ВЫЯВЛЕНИЕ, ТИПИРОВАНИЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ

ВЫЯВЛЕНИЕ, ТИПИРОВАНИЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Вирус папилломы человека (ВПЧ) принадлежит к семейству *Papillomaviridae* — класс I по классификации Балтимора: вирусы, которые содержат двухцепочечную ДНК и для репликации которых обязательным условием является проникновение в ядро клетки макроорганизма (репликация вируса может происходить только в присутствии клеточной ДНК-полимеразы). Внешняя липидная оболочка отсутствует. Папилломавирусы термостабильны, устойчивы к эфиру, хлороформу, детергентам, низким значениям pH и ультрафиолетовому облучению, инактивируются при рентгеновском облучении [28].

На сегодняшний день описано более 200 типов ВПЧ, каждый из которых отличается более чем на 10% от ближайшего родственного штамма. Более 40 типов ВПЧ могут инфицировать эпителий разных биотопов человека. В зависимости от онкогенного потенциала выделяют вирусы высокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и низкого онкогенного риска (типы 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81) [21].

Папилломавирусы инфицируют многослойный плоский эпителий, при этом заражению подвергаются недифференцированные, активно пролиферирующие клетки базального слоя. Уникальная особенность ВПЧ состоит в том, что созревание вирионов происходит только в клетках, вступивших на путь необратимой дифференцировки, в противном случае инфекция принимает абортивный характер [2, 28, 54, 55, 60]:

- в зародышевом слое вирус закрепляет свой генетический материал, который реплицируется синхронно с хромосомами макроорганизма и передается в виде эписомных копий дочерним клеткам;
- в шиповидных клетках начинается синтез вирусных белков;
- сборка вирионов достигает пика в ядрах эпителиоцитов зернистого слоя.

После инфицирования эпителиальной клетки ДНК вируса может существовать в двух формах: в виде кольцевой молекулы (эписомы) или линейной молекулы, интегрированной в геном клетки макроорганизма.

В составе ДНК ВПЧ выделяют три функциональные области: early (E), late (L) и upstream regulatory region (URR). Область E содержит гены, кодирующие шесть так называемых «ранних» (early) белков — E1, E2, E4, E5, E6, E7, которые участвуют в репликации вирусной ДНК и формировании вирионов. Гены области L кодируют «поздние» (late) структурные белки вирусного капсида — L1 и L2. Кодирующие участки генома разделены некодирующей областью URR, которая регулирует экспрессию генов, репликацию ДНК и сборку вирионов [28].

Для эписомальной формы ВПЧ характерны непродолжительная экспрессия и транскрипция генов ранних белков E6, E7, которые необходимы для начала репликации ДНК вируса, а затем транскрипция генов поздних белков L1 и L2 — формирование вирусного капсида. Ограниченная по времени транскрипция генов E6 и E7 обусловлена регуляцией со стороны продукта гена E2 — репрессора транскрипции этих генов [27, 55].

Ключевым событием в малигнизации процесса является интеграция ДНК вируса в геном клеток эпителия, которая сопровождается разрывом кольцевой эписомальной формы ДНК и переходом ее в линейную форму. Интегрированная ДНК ВПЧ характеризуется сверхэкспрессией генов E6 и E7, так как разрыв кольцевой ДНК происходит в области локализации генов E1 и E2 // E1 — E2, в результате чего данный участок утрачивается [6, 14, 37].

Продукты генов E6 и E7 оказывают дерегулирующее действие на клеточный цикл:

- продукт гена E6 приводит к деградации продукта гена p53 — супрессора опухолевого роста, который опосредует остановку клеточного цикла и репликации ДНК в случае ее повреждения и активацию апоптоза;
- мишенью продукта гена E7 является продукт гена pRb (гена ретинобластомы) — регулятора клеточного цикла, инактивация которого приводит к практически неограниченной во времени пролиферации эпителиоцитов [5, 50].

Важно учитывать тот факт, что в 90% случаев выявления ДНК ВПЧ в течение периода до 24 месяцев (чаще в период от 6 до 12 месяцев) происходит самоизлечение, что во многом определяется уникальными особенностями репликации вируса, созревания вириона, а также реакцией со стороны иммунной системы человека [68, 72].

Эпителиоциты, как основная мишень для ВПЧ, являются частью врожденной системы иммунной защиты. Они могут функционировать как непрофессиональные антигенпрезентирующие клетки и экспрессировать несколько toll-подобных рецепторов (TLR), в том числе TLR3 и TLR9, которые участвуют в распознавании вирусных нуклеиновых кислот и презентации антигена дендритным клеткам. Активация этих рецепторов способствует развитию клеточного (Th1) иммунитета и стимуляции противовирусной защиты: высокое соотношение CD4/CD8, индукция естественных киллеров (NK-клеток), продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе: TNF-α, IL-8, CCL2, CCL20, CXCL9, а также ИФН-γ [29, 31, 41].

Дальнейшая реакция макроорганизма на ВПЧ выражается в наработке нейтрализующих анти-L1-антител. Антитела образуются в небольшом количестве, и у 25% женщин обнаруживаются в течение 10-летнего периода. Наличие L1-антител не освобождает организм от уже развившейся (персистентной) ВПЧ-инфекции, но может предотвратить новое заражение, связанное с тем же ВПЧ-типом. Кроме того, гуморальный иммунный ответ отмечен и на «ранние» вирусные протеины: у пациентов с цервикальным раком определяются антитела к E7, у пациентов с раком головы и шеи — антитела к E6. Сероконверсия характерна для 50–70% первично инфицированных пациентов и наступает спустя 8–9 месяцев. Указанные факты свидетельствуют о том, что иммунная система медленно, но в конечном счете эффективно может справляться с инфекцией [27, 44, 47, 66].

Тем не менее ВПЧ в процессе эволюции приобрел феномен ускользания от иммунологической защиты за счет иммуносупрессивных свойств вирусных белков, которые обусловливают угнетение Th1-звена клеточного иммунитета и сдвиг баланса в сторону Th2-иммунной реакции. Это приводит к непродуктивному воспалению и активации ангиогенеза за счет стимуляции трансформирующего фактора роста, интерлейкина-10 и матриксных металлопротеиназ. Негативная регуляция клеточного иммунитета начинается уже с первых этапов репликации эписомального генома: за счет блокирования белком E5 антигенпрезентирующих свойств клеток Лангерганса. Дополнительно белки E6/E7 снижают продукцию провоспалительных цитокинов и интерферонов. Такой механизм самозащиты позволяет вирусу существовать в эписомальной фазе достаточно длительный период, требуемый для количественного синтеза онкогенных белков E6/E7 и транслокации в геном [1,18, 71].

С хронизацией инфекции и малигнизацией процесса может быть ассоциирован функциональный полиморфизм генов, кодирующих рецепторы врожденного иммунитета. Так, при исследовании полиморфизмов гена TLR9 было выявлено, что у пациенток с персистенцией ВПЧ частота встречаемости гомозиготы AA (TLR9: 2848 A>G) была в два раза выше, чем в группе женщин без ВПЧ. Анализ частот встречаемости аллельных вариантов полиморфного локуса Phe412Leu гена TLR3 позволил установить значимо меньшую частоту встречаемости гомозиготного генотипа Phe/Phe у пациенток с персистенцией ВПЧ по сравнению с группой женщин без ВПЧ [8].

Малигнизации способствуют нарушения клеточного иммунитета (они возникают при ВИЧ-инфекции и фармакологической иммуносупрессии), длительное применение стероидных гормонов (оральные контрацептивы), герпетические инфекции, коинфицирование несколькими ВПЧ-типами, многократная беременность, курение. Имеет значение и генетическая предрасположенность, которая влияет на чувствительность к заражению, способность к элиминации вируса и длительность инкубационного периода.

Влияние стероидных гормонов на течение ВПЧ-инфекции

У женщин непосредственное влияние на развитие ВПЧ-инфекции оказывает гормональный фон: с одной стороны, эстрадиол обладает высоким сродством к эстрогеновым рецепторам и, взаимодействуя с ними, оказывает существенное влияние на метаболическую и пролиферативную активность клеток. Ферментативная система цитохромов P-450 обеспечивает конверсию эстрадиола в два основных метаболита: 16α-гидроксистерон (16α-OH) и 2-гидроксистерон (2-OH). Установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечен высокий уровень синтеза 16α-OH, сравнимый с аналогичным в клетках рака молочной железы. То есть инфицирование клетки приводит к изменениям в метаболизме эстрадиола в сторону преимущественного синтеза 16α-гидроксистерона. При этом ген E7 ВПЧ имеет эстрадиол-зависимый характер экспрессии, и образующийся стабильный комплекс эстрадиоловый рецептор — 16α-гидроксистерон (ER16α) взаимодействует с регуляторной областью гена E7, вызывая усиление его экспрессии и обеспечивая таким образом благоприятные условия для роста злокачественных клеток [39].

С другой стороны, влияние стероидных гормонов на иммунитет базируется на поддержании баланса Th1/Th2-звеньев иммунного ответа при ВПЧ-инфекции. Эстрогены в физиологической концентрации повышают продукцию Th1-цитокинов, усиливают продукцию антител за счет активации B-клеток. Эстрогены также играют определенную роль в регуляции хоминга T-клеток, усиливая экспрессию хемокиновых рецепторов CCR1 и

CCR5 на клетках CD4+. Большое количество рецепторов к эстрогенам идентифицировано на CD8+Т-клетках, то есть на клетках цитолитической/супрессивной природы. Эстрадиол стимулирует антигенспецифический иммунный ответ путем активации CD4+Т-клеток и параллельного угнетения CD8+Т-клеток [9, 12, 40].

Прогестерон и ацетилированные прогестагены прегнанового типа активизируют глюкокортикоидные рецепторы и оказывают глюкокортикоидоподобное иммуносупрессивное действие, включая ингибирование Т-клеточной активности, повышение опухолевой индукции и лимфоцитопении. Что касается гуморального звена иммунного ответа, то прогестерон опосредованно через активацию Т-хелперов второго типа и секрецию ими ИЛ-4 и ИЛ-5 способствует дифференциации В-клеток и синтезу ими антител, влияет на воспалительную реакцию путем активации продукции моноцитами ИЛ-1, α-ФНО [12, 25, 33, 35].

ВПЧ-инфекция и патологии беременности

Поскольку физиологическое течение беременности протекает на фоне супрессорной перестройки иммунной системы (переключение иммунного ответа с Th1 на Th2 на фоне гормональных изменений), которая направлена на формирование и поддержание иммунологической толерантности к аллоантигенам плода, это становится фактором развития инфекционного процесса у женщин — носителей ВПЧ либо фактором малигнизации. Поэтому на сегодняшний день особую актуальность приобретает роль ВПЧ в развитии патологий беременности и в репродуктивных неудачах.

Исследования последних лет выявили пропорциональное увеличение частоты ВПЧ во время беременности (28–31%) по сравнению с небеременными (12,5–18,6%). Ряд авторов отмечает увеличение числа ВПЧ-позитивных пациенток с I (20,9%) до III триместра беременности (46%) и значительное снижение их количества после родов (17,5%). Это связано с активизацией процессов метаплазии цервикального эпителия во время беременности, что делает его максимально чувствительным к ВПЧ-инфекции, а также гормональными изменениями, которые стимулируют репликацию вируса [17, 19, 33, 45].

Женщины, инфицированные ВПЧ высокого онкогенного риска, имеют значительно более высокий риск развития преэклампсии, преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития плода, рождения детей с низкой массой тела. ВПЧ обнаруживается в плаценте у пациенток с острым гистологическим хориоамнионитом [26, 56, 70].

Внутриутробная ВПЧ-инфекция

На сегодняшний день доказана возможность инфицирования плода и новорожденного во время беременности. При этом существует два пути инфицирования: перинатальная передача ВПЧ на ротоглоточную и генитальную области у новорожденных детей, родившихся через естественные половые пути, и возможность внутриутробного инфицирования восходящим путем — врожденные кондиломы у новорожденных, рожденных путем кесарева сечения. Риск интранатального инфицирования прямо пропорционален тяжести инфекции у матери и времени безводного промежутка в родах. Может приводить к ювенильному рецидивирующему респираторному папилломатозу, частота которого составляет 1,7–2,6 на 100 000 детей и 1 на 1 500 родов среди женщин с генитальной ВПЧ-инфекцией [12, 16].

Показано, что ВПЧ может передаваться трансплацентарно. Исследования патоморфологических изменений в системе «мать — плацента — плод» при инфекции ВПЧ с использованием органометрии, гистологического и иммуногистохимического подходов (со специфическими антителами к ДНК вируса папилломы человека) выявили наличие иммуноположительной реакции на антиген вируса папилломы человека в ядрах и цитоплазме децидуальных клеток, ворсинчатого и периферического цитотрофобласта, синцитиотрофобласта, эндотелиоцитов ворсин, амниоцитов плодных оболочек. Наличие вирусного антигена в ядрах и цитоплазме эндотелиоцитов свидетельствует о внутриутробном инфицировании [41, 68].

Результаты морфометрии при исследовании влияния ВПЧ на патоморфологию плацентарно-маточной области в первом триместре беременности показали следующие нарушения: узкий и прерывистый слой фибриноида Рора, узкая полоска фибриноида в стенке гестационно измененных маточно-плацентарных артерий с сохраненной эндотелиальной выстилкой, уменьшенное количество инвазивного и внутрисосудистого цитотрофобласта [4, 38].

Проведенные исследования указывают на различную частоту инфицирования новорожденных ВПЧ. Так, при латентной инфекции эта вероятность составляет менее 1%. При клинической картине ВПЧ-инфекции шанс инфицирования колеблется по данным разных авторов от 5 до 85 %. У новорожденных с положитель-

ным результатом на наличие ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска в аспирате из носоглотки или соскобе со слизистой полости рта продолжительность персистенции составляет от шести месяцев до трех лет. Примерно в 2–4 случаях на 100 000 новорожденных перинатальная инфекция, ассоциированная с ВПЧ низкого онкогенного риска, может приводить к развитию ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза [16, 61].

Влияние ВПЧ-инфекции на репродуктивное здоровье мужчин

На сегодняшний день влияние ВПЧ на репродукцию рассматривается также в контексте мужского бесплодия. У мужчин с идиопатическим бесплодием ДНК ВПЧ обнаруживается в сперме, при этом вирус приводит к снижению качества спермы, в первую очередь изменению нормальной морфологии и физиологии сперматозоидов. Предполагается, что ВПЧ локализуются в экваториальном сегменте акросомы и снижают ее функциональную активность, что влияет в итоге на способность сперматозоидов к оплодотворению. Кроме того, показана роль ВПЧ в снижении подвижности сперматозоидов, уменьшении количества морфологически нормальных сперматозоидов, изменении pH семенной жидкости [10, 51, 53, 59].

Наиболее принципиальным эффектом является возможное влияние ВПЧ на генетический материал сперматозоидов, что выражается в увеличении индекса фрагментации ДНК. Более того, в экспериментальных моделях было показано, что ДНК ВПЧ способна передаваться сперматозоидами при оплодотворении, поскольку ее обнаруживали в клетках бластоцисты и трофобластах. Также было доказано прямое ингибирующее действие ВПЧ высокого онкогенного риска на рост бластоцисты. Скорость апоптоза в трансфицированных клетках трофобласта была в три раза и в 5,8 раза выше на третий и 12-й дни соответственно по сравнению с отрицательным контролем [62, 63, 67].

В свете полученных данных принципиальным становится введение обязательного тестирования доноров спермы на наличие ВПЧ, а также включение анализа на ДНК ВПЧ в порядок обследования бесплодных пар в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Таким образом для вируса папилломы человека характерен широкий спектр эпителиальных пролиферативных повреждений. Гиперплазия и гиперкератоз как основные патоморфологические и клинические проявления кожной инфекции, вызванной ВПЧ, а также обширность и глубина поражений зависят от типа вируса. ВПЧ 1, 2, 4 и 63 типа может быть причиной вульгарных и подошвенных бородавок. Плоские бородавки могут быть вызваны 3, 10, 28, 41, 49 и 75 типами ВПЧ. Среди дерматотропных вирусов выделена подгруппа вирусов, ассоциированных с верруциформной эпидермодисплазией и актиническими кератомами: типы 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19–25, 36, 46 и 47. ВПЧ 5 и 8 типов идентифицированы как причина развития плоскоклеточной карциномы у больных верруциформной эпидермодисплазией. У пациентов, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом, чаще обнаруживают ВПЧ 6 и/или 11 типа. Кроме того, генотипы ВПЧ 6 и 11 типов обусловливают появление практически всех видов аногенитальных бородавок (АБ) и рецидивирующего респираторного папилломатоза. Кроме того, низкоонкогенные типы ВПЧ ответственны за развитие 9,3% случаев рака влагалища, 5,0% рака полового члена, 2,5–5,1% плоскоклеточной карциномы полости рта и 0,5–1,6% ротоглотки и гортани соответственно [15, 52, 57].

Наиболее значимым эффектом ВПЧ на макроорганизм является участие в развитии злокачественных новообразований.

Доказана корреляция риска развития рака полового члена с вирусами папилломы человека 16 и 18 типов, которые выявляются у 50% пациентов с опухолевыми поражениями полового члена; при базалиоидном и веррукозном вариантах рака полового члена этот показатель достигает 90% [22].

Кроме того, почти 90% опухолей ротоглотки, 50% носоглотки и 26% полости рта имеют ассоциацию с ВПЧ высокого онкогенного риска. Плоскоклеточный рак головы и шеи занимает шестое место среди всех злокачественных опухолей в мире. Соотношение заболеваемости между мужчинами и женщинами — 2:1. Частота выявления ВПЧ при опухолях данной локализации варьируется от 20 до 60 %, при этом в 80–90% случаев диагностируется ВПЧ 16 типа, в остальных случаях — ВПЧ 18 типа [3, 22, 74].

Высокоонкогенные типы ассоциированы с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями, среди которых наиболее эпидемиологически значимыми являются неопластическая трансформация шейки матки (CIN) и анальной области (AIN). Плоскоклеточному анальному раку, так же как и раку шейки матки (РШМ), предшествуют предраковые поражения эпителиальной ткани, при этом ведущее значение отводят ВПЧ 16 и 18 типа. Наличие у женщин генитальной неоплазии повышает риск развития анального рака [30, 46].

По данным ежегодных отчетов ICO (Institut Català d'Oncologia) (Human Papillomavirus and Related Diseases Report, 2017), в мире насчитывается 2 784 миллиона женщин в возрасте 15 лет и старше, которым грозит риск развития рака шейки матки. Текущие оценки показывают, что каждый год у 527 624 женщин диагностируется рак шейки матки и 265 672 человека умирают от этой болезни. Рак шейки матки считается четвертым наиболее частым типом рака среди женщин в мире. Сочетание рака шейки матки и беременности считается самым частым сочетанием беременности с онкологическим заболеванием: один случай на 2 200 беременных [21, 23, 26].

Таким образом, ВПЧ ассоциированы с широким спектром клинических ситуаций высокой социальной значимости, что обусловливает необходимость внедрения комплекса мер по ранней диагностике и профилактике ПВИ.

Диагностика ВПЧ-инфекции

В соответствии со сборником «Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015» (2016) и «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрослых пациентов с остроконечными кондиломами перианальной области и анального канала» Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России» (2013), диагноз аногенитальных бородавок устанавливается на основании клинических проявлений, которые включают [34]:

- остроконечные кондиломы — пальцеобразные выпячивания с хорошо васкуляризованными участками на поверхности кожных покровов и слизистых оболочек, имеющие типичный «пестрый» и/или «петлеобразный» рисунок и локализующиеся на коже паховой области, промежности, перианальной области, слизистой оболочке анального канала, наружного отверстия мочеиспускательного канала, малых и больших половых губ, входа во влагалище, влагалища, шейки матки;
- бородавки в виде папул — папулезные высыпания без пальцеобразных выпячиваний, локализующиеся на кератинизированном эпителии (наружный листок крайней плоти, тело полового члена, мошонка, латеральная область вульвы, лобок, промежность и перианальная область);
- поражения в виде пятен — серовато-белые, розовато-красные или красновато-коричневые пятна на слизистой оболочке половых органов;
- бовеноидный папулез и болезнь Боуэна — папулы и пятна с гладкой бархатистой поверхностью; цвет элементов в местах поражения слизистой оболочки — бурый или оранжево-красный, а поражений на коже — пепельно-серый или коричневато-черный;
- гигантская кондилома Бушке-Левенштейна — бородавчатоподобные элементы типа папиллом, сливающиеся между собой и образующие очаг поражения с широким основанием, инфильтрирующим подлежащие ткани, сопровождаются зудом и парестезией в области поражения; диспареунией; зудом, жжением и дизурией, затрудненным мочеиспусканием в случае локализации высыпаний в области уретры; болезненными трещинами и кровоточивостью кожных покровов и слизистых оболочек в местах поражения.

Для верификации диагноза могут использоваться лабораторные исследования [34]:

- исследование молекулярно-биологическими методами, позволяющими идентифицировать генотип ВПЧ, определять степень вирусной нагрузки и прогнозировать течение заболевания;
- цитологическое и морфологическое исследования, позволяющие исключить онкологическую патологию.

Для улучшения визуализации аногенитальных бородавок проводится проба с 5%-м раствором уксусной кислоты.

В соответствии с «Рекомендациями Центра по контролю и профилактике заболеваний США» и «Европейскими рекомендациями по ведению пациентов с аногенитальными бородавками» диагноз аногенитальных бородавок может быть подтвержден биопсией в случае атипичных поражений (пигментирование, изъязвление, кровотечение и т. д.) и при подозрении на малигнизацию процесса. Выявление ВПЧ не рекомендуется, потому что результаты теста не являются решающими при терапии [58, 75].

Напротив, необходимость выявления ДНК ВПЧ не подвергается сомнению применительно к скринингу предраковых поражений рака шейки матки.

На сегодняшний день в соответствии с действующими «Рекомендациями ВОЗ по скринингу и лечению предраковых поражений для профилактики рака шейки матки» (WHO guidelines for screening and treatment of

precancerous lesions for cervical cancer prevention, 2013) скрининг должен включать три базовых метода и быть направлен на целевую возрастную группу женщин 30–49 лет:

- выявление ВПЧ (базовая чувствительность метода: ≥1 пг/мл);
- цитология (базовая чувствительность: ASCUS+ (от англ. *atypical squamous cells of undetermined significance* — атипические клетки плоского эпителия неопределенного происхождения));
- визуализация с использованием уксусной кислоты (VIA — от англ. *visual inspection with acetic acid*) рекомендуется к использованию у женщин моложе 50 лет.

Алгоритм скрининга определяет, что в случае положительного результата одного из рекомендованных методов исследования может рассматриваться возможность проведения криотерапии и/или петлевой электроэксцизии шейки матки (LEEP — от англ. *loop electrosurgical excision procedure*) (рис. 1).

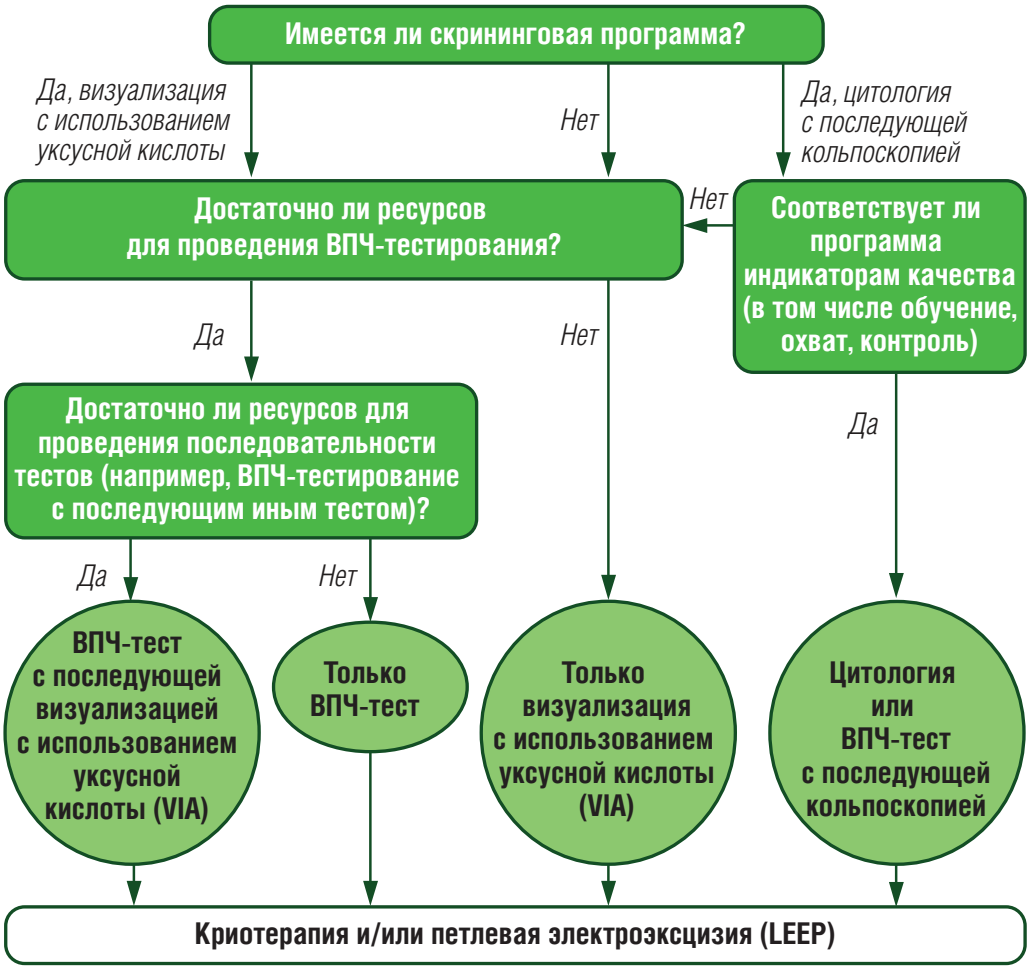


Рис. 1. Схема скрининговых мероприятий в рамках профилактики рака шейки матки (ВОЗ, 2013)

В соответствии со сборником «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных)» (Министерства здравоохранения РФ, 2017) ключевым методом лабораторной диагностики и базовым методом скрининга поражений шейки матки является цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса с окраской по Папаниколау (ПАП-тест). Альтернативным вариантом может быть использование жидкостной цитологии CytoScreen.

Для постановки цитологического диагноза рекомендуется использовать классификацию Bethesda с дополнением 2015 года. Дальнейшему обследованию подлежат женщины с ASCUS и более выраженными изменениями в мазках [24].

ВПЧ-тестирование рекомендовано:

- для включения в первый этап скрининга;
- диагностики CIN;
- оценки эффективности лечения и мониторинга больных после лечения;
- разделения (сортировки) женщин с аномальными результатами мазков от ASCUS и более в возрасте от 25 до 65 лет;
- определения тактики у пациенток с мазками типа ASCUS;
- оценки эффективности эксцизионного лечения HSIL, CIN2-3/CIS и микроинвазивного рака в случае органосохраняющих операций.

ВАЖНО! Обнаружение ВПЧ высокого онкогенного риска должно рассматриваться как фактор риска развития рака, может быть использовано для корректировки схемы обследования и периодичности наблюдения, но не может быть использовано для диагностики онкозаболевания.

Принципиальным моментом скрининга является типирование ВПЧ, поскольку это может определить прогноз течения заболевания. Известно, что риск развития плоскоклеточного рака шейки матки в 400 раз выше после инфицирования ВПЧ 16 типа и в около 250 раз — после инфицирования ВПЧ 18 типа по сравнению с риском возникновения рака у неинфицированных женщин. Персистирование ВПЧ 16 типа более двух лет ассоциировано с риском развития CIN (от англ. *cervical intraepithelial neoplasia*) в 40–50% случаев; для 31, 58 и 82 типов риск развития CIN — в 20–30 %; для ВПЧ 18, 33, 35, 51 и 52 типов — в 10–20% [11].

В соответствии изданием «Гинекология. Национальное руководство» (2017) «…для идентификации и типирования ВПЧ целесообразно использовать ПЦР с типоспецифическими и видоспецифическими праймерами для количественной оценки риска малигнизации — тест *Digene Capture*. Метод *Digene Hybrid Capture II* (метод «двойной генной ловушки») позволяет определить ту критическую концентрацию вируса (вирусную нагрузку), которая напрямую связана с риском малигнизации. При показателях уровня ДНК ВПЧ выше 5000 геномов вероятность развития РШМ высока» [7].

ВАЖНО! Согласно инструкции к набору реагентов *Digene®* HC2 HPV DNA Test производства QIAGEN GmbH (Германия) данный набор реагентов *не сертифицирован для количественного исследования*, а предназначается для обнаружения ДНК 18 типов ВПЧ низкого и высокого онкогенного риска в образцах шейки матки. Единственный количественный показатель в данном тесте — *пороговое значение (cutoff)*, которое определяет критерии получения положительного результата: 1 пг/мл эквивалентен 100 000 копий ВПЧ/мл или 5 000 копий ВПЧ на анализ.

Вопрос клинической значимости количественного ВПЧ-анализа на сегодняшний день остается дискутабельным, поскольку многочисленные исследования взаимосвязи CIN и вирусной нагрузки ВПЧ демонстрируют весьма разноречивые результаты: от прямой взаимосвязи высокой вирусной нагрузки с тяжестью неопластических процессов в шейке матки (CIN2/CIN3) до прямо противоположных данных об обнаружении высокой концентрации ДНК ВПЧ при отсутствии неоплазии [13, 20, 37, 43, 48, 49, 64, 65, 69, 73].

В соответствии со сборником «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации» (2017) предлагается следующее ранжирование ВПЧ-нагрузки:

- высокая ВПЧ-нагрузка от 10^7 копий/мл и более — риск рака шейки матки;
- умеренная ВПЧ-нагрузка 10^5–10^7 копий/мл — наличие CIN;
- клинически малозначимое количество ВПЧ — менее 10^5 копий/мл.

В последние годы активно обсуждается вероятность ранней диагностики малигнизации инфицированных ВПЧ клеток на основании выявлении области E6/E7 при отсутствии области E1/E2 методом ПЦР.

Как ранее упоминалось, на стадии активной репродукции вируса экспрессия генов E6 и E7 регулируется продуктами генов E1/E2 — репрессорами транскрипции этих генов. Именно поэтому, пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы разрастания инфицированных тканей.

Ключевым событием в малигнизации клеток является интеграция вируса в геном клеток, которая сопровождается делецией области E1/E2 и сверхэкспрессией генов E6 и E7.

Тем не менее, исследования жизненного цикла ВПЧ выявили, что экспрессия участка E6/E7 происходит и при доброкачественном течении инфекции. При этом важно учитывать, что процесс перехода доброкачественной стадии в злокачественную — не одномоментный: по мере его развития регистрируется как гиперэкспрессия E6/E7 на фоне снижения E1/E2, характерные для онкопатологии, так и нормальная экспрессия E6/E7 и E1/E2, характерные для доброкачественного процесса.

Таким образом, экспрессия онкобелков, которые образуются при доброкачественном течении заболевания, искажает соотношение экспрессии генов E6/E7 и E1/E2, и ранняя диагностика развития онкопроцесса может иметь ложноотрицательное значение. **Следовательно, оценка соотношения генов E1/E2 и E6/E7 является *косвенной* и предполагает лишь *вероятность интеграции* вируса в ДНК человека**.

Кроме того, в большинстве случаев исследования направлены на выявление соотношения областей E6/E7 и E1/E2 только у двух типов ВПЧ ВОР: 16 и 18. Однако следует помнить, что 16 и 18 типы ВПЧ вызывают раковые перерождения в 70% случаев, а в 30% случаев этиологическим фактором возникновения рака являются вирусы других типов, то есть выявление онкопроцесса, основанного на соотношении E6/E7 и E1/E2, вызванного другими типами ВПЧ ВОР, на сегодняшний день в принципе не представляется возможным.

Молекулярно-биологические методы исследования для выявления папилломавирусов регламентированы следующими российскими и зарубежными нормативно-методическими документами:

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 февраля 2000 г. № 64 «Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований»;
- Приказ Министерства здравоохранения России от 01 ноября 2012 г. № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“»;
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками (РОДВК, 2013);
- «Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015» (РОДВК, 2016);
- Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных) (Министерство здравоохранения РФ, 2017);
- European Guideline for the Management of Anogenital Warts (IUSTI, 2011; GW guidelines V7 130911);
- WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention (2013);
- Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance (The Society of Gynecologic Oncology and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, 2015);
- Updated Guideline on Cervical Cancer Screening Issued by ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists, 2015);
- Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance (Society of Gynecologic Oncology, 2015);
- ASCO (American Society of Clinical Oncology) Issues Global Recommendations to Increase Cervical Cancer Screening (2016).

Кроме того, молекулярно-биологические исследования для выявления вирусов папилломы человека регламентированы «Стандартами оказания медицинской помощи» (табл. 1).

Таблица 1. Молекулярно-биологические исследования для выявления вирусов папилломы человека в «Стандартах оказания медицинской помощи»

№	Стандарты оказания медицинской помощи	Рекомендованный биоматериал	Код медицинской услуги
1	Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1557н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при воспалении вульвы и влагалища»	Отделяемое из цервикального канала	A26.20.009
		Влагалищное отделяемое	A26.20.012
2	Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1664н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при других циститах»	Влагалищное отделяемое	A26.20.012
3	Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1502н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при воспалительных заболеваниях половых органов»	Отделяемое из цервикального канала	A26.20.009
4	Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1423н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при сальпингите и оофорите»	Отделяемое из цервикального канала	A26.20.009
		Влагалищное отделяемое	A26.20.012
5	Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1511н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)»	Отделяемое из цервикального канала	A26.20.009
		Влагалищное отделяемое	A26.20.012
6	Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1521н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при многоплодной беременности»	Отделяемое из цервикального канала	A26.20.009

Технология ПЦР введена в качестве базового диагностического метода Приказом Министерства здравоохранения РФ № 804н от 7 ноября 2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», который вступил в силу с 1 января 2018 г. (табл. 2).

Таблица 2. Наименование медицинской услуги по выявлению, типированию и/или количественному определению ВПЧ методом ПЦР в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ № 804н

Код услуги	Наименование медицинской услуги
A26.20.009	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека (Papillomavirus)
A26.20.009.001	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом захвата гибридов (HC2)
A26.20.009.002	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР, качественное исследование
A26.20.009.003	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР, количественное исследование
A26.20.009.004	Определение ДНК и типа вируса папилломы человека (Papillomavirus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР
A26.20.009.005	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) 16 и 18 типов в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР, качественное исследование

Код услуги	Наименование медицинской услуги
A26.20.009.006	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) 16 и 18 типов в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР, количественное исследование
A26.20.009.007	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) низкого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом захвата гибридов (HC2)
A26.20.009.008	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) 6 и 11 типов в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР
A26.20.012	Молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на вирус папилломы человека (Papillomavirus)
A26.20.012.001	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) высокого канцерогенного риска в отделяемом из влагалища методом захвата гибридов (HC2)
A26.20.012.002	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) высокого канцерогенного риска в отделяемом из влагалища методом ПЦР, качественное исследование
A26.20.012.003	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) высокого канцерогенного риска в отделяемом из влагалища методом ПЦР, количественное исследование
A26.20.012.004	Определение ДНК и типа вирусов папилломы человека (Papillomavirus) высокого канцерогенного риска в отделяемом из влагалища методом ПЦР
A26.20.012.005	Определение ДНК 16 и 18 типов вирусов папилломы человека (Papillomavirus) высокого канцерогенного риска в отделяемом из влагалища методом ПЦР, качественное исследование
A26.20.012.006	Определение ДНК 16 и 18 типов вирусов папилломы человека (Papillomavirus) высокого канцерогенного риска в отделяемом из влагалища методом ПЦР, количественное исследование
A26.20.012.007	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) низкого канцерогенного риска в отделяемом из влагалища методом захвата гибридов (HC2)
A26.20.012.008	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) 6 и 11 типов в отделяемом из влагалища методом ПЦР
A26.21.008	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из уретры на вирус папилломы человека (Papillomavirus)
A26.21.008.001	Определение ДНК вирусов папилломы человека (Papillomavirus) 6 и 11 типов в отделяемом из уретры методом ПЦР
A26.30.037	Молекулярно-биологическое исследование биопсийного (операционного) материала на вирус папилломы человека (Papillomavirus) высокого канцерогенного риска (16, 18 тип)

В соответствии со сборником «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации» (2017) в случае получения положительного результата ВПЧ-теста повторный анализ рекомендуется проводить не ранее чем через 12 месяцев.

Терапия ВПЧ-инфекции

На сегодняшний день медикаментозное лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений отсутствует. На основании сборника «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации» (2017) лечение иммуномодуляторами продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессию CIN до инвазивного рака, патогенетически оправдано лишь в дополнение к эксцизии. Большинство иммуномодуляторов и противовирусных препаратов (инозин пранобекс, интерфероны и аллоферон) не рекомендованы к применению во время беременности и лактации. У молодых женщин с LSIL, доказанными в биоптате (признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитоз, CIN I, CIN II p16-негативные), и удовлетворительной кольпоскопией (зона трансформации (ЗТ) полностью визуализируется) предпочтительна выжидательная тактика с цитологией через 6, 12 и 24 месяца.

Согласно сборнику «Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015» (РОДВК, 2016) и «Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками» (РОДВК, 2103) показанием к проведению лечения аногенитальных бородавок является наличие клинических проявлений заболевания. При отсутствии аногенитальных бородавок или цервикальных плоскоклеточных интроэпителиальных поражений лечение субклинической генитальной папилломавирусной инфекции не проводится. Основной метод лечения — деструкция аногенитальных бородавок. Лечение беременных осуществляется в сроке до 36 недель беременности. При обширных генитальных кондиломах показано оперативное родоразрешение (с целью профилактики кондиломатоза гортани новорожденного). Методами выбора лечения аногенитальных бородавок у детей являются физические методы деструкции, не вызывающие токсических побочных реакций.

Возможно использование иммуномодуляторов для местного применения: имихимод-крем, который наносится тонким слоем на пораженные участки кожи на ночь (на 6–8 часов) три раза в неделю (через день). Утром крем необходимо смыть с кожи теплой водой с мылом. Курс лечения длится до полного исчезновения аногенитальных бородавок, но не более 16 недель.

Данная схема соответствует зарубежным клиническим рекомендациям, которые также предусматривают возможность использования подофиллотоксина: 0,5%-го раствора для наружного применения или 0,15%-го крема. Курс лечения: дважды в день в течение трех дней, перерыв – четыре дня. Возможно проведение повторного трехдневного курса. Общая продолжительность лечения – не более пяти недель [56, 73].

Компания «ДНК-Технология» предлагает наборы реагентов для выявления вирусов папилломы человека, типирования и количественного определения папиллом высокого и низкого онкогенного риска методом ПЦР (табл. 3).

Таблица 3. Наборы реагентов производства компании «ДНК-Технология» для выявления папилломавирусных инфекций

Наименование возбудителя	Количество пробирок в наборе реагентов соответствующего формата детекции				РУ	Назначение*
	Форез	Flash	Rt	qPCR		
Набор реагентов для выявления ДНК вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска методом полимеразной цепной реакции («ВПЧ-ГЕН-16/18»)	100	100	96	—	2008/03845	IVD
Набор реагентов для выявления, типирования и количественного определения вируса папилломы человека методом ПЦР («HPV КВАНТ») «HPV КВАНТ-4» (6, 11, 16, 18)	—	—	—	48	2010/08811	IVD
Набор реагентов для выявления, типирования и количественного определения вируса папилломы человека методом ПЦР («HPV КВАНТ») «HPV КВАНТ-15» (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)	—	—	—	48	2010/08811	IVD
Набор реагентов для выявления, типирования и количественного определения вируса папилломы человека методом ПЦР («HPV КВАНТ») «HPV КВАНТ-21» (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82)	—	—	—	24	2010/08811	IVD

***** Наборы реагентов IVD имеют регистрационное удостоверение, облагаются НДС 10%. Предназначены для диагностики *in vitro*.

Формат наборов:
наборы раскапаны в пробирки:
- форез – единичные (0,5 мл);
- FLASH – единичные (0,5 мл или 0,2 мл);
- Rt – единичные на 0,2 мл стрипованные (по 8 шт. на 0,2 мл).
  Для наборов реагентов серии «HPV КВАНТ» – только стрипованные пробирки.

Температура хранения: +2 … +8 °С.

Срок годности:
- форез – 9 месяцев;
- FLASH – 12 месяцев;
- Rt – 12 месяцев (кроме наборов реагентов серии «HPV КВАНТ» – 6 месяцев).

Наборы реагентов для выделения ДНК:
- «ПРОБА-РАПИД»;
- «ПРОБА-НК»;
- «ПРОБА-ГС»;
- «ПРОБА-НК-ПЛЮС» (для использования с наборами реагентов серии «HPV КВАНТ»);
- «ПРОБА-ГС-ПЛЮС» (для использования с наборами реагентов серии «HPV КВАНТ»).

Материал для исследования: соскобы эпителиальных клеток из цервикального канала, с шейки матки, из уретры.

Аналитическая чувствительность наборов реагентов для выявления вирусов папилломы человека:
а) для набора реагентов «ВПЧ-ГЕН-16/18»;

Образец биоматериала	Комплекты для выделения нуклеиновых кислот			
	ПРОБА-НК	**ПРОБА-ГС**	**ПРОБА-НК-ПЛЮС ПРОБА-ГС-ПЛЮС ПРОБА-МЧ-РАПИД** (при элюции в 300 мкл)	**ПРОБА-РАПИД**
• соскоб эпителиальных клеток в 500 мкл транспортной среды; • секрет простаты в 500 мкл транспортной среды; • моча (1 мл).	100 копий/ образец	200 копий/ образец	600 копий/ образец	1000 копий/ образец

б) для наборов реагентов серии «HPV КВАНТ» при анализе результатов ПЦР используется программное ограничение полученных значений концентрации вируса, если они не попадают в клинически значимый диапазон: не менее 10^3 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток биоматериала.

Рекомендуемые дополнительные реагенты:
- реагенты для контроля качества ДНК (набор реагентов «КВМ») предназначены для определения и приблизительной оценки количества геномной ДНК человека методом ПЦР в режиме реального времени в биологическом материале человека;
- для наборов реагентов серии «HPV КВАНТ» контроль взятия материала входит в состав набора.

Оборудование, необходимое для проведения анализа:
- для наборов реагентов в формате FLASH – «Джин», «Джин-4»;

«Терцик»

«Джин»

«Джин-4»

- для наборов реагентов в формате Rt:
  – приборы серии «ДТ» производства ООО «НПО ДНК-Технология» «ДТлайт», «ДТпрайм», «ДТ-96»;

«ДТлайт»

«ДТпрайм»

  – прибор IQ5 Cycler производства Bio-Rad Laboratories (только «ВПЧ-ГЕН-16/18») и прибор Rotor-Gene производства QIAGEN (только «ВПЧ-ГЕН-16/18»).

Для проведения анализа с использованием стрипованных пробирок необходимо дополнительное оборудование: штатив и насадка на микроцентрифугу (вортекс) для стрипованного пластика.

Программное обеспечение: учет и интерпретация результатов реакции осуществляются автоматически для приборов производства ООО «НПО ДНК-Технология».

Преимущества наборов реагентов серии «HPV КВАНТ»

1. Три формата комплектации (рис. 2):

- выбор теста в соответствии с поставленными диагностическими задачами;
- скрининговый анализ самых распространенных типов ВПЧ;
- расширенный анализ ВПЧ с учетом встречаемости редких клинически значимых типов;
- контроль взятия материала (КВМ) входит в состав наборов.

❖ «HPV КВАНТ-4» — *индивидуальное определение*, качественный и количественный анализ четырех типов ВПЧ: 6, 11, 16 и 18 (рис. 2А);

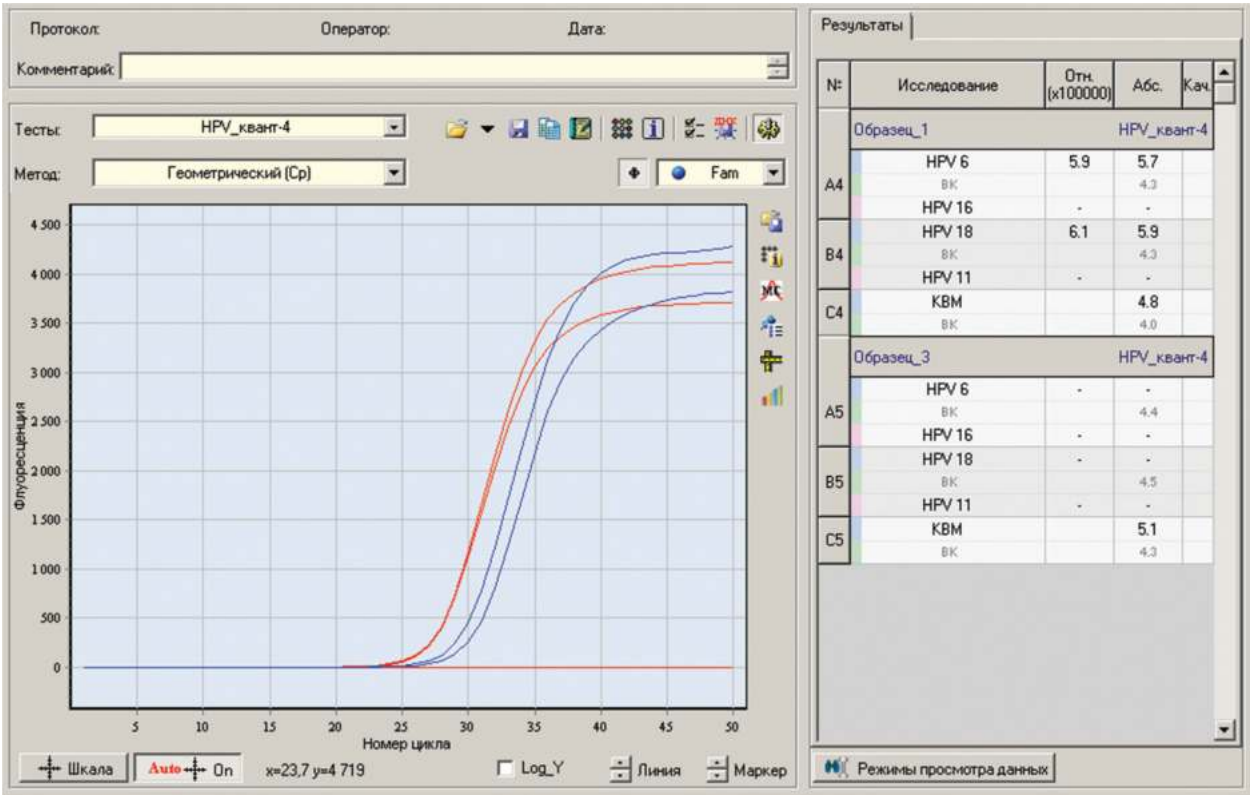
❖ «HPV КВАНТ-15» — определение, качественный и количественный *анализ генетически родственных групп* (рис. 2Б):

- вирусы папилломы человека низкого канцерогенного риска: ВПЧ 6, 11 (без типирования, только качественный и количественный анализ);
- вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска: ВПЧ 16, 31, 33, 35, 52, 58 (без типирования, только качественный и количественный анализ);
- вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска: ВПЧ 18, 39, 45, 59 (без типирования, только качественный и количественный анализ);

❖ *индивидуальное определение*, качественный и количественный анализ ВПЧ высокого онкогенного риска:

- ВПЧ 56;
- ВПЧ 51;
- ВПЧ 68;
- «HPV КВАНТ-21» – *индивидуальное определение*, качественный и количественный анализ двадцати одного типа ВПЧ высокого и низкого онкогенного типов: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 (рис. 2В); **комплектация, не имеющая аналогов среди российских и зарубежных производителей наборов реагентов для выявления ВПЧ!**

А



Выявление, типирование и количественное определение вируса папилломы человека методом ПЦР
HPV-4

Дата
Номер пробирки
Ф. И. О. пациента
Пол
Возраст
Организация
Врач
Примечание

Логотип

Информация о лаборатории

Идентификатор образца: Образец_1

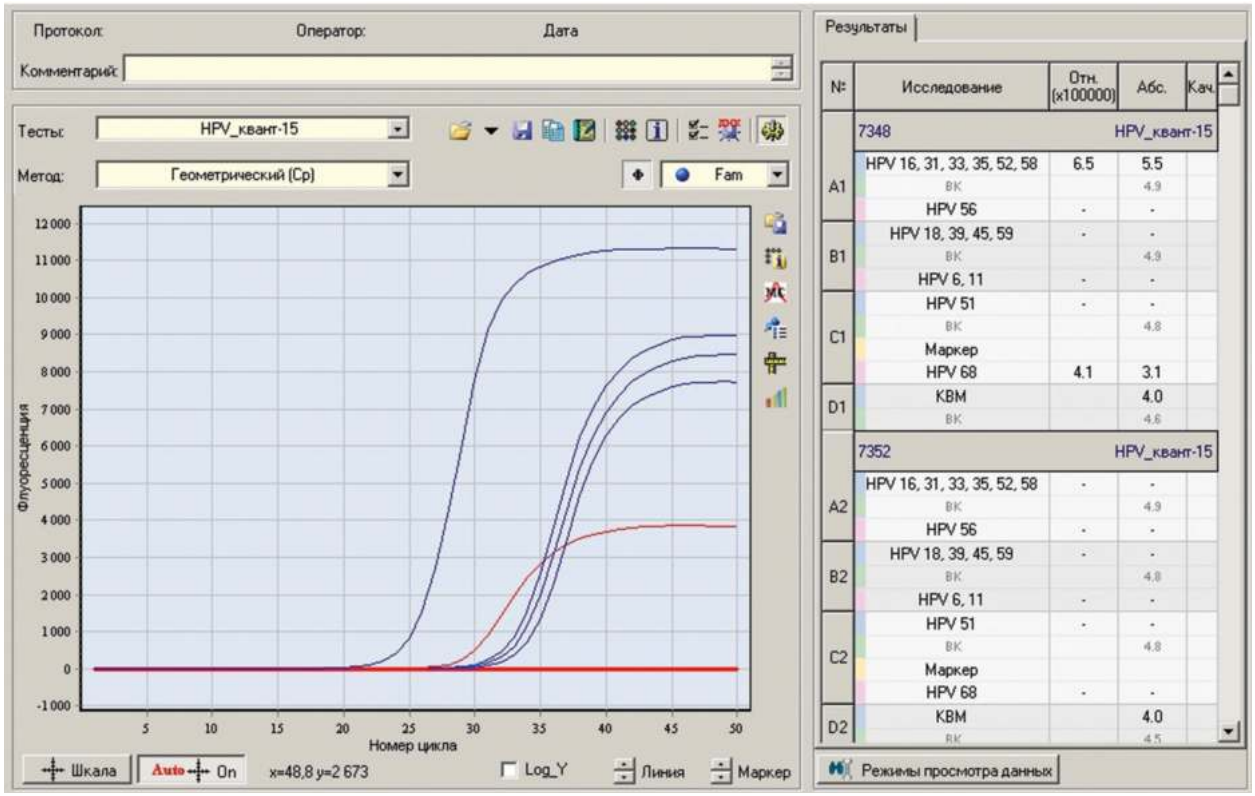
№	Название исследования	Результаты		
		Относительный, Lg (X/КВМ)*	Абсолютный, Lg (копий/образец)	Качественный
1	HPV 6	5,9	5,7	
2	HPV 16	не выявлено	не выявлено	
3	HPV 18	6,1	5,9	
4	HPV 11	не выявлено	не выявлено	
5	КВМ		4,8	

* Копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток (Lg)

Исследование выполнил:

Дата:
Подпись:

Б



Выявление, типирование и количественное определение вируса папилломы человека методом ПЦР
HPV квант-15

Дата
Номер пробирки
Ф. И. О. пациента
Пол
Возраст
Организация
Врач
Примечание

Логотип

Информация о лаборатории

Идентификатор образца: 7348

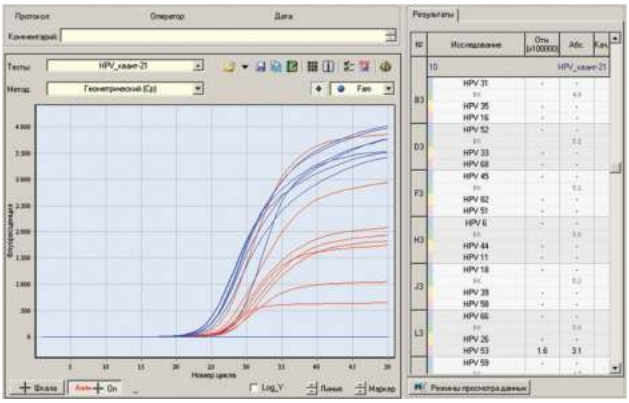
№	Название исследования	Результаты		
		Относительный, Lg (X/КВМ)*	Абсолютный, Lg (копий/образец)	Качественный
1	HPV 16, 31, 33, 35, 52, 58	6,5	5,5	
2	HPV 56	не выявлено	не выявлено	
3	HPV 18, 39, 45, 59	не выявлено	не выявлено	
4	HPV 6, 11	не выявлено	не выявлено	
5	HPV 51	не выявлено	не выявлено	
6	HPV 68	4,1	3,1	
7	КВМ		4,0	
8	Суммарная нагрузка HPV	6,5	5,5	

* Копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток (Lg)

Исследование выполнил:

Дата:
Подпись:

В



Выявление, типирование и количественное определение вируса папилломы человека методом ПЦР
HPV квант-21

Дата
Номер пробирки
Ф. И. О. пациента
Пол
Возраст
Организация
Врач
Примечание

Логотип

Информация о лаборатории

Идентификатор образца: 10

№	Название исследования	Результаты		
		Относительный, Lg (X/КВМ)*	Абсолютный, Lg (копий/образец)	Качественный
1	HPV 31	не выявлено	не выявлено	
2	HPV 35	не выявлено	не выявлено	
3	HPV 16	не выявлено	не выявлено	
4	HPV 52	не выявлено	не выявлено	
5	HPV 33	не выявлено	не выявлено	
6	HPV 68	не выявлено	не выявлено	
7	HPV 45	не выявлено	не выявлено	
8	HPV 82	не выявлено	не выявлено	
9	HPV 51	не выявлено	не выявлено	
10	HPV 6	не выявлено	не выявлено	
11	HPV 44	не выявлено	не выявлено	
12	HPV 11	не выявлено	не выявлено	
13	HPV 18	не выявлено	не выявлено	
14	HPV 39	не выявлено	не выявлено	
15	HPV 58	не выявлено	не выявлено	
16	HPV 66	не выявлено	не выявлено	
17	HPV 26	не выявлено	не выявлено	
18	HPV 53	1,6	3,1	
19	HPV 59	не выявлено	не выявлено	
20	HPV 56	2,9	4,4	
21	HPV 73	не выявлено	не выявлено	
22	КВМ		6,5	

* Копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток (Lg)

Исследование выполнил:

Дата:
Подпись:

Рис. 2. Результаты анализа в формате Rt (приборы серии «ДТ») с использованием наборов реагентов серии «HPV КВАНТ»:

А – анализ оптических измерений (канал Fam) и отчет по результатам анализа «HPV КВАНТ-4»;
Б – анализ оптических измерений (канал Fam) и отчет по результатам анализа «HPV КВАНТ-15»;
В – анализ оптических измерений (канал Fam) и отчет по результатам анализа «HPV КВАНТ-21»

2. Контроль взятия материала (КВМ) входит в состав набора реагентов:

- исключение ошибок преаналитического этапа;
- нормализация количества ДНК вируса на количество геномной ДНК в каждом образце;
- отсутствие необходимости в дополнительных стандартах или калибраторах.

3. Два типа количественного ПЦР-анализа в режиме реального времени:

❖ *абсолютный количественный* тип анализа — программно рассчитывается степень десятичного логарифма концентрации копий ДНК ВПЧ в клиническом образце;

❖ *относительный количественный* тип анализа — нормализация количества ДНК вируса (степень десятичного логарифма) на количество геномной ДНК (КВМ) в клиническом образце.

Соответствие требованиям клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по профилактике и скринингу рака шейки матки:

- оценка исходной вирусной нагрузки;
- анализ динамики изменений вирусной нагрузки в процессе лечения;
- мониторинг состояния пациентов после терапии;
- определение тактики ведения пациентов с мазками типа ASCUS;
- оценка эффективности эксцизионного лечения HSIL, CIN 2-3/CIS и микроинвазивного рака в случае органосохраняющих операций.

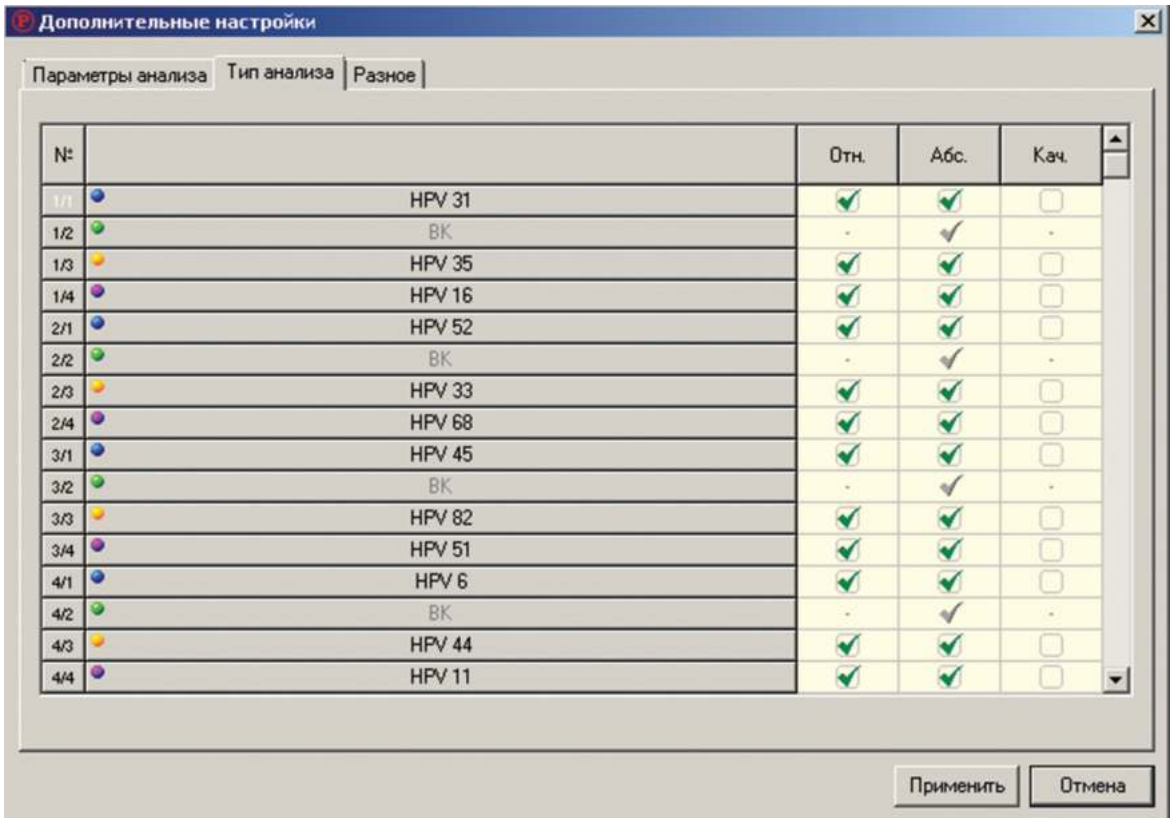
4. Маркер определения положения стрипованных пробирок (для «HPV КВАНТ-15» и «HPV КВАНТ-21»): после прохождения амплификации программа сравнивает заданное оператором расположение с пробирок с реальным положением маркера — исключение ошибок оператора и риска получения некорректных результатов анализа.

5. Гибкое программное обеспечение (ПО):

- готовые файлы с параметрами тестов — максимальное упрощение работы оператора;
- автоматический учет и интерпретация результатов исследования;
- готовый бланк лабораторного отчета;

- возможность выбора типа анализа: качественный, абсолютный или относительный количественный;

По умолчанию: относительный и абсолютный количественный анализ

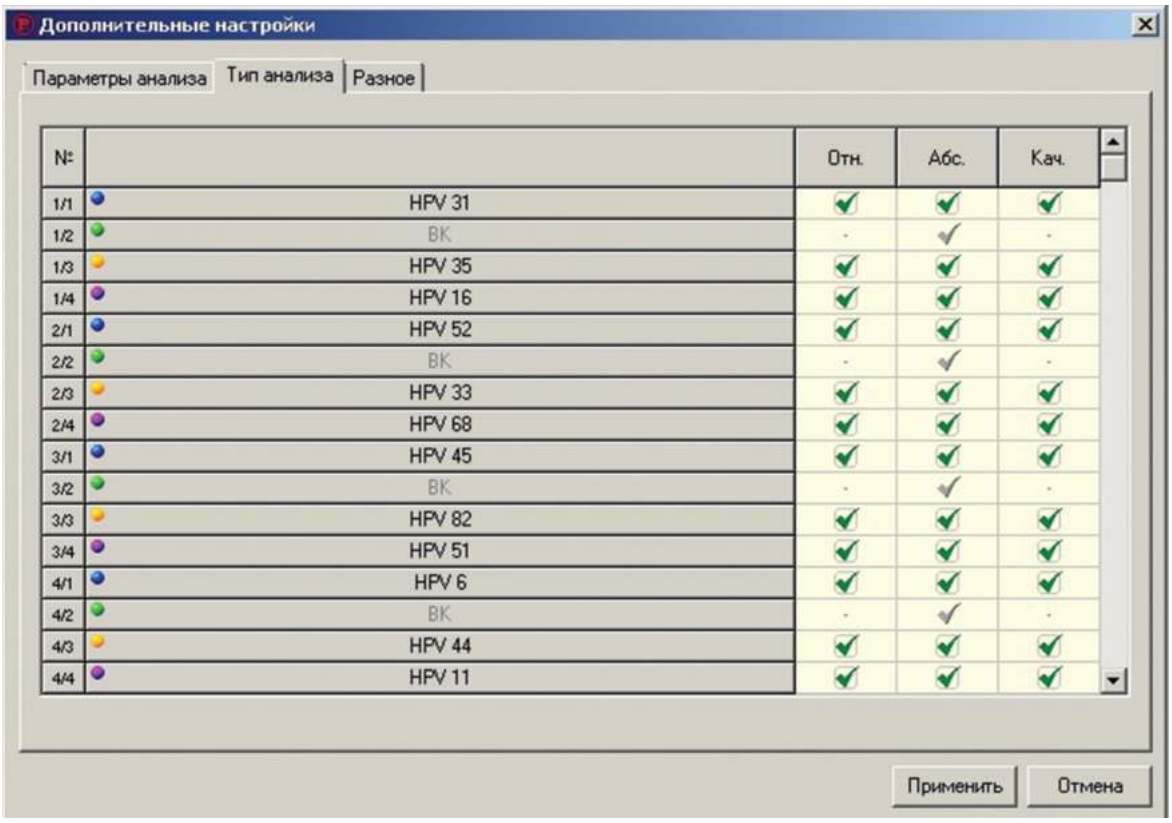


Идентификатор образца: 2

№	Название исследования	Результаты		
		Относительный, Lg (X/КВМ)*	Абсолютный, Lg (копий/образец)	Качественный
1	HPV 31	4,6	6,2	
2	HPV 35	не выявлено	не выявлено	
3	HPV 16	не выявлено	не выявлено	
4	HPV 52	не выявлено	не выявлено	
5	HPV 33	не выявлено	не выявлено	
6	HPV 68	не выявлено	не выявлено	
7	HPV 45	не выявлено	не выявлено	
8	HPV 82	не выявлено	не выявлено	
9	HPV 51	не выявлено	не выявлено	
10	HPV 6	не выявлено	не выявлено	
11	HPV 44	не выявлено	не выявлено	
12	HPV 11	не выявлено	не выявлено	
13	HPV 18	не выявлено	не выявлено	
14	HPV 39	не выявлено	не выявлено	
15	HPV 58	не выявлено	не выявлено	
16	HPV 66	не выявлено	не выявлено	
17	HPV 26	не выявлено	не выявлено	
18	HPV 53	не выявлено	не выявлено	
19	HPV 59	не выявлено	не выявлено	
20	HPV 56	не выявлено	не выявлено	
21	HPV 73	не выявлено	не выявлено	
22	КВМ		6,6	

* Копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток (Lg)

Дополнительно выбран качественный анализ

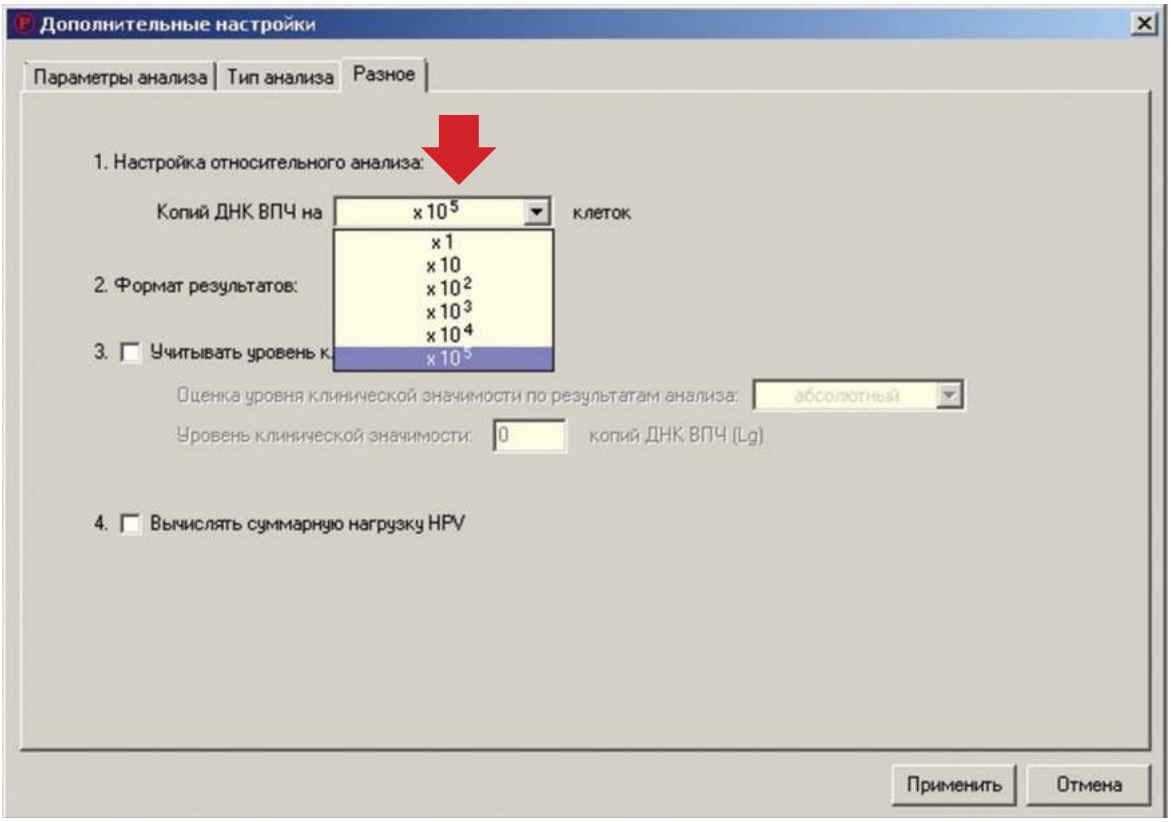


Идентификатор образца: 2

№	Название исследования	Результаты		
		Относительный, Lg (X/КВМ)*	Абсолютный, Lg (копий/образец)	Качественный
1	HPV 31	4,6	6,2	ОБНАРУЖЕНО
2	HPV 35	не выявлено	не выявлено	не выявлено
3	HPV 16	не выявлено	не выявлено	не выявлено
4	HPV 52	не выявлено	не выявлено	не выявлено
5	HPV 33	не выявлено	не выявлено	не выявлено
6	HPV 68	не выявлено	не выявлено	не выявлено
7	HPV 45	не выявлено	не выявлено	не выявлено
8	HPV 82	не выявлено	не выявлено	не выявлено
9	HPV 51	не выявлено	не выявлено	не выявлено
10	HPV 6	не выявлено	не выявлено	не выявлено
11	HPV 44	не выявлено	не выявлено	не выявлено
12	HPV 11	не выявлено	не выявлено	не выявлено
13	HPV 18	не выявлено	не выявлено	не выявлено
14	HPV 39	не выявлено	не выявлено	не выявлено
15	HPV 58	не выявлено	не выявлено	не выявлено
16	HPV 66	не выявлено	не выявлено	не выявлено
17	HPV 26	не выявлено	не выявлено	не выявлено
18	HPV 53	не выявлено	не выявлено	не выявлено
19	HPV 59	не выявлено	не выявлено	не выявлено
20	HPV 56	не выявлено	не выявлено	не выявлено
21	HPV 73	не выявлено	не выявлено	не выявлено
22	КВМ		6,6	ОБНАРУЖЕНО

* Копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток (Lg)

- возможность выбора показателей нормирования в относительном типе анализа на количество клеток человека в исследуемом образце. По умолчанию нормирование производится на 10^5 клеток в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по заболеваниям шейки матки;

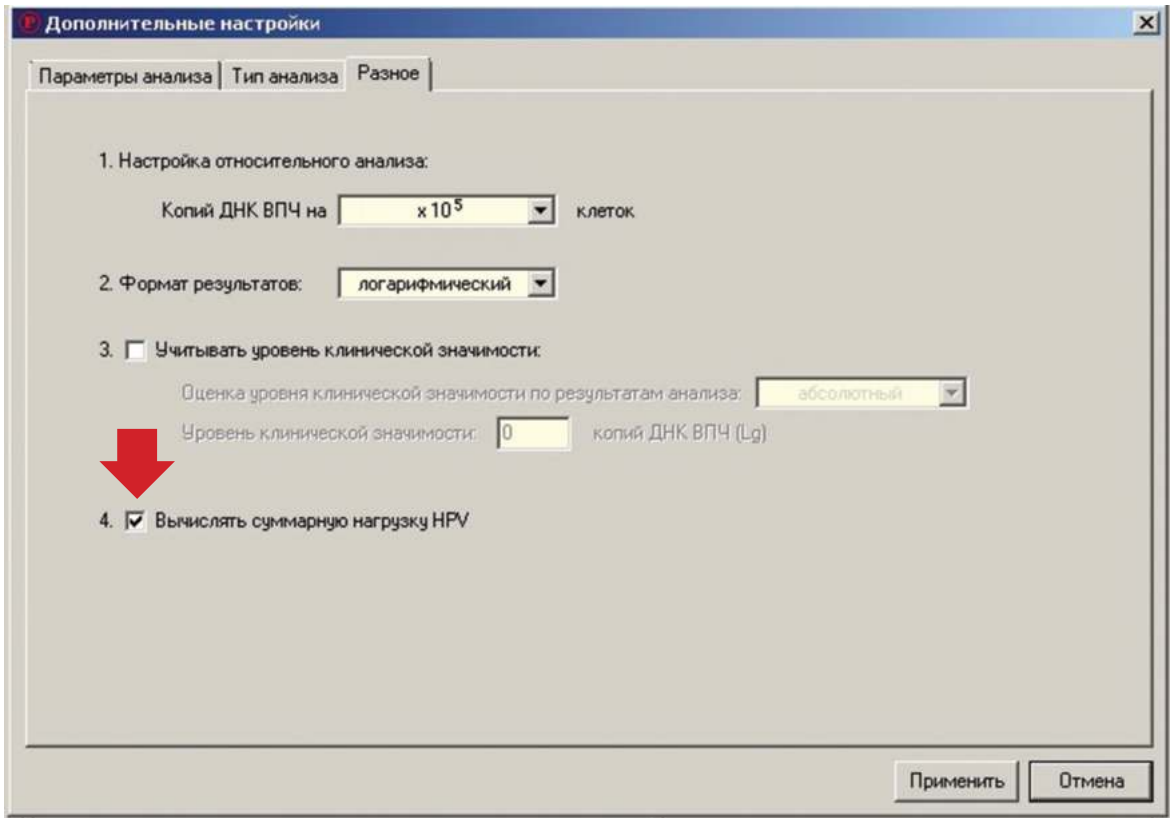


Идентификатор образца: 1

№	Название исследования	Результаты		
		Относительный, Lg (X/КВМ)*	Абсолютный, Lg (копий/образец)	Качественный
1	HPV 31	не выявлено	не выявлено	
2	HPV 35	не выявлено	не выявлено	
3	HPV 16	6,8	7,3	
4	HPV 52	не выявлено	не выявлено	
5	HPV 33	не выявлено	не выявлено	
6	HPV 68	не выявлено	не выявлено	
7	HPV 45	не выявлено	не выявлено	
8	HPV 82	не выявлено	не выявлено	
9	HPV 51	не выявлено	не выявлено	
10	HPV 6	не выявлено	не выявлено	
11	HPV 44	не выявлено	не выявлено	
12	HPV 11	не выявлено	не выявлено	
13	HPV 18	не выявлено	не выявлено	
14	HPV 39	не выявлено	не выявлено	
15	HPV 58	не выявлено	не выявлено	
16	HPV 66	не выявлено	не выявлено	
17	HPV 26	не выявлено	не выявлено	
18	HPV 53	не выявлено	не выявлено	
19	HPV 59	не выявлено	не выявлено	
20	HPV 56	не выявлено	не выявлено	
21	HPV 73	не выявлено	не выявлено	
22	КВМ		5,5	

* Копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток (Lg)

- возможность вычислять суммарную вирусную нагрузку;

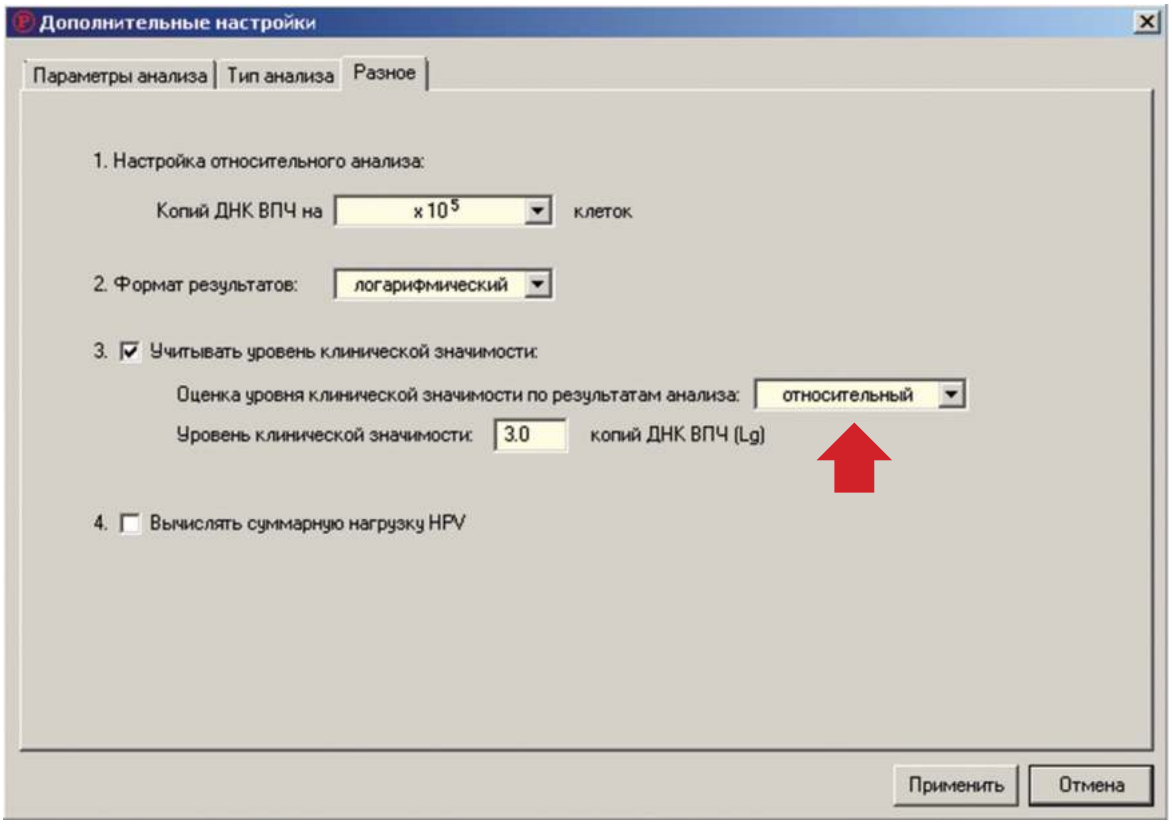


Идентификатор образца: 1

№	Название исследования	Результаты		
		Относительный, Lg (X/КВМ)*	Абсолютный, Lg (копий/образец)	Качественный
1	HPV 31	не выявлено	не выявлено	
2	HPV 35	не выявлено	не выявлено	
3	HPV 16	<3,0	1,4	
4	HPV 52	не выявлено	не выявлено	
5	HPV 33	не выявлено	не выявлено	
6	HPV 68	не выявлено	не выявлено	
7	HPV 45	не выявлено	не выявлено	
8	HPV 82	не выявлено	не выявлено	
9	HPV 51	не выявлено	не выявлено	
10	HPV 6	не выявлено	не выявлено	
11	HPV 44	не выявлено	не выявлено	
12	HPV 11	не выявлено	не выявлено	
13	HPV 18	не выявлено	не выявлено	
14	HPV 39	не выявлено	не выявлено	
15	HPV 58	не выявлено	не выявлено	
16	HPV 66	6,7	7,7	
17	HPV 26	не выявлено	не выявлено	
18	HPV 53	<3,0	1,9	
19	HPV 59	не выявлено	не выявлено	
20	HPV 56	не выявлено	не выявлено	
21	HPV 73	не выявлено	не выявлено	
22	КВМ		6,0	
23	Суммарная нагрузка HPV	6,7	7,7	

* Копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток (Lg)

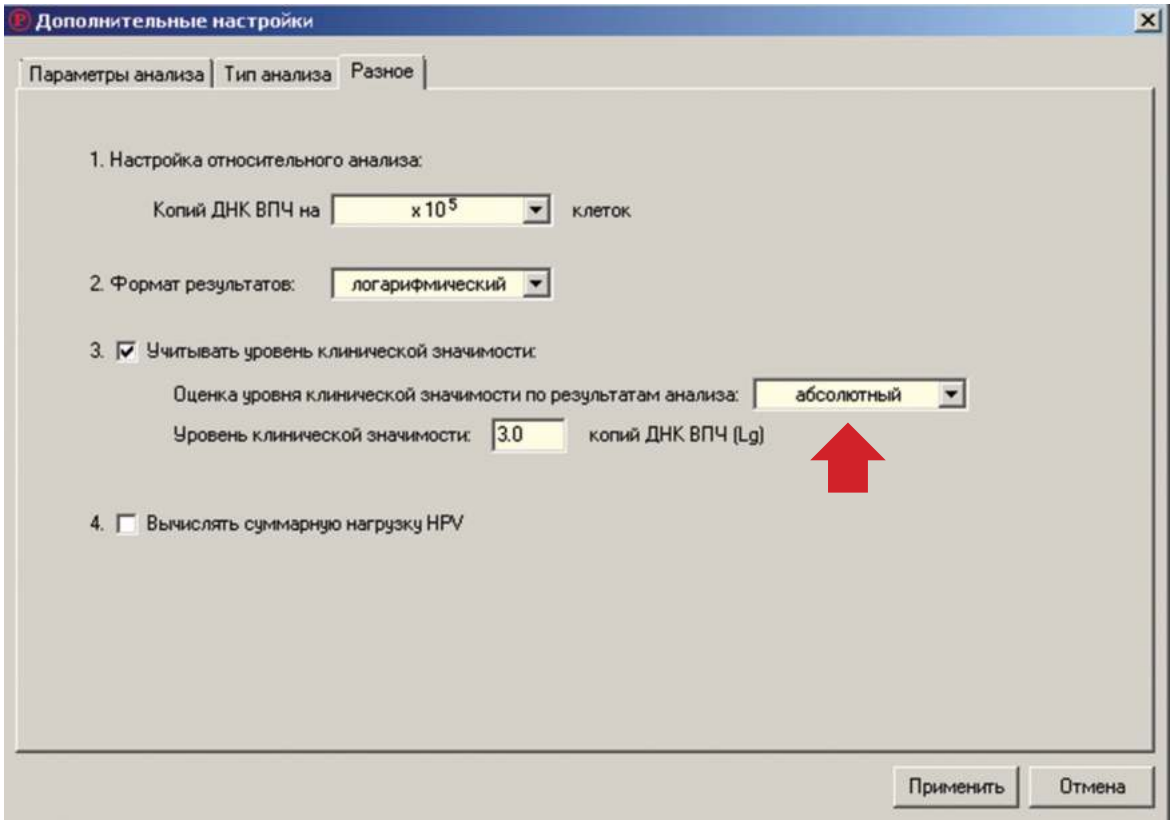
- возможность учитывать уровень клинической значимости результатов исследования (*менее* 10^3 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток биоматериала) при абсолютном или относительном типах анализа.



Идентификатор образца: 2

№	Название исследования	Результаты		
		Относительный, Lg (X/КВМ)*	Абсолютный, Lg (копий/образец)	Качественный
1	HPV 31	не выявлено	не выявлено	
2	HPV 35	не выявлено	не выявлено	
3	HPV 16	<3,0	1,4	
4	HPV 52	не выявлено	не выявлено	
5	HPV 33	не выявлено	не выявлено	
6	HPV 68	не выявлено	не выявлено	
7	HPV 45	не выявлено	не выявлено	
8	HPV 82	не выявлено	не выявлено	
9	HPV 51	не выявлено	не выявлено	
10	HPV 6	не выявлено	не выявлено	
11	HPV 44	не выявлено	не выявлено	
12	HPV 11	не выявлено	не выявлено	
13	HPV 18	не выявлено	не выявлено	
14	HPV 39	не выявлено	не выявлено	
15	HPV 58	не выявлено	не выявлено	
16	HPV 66	6,7	7,7	
17	HPV 26	не выявлено	не выявлено	
18	HPV 53	<3,0	1,9	
19	HPV 59	не выявлено	не выявлено	
20	HPV 56	не выявлено	не выявлено	
21	HPV 73	не выявлено	не выявлено	
22	КВМ		6,0	

* Копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток (Lg)



Идентификатор образца: 2

№	Название исследования	Результаты		
		Относительный, Lg (X/КВМ)*	Абсолютный, Lg (копий/образец)	Качественный
1	HPV 31	не выявлено	не выявлено	
2	HPV 35	не выявлено	не выявлено	
3	HPV 16	–	<3,0	
4	HPV 52	не выявлено	не выявлено	
5	HPV 33	не выявлено	не выявлено	
6	HPV 68	не выявлено	не выявлено	
7	HPV 45	не выявлено	не выявлено	
8	HPV 82	не выявлено	не выявлено	
9	HPV 51	не выявлено	не выявлено	
10	HPV 6	не выявлено	не выявлено	
11	HPV 44	не выявлено	не выявлено	
12	HPV 11	не выявлено	не выявлено	
13	HPV 18	не выявлено	не выявлено	
14	HPV 39	не выявлено	не выявлено	
15	HPV 58	не выявлено	не выявлено	
16	HPV 66	6,7	7,7	
17	HPV 26	не выявлено	не выявлено	
18	HPV 53	—	<3,0	
19	HPV 59	не выявлено	не выявлено	
20	HPV 56	не выявлено	не выявлено	
21	HPV 73	не выявлено	не выявлено	
22	КВМ		6,0	

* Копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток (Lg)

Группа компаний «ДНК-Технология» с 1993 года осуществляет разработку, производство и внедрение высокотехнологичного оборудования и реагентов для проведения исследований методом ПЦР.

Коллектив компании объединяет ведущих специалистов в области молекулярной биологии, иммуногенетики, медицины, термодинамики, оптики, электроники, программирования, что обусловливает высокий научно-технический потенциал компании, обеспечивает высокие стандарты качества и контроля производства на всех его стадиях.

Производственная база компании «ДНК-Технология» отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к компаниям, которые осуществляют деятельность по производству медицинской техники. Об этом свидетельствуют: лицензия, выданная Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития; сертификат, удостоверяющий, что система менеджмента качества применительно к производству изделий медицинской техники и реагентов для лабораторной диагностики соответствует требованиям ГОСТ ISO 9001 – 2001 (9001:2000), и сертификаты менеджмента качества (ISO 13485:2016 и 9001:2015).

CERTIFICATE

This certifies that the Quality management system of

"DNA-Technology Research&Production", LLC

Russia, 142281, Moscow region, Protvino, Zheleznodorozhnaya street, 20

has been assessed by 3EC International and found to be in conformance with the following standard:

ISO 9001:2015

for the following scope:

DESIGN, MANUFACTURING, SALES, MARKETING AND DISTRIBUTION OF IN-VITRO DIAGNOSTIC REAGENTS AND DEVICES FOR MEDICAL MOLECULAR-GENETIC DIAGNOSTICS AND OTHER LABORATORY USE

СЕРТИФИКАТ

Настоящий сертификат удостоверяет, что Система Менеджмента организации

ООО «НПО ДНК-Технология»

Россия, 142281, Московская область, Протвино, Железнодорожная улица, 20

соответствует требованиям стандарта систем менеджмента качества

ISO 9001:2015

в области:

РАЗРАБОТКА, ПРОИЗВОДСТВО И ПРОДАЖА IVD РЕАГЕНТОВ И ПРИБОРОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ДРУГОГО ЛАБОРАТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

CERTIFICATE

This certifies that the Quality management system of

"DNA-Technology Research&Production", LLC

Russia, 142281, Moscow region, Protvino, Zheleznodorozhnaya street, 20

has been assessed by 3EC International and found to be in conformance with the following standard:

EN ISO 13485:2016

for the following scope:

DESIGN, MANUFACTURING AND DISTRIBUTION OF IN-VITRO DIAGNOSTIC REAGENTS AND DEVICES FOR MEDICAL MOLECULAR-GENETIC DIAGNOSTICS

СЕРТИФИКАТ

Настоящий сертификат удостоверяет, что Система Менеджмента Качества организации

ООО «НПО ДНК-Технология»

Россия, 142281, Московская область, Протвино, Железнодорожная улица, 20

соответствует требованиям стандарта систем менеджмента качества

EN ISO 13485:2016

в области:

РАЗРАБОТКА, ПРОИЗВОДСТВО И ПРОДАЖА IVD РЕАГЕНТОВ И ПРИБОРОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамовских О. С. Иммунологические аспекты патогенеза папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта женщин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2012. — № 2. — С. 95–101.
2. Бахтияров К. Р., Щукина А. С. Вирус папилломы человека — современный взгляд на проблему // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». — 2017. — Т. 19. — №. 12. — С. 37–42.
3. Брауншвейг Т. и др. Плоскоклеточный рак головы и шеи: новые перспективы лечения? // Опухоли головы и шеи. — 2013. — № 3. — С. 4–10.
4. Везирова М. А. и др. Течение беременности у женщин с ассоциированной вирусами папилломы человека патологией шейки матки // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2012. — № 4 (40). — С. 261–265.
5. Вергейчик Г. И. и др. Значение экспрессии онкогенов HPV E6/E7 и человеческого гена-регулятора клеточного цикла P16ink4a в развитии предрака и рака шейки матки в эксперименте // Медицинские новости. — 2012. — № 6. — С. 69–72.
6. Вязовая А. А. и др. Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и оценка физического статуса вирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции при поражении цервикального эпителия // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 8. — С. 24–26.
7. Гинекология / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
8. Гумилевская О. П. Роль аллельного полиморфизма генов рецепторов врожденного иммунитета в персистенции вируса папилломы человека // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8. — № 4. — С. 46–49.
9. Гуцол А. А., Литвинова Л. С. Эффекты стероидных гормонов на продукцию TH1/TH2-цитокинов CD45RO+Т-клетками // Медицинская иммунология. — 2013. — Т. 15. — № 3. — С. 263–268.
10. Евдокимов В. В. и др. Количественная оценка ДНК вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и герпесвирусов человека у мужчин при нарушении фертильности // Вопросы вирусологии. — 2016. — Т. 61. — № 2. — С. 63–68.
11. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / Под ред. проф. В. Н. Прилепской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
12. Зароченцева Н. В., Малиновская В. В., Торшина З. В. Особенности иммунокорригирующей терапии у беременных с папилломавирусной инфекцией // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2014. — Т. 14. — № 3. — С. 57–63.
13. Зыкова Т. А. и др. Распространенность, вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями // Медицинский вестник Юга России. — 2018. — Т. 9. — № 1. — С. 42–50.
14. Ибрагимова М. К. и др. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки // Вопросы вирусологии. — 2016. — № 61 (6). — С. 270–274.
15. Качалина О. В. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки в репродуктивном возрасте. Диагностика и лечение: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.01 / Качалина Ольга Владимировна [Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет]. — Москва, 2015. — 304 с.
16. Касихина Е. И. Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика // Лечащий врач. — 2011. — № 10. — С. 6–8.
17. Каткова Н. Ю. и др. Особенности различных форм папилломавирусной инфекции во время беременности и факторы риска ее вертикальной передачи // Медицинский альманах. — 2014. — № 5 (35). — С. 40–45.
18. Кедрова А. Г., Леваков С. А., Царенко М. Д. Отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Гинекология. — 2016. — Т. 12. — № 2. — С. 77–83.
19. Кещьян Л. В. Особенности ведения беременных с аногенитальными кондиломами: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Кещьян Людмила Викторовна [Место защиты: Моск. обл. науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии]. — Москва, 2013. — 23 с.
20. Киселева В. И. Количественная нагрузка вируса папилломы человека 16 типа и прогнозирование эффективности лечения рака шейки матки // Радиация и риск. — 2011. — Т. 20. — № 2. — С. 58–63.

21. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. — М.: Союз педиатров России, 2017.
22. Рак полового члена: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению опухолей (взрослые). — М.: Ассоциация онкологов России, 2017.
23. Рак шейки матки: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению опухолей (взрослые). — М.: Ассоциация онкологов России, 2017.
24. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения РФ. — М., 2017.
25. Лагерева Ю. Г. Эффекторные субпопуляции Т-лимфоцитов и иммунопатогенез менингитов вирусной этиологии: автореферат дис. ... доктора биологических наук: 14.03.09 / Лагерева Юлия Геннадьевна [Место защиты: Южно-Уральский государственный медицинский университет]. — Челябинск, 2016. — 44 с.
26. Марсанов С. Б., Важнова В. М. Папилломавирусная инфекция у беременных. Пути решения проблемы // Медицинский совет. — 2016. — № 12. — С. 40–46.
27. Маянский А. Н. Вирус папилломы человека – онкогенный вирус // Педиатрическая фармакология. — 2010. — Т. 7. — № 4. — С. 48–55.
28. Нарвская О. В. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. — 2011. — Т. 1. — № 1. — С. 15–22.
29. Савченко А. А. и др. Иммунологические показатели при моноинфекции вирусом папилломы человека и сочетанной папилломавирусной и урогенитальной инфекции // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4. — № 3. — С. 241–248.
30. Суламанидзе Л. А. Совершенствование методов диагностики и лечения предраковых заболеваний аногенитальной области, обусловленных ВПЧ-инфекцией: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Суламанидзе Лика Автандиловна [Место защиты: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова]. — Москва, 2016. — 25 с.
31. Тапильская Н. И., Воробцова И. Н., Глушаков Р. И. Спонтанный клиренс вируса папилломы человека в результате супрессивной терапии ациклическими нуклеозидами рецидивирующей герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий // Гинекология. — 2017. — № 3. — С. 55–61.
32. Торшина З. В. Особенности местного иммунитета у беременных с папилломавирусной инфекцией и возможности иммунокорригирующей терапии: дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Торшина Зоя Валентиновна [Место защиты: Государственное учреждение здравоохранения «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»]. — Москва, 2014. — 128 с.
33. Уразова Л. Н., Видяева И. Г. Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиопатогенетические аспекты (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. — 2009. — № 1 (31). — С. 65–71.
34. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с.
35. Франциянц Е. М. и др. Влияние ко-инфицирования HPV/Chlamydia trachomatis на локальный гормональный фон при раке шейки матки // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2017. — Т. 12. — № 1. — С. 52–57.
36. Чирский В. С. и др. Степень повреждения цервикального эпителия и статус дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса папилломы человека 16 генотипа // Вестник российской военно-медицинской академии. — 2013. — № 3 (43). — С. 96–98.
37. Чирский В. С. и др. Цервикальная неоплазия и вирусная нагрузка ВПЧ 16 генотипа // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4. — № 2. — С. 192–196.
38. Чистяков М. А. Патоморфология папилломавирусной инфекции в системе «мать-плацента-плод»: дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.15 / Чистяков Михаил Александрович [Место защиты: ГУ «Государственное учреждение научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН»]. — Москва, 2008. — 111 с.
39. Чуруксаева О. Н. Гормональные факторы вирус-ассоциированного рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — № 4. — С. 54–57.
40. Шуплецова В. В. и др. Влияние половых стероидных гормонов (тестостерона и β-эстрадиола) на продукцию про- и антивоспалительных цитокинов активированными Т-лимфоцитами разной степени дифференцировки // Цитокины и воспаление. — 2015. — Т. 14. — № 1. — С. 57–62.

41. Amador-Molina A. Role of Innate Immunity against Human Papillomavirus (HPV) Infections and Effect of Adjuvants in Promoting Specific Immune Response // Viruses. — 2013. — Vol. 5. — № 11. — P. 2624–2642.
42. Ambühl L. M. M. et al. HPV16 E6 and E7 Upregulate Interferon-Induced Antiviral Response Genes ISG15 and IFIT1 in Human Trophoblast Cells // Pathogens. — 2017. — Vol. 6. — № 3. — P. 40–52.
43. Basu P. et al. Implications of semi-quantitative HPV viral load estimation by Hybrid capture 2 in colposcopy practice // J Med Screen. — 2016. — Vol. 23. — Issue 2. — P. 104–110.
44. Best S. R. et al. Biology of HPV Infection and Immune Therapy for HPV-related Head and Neck Cancers // Otolaryngol Clin North Am. — 2012. — Vol. 45. — № 4. — P. 807–822.
45. Brandão V. et al. Frequency and types of human papillomavirus among pregnant and non-pregnant women with human immunodeficiency virus infection in Recife determined by genotyping // Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. — 2009. — Vol. 104. — № 5. — P. 755–763.
46. Bruni L. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) // Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report. — 27 July 2017.
47. Chen D. et al. Genome-wide association study of HPV seropositivity // Hum Mol Genet. — 2011. — Vol. 20. — № 23. — P. 4714–4723.
48. Del Río-Ospina L. et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions // BMC Cancer. — 2015. — Vol. 15. — P. 100.
49. Deng T. Low initial human papillomavirus viral load may indicate worse prognosis in patients with cervical carcinoma treated with surgery // J Gynecol Oncol. — Vol. 26. — № 2. — P. 111–117.
50. Fontecha N. et al. Assessment of human papillomavirus E6/E7 oncogene expression as cervical disease biomarker // BMC Cancer. — 2016. — Vol. 16. — № 1. — P. 852–859.
51. Foresta C. et al. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal // Andrology. — 2015. — Vol. 3. — № 2. — P. 163–173.
52. Garland S. M. et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine // J Infect Dis. — 2009. — Vol. 199. — № 6. – P. 805–814.
53. Gizzo S. et al. Male and Couple Fertility Impairment due to HPV-DNA Sperm Infection: Update on Molecular Mechanism and Clinical Impact–Systematic Review // Biomed Res Int. — 2014. — Vol. 2014. — ID 230263.
54. Hahn A., Spach D. H. Human Papillomavirus Infection. — National STD Curriculum, 2018.
55. Human Papillomavirus and Related Diseases — From Bench to Bedside — A Clinical Perspective / Edited by Dr. Davy Vanden Broeck. — 2012.
56. Kaur H. et al. Does Human Papillomavirus Affect Pregnancy Outcomes? An Analysis of Hospital Data 2012-2014 // Int J Womens Health Wellness. — 2015. — Vol. 1. — Issue 006.
57. Lacey C. J. et al. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease // Vaccine. — 2006. — Vol. 24 (Suppl. 3). — P. 335–341.
58. Lacey C. J. et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts // J Eur Acad Dermatol Venereol. — 2013. — Vol. 27. — № 3. — P. 263–270.
59. Laprise C. et al. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. — Vol. 29. — № 4. — P. 640–651.
60. Lazarczyk M. et al. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections // Microbiol Mol Biol Rev. — 2009. — Vol. 73. — № 2. — P. 348–370.
61. Lee S. M. et al. Risk of Vertical Transmission of Human Papillomavirus throughout Pregnancy: A Prospective Study // PLoS ONE. — 2013. — Vol. 8. — № 6. — e66368.
62. Luttmer R. et al. Presence of human papillomavirus in semen in relation to semen quality // Human Reproduction. — 2016. — Vol. 31. — № 2. — P. 280–286.
63. Lyu Z. et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis // BMC Infectious Diseases. — 2017. — № 17. — P. 714–723.
64. Ma L. et al. Hybrid capture II for high-risk human papillomavirus DNA testing to detect cervical precancerous lesions: A qualitative and quantitative study // Exp Ther Med. — 2010. — Vol. 1. — № 1. — P. 193–198.
65. Marongiu L. et al. Human Papillomavirus 16, 18, 31 and 45 viral load, integration and methylation status stratified by cervical disease stage // BMC Cancer. — 2014. — Vol. 14. — P. 384.

66. Mooij S. et al. HPV seroconversion following anal and penile HPV infection in HIV-negative and HIV-infected MSM // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. — 2014. — Vol. 23. — № 11. — P. 2455–2461.
67. Pereira N. et al. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes // Journal of Pathogens. — 2015. — Vol. 2015. — ID 578423.
68. Schiffman M., Wentzensen N. Human papillomavirus (HPV) infection and the multi-stage carcinogenesis of cervical cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2013. — Vol. 22. — № 4. — P. 553–560.
69. Shen G. et al. Viral DNA load of high-risk human papilloma virus is closely associated with the grade of cervical lesions // Int J Clin Exp Med. — 2014. — Vol. 7. — № 12. — P. 5826–5831.
70. Slatter T. et al. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications // Modern Pathology. — 2015. — Vol. 28. — P. 1369–1382.
71. Song D. et al. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer // Oncol Lett. — 2015. — Vol. 10. — № 2. — P. 600–606.
72. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females // Gynecol Oncol. — 2010. — Vol. 117 (Suppl. 3). — P. 5–10.
73. Trevisan A. et al. Human papillomavirus type 16 viral load measurement as a predictor of infection clearance // Journal of General Virology. — 2013. — Vol. 94. — P. 1850–1857.
74. Walline H. M. et al. High-risk human papillomavirus detection in oropharyngeal, nasopharyngeal, and oral cavity cancers: comparison of multiple methods // JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2013. — Vol. 139. — № 12. — P. 1320–1327.
75. Workowski K. A., Bolan G. A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015 // MMWR Recomm Rep. — 2015. — Vol. 64 (RR-03). — P. 1–137.

ВНИМАНИЕ! Информация, содержащаяся в рекламно-информационных материалах, может не совпадать с актуальной версией спецификации на указанные продукты. Версия 012-2.

Контакты офиса:
ООО «ДНК-Технология». Адрес: Москва, Варшавское шоссе, д. 125Ж, корп. 6.
Тел./факс: +7 (495) 640-17-71. www.dna-technology.ru, mail@dna-technology.ru.

Служба клиентской поддержки:
8 800 200-75-15 (звонок по России бесплатный), hotline@dna-technology.ru.