем исследовании), так и с гистологической оценкой биоптатов. Эта методология может служить шаблоном для клинической валидации методов анализа самостоятельно собранных образцов по аналогии с использованием критериев Мейера.

Количество недействительных результатов, полученных при анализе ВПЧ, было значительно выше для самостоятельно собранных образцов, чем для образцов, собранных врачами, во всех методах анализа, кроме Onclarity. Доля недействительных результатов, полученных при использовании метода cobas для самостоятельно собранных образцов, была выше, чем обычно наблюдаемая при скрининге населения или цитологическом тестировании (ожидаемая доля недействительных результатов для самостоятельно собранных образцов и цитологического исследования составляет около 3 % согласно неопубликованным данным компании VCS Pathology). Интересным является тот факт, что это не повлияло на количество положительных результатов в категориях ВПЧ16, ВПЧ18, других ВПЧ и любых ВПЧ. Представляется, что метод анализа cobas требует большего количества клеток для получения действительного результата, однако дизайн этого метода анализа не требует наличия достаточного содержания клеток для регистрации положительных результатов анализа ВПЧ.

Исследования, использующие различные устройства для сбора образцов и проводимые в разных условиях (во время планового цервикального скрининга или в специализированной клинике; в домашних или в больничных условиях), не поддаются прямому сравнению. Тем не менее, наблюдаемая общая высокая степень согласованности между типами образцов (собранными самостоятельно и врачами) соответствует результатам предыдущих исследований (30, 31), в которых анализ образцов проводился с помощью метода cobas 4800. В недавнем исследовании (30) наблюдался высокий уровень согласованности (> 88,7 %)

между образцами, собранными самостоятельно, и образцами, собранными врачами общей практики у женщин с цитологическим диагнозом ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения) при выявлении онкогенных типов ВПЧ, с высокой конкордантностью при выявлении ВПЧ16/18 (0,73, 95 % ДИ: 0,57–0,90) и других онкогенных типов ВПЧ (0,64, 95 % ДИ: 0,51–0,78). Аналогичные результаты также были получены в рамках других исследований с использованием других методов анализа ВПЧ, которые отличались от изучаемых в нашем исследовании (32–35).

Мы также обнаружили высокий уровень чувствительности и специфичности выявления ВПЧ 16/18 для собранных самостоятельно образцов по сравнению с образцами, собранными врачами, при использовании всех методов анализа. В ранее проведенном исследовании была описана сопоставимая точность выявления ВПЧ 16/18 для метода анализа cobas 4800 [чувствительность 82,4 % (95 % ДИ: 56,7–96,2); специфичность 96,9 (95 % ДИ: 93,5–98,8)] (30). Однако при оценке способности выявления других онкогенных типов ВПЧ (не ВПЧ16/18) авторы (30) сообщили о более низкой чувствительности [76,9 % (95% ДИ: 60,7–88,9%)] и более высокой специфичности [91,4 % (95% ДИ: 86,2–95,1 %)] для самостоятельно собранных образцов, в отличие от полученных нами результатов. Эти результаты согласуются с гипотезой, основанной на предыдущих исследованиях (36), согласно которой первый собранный образец обеспечивает более высокую чувствительность. Для того чтобы учесть эту возможность, мы провели вторичный анализ, в котором положительный результат для любого отдельного образца рассматривался в качестве эталонного стандарта (таблица 5).

Доля недействительных результатов была выше для самостоятельно собранных образцов по сравнению с образцами, собранными врачами, при использовании всех методов анализа, кроме Onclarity (1,3 % для обоих типов образцов).

Ограничением нашего исследования является то, что мы не собирали какой-либо информации относительно возраста участниц, результатов недавнего цитологического исследования (и, следовательно, причины посещения клиники), а также каких-либо результатов последующего наблюдения, позволяющих связать их диагноз с обнаружением ВПЧ в полученных от них образцах. Однако данное исследование представляет собой не клиническое валидационное исследование, а сравнение результатов выявления онкогенных типов ВПЧ путем анализа образцов, собранных врачом, и самостоятельно собранных образцов, т. е. оценку вирусологических характеристик биоматериала. Мы также не рандомизировали порядок взятия образцов: во всех случаях в первую очередь собирались самостоятельно взятые

образцы из-за обоснованной вероятности того, что женщины в клинике пройдут процедуру кольпоскопии, что может исключить самостоятельное взятие образца после взятия образца врачом. На основании предыдущих исследований (36) представляется вероятным, что порядок сбора образцов влияет на вероятность обнаружения ВПЧ. Преимущества данного исследования заключаются в использовании шести методов анализа ВПЧ на основе ПЦР, наличие лабораторных условий, имитирующих тестирование клинических образцов для цервикального скрининга в реальной клинической практике, а также в использовании парных образцов от одной и той же пациентки. Мы также использовали тампоны FLOQSwab, которые, как было показано ранее, обеспечивают высокую наблюдаемую согласованность результатов при выявлении ВПЧ и сопоставимую чувствительность при диагностике CIN3+ по сравнению с другими устройствами для самостоятельного взятия образцов при использовании методов анализа cobas 4800, Xpert и Anuplex (37).

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором сравниваются показатели выявления ВПЧ между образцами, собранными самостоятельно и собранными врачами, в таком большом диапазоне автоматизированных, клинически валидированных (38–43) методов анализа ВПЧ на основе ПЦР. Результаты данного исследования показали, что эти шесть методов анализа ВПЧ могут применяться для цервикального скрининга с использованием самостоятельно собранных образцов.

Для достижения конечной цели, заключающейся в полном устранении рака шейки матки, требуются крайне высокие показатели частоты прохождения скрининговых обследований (44). Было показано, что самостоятельное взятие образца из влагалища является приемлемым для женщин из различных социокультурных групп (12) и допускает гораздо более широкое применение, чем любой метод скрининга, который требует проведения медицинским работником гинекологического осмотра. Таким образом, крайне обнадеживающим является тот факт, что образец, взятый самой женщиной с использованием недорогого и широкодоступного устройства, обеспечивает такие же возможности и результаты, как и образец, взятый из шейки матки медицинским работником.

Заявление о конфликте интересов

Тестовые наборы для этого исследования были предоставлены бесплатно компаниями Abbott, BD, Roche, Seegene и Serheid. Ни один из производителей не оказывал какого-либо влияния

на дизайн исследования, проведение анализа или подготовку данной статьи. КС является совместным главным исследователем в исследовании цитологии шейки матки и первичного скрининга ВПЧ в Австралии (Compass), которое проводится по инициативе исследователя и финансируется фондом VCS — финансируемой государством благотворительной организацией по охране здоровья. DH, MS, JMLB, ELOI, MHTK, MM, FS были наняты фондом VCS. Фонд VCS получил оборудование и финансовую поддержку для целей проведения исследования Compass от компаний Roche Molecular Systems и Ventana Inc, США. Однако ни я, ни мое учреждение от моего имени (Совет по борьбе с раком в Австралии, штат Новый Южный Уэльс) не получают прямого финансирования от производственных компаний ни для этого исследования, ни для какого-либо другого проекта. DH получал компенсацию транспортных расходов для участия в конференциях и собраниях от компаний Roche, Abbott и Seegene, но не получал личной выгоды от какого-либо производителя диагностического оборудования.

CRedit author Statement

Conceptualization: MS, DH, and JMLB

Methodology: MS, DH, JS, CDW, and JMLB

Formal analysis: FS, MM, and JMLB

Investigation: JS, MHTK, ELOI, and DH

Writing Original Draft: LV

Writing - Review & Editing: MS, DH, MM, LV, KC, and JMLB

Список литературы

1. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J. 2010. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11:249-57.
2. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ. 2012. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13:78-88.
3. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlee F, Franco EL. 2007. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 357:1579-88.
4. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J. 2009. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 10:672-82.
5. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Wright TL, Behrens CM. 2011. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 12:880-90.
6. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J. 2012. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 30 Suppl 5:F88-99.
7. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. 2007. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 370:1764-72.
8. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T. 2008. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *Bmj* 337:a1754.
9. Elfstrom KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlstrom L, Dillner J. 2015. Long-term HPV type-specific risks for ASCUS and LSIL: a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *Int J Cancer* 136:350-9.
10. Castle PE, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Wentzensen N, Gage JC, Buckland J, Rydzak G, Lorincz AT, Wacholder S. 2012. Clinical human papillomavirus detection forecasts cervical cancer risk in women over 18 years of follow-up. *J Clin Oncol* 30:3044-50.
11. Giorgi Rossi P, Fortunato C, Barbarino P, Boveri S, Caroli S, Del Mistro A, Ferro A, Giammaria C, Manfredi M, Moretto T, Pasquini A, Sideri M, Tufi Mc, Cogo C, Altobelli E. 2015. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. *Br J Cancer* 112:667-75.
12. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. 2018. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *Bmj* 363:k4823.
13. Spence AR, Goggin P, Franco EL. 2007. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 45:93-106.
14. Stanczuk G, Baxter G, Currie H, Lawrence J, Cuschieri K, Wilson A, Arbyn M. 2016. Clinical validation of hrHPV testing on vaginal and urine self-samples in primary cervical screening (cross-sectional results from the Papillomavirus Dumfries and Galloway-PaVDaG study). *BMJ Open* 6:e010660.
15. Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, Meijer C, Quint WGV, Snijders PJF, Massuger L, van Kemenade FJ, Berkhof J. 2019. 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* 20:229-238.

16. Arbyn M, Castle PE. 2015. 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* 24:769-72.
17. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, Minozzi S, Bellisario C, Banzi R, Zhao FH, Hillemanns P, Anttila A. 2014. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician- collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 15:172-83.
18. Australia CC. 2018. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening#_ga=2.230936216.664766208.1527206888-414374123.1527206888.
19. (NPAAC) NPAAC. 2017. Requirements for Laboratories Reporting Tests for the National Cervical Screening Program. Australian Government Department of Health, Canberra.
20. VCS. 2019. Self-sampling Instructions. <http://www.vcspathology.org.au/practitioners/renewal-documents/self-sampling>. Accessed 29.08.2019.
21. Cubie H, ter Haar R, Morton D, Kafwafwa S, Kabota B, Mdetsa B, Chauwa H, Kawonga E, Mautanga M, Mwenitete I. 2017. Practical considerations around using Xpert (R) HPV in low-income countries, focusing on Malawi. MEDISCRIP LTD 1 MOUNTVIEW CT, 310 FRIERN BARNET LN, LONDON, N20 0LD, ENGLAND.
22. Woo YL. 2019. The feasibility and acceptability of self-sampling and HPV testing using Cepheid Xpert(R) HPV in a busy primary care facility. *J Virus Erad* 5:10-11.
23. Sultana F, Gertig DM, Wrede CD, English DR, Simpson JA, Drennan KT, Brotherton JM, Phillip - G, Heley S, Castle PE, Saville M. 2015. A pilot study to compare dry cervical sample collection with standard practice of wet cervical samples for human papillomavirus testing. *J Clin Virol* 69:210-3.
24. Altman DG. 1990. *Practical Statistics for Medical Research*, 1st ed. Chapman and Hall/CRC.
25. Gwet KL. 2008. Computing inter-rater reliability and its variance in the presence of high agreement. *Br J Math Stat Psychol* 61:29-48.
26. Wongpakaran N, Wongpakaran T, Wedding D, Gwet KL. 2013. A comparison of Cohen's Kappa and Gwet's AC1 when calculating inter-rater reliability coefficients: a study conducted with personality disorder samples. *BMC medical research methodology* 13:61-61.
27. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, Terry G, Liddle S, Wright C, Lyons D, Szarewski A. 2013. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in screening population. *Br J Cancer* 108:908-13.
28. Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E. 2016. Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays. *J Clin Microbiol* 54:2669-2675.
29. Arbyn M, Peeters E, Benoy I, Vanden Broeck D, Bogers J, De Sutter P, Donders G, Tjalma W, Weyers S, Cuschieri K, Poljak M, Bonde J, Cocuzza C, Zhao FH, Van Keer S, Vorsters A. 2018. VALHUDES: A protocol for validation of human papillomavirus assays and col action devices for HPV testing on self-samples and urine samples. *J Clin Virol* 107:52-56.
30. Tranberg M, Jensen JS, Bech BH, Blaarkaer J, Svanholm H, Andersen B. 2018. Good concordance of HPV detection between cervico-vaginal self-samples and general practitioner-collected samples using the Cobas 4800 HPV DNA test. *BMC Infect Di_* 18:348.
31. Ketelaars PJW, Bosgraaf RP, Siebers AG, Massuger L, van der Linden JC, Wauters CAP, Rahamat-Langendoen JC, van den Brule AJC, Int'Hout J, Melchers WJG, Bekkers RLM. 2017. High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening: Results of the VERA study. *Prev Med* 101:96-101.
32. van Baars R, Bosgraaf RP, ter Harmsel BW, Melchers WJ, Quint WG, Bekkers RL. 2012. Dry storage and transport of cervicovaginal self-sample by use of the Evalyn Brush, providing reliable human papillomavirus detection combined with comfort for women. *J Clin Microbiol* 50:3937-43.
33. Schmeink CE, Bekkers RL, Massuger LF, Melchers WJ. 2011. The potential role of self-sampling for high-risk human papillomavirus detection in cervical cancer screening. *Rev Med Virol* 21:139-53.
34. Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramer MR, Franco EL, Coutlee F. 2007. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 105:530-5.
35. Obiri-Yeboah D, Adu-Sarkodie Y, Djigma F, Hayfron-Benjamin A, Abdul L, Simpore J, Mayaud P. 2017. Selfcollected vaginal sampling for the detection of genital human papillomavirus (HPV) using careHPV

- among Ghanaian women. *BMC Womens Health* 17:86.
36. Toliman P, Badman SG, Gabuzzi J, Silim S, Forereme L, Kumbia A, Kombuk B, Kombati Z, Allan J, Munnall G, Ryan C, Valley LM, Kelly-Hanku A, Wand H, Mola GD, Guy R, Siba P, Kaldor JM, Tabrizi SN, Valley AJ. 2016. Field Evaluation of Xpert HPV Point-of-Care Test for Detection of Human Papillomavirus Infection by Use of Self-Collected Vaginal and Clinician-Collected Cervical Specimens. *J Clin Microbiol* 54:1734-7.
 37. Leinonen MK, Schee K, Jonassen CM, Lie AK, Nystrand CF, Rangberg A, Furre IE, Johansson MJ, Trope A, Sjoborg KD, Castle PE, Nygard M. 2018. Safety and acceptability of human papillomavirus testing of self-collected specimens: A methodologic study of the impact of collection devices and HPV assays on sensitivity for cervical cancer and high-grade lesions. *J Clin Virol* 99-100:22-30.
 38. Saville M, Sultana F, Malloy MJ, Velentzis LS, Caruana M, Ip ELO, Keung MHT, Canfell K, Brotherton JML, Hawkes D. 2019. Clinical Validation of the cobas HPV Test on the cobas 6800 System for the Purpose of Cervical Screening. *J Clin Microbiol* 57.
 39. Hesselink AT, Sahli R, Berkhof J, Snijders PJ, van der Salm ML, Agard D, Bleeker MC, Heideman DA. 2016. Clinical validation of Anyplex II HPV HR Detection according to the guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Virol* 76:36-9.
 40. Cuschieri K, Geraets D, Cuzick J, Cadman L, Moore C, Vanden Broeck D, Padalko E, Quint W, Arbyn M. 2016. Performance of a Cartridge-Based Assay for Detection of Clinically Significant Human Papillomavirus (HPV) Infection: Lessons from VALGENT (Validation of HPV Genotyping Tests). *J Clin Microbiol* 54:2337-42.
 41. Lloveras B, Gomez S, Alameda F, Bellosillo B, Mojal S, Muset M, Parra M, Palomares JC, Serrano S. 2013. HPV testing by cobas HPV test in a population from Catalonia. *PLoS One* 8:e58153.
 42. Ejegod D, Serrano I, Cuschieri K, Nussbaumer W, Vaughan L, Ahmad A, Cuzick J, Bonde J. 2013. Clinical validation of the BD Onclarity™ HPV assay using a non-inferiority test. *J Med Microbiol Diagn S* 3:2161-0703.
 43. Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J, van Kemenade F, Melchers WJ, Daalmeijer NF, Verkuijten M, Meijer CJ, Snijders PJ. 2011. Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol* 49:3983-5.
 44. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew JB, Soerjomataram I, Castle PE, Bray F, Canfell K. 2019. 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* 20:394-407.

Таблица 1: Определение ВПЧ в образцах, собранных самостоятельно и собранных врачом, с использованием различных методов анализа ВПЧ.

Тип анализа ВПЧ	Онкогенный тип ВПЧ	Образцы, собранные самостоятельно			Собранные врачом			Значение p
		n/N	%	(95% ДИ)	n/N	%	(95% ДИ)	
cobas 4800	ВПЧ 16	40/293	13,7	(9,9–18,1)	33/299	11,0	(7,7–15,1)	0,333
	ВПЧ 18	9/293	3,1	(1,4–5,8)	5/299	1,7	(0,5–3,9)	0,263
	Другие типы ВПЧ (не 16/18)	180/295	61,0	(55,2–66,6)	148/299	49,5	(43,7–55,3)	0,005
	Любые ВПЧ \ddagger	195/295	66,1	(60,4–71,5)	162/299	54,2	(48,3–59,9)	0,003
cobas	ВПЧ 16	41/285	14,4	(10,5–19,0)	41/302	13,6	(9,9–18,0)	0,777
	ВПЧ 18	15/280	5,4	(3,0–8,7)	10/302	3,3	(1,6–6,0)	0,224
	Другие типы ВПЧ (не 16/18)	173/292	59,2	(53,4–64,9)	151/302	50,0	(44,2–55,8)	0,024
	Любые ВПЧ \ddagger	194/293	66,2	(60,5–71,6)	170/302	56,3	(50,5–62,0)	0,013
Onclarity	ВПЧ 16	26/299	8,7	(5,8–12,5)	24/299	8,0	(5,2–11,7)	0,768
	ВПЧ 18	6/299	2,0	(0,7–4,3)	4/299	1,3	(0,4–3,4)	0,524
	Другие типы ВПЧ (не 16/18)	149/300	49,7	(43,9–55,5)	129/299	43,1	(37,5–49,0)	0,110
	Любые ВПЧ \ddagger	162/300	54,0	(48,2–59,7)	141/299	47,2	(41,4–53,0)	0,094
Хpert $\beta\phi$	ВПЧ 16	29/291	10,0	(6,8–14,0)	30/302	9,9	(6,8–13,9)	0,990
	ВПЧ 18	21/291	7,2	(4,5–10,8)	18/302	6,0	(3,6–9,3)	0,537
	Другие типы ВПЧ (не 16/18)	148/291	50,9	(45,0–56,7)	125/302	41,4	(35,8–47,2)	0,021
	Любые ВПЧ \ddagger	172/291	59,1	(53,2–64,8)	149/302	49,3	(43,6–55,1)	0,017
Anyplex II μ	ВПЧ 16	32/292	11,0	(7,6–15,1)	33/302	10,9	(7,6–15,0)	0,990
	ВПЧ 18	9/292	3,1	(1,4–5,8)	7/302	2,3	(0,9–4,7)	0,565
	Другие типы ВПЧ (не 16/18)	171/296	57,8	(51,9–63,5)	163/302	54,0	(48,2–59,7)	0,350
	Любые ВПЧ \ddagger	186/296	62,8	(57,1–68,4)	177/302	58,6	(52,8–64,2)	0,290
Abbott μ	ВПЧ 16	26/295	8,8	(5,8–12,6)	26/299	8,7	(5,8–12,5)	0,960
	ВПЧ 18	6/295	2,0	(0,7–4,4)	5/299	1,7	(0,5–3,9)	0,744
	Другие типы ВПЧ (не 16/18)	145/296	49,0	(43,2–54,8)	137/299	45,8	(40,1–51,7)	0,439
	Любые ВПЧ \ddagger	162/296	54,7	(48,9–60,5)	151/299	50,5	(4,7–56,3)	0,302

\ddagger Категория «любые типы ВПЧ» включает образцы, положительные по какому-либо типу ВПЧ, т. е. ВПЧ 16, ВПЧ 18 или другой тип ВПЧ (случай сочетанных инфекций учитывались один раз).

β Не были получены результаты для одного образца в тестах Хpert и Seegene.

μ При анализе 4 образцов тестом Abbott не было получено результатов вследствие малого объема образца для одного из способов взятия образца (2 собранных врачом и 2 самостоятельно собранных). Эти образцы были исключены.

ϕ Тест Хpert определяет ВПЧ18/45

ПРИМЕЧАНИЕ: Из таблицы 1 были исключены все образцы с недействительным результатом, сбоем или ошибкой анализа.

Таблица 2: Доля недействительных* результатов в образцах, собранных самостоятельно и собранных врачом, с использованием различных методов анализа ВПЧ.

Тип анализа ВПЧ	Образцы, собранные самостоятельно			Собранные врачом			P-значение**
	n/N	%	(95% ДИ)	n/N	%	(95% ДИ)	
cobas 4800	6/303	2,0	(0,7–4,3)	0/303	0	(0-1,2)	0,014
cobas	23/303	7,6	(4,9–11,2)	1/303	0,3	(0,01–1,8)	< 0,001
Onclarity	4/303	1,3	(0,4–3,3)	4/303	1,3	(0,4–3,3)	1,000
Хpert	9/302	3,0	(1,4–5,6)	0/302	0	(0-1,2)	0,003
Anyplex II	10/302	3,3	(1,6–6,0)	0/302	0	(0-1,2)	0,001
Abbott	4/299	1,3	(0,4–3,4)	0/299	0	(0-1,2)	0,045

* Образец считается недействительным при получении недействительного результата для какой-либо категории ВПЧ.

** Для сравнения самостоятельно собранных и собранных врачом образцов.

ПРИМЕЧАНИЕ: В таблицу 2 были включены все образцы с недействительным результатом, сбоем или ошибкой анализа.

Таблица 3: Согласованность результатов определения ДНК ВПЧ между образцами, собранными самостоятельно и собранными врачом, с использованием различных методов анализа ВПЧ.

ВПЧ тест	Онкогенный тип ВПЧ	Парный образец				Наблюдаемая согласованность			Коэффициент Гвета		AC1
		СС+ и СВ+	СС+ и СВ-	СС- и СВ+	СС- и СВ-	n/N	%	(95% ДИ)	AC1	(95% ДИ)	
Cobas 4800	ВПЧ 16	30	9	2	249	279/290	96,2	(93,3–98,1)	0,95	(0,92–0,98)	
	ВПЧ 18	5	3	0	282	287/290	99,0	(97,0–99,8)	0,99	(0,98–1,00)	
	Другие типы ВПЧ	139	39	8	106	245/292	83,9	(79,2–87,9)	0,68	(0,60–0,77)	
	Любой тип ВПЧ	152	41	9	90	242/292	82,9	(78,1–87,0)	0,67	(0,59–0,76)	
Cobas	ВПЧ 16	34	7	5	238	272/284	95,8	(92,7–97,8)	0,94	0,91–0,98	
	ВПЧ 18	9	6	0	264	273/279	97,8	(95,4–99,2)	0,98	(0,96–1,00)	
	Другие типы ВПЧ	140	33	8	110	250/291	85,9	(81,4–89,7)	0,72	(0,64–0,80)	
	Любой тип ВПЧ	158	36	8	90	248/292	84,9	(80,3–88,8)	0,71	(0,63–0,79)	
Onclarity	ВПЧ 16	20	6	4	265	285/295	96,6	(93,9–98,4)	0,96	(0,93–0,99)	
	ВПЧ 18	4	2	0	289	293/295	99,3	(97,6–99,9)	0,99	(0,98–1,00)	
	Другие типы ВПЧ	111	35	18	132	243/296	82,1	(77,2–86,3)	0,64	(0,56–0,73)	
	Любой тип ВПЧ	122	37	19	118	240/296	81,1	(76,1–85,4)	0,62	(0,53–0,71)	
GeneXpert	ВПЧ 16	23	6	5	257	280/291	96,2	(93,3–98,1)	0,95	(0,93–0,98)	
	ВПЧ 18	14	7	3	267	281/291	96,6	(93,8–98,3)	0,96	(0,94–0,99)	
	Другие типы ВПЧ	112	36	8	135	247/291	84,9	(80,2–88,8)	0,70	(0,62–0,78)	
	Любой тип ВПЧ	133	39	10	109	242/291	83,2	(78,4–87,3)	0,67	(0,58–0,75)	
Anyplex II	ВПЧ 16	28	4	5	255	283/292	96,9	(94,2–98,6)	0,96	(0,94–0,99)	
	ВПЧ 18	7	2	0	283	290/292	99,3	(97,5–99,9)	0,99	(0,98–1,00)	
	Другие типы ВПЧ	145	26	14	111	256/296	86,5	(82,1–90,2)	0,73	(0,66–0,81)	
	Любой тип ВПЧ	161	26	13	97	257/296	86,8	(82,4–90,5)	0,75	(0,67–0,82)	
Abbott	ВПЧ 16	23	3	3	266	289/295	98,0	(95,6–99,3)	0,98	(0,96–1,00)	
	ВПЧ 18	4	2	1	288	292/295	98,9	(97,1–99,8)	0,99	(0,98–1,00)	
	Другие типы ВПЧ	117	28	19	132	249/296	84,1	(79,5–88,1)	0,68	(0,60–0,77)	
	Любой тип ВПЧ	133	29	17	117	250/296	84,5	(79,8–88,4)	0,69	(0,61–0,77)	

СВ+ = собранный врачом образец, положительный результат; СВ- = собранный врачом образец, отрицательный результат; СС+ = самостоятельно собранный образец, положительный результат; СС- = самостоятельно собранный образец, отрицательный результат

ПРИМЕЧАНИЕ: Из таблицы 3 были исключены все образцы с недействительным результатом, сбоем или ошибкой анализа.

Таблица 4: Чувствительность и специфичность (включая 95% ДИ) обнаружения ВПЧ для самостоятельно собранных образцов по сравнению с образцами, собранными врачом, в качестве эталонного стандарта.

ВПЧ тест	Онкогенный тип ВПЧ	Чувствительность (%)		Специфичность (%)	
		%	(95% ДИ)	%	(95% ДИ)
Cobas 4800	ВПЧ 16	93,8	(79,2–99,2)	96,5	(93,5–98,4)
	ВПЧ 18	100	(47,8–100)	99,0	(97,0–99,8)
	Другое	94,6	(89,6–97,6)	73,1	(65,1–80,1)
	Любой тип ВПЧ	94,4	(89,7–97,4)	68,7	(60,0–76,5)
Cobas	ВПЧ 16	87,2	(72,6–95,7)	97,1	(94,2–98,8)
	ВПЧ 18	100	(66,4–100)	97,8	(95,2–99,2)
	Другое	94,6	(89,6–97,6)	76,9	(69,2–83,6)
	Любой тип ВПЧ	95,2	(90,7–97,9)	71,4	(62,7–79,1)
Onclarity	ВПЧ 16	83,3	(62,6–95,3)	97,8	(95,2–99,2)
	ВПЧ 18	100	(39,8–100)	99,3	(97,5–99,9)
	Другое	86,1	(78,9–91,5)	79,0	(72,1–85,0)
	Любой тип ВПЧ	86,5	(79,8–91,7)	76,1	(68,6–82,6)

ВПЧ тест	Онкогенный тип ВПЧ	Чувствительность (%)		Специфичность (%)	
		%	(95% ДИ)	%	(95% ДИ)
GeneXpert	ВПЧ 16	82,1	(63,1–93,9)	97,7	(95,1–99,2)
	ВПЧ 18/45	82,4	(56,6–96,2)	97,5	(94,8–99,0)
	Другое	93,3	(87,3–97,1)	79,0	(72,1–84,8)
	Любой тип ВПЧ	93,0	(87,5–96,6)	73,6	(65,8–80,5)
Amplicor II	ВПЧ 16	84,9	(68,1–94,9)	98,5	(96,1–99,6)
	ВПЧ 18	100	(59,0–100)	99,3	(97,5–99,9)
	Другое	91,2	(85,7–95,1)	81,0	(73,4–87,2)
	Любой тип ВПЧ	92,5	(87,5–95,9)	78,9	(70,6–85,7)
Abbott	ВПЧ 16	88,5	(69,9–97,6)	98,9	(96,8–99,8)
	ВПЧ 18	80,0	(28,4–99,5)	99,3	(97,5–99,9)
	Другое	86,0	(79,1–91,4)	82,5	(75,7–88,1)
	Любой тип ВПЧ	88,7	(82,5–93,3)	80,1	(72,7–86,3)

ПРИМЕЧАНИЕ: Из таблицы 4 были исключены все образцы с недействительным результатом, сбоем или ошибкой анализа.

Таблица 5: Чувствительность (включая 95% ДИ) обнаружения ВПЧ в образцах, собранных самостоятельно и собранных врачами, с использованием эталонного стандарта, при котором любой положительный результат для любого способа взятия образцов считается указывающим на наличие инфекции.

ВПЧ тест	Онкогенный тип ВПЧ	Чувствительность (%)			Собранные врачом		
		Образцы, собранные самостоятельно			Образцы, собранные врачом		
		n/N	%	(95% ДИ)	n/N	%	(95% ДИ)
Cobas4800	ВПЧ 16	39/41	95,1	(83,5–99,4)	32/41	78,1	(62,4–89,4)
	ВПЧ 18	8/8	100	(63,1–100)	5/8	62,5	(24,5–91,5)
	Другое	178/186	95,7	(91,7–98,1)	147/186	79,0	(72,5–84,6)
	Любой тип ВПЧ	193/202	95,5	(91,7–97,9)	161/202	79,7	(73,5–85,0)
Cobas	ВПЧ 16	41/46	89,1	(76,4–96,4)	39/46	84,8	(71,1–93,7)
	ВПЧ 18	15/15	100	(78,2–100)	9/15	60,0	(32,3–83,7)
	Другое	173/181	95,6	(91,5–98,1)	148/181	81,8	(75,4–87,1)
	Любой тип ВПЧ	194/202	96,0	(92,4–98,3)	166/202	82,2	(76,2–87,2)
Onclarity	ВПЧ 16	26/30	86,7	(69,3–96,2)	24/30	80,0	(61,4–92,3)
	ВПЧ 18	6/6	100	(54,1–100)	4/6	66,7	(22,3–95,7)
	Другое	146/164	89,0	(83,2–93,4)	129/164	78,7	(71,6–84,7)
	Любой тип ВПЧ	159/178	89,3	(83,8–93,5)	141/178	79,2	(72,5–84,9)
GeneXpert	ВПЧ 16	29/34	85,3	(68,9–95,1)	28/34	82,4	(65,5–93,2)
	ВПЧ 18/45	21/24	87,5	(67,6–97,3)	17/24	70,8	(48,9–87,4)
	Другое	148/156	94,9	(90,2–97,8)	120/156	76,9	(69,5–83,3)
	Любой тип ВПЧ	172/182	94,5	(90,1–97,3)	143/182	78,6	(71,9–84,3)
Amplicor II	ВПЧ 16	32/37	86,5	(71,2–95,5)	33/37	89,2	(74,6–97,0)
	ВПЧ 18	9/9	100	(66,4–100)	7/9	77,8	(40,0–97,2)
	Другое	171/185	92,4	(87,6–95,8)	159/185	86,0	(80,1–90,6)
	Любой тип ВПЧ	186/199	93,5	(89,1–96,5)	173/199	86,9	(81,4–91,3)
Abbott	ВПЧ 16	26/29	89,7	(72,7–97,8)	26/29	89,7	(72,7–97,8)
	ВПЧ 18	6/7	85,7	(42,1–99,6)	5/7	71,4	(29,0–96,3)
	Другое	145/164	88,4	(82,5–92,9)	136/164	82,9	(76,3–88,4)
	Любой тип ВПЧ	162/179	90,5	(85,2–94,4)	150/179	83,8	(77,6–88,9)

ПРИМЕЧАНИЕ: Из таблицы 5 были исключены все образцы с недействительным результатом, сбоем или ошибкой анализа.