

На правах рукописи

БОРОВИКОВ ИГОРЬ ОЛЕГОВИЧ

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА
ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Волгоград - 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии

Куценко Ирина Игоревна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Роговская Светлана Ивановна

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»

Обоскалова Татьяна Анатольевна

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Зароченцева Нина Викторовна

Ведущая организация: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу: 400131 г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1 и на сайте www.volgmed.ru, а с авторефератом - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета Д208.008.10

доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время заболевания, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), в мире являются одними из самых распространенных болезней передающихся половым путем [В.Е. Радзинский, 2015; С.И. Роговская, 2016; Gross G., 2013]. Проблемы менеджмента цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) объясняются тенденцией к росту частоты заболевания (инфицированность ВПЧ в мире за последнее десятилетие увеличилась более чем в 10 раз), способностью инициировать злокачественные процессы [С.И. Роговская, 2016; Bigrigg M., 2016]. При поражении шейки матки папилломавирусной инфекцией (ПВИ) малигнизация доходит до 11% [Г.Р. Байрамова, 2014; Wright T., 2014]. Практически на каждом этапе неопластического процесса возможна персистенция, прогрессия или регрессия. Молекулярно-генетические механизмы этих процессов не до конца ясны, так как исследования разрозненны, проводятся без учета комплексного подхода к оценке патогенетических факторов, степени тяжести процесса [Л.И. Мальцева и соавт., 2012; В.Н. Прилепская, 2012]. Манифестные формы ПВИ являются заболеваниями компрометированного организма, что приводит к формированию нарушений гомеостаза в цервикальной зоне [С.И. Роговская, 2015; А.С. Анкирская, В.Н. Прилепская и соавт., 2013]. На современном этапе специфические противовирусные препараты, действующие на ВПЧ, пока отсутствуют, и как следствие, основной задачей является лечение клинических и субклинических форм ПВИ и, по возможности, устранение условий, приводящих к манифестации инфекции и развитию злокачественного процесса. Сегодня имеется множество методов лечения патологии шейки матки в виде CIN, однако, в России не существует стандартов ведению таких больных. Это связано с отсутствием единого дифференцированного алгоритма ведения больных CIN в зависимости от степени тяжести поражения, типа ВПЧ, наличия молекулярно-генетических, морфологических, иммуногистохимических маркеров процесса, а также

ограниченностью представлений о реакции изменений гомеостаза цервикальной зоны на эти воздействия.

Степень научной разработанности темы. Проблеме папилломавирусной инфекции и связанной с ней заболеваемостью посвящено большое количество публикаций и исследований, в которых рассматриваются этиологические, клинические, морфологические аспекты этой нозологии. Отдельные аспекты проблемы достаточно изучены и опубликованы [Т.Н. Бебнева, 2001-2012; В.И. Киселев, 2000-2011; Ю.Э. Доброхотова, 2013-2017; Г.Н. Минкина, 2001-2008; Н.М. Подзолкова, 2002-2009; В.Н. Прилепская, 2000-2014; С.И. Роговская, 2002-2017; Н.В. Зароченцева, 2009-2015; Т.А. Обоскалова, 2011-2016; Н.М. Шахова, 2006; Bosch X., 2002-2012; Hausen H., 2000-2009; Munoz N., 2004-2012; Sherman M.E., 2002; Szarewski A., 2012 и др.]. В частности, достаточно полно изучена эпидемиология рака шейки матки по отдельным регионам Российской Федерации [Е.Г. Новикова, В.И. Чиссов и соавт., 2000; Т.В. Харитонова, 2004; Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, 2009], имеются работы и по заболеваемости раком шейки матки в Краснодарском крае [Н.В. Мингалева, 2011-2015; Ю.Е. Дудик, 2003-2005; М.Г. Леонов, 2010-2012]. Но при этом практически нет исследований, посвященных эпидемиологии предраковой ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, и тем более ее латентным формам. В то же время, изучение данной проблемы способно не только прогнозировать распространение цервикальных неоплазий в отдельном регионе, но и в большинстве случаев предотвратить переход вирусоносительства в истинную патологию с последующим образованием онкопатологии.

Другой стороной проблемы до настоящего времени являются дискуссионные вопросы по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. В частности, ошибки в дифференциальной диагностике эпителиальных поражений шейки матки (субъективность и низкая достоверность разделения CIN по степеням поражения при цитоморфологических исследованиях – вечный спор врача акушера-гинеколога и морфолога), объем

исследования (от минимизации – только вирусологическое исследование [Bottley G. et al., 2008; Mao C. et al., 2007], до включения в скрининг кроме ВПЧ-типирования, кольпоскопии и онкоцитологии до 3-4 маркеров пролиферации и апоптоза [Л.И. Короленкова, 2010; Г.А. Раскин, 2009]). Некоторые вопросы профилактики и лечения ВПЧ-ассоциированной патологии также не имеют окончательного ответа в связи с противоречивыми результатами исследований и отсутствием единого патогенетического подхода к этим проблемам. До сих пор дискуссионным вопросом остается влияние изменений вагинальной микробиоты, иммунного статуса на активность вируса папилломы человека [С.И. Роговская, 2015; В.Е. Радзинский, 2015; Ю.В. Никогда, 2014]. Большинство этих исследований дают оценку микробиоты и иммунного статуса без учета стадии процесса и, тем более нет исследований влагалищного микробиома при латентных формах папилломавирусной инфекции, и факторов, определяющих переход бессимптомных вирусоносителей в истинную неоплазию [Л.Д. Андросова, Н.В. Зароченцева, 2012; Г.Н. Минкина, 2010; Russomano F., 2004; Seresini S., 2007]. Опубликованы лишь единичные исследования, посвященные анализу одновременного выявления биомаркеров E7, p16ink4D и Ki67 при раке шейки матки [С.Б. Городецкая, 2012; Н.П. Евстигнеева, 2007; С.И. Роговская, 2011; Schledermann D. et al., 2008]. По поводу терапии ВПЧ-обусловленных заболеваний также до сих пор не существует единого мнения: некоторые авторы не считают латентные формы папилломавирусной инфекции заболеванием и, соответственно, рекомендуют пассивную тактику вплоть до отсутствия динамического наблюдения [Herdman M. et al., 2006], другие призывают к активному лечению вирусоносительства вплоть до применения иммуномодуляторов и даже профилактических деструктивных методов [Munoz N., 2012]. Таким образом, определение оптимальных клинико-лабораторных диагностических критериев ВПЧ-ассоциированного процесса в шейке матки, разработка прогностических коэффициентов развития данной патологии, разработка патогенетически обоснованной терапии откроет новые

возможности оптимизации введения пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции и цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, что в целом позволит улучшить исходы данной патологии.

Цель исследования: снижение риска развития неопластических процессов при латентных формах папилломавирусной инфекции и повышение эффективности терапии ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести путем разработки дифференцированного алгоритма менеджмента данной патологии.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Изучить эпидемиологию инфицированности вирусом папилломы человека и ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии в Краснодарском крае в зависимости от места проживания, возраста, социального статуса и степени поражения.
2. Оценить среднее время реализации латентных форм папилломавирусной инфекции в цервикальную неоплазию у женщин, проживающих на территории Краснодарского края.
3. На основании анализа основных факторов риска по развитию цервикальной интраэпителиальной неоплазии, разработать коэффициенты прогнозирования перехода латентных форм ПВИ в CIN.
4. Провести вирусологическое обследование пациенток исследуемых групп (латентные формы ПВИ и CIN) с типированием ВПЧ и определением вирусной нагрузки.
5. Оценить диагностическое и прогностическое значение иммуноцитобиохимических и молекулярно-биологических факторов персистенции, пролиферации, апоптоза в развитии цервикальной неоплазии и выявить наиболее информативные методы диагностики заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

6. Определить роль нарушений состава микробиоты и биохимии влагалища в прогрессировании неопластических процессов, вызванных папилломавирусной инфекцией.
7. Оценить состояние оксидативной и антиоксидантной системы, местного и системного иммунитета при латентных формах папилломавирусной инфекции и цервикальных интраэпителиальных неоплазиях.
8. Выявить особенности патогенеза папилломавирусной инфекции, обуславливающие механизмы резистентности, персистенции, прогрессирования заболевания, тканевых повреждений и саногенеза в зависимости от степени цервикального внутриэпителиального поражения.
9. Разработать методы индивидуализированной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести и оценить их эффективность.
10. Разработать дифференцированный алгоритм менеджмента пациенток с латентными формами ПВИ и цервикальной интраэпителиальной неоплазией различной степени поражения, с целью определения оптимальной диагностической и лечебной тактики.

Научная новизна работы. Впервые:

- проанализирована эпидемиология инфицированности вирусом папилломы человека и цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести в Краснодарском крае с картографическим анализом распределения данной патологии по административным территориям, оценкой пятилетних динамических изменений и разработкой математического прогноза дальнейшего их распространения;
- у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека, определены и систематизированы основные факторы, способствующие реализации инфекции в цервикальную неоплазию, что позволило создать диагностические коэффициенты

(ДК) с прогнозом (благоприятный/неблагоприятный) перехода бессимптомного вирусоносительства в CIN;

- дифференцировано, в зависимости от степени поражения (латентные формы ПВИ, CIN I-II), выявлены особенности гомеостаза, включающего системный иммунный статус, локальный иммунитет слизистой цервикальной зоны, оксидативный, цитобиохимический статус цервикальной зоны, а также особенности молекулярно-биологических маркеров;
- определено значение изменений микробиоты слизистой цервикагинальной зоны в патогенезе развития заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека и выработаны методы ее коррекции;
- систематизация проведенных исследований расширила представление о патогенезе папилломавирусной инфекции у женщин, механизмах резистентности, персистенции возбудителя, прогрессирования заболевания, тканевых повреждений и саногенеза;
- на основании комплексного клинического, патоцитогистологического, микробиологического, иммунологического, цитобиохимического, молекулярно-биологического обследования женщин с латентными формами папилломавирусной инфекции и цервикальной интраэпителиальной неоплазией, сформированы оптимальные критерии диагностики, включающие вирусологическое исследование (ПЦР ВКР), жидкостную цитологию, кольпоскопию, коэкспрессию маркеров неоплазии (онкопротеин E7, p16ink4a и Ki-67);
- разработаны и внедрены в практику методы профилактической терапии латентных форм папилломавирусной инфекции с местным применением препаратов, содержащих глицирризиновую и липотейхоевую кислоты;
- разработаны и внедрены в практику методы лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени тяжести с применением цитокинотерапии (рекомбинантный интерлейкин-2);

— на основании выявленных диагностических критериев, а также проведенного сравнительного клинико-микробиологического изучения эффективности лечения латентных форм папилломавирусной инфекции и CIN различных степеней поражения, создан алгоритм менеджмента данной патологии, позволивший повысить эффективность ее диагностики и терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные позволяют существенно расширить и углубить представления о роли нарушений иммунного, оксидативного статуса, состояния микробиоты цервикальной зоны на фоне наличия молекулярно-генетических маркеров адгезии, пролиферации и экспрессии ВПЧ в патогенезе развития неопластических процессов в шейке матки, которая позволила разработать оптимальные подходы ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. Так, в частности, удалось выявить следующие позиции:

1. Для оценки математического прогноза развития CIN разработана диагностическая таблица, позволяющая определить риск перехода латентных форм ПВИ в цервикальную неоплазию. Расчет диагностических коэффициентов (ДК) выявил, что ДК от -26 до +18 бит (благоприятный исход) наблюдался у 12,2% пациенток, ДК от +19 до +26 бит (95% риска перехода в CIN) - в 74,4% случаев и ДК свыше 26 бит (99% риска перехода в CIN) – в 13,4%. Таким образом, суммарно риск реализации латентных форм ПВИ в CIN более 95% выявился у 87,8% обследованных пациенток.
2. Внедрение алгоритмов менеджмента пациенток с латентными формами ПВИ позволило повысить эффективность профилактической терапии в 1,8 раз (по критерию риска реализации неопластических процессов в CIN за пятилетний срок мониторинга) и в 1,8 раз (по критериям снижения клинически значимой вирусной нагрузки ВПЧ ВКР).
3. Внедрение алгоритмов менеджмента больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой и средней степени позволило повысить

эффективность лечения по критериям нормализации кольпоскопической картины в течение годичного мониторинга на 45,1% (CIN I) и 41,6% (CIN II), по критериям снижения клинически значимой вирусной нагрузки - в 3,6 (CIN I) и 8,3 раза (CIN II), снизить частоту рецидивов заболевания на 23,1% (CIN I-II), в 82,9% случаев избежать применения деструктивных методов воздействия на шейку матки (для CIN I).

Методология и методы исследования. Представленная диссертационная работа выполнялась по многоэтапной программе на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Куценко И.И.): Базовая акушерско-гинекологическая клиника КубГМУ, женские консультации №4 и №5 г. Краснодара, Краевой перинатальный центр ГБУЗ ДККБ, а также лаборатории ООО "ВИП Клиник групп", KDL, City-Lab г. Краснодара (схема 2.1). На первом этапе исследования был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ показателей количества ВПЧ-носителей и заболеваемости CIN в Краснодарском крае за 5 лет (2011-2015 гг.). Проанализирована демографическая ситуация, рассчитаны показатели общей структуры заболеваемости населения края CIN, уровень заболеваемости в зависимости от места проживания, динамика частоты заболеваемости CIN городского и сельского населения за 5 лет, возрастные показатели заболеваемости их динамика. Проведен анализ 19354 случаев ВПЧ-инфицирования, 6702 случаев заболевания CIN. Оценка пространственных связей проведена с помощью картографирования. Состояние ВПЧ-вакцинации оценивалось по отчетам Краснодарского краевого центра вакцинации и кабинетов вакцинации на территории частных клиник.

На втором этапе (с 2011 по 2016 год) нами наблюдалось и было обследовано 470 человек. При этом было обследовано 90 пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции, обследовано и пролечено 320 больных женщин с

цервикальной интраэпителиальной неоплазией I и II степени. В контрольную группу вошло 60 здоровых женщин (группа иммунологического контроля). В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 года), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №266 от 19.06.2003 г.), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005). Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, ознакомлены с целью и дизайном работы. План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (выписка из протокола локального этического комитета №4 от 21.02.2017г.).

Критерии включения: наличие диагностированной латентной формы ПВИ или CIN I-II; отсутствие терапии иммуномодулирующими препаратами в течение последних 6 месяцев; способность, по мнению исследователя, выполнять требования протокола; предоставление письменного информированного согласия; отсутствие обострения в момент обследования и лечения хронической гинекологической патологии (ВЗОМТ вне обострения). Критерии исключения: возраст больных до 18 лет и старше 50 лет; тяжелая соматическая патология; положительный тест на беременность; женщины, планирующие беременность в период приема лекарственных средств; индивидуальная непереносимость используемых медицинских средств.

Для выявления риск-факторов ПВИ половых органов производился опрос по созданной нами анкете. На протяжении всего исследования женщины использовали барьерные методы контрацепции и вели дневник, в котором отмечались побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность. Через 1 месяц (визит 2) после начала терапии проводились Pap-тест, кольпоскопия, ПЦР ВПЧ ВКР,

бактериоскопический и бактериологический анализ содержимого влагалища. Через 6 и 12 месяцев (3 и 4 визит), а затем 1 раз в 12 месяцев (5, 6, 7 и 8 визиты – всего на протяжении 5 лет) женщинам, включенным в исследование, проводились Рар-тест, ПЦР-тест и кольпоскопия. Оценивались локальные и системные эффекты, которые могли бы быть связаны с использованием препарата. Возможность досрочного выбывания из исследования была предусмотрена на любом этапе клинических испытаний – как по инициативе пациентки, так и по инициативе исследователя.

На третьем этапе всем пациенткам проведено комплексное исследование (вагинальной микрофлоры, кольпоскопия, ВПЧ-типирование, ПЦР - E7, p16INK4a, Ki-67), метаболиты эстрогенов (2-ОН/16 α -ОН), цитологическое, гистологическое, иммунологическое и цитобиохимическое обследование). Для бальной градации кольпоскопических признаков использовали клинико-кольпоскопический индекс (ККИ) и модифицированный кольпоскопический индекс Рейда (КИР).

В ходе проведенного исследования для оценки прогноза развития CIN на фоне ВПЧ-инфицирования была разработана диагностическая таблица, в которую были включены географические, анамнестические, клинические и лабораторные данные, позволяющая определить прогноз перехода латентных форм ПВИ в цервикальную неоплазию. Диагностические коэффициенты (ДК) рассчитывали для каждого из признаков посредством последовательного анализа Вальда.

На четвертом и пятом этапах проведено сравнительное, с оценкой эффективности, лечение пациенток исследуемых групп (латентные формы ПВИ, CIN I-II). Оценку клинико-микробиологической эффективности лечения проводили на основе динамики следующих показателей: жалоб и оценки своего самочувствия пациентками до лечения, через 4 дня, 1, 6 и 12 месяцев после окончания лечения; результатов объективного осмотра и кольпоскопии (с подсчетом ККИ и КИР); данных цитологического (Рар-тест) и молекулярно-биологического (ПЦР ВПЧ, онкобелка E7) исследования. Критериями эффективности профилактической терапии латентных форм ПВИ являлись: отсутствие в течение пятилетнего

мониторинга реализации латентных форм ПВИ в цервикальную неоплазию, уменьшение клинически значимой вирусной нагрузки. Критериями оценки клинической и микробиологической эффективности лечения CIN являлись: полное клиническое выздоровление и микробиологическая санация: отсутствие CIN и воспалительных изменений слизистой влагалища и шейки матки, а также отрицательный результат цитологического исследования цервикального соскоба после завершения курса лечения; улучшение: значительные уменьшения субъективных и объективных клинических симптомов при положительном результате цитологического и/или молекулярно-биологического исследований; рецидив: повторное появление CIN и положительных результатов цитологического и молекулярно-биологического исследований в течение 2 месяцев и более после завершения курса лечения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ Statistica 7.0 и SPSS 16.0 for Windows с определением непараметрических критериев χ^2 и Фишера (F) с поправкой Йетса по качественным признакам и критерия Манна-Уитни и Стьюдента (t) для количественных признаков. Различия между исследуемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. Картографирование стандартизованных показателей заболеваемости населения Краснодарского края по каждому городу и району позволило получить 5 групп районов, достоверно отличающихся по уровню заболеваемости: 1 группа (благоприятная) - 4 района с низким уровнем заболеваемости (до 50 на 1000 женского населения); 2 группа (удовлетворительная) - 8 районов с уровнем заболеваемости ниже среднего краевого показателя (от 50 до 80); 3 группа (напряженная) - 14 районов со средним уровнем заболеваемости (от 80 до 100); 4 группа (острая) - 12 районов с уровнем заболеваемости выше среднего краевого показателя (от 100 до 130) и 5 группа (критическая) - 9 районов с

высоким показателем заболеваемости (от 130 и выше). В целом из 47 районов края в зоны риска вошел 21 район, то есть 44,7% территории Краснодарского края.

2. Основными инфекционными агентами в Краснодарском крае, как при латентном ВПЧ-носительстве, так и при реализации инфекции в цервикальную неоплазию, являются высокоонкогенные типы ВПЧ – 16 (25,1 и 39,3% соответственно), 18 (19,7 и 22,4%) и 51 типы (24,6 и 21,1%). То есть, самостоятельно и в ассоциациях они встречались у 69,4% вирусоносителей и у 82,8% больных CIN.
3. По результатам исследования вагинальной микробиоты CIN I-II у значительного количества пациенток Краснодарского края манифестируются на фоне сопутствующей урогенитальной инфекции, чаще в виде анаэробных дисбиозов – 76,4% (при латентных формах ПВИ преобладают воспалительные типы микробиоценозов – в 21,4% обусловленные одновременным присутствием *Ureaplasma spp.* и *Candida spp.*).
4. В случае ВПЧ-ассоциированного поражения шейки матки имеет место угнетение макрофагального звена локального иммунитета, способствующего Th-1 девиации с уменьшением количества провоспалительных цитокинов, интенсификации образования реактивных форм азота и кислорода, которые становятся причиной изменений молекулярных, субклеточных и клеточных структур, что послужило основанием для включения в комплексную терапию цервикальной неоплазии топического применения препарата, содержащего рекомбинантный интерлейкин-2.
5. Расчет диагностического коэффициента пациенткам с латентными формами ПВИ выявил, что ДК от -26 до +18 бит (благоприятный исход) наблюдался у 12,2% обследованных, ДК от +19 до +26 бит (95% риска перехода в CIN) наблюдался в 74,4% случаев и ДК свыше 26 бит (99% риска перехода в CIN) – в 13,4%. Таким образом, суммарно риск реализации латентных форм ПВИ в CIN более 95% выявился у 87,8% обследованных.

6. Разработанный алгоритм оптимизации менеджмента пациенток с латентными формами ПВИ и CIN, включающий цервикальный и цитологический скрининг, формирование групп риска по развитию ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии и утяжелению неопластических процессов в шейке матки, а также индивидуализированная терапия, позволяют повысить выявляемость предопухолевых заболеваний шейки матки, снижает риск развития CIN (в 1,8 раз), увеличивает эффективность лечения CIN I-II (в 1,8 и 2,6 раза соответственно).

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование соответствует п.3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п.4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п.5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Личное участие соискателя в получении результатов работы. Автором были выполнены анализ амбулаторных карт пациенток с латентными формами ПВИ и CIN, отбор пациенток для исследования, составление анкет, индивидуальных карт. Результаты клинико-лабораторных показателей по оценке заболеваний шейки матки проанализированы в соответствии с критериями, разработанными соискателем для формирования базы данных и статистической обработки материалов. Автором лично выполнены кольпоскопия, забор материала для цитологического, гистологического и цитобиохимического исследования, разработаны прогностические шкалы и алгоритм менеджмента ВПЧ-

ассоциированной патологии шейки матки. Были подготовлены в качестве первого автора доклады, статьи.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты проведенных исследований используются в работе женских консультаций и гинекологических отделений Перинатального центра ГБУЗ ККБ №2 (ул. Красных Партизан, д. 6, к. 3), Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ (Пл. Победы, 1), МБУЗ Роддом г. Краснодар (ул. Комсомольская, д. 44), что подтверждается актами внедрения. Материалы диссертации используются в учебном процессе у студентов, клинических интернов, ординаторов и аспирантов ФГБОУ ВО «Кубанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России (Краснодар, ул. Седина, д. 4).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 1) клинических конференциях кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России (КубГМУ); 2) клинических конференциях Краснодарского краевого перинатального центра; 3) региональных и всероссийских конференциях (Кубанская региональная медицинская конференция «Перинатальные центры: вчера, сегодня, завтра» (Геленджик, 2014г.), Региональная научно-практическая конференция «Репродуктивное здоровье и как его сохранить» (Краснодар, 2014г.), Региональная научно-практическая конференция «Заболевания шейки матки. Вульвовагинальная патология» (Краснодар, 2015г.), Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья» (Краснодар, 2015г.), Краевая конференция «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья» (Краснодар, 2016г.), Научно-практическая конференция «Современные медицинские технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Краснодар, 2016г.), Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женского

населения» (Краснодар, 2016г.), III Конференция с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2014г.), Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: донские сезоны» (Ростов-на-Дону, 2015г.), Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Московские чтения» (Москва, 2016г.), I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 2016г.), IX Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (Сочи, 2016г.), IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016г.), IV Междисциплинарный форум с международным участием «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (Москва, 2016г.), III Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (СПб, 2017г.)).

Публикации. По материалам диссертации опубликована 86 печатных работ, в том числе 20 из перечня изданий, рекомендованных ВАК РФ (1 из базы SCOPUS), 1 монография.

Объем и структура диссертации. Материалы диссертационной работы изложены на 288 страницах машинописного текста и включают основные главы: введение, обзор литературы, материалы и методы, собственные исследования с обсуждением полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 367 источников: 165 - отечественные и 202 иностранные авторы. Работа иллюстрирована 41 таблицей, 107 рисунками и 4 схемами.

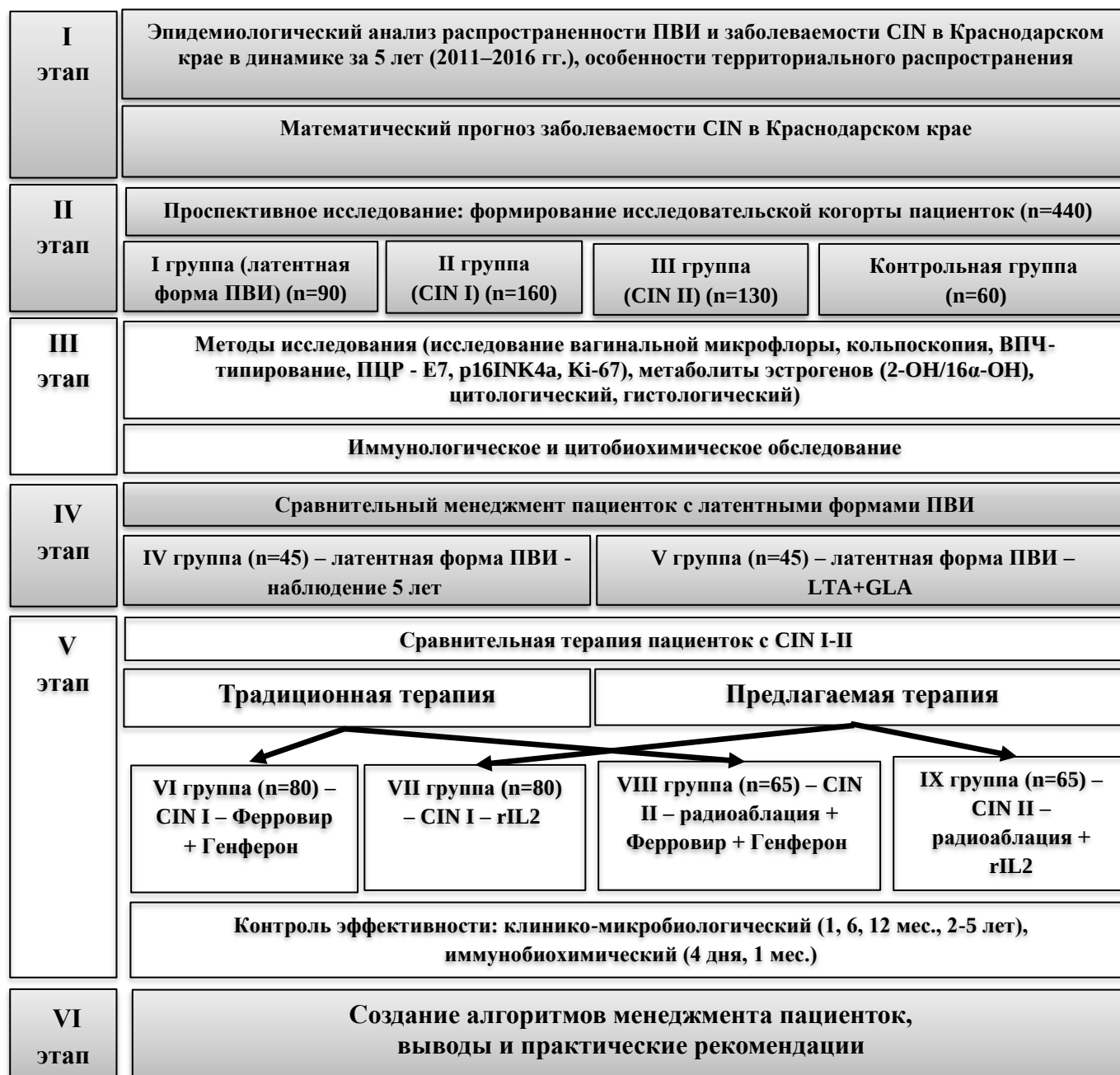


Схема 1. Дизайн исследования

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

I этап исследования. Эпидемиология ВПЧ-ассоциированной патологии в Краснодарском крае. Проведенный пятилетний анализ ВПЧ-инфицирования и CIN в Краснодарском крае зарегистрировал рост количества женщин, носителей ВПЧ на 184%, а заболевших CIN - на 177% (в подавляющем большинстве первично диагностируются CIN легкой степени ($87,1 \pm 4,6\%$, $p < 0,05$)). При этом в городах края выявляемость CIN возросла на 175,9%, а в сельской местности - на 183,5%. При расчете возрастного показателя выявлено, что медиана бессимптомного ВПЧ-носительства за 5 лет была равна $21,6 \pm 2,3$ лет, а возраста больных CIN - $28,4 \pm 2,6$ года. То есть, для реализации вирусоносительства в CIN необходимо в среднем $6,8 \pm 1,1$ лет ($p < 0,05$). Типирование ВПЧ выявило, что основными инфекционными агентами, как при бессимптомном носительстве, так и при реализации инфекции в CIN, являются высокоонкогенные типы вируса – 16 (25,1 и 39,3% соответственно), 18 (19,7 и 22,4%) и 51 типы (24,6 и 21,1%). То есть, самостоятельно и в ассоциациях они встречались у 69,4% вирусоносителей и у 82,8% больных CIN.

Проведенный расчет прогноза заболеваемости до 2015 года показал тенденцию роста уровня показателя заболеваемости CIN с 57,0 в 2011 году до $128,5 + 71,5$ в 2015 году, при этом вычисленные доверительные интервалы прогнозных показателей с 95% вероятной оценкой заболеваемости CIN на 2016-17 гг. показывают, что к 2017-19 гг. не следует ожидать ее повышения.

II-III этап исследования. После формирования исследовательской когорты и проведения заявленных исследований нами получены следующие результаты.

Анализ кольпоскопической картины исследуемых с бальной градацией кольпоскопических признаков (клинико-кольпоскопический индекс (ККИ) и модифицированный кольпоскопический индекс Рейда (КИР)) выявил, что наибольшее количество больных CIN I-II приходилось на оценку ККИ в 4-5 баллов - 82,3 и 66,2% соответственно (в среднем $74,2 \pm 9,8\%$), а по мере увеличения степени

тяжести CIN возрастали и баллы (6-7 баллов было зарегистрировано лишь у 4,4% женщин с CIN I и у 27,7% с CIN II). В 64,7% при CIN I оценка КИР соответствовала 3-4 баллам, при CIN II 80,8% имели оценку 3-4 балла и 17,7% - 5-8 баллов.

Вирусологический анализ (ПЦР-РВ) показал, что основными типами ВПЧ при латентных формах ПВИ, как и при CIN I-II являлись типы 16 ($53,7 \pm 2,2\%$), 18 ($19,4 \pm 2,1\%$), 31 ($11,5 \pm 1,7\%$) и 51 ($15,1 \pm 1,9\%$). При этом высокая вирусная нагрузка для ВПЧ 16 типа установлена у $73,9 \pm 26,3\%$ пациенток (при латентной форме ПВИ – в 42,9%, а при CIN I-II - 84,3 и 97,5% соответственно). Аналогично для ВПЧ 18 типа: у 45,6% пациенток с латентным ВПЧ-носительством и 88,4-93,4% больных CIN I-II. Оценка вирусной нагрузки ВПЧ 13 и 51 типов показала другие результаты: высокая нагрузка ВПЧ была у $32,9 \pm 21,1\%$ пациенток с 13 типом ВПЧ (48,8% при латентной форме и 33,5-16,5% соответственно при CIN I-II), а для 51 типа - в среднем в $23,8 \pm 6,3\%$ (латентная форма – 27,8%, CIN I – 24,7%, CIN II – 19,0%). Это свидетельствует, что, несмотря на начавшееся распространение на территории Краснодарского края ВПЧ 13 и 51 типов, они, в настоящее время, не имеют высокой вирусной нагрузки, и, чаще всего, вызывают транзитное носительство.

В настоящее время особенно актуальным является внедрение новых высокоинформативных диагностических методов, включая методы *определения биомаркеров онкопротеина E7, p16ink4a и Ki-67*. ПЦР-анализ мРНК E7 в наших группах проведен у пациенток с идентифицированными в ходе исследования вирусами типов 16, 18 и 31. Определено, что при латентной форме ПВИ детекция мРНК E7 была в среднем $4,1 \pm 2,7\%$ ($p=0,05$). В группах больных CIN детекция E7 выявила на порядок больший процент: в среднем $20,2 \pm 4,7\%$ для CIN I и $49,1 \pm 9,1\%$ для CIN II ($p=0,05$). То есть по мере утяжеления индуцированного ВПЧ инфекционного процесса экспрессия онкобелка E7 увеличивается в 5, а затем и в 12 раз. Иммуноцитохимическая оценка экспрессии p16ink4a и Ki-67 выявила $37,4 \pm 29,7\%$ позитивных p16ink4a пациенток (11,7% латентных ВПЧ-носителей, 33,1% - CIN I, 67,5% - CIN II). У больных с CIN II преобладала гиперэкспрессия p16

– 64,9% (при латентной форме ПВИ зарегистрирован единственный случай гиперэкспрессии p16 – 2,6%). Ki-67 преобладал в группе больных CIN II (60,7%), что в 5 раз больше, чем у пациенток с CIN I. Оценка совместной экспрессии маркеров p16ink4D и Ki-67 у E7-позитивных женщин установила аналогичные статистически значимые изменения. Полученные данные позволяют сказать, что детекция онкомаркера p16 и маркера пролиферации Ki-67 при ПВИ зависит от степени тяжести CIN. Это диктует необходимость более широкого использования определения маркеров E7, p16 и Ki-67 при первичном скрининге, что позволит усовершенствовать тактику ведения больных с различными формами ПВИ.

Проведенный анализ соотношения метаболитов эстрогена у пациенток с ВПЧ типов 16, 18 и 31 (346 женщин), показал, что только у 32,8% латентных носителей и у $17,5 \pm 4,7\%$ больных CIN данный показатель соответствует уровню здоровых женщин ($21,1 \pm 5,4$ для вирусоносителей и $2,3 \pm 0,11$ для пациенток с CIN I-II). У $72,1 \pm 6,1\%$ больных CIN баланс метаболитов эстрогена оказался измененным, при этом уровень 16α -ОНЕ1 превышал 2-ОНЕ1 в 2 и более раз, что выражалось в снижении значений до 0,2. Наибольшее количество женщин с латентной ВПЧ-инфекцией (39,1%) имело соотношение $1,52 \pm 0,28$ (отличия от здоровых статистически значимы - $p < 0,05$). При значительном повышении 16α -ОНЕ1, когда у наших пациенток коэффициент $2\text{-ОНЕ1}/16\alpha\text{-ОНЕ1}$ был менее 1,5, мы выявили его сочетание с положительным тестом на онкобелок E7 и коэкспрессией биомаркеров p16ink4D и Ki-67 (11,7% – CIN I, 58,1% - CIN II). Таким образом, данные исследования позволяют более точно, как диагностировать форму ПВИ и степень цервикального поражения, так и помогают определить индивидуальный прогноз развития заболевания, и, соответственно, дифференцировать лечебные мероприятия каждой отдельной пациентки.

Комплексная оценка микробиоценоза влагалища. Проведенный анализ выявил, что количество влагалищных дисбиозов было выше у пациенток с CIN I-II относительно уровня латентных форм ПВИ, с преобладанием условно-патогенной

анаэробной и грамотрицательной кокковой микрофлоры (достоверное снижение количества лактобактерий с преобладанием вариантов с промежуточными вариантами микроценоза – в среднем $55,8 \pm 1,9\%$ и бактериального вагиноза - $35,9 \pm 0,4\%$). У латентных ВПЧ-носителей на фоне преобладания влагалищного нормоценоза, выше (в 4,4 раза – $46,7\%$), чем при CIN было количество воспалительного типа мазков ($10,7 \pm 0,2\%$). Оценка вагинальной микрофлоры по унифицированной схеме Херлена показало, что наибольшее количество вагинальных мазков в наших группах соответствовало картине дисбиоза (в среднем $58,5 \pm 18,4\%$) ($p < 0,05$) и чем выше степень тяжести CIN, тем чаще они встречались, хотя разница между группами была недостоверной ($p > 0,05$) (при CIN I - $69,9\%$, CIN II – $74,6\%$). Достоверная разница ($p < 0,05$) выявлена между группами с латентным ВПЧ-носительством и CIN I-II – количество дисбиотических мазков было в 2,3 раза меньше у вирусоносителей. Признакам бактериального вагиноза (7-10 баллов по Ньюдженту) соответствовало $26,9 \pm 16,8\%$ ($p < 0,05$) пациенток исследуемых групп ($8,9\%$ латентных ВПЧ-носителей и $35,9 \pm 0,4\%$ больных CIN I-II). Это еще раз подчеркивает тот факт, что бактериальный вагиноз является одним из основных факторов реализации ПВИ.

Анализ микробиоценоза влагалища методом ПЦР-РВ (фемофлор 16) выявил, что у пациенток с латентной формой ПВИ количество вагинальных нормоценозов было более чем в 2 раза выше, чем в группах с CIN I-II ($40,0\%$ против $20,4\%$ и $19,2\%$ соответственно). Влагалищных дисбиозов (умеренных и выраженных) зарегистрировано $73,4 \pm 9,7\%$ ($p < 0,05$): при CIN II – $80,8\%$ (выраженных дисбиозов - $19,2\%$), при CIN I - $79,8\%$ (выраженных - на $5,5\%$). При латентном ВПЧ-носительстве количество влагалищных дисбиозов в сумме составило $60,0\%$, но при этом понятию выраженного дисбиоза соответствовало только $8,9\%$.

Оценка биохимического состава вагинальной жидкости. Нарушение состава вагинальной микробиоты со снижением количества лактобактерий, ведет к снижению образования H_2O_2 и молочной кислоты, что благоприятно для роста

условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Глюкоза и гликоген являются субстратом для метаболизма лактобацилл и образования молочной кислоты. Снижение уровня глюкозы, отражает большинство биохимических изменений при дисбиотических процессах во влагалище. Биохимический состав вагинальной жидкости у наших пациенток показал снижение уровня перекиси водорода и молочной кислоты у больных с CIN I-II (в среднем на $39,5 \pm 5,5\%$ и $17,0 \pm 1,5\%$ соответственно), уровня глюкозы и железа (в среднем на $17,6 \pm 5,7\%$ и $44,4 \pm 3,8\%$ соответственно по сравнению с латентными формами ПВИ). Исследование уровня активности ферментов вагинальной жидкости у больных CIN по сравнению с латентными ВПЧ-носителями выявлено повышение активности внутриклеточных ферментов, в частности, АЛТ (в среднем на $488 \pm 82,5\%$), АСТ (на $304 \pm 41,5\%$) и амилазы (на $310,5 \pm 33,5\%$). Это может свидетельствовать об активации цитолитических процессов, которые могут быть связаны с воздействием на клетки продуктов жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов, с другой стороны с усилением неопластических процессов в шейке матки, что подтверждается достоверными различиями между группами с CIN I-II.

Оценка иммунного статуса. Иммунный ответ на ВПЧ характеризуется развитием клеточных и гуморальных иммунных реакций, механизм регуляции которых связан с продукцией цитокинов Т-хелперами 1-го (Th-1) и 2-го типа (Th-2). Для выявления взаимосвязи между носительством полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов и тенденцией к развитию неоплазии нами проведена оценка содержания ДНК основных цитокинов периферической крови. В зависимости от преобладания генома про- или противовоспалительных цитокинов были выделены 3 генотипа: сбалансированный, провоспалительный и противовоспалительный. При этом в группе больных CIN I-II преобладают противовоспалительные генотипы ($54,7\%$ и $71,2\%$ соответственно), которые могут способствовать активации неопластических процессов, а при латентных формах ПВИ преобладал провоспалительный генотип ($56,7\%$). При этом концентрация

основного макрофагального цитокина IL-1 β в цервикальной слизи больных CIN I-II была в среднем в 2 раза ниже, чем у бессимптомных ВПЧ-носителей, но эта разница из-за высокого коэффициента вариации была недостоверной ($P>0,05$). Концентрация IL-8, как и TNF α у больных CIN I-II женщин также имела тенденцию к повышению (в среднем в 4 раза) ($P<0,05$). Концентрация IFN γ в цервикальной слизи у больных CIN I была в 2, а при CIN II – в 3 раза ниже, чем в группе пациенток с латентными формами ПВИ (при более чем двукратно увеличенной концентрации IL-4 и стабильной концентрации IL-10). Данные изменения локального цитокинового статуса могут предполагать развитие ВПЧ-индуцированной Th2-девиации иммунной системы, что способствует прогрессированию неопластических процессов, что также подтверждается снижением активности макрофагальных ферментов слизистой шейки матки ($P<0,05$).

Оценка оксидативного статуса методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). При CIN I-II интенсивность ЭПР сигнала спинмеченных пероксидрадикалов (LOO-) увеличивается в среднем в 1,5 раза (119 – CIN I и 184% - CIN II), регистрируются сигналы супероксидрадикалов (O $_2$ -), которые при латентной форме ПВИ практически не выявляются, увеличение интенсивности сигнала ЭПР оксида азота (NO) также возрастает почти в 2 раза (167 – CIN I и 219% - CIN II). Т.е. изменения оксидативного статуса цервикальной зоны при CIN становятся факторами, нарушающими структуры клеточных мембран, с изменением метаболических процессов, что играет значительную роль в патогенезе и переходе процесса в более тяжелые формы.

Главной характеристикой любой относительно закрытой системы является целостность ее гомеостаза, что проявляется наличием корреляционных связей (положительных и отрицательных). Для их изучения мы провели внутригрупповой корреляционный анализ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (рис. 1). При латентной форме ПВИ выявлена отрицательная взаимосвязь с вирусной нагрузкой ($R=-0,341$), обнаружением онкобелка E7 ($R=-0,293$) и

нарушенным балансом метаболитов эстрогенов 2-OHE1/16 α -OHE1 ($R=-0,119$) и положительная связь с провоспалительным генотипом ($R=0,206$).

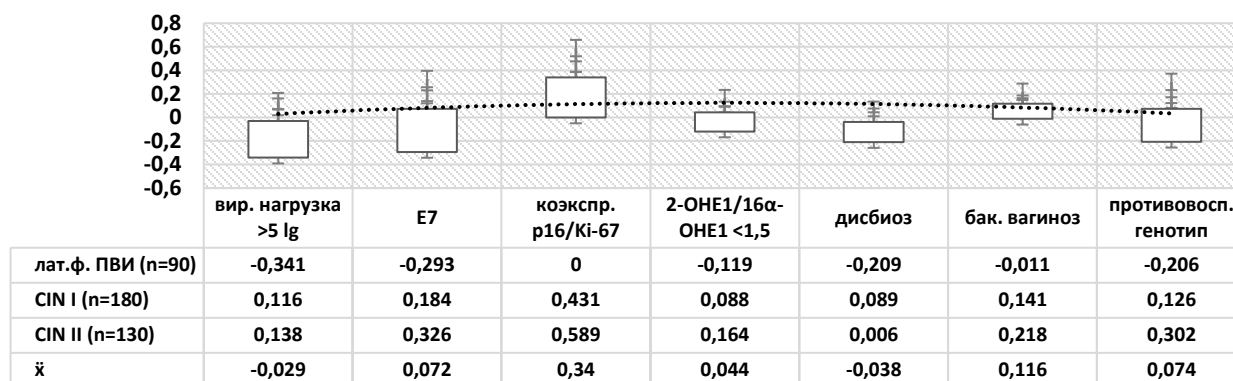


Рисунок 1. Корреляционные связи при различных видах ВПЧ-инфекции

При CIN I-II установлена положительная связь между вирусной нагрузкой ($R=0,116-0,138$), онкобелком E7 ($R=0,184-0,326$), коэкспрессией p16/Ki-67 ($R=0,431-0,589$) и нарушенным балансом метаболитов эстрогенов 2-OHE1/16 α -OHE1 ($R=0,088-0,164$) и отрицательная связь с провоспалительным генотипом ($R=-0,126-0,302$). Выявленные взаимосвязи показателей помогут выявить основные диагностические факторы, ассоциированные с клинко-морфологическими признаками цервикальной патологии.

Для оценки прогноза развития CIN на фоне ВПЧ-инфицирования нами была разработана диагностическая таблица, в которую были включены географические, анамнестические, клинические и лабораторные данные, позволяющая определить прогноз перехода латентных форм ПВИ в цервикальную неоплазию. Диагностические коэффициенты (ДК) рассчитывали для каждого из признаков посредством последовательного анализа Вальда: при ДК от -26 до +18 битов прогнозируют благоприятный исход (перехода латентной формы ПВИ в CIN не предвидится), при ДК от +19 до плюс +26 битов вероятность перехода составляет 95%, при ДК более +26 битов - 99%. Расчет ДК пациенткам с латентными формами ПВИ, включенными в наше исследование выявил, что ДК от -26 до +18 бит (благоприятный исход) наблюдался у 22,2% обследованных, ДК от +19 до +26 бит (95% риска перехода в CIN) - в 64,4% случаев и ДК свыше 26 бит (99% риска

перехода в CIN) – в 13,4%. Таким образом, суммарно риск реализации латентных форм ПВИ в CIN более 95% выявился у 87,8% обследованных пациенток.

Главным аспектом предлагаемой модели вторичной профилактики рака шейки матки является комплексная диагностика с использованием географических, анамнестических, клинических, вирусологических, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров, что позволит выделить основные риски перехода латентного вирусоносительства в цервикальную неоплазию и своевременно провести профилактические мероприятия. Вторым аспектом предлагаемой модели является сам алгоритм менеджмента цервикальных неоплазий различной степени тяжести – CIN I-II (CIN III не включен в наше исследование, т.к. ведение пациенток с тяжелой степенью цервикальной интраэпителиальной неоплазии находится в ведении врачей-онкологов), позволяющий включить в комплексное лечение данного контингента больных коррекцию вагинального микробиоценоза и применение топической иммуномодулирующей терапии (с применением деструктивных методов – радиоабляция шейки матки при CIN II) с оценкой эффективности терапии в динамике с помощью предлагаемых биомаркеров.

В рамках диссертационной работы у наших пациенток (90 пациенток с латентным ВПЧ-носительством, 160 больных CIN I, 130 больных CIN II) проведено клиническое исследование с бальной оценкой кольпоскопических признаков, цитологическое исследование (жидкостная цитология), изучение вагинальной микробиоты, биомаркеров, характеризующих иммунный и молекулярно-генетический статус пациенток, биохимический и оксидативный статус цервиковагинальной зоны.

IV этап исследования. Обоснование и сравнительная эффективность профилактической терапии латентных форм папилломавирусной инфекции

В последние годы появились исследования о противовирусной активности препаратов глицирризиновой кислоты (ГК) и дефензинов. ГК оказывает

противовоспалительное и репаративное действие вследствие инактивации простагландина E2, кроме того она способна ингибировать ДНК и РНК вирусы, взаимодействуя с их структурой. Иммуностимулирующий эффект проявляется индукцией выработки собственных интерферонов, повышением активности Т-лимфоцитов. Липотейхоевая кислота стимулирует выработку дефензинов, стимулируя репаративные процессы, активируя локальный противовирусный иммунитет. Исходя из вышеизложенного, с целью усовершенствования метода профилактики возникновения неопластических процессов у бессимптомных носителей ВПЧ ВКР, нами проведена терапия препаратом липотейхоевой и глицирризиновой кислот («Кольпоцид CrystalMatrix-FS» гель вагинальный, РФ) - 1 раз в сутки интравагинально 10 дней каждые 6 месяцев в течение пяти лет (время мониторинга). Кроме того, была проведена коррекция сопутствующих нарушений вагинального микробиоценоза. Женщин с латентным носительством ПВИ разделили на 2 группы: IV - 45 пациенток, которым проводилось лишь динамическое наблюдение в течение 5 лет; V - 45 пациенток, которым проводилась топическая профилактика препаратом «Кольпоцид».

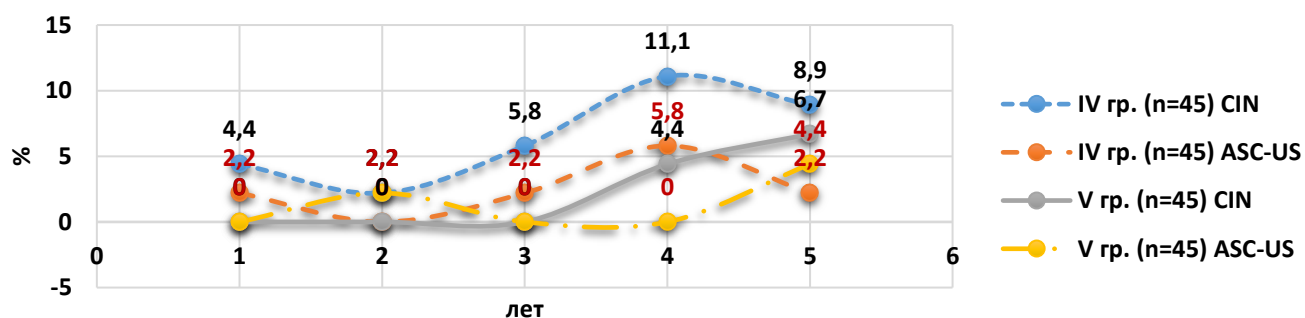


Рисунок. 2. Реализация вирусоносительства в CIN

Мониторинг исследуемых групп выявил, что в первый год CIN I обнаружен у 4,4% пациенток IV группы (в V группе таких пациенток не было), в последующие 4 года количество CIN I увеличилось до 32,4 и 12,4% соответственно в IV и V группах. Пациентки с неопределенной кольпоцитологической структурой соскоба шейки матки (ASC-US), требующие наблюдения и дальнейшей верификации

составили: в IV группе - 12,4%, а в V – 6,6% (рис. 2). Средняя динамика вирусной нагрузки в группе пассивного наблюдения (IV) за пятилетний срок в V группе оказалась в 1,8 раз ниже (25,0). Динамическая оценка содержания метаболитов эстрогенов выявила достоверную динамику уменьшения пациенток с коэффициентом 2-OHE1/16 α -OHE1 менее 1,5 в V группе ($P>0,05$). В среднем низкий коэффициент 2-OHE1/16 α -OHE1 в V группе уменьшился за 5 лет в 1,7 раза по сравнению со стабильным (и даже возросшим) коэффициентом в IV группе.

V этап исследования. Обоснование и сравнительная эффективность терапии цервикальных неоплазий легкой и средней степени

Полученные нами данные об изменениях локального гомеостатизма при патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ явились патогенетическим обоснованием для проведения цитокинотерапии больным с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой и средней степени (рекомбинантный IL-2 – «Ронколейкин»). Причиной выбора иммуномодулятора явились, во-первых, его описанные ранее плеiotропные воздействия на различные звенья иммунной системы и, во-вторых, выявленные у женщин с CIN нарушения синтеза и рецепции IL-2, а также макрофагальные дефекты. Учитывая короткодистантное действие IL-2, для достижения достаточных эффективных его концентраций, мы вводили его в две точки в переднюю брюшную стенку (п/к) на 3 см медиальнее *spina iliaca anterior superior* с учетом лимфооттока (1,0 мг (1000000 ЕД) по 0,5 мл трижды с интервалом 72 часа). При CIN II совместно с цитокинотерапией проводилось деструктивное лечение патологических очагов на шейке матки (радиоволновая абляция, эксцизия). В качестве альтернативной терапии нами выбран один из наиболее эффективных, на сегодняшний момент [Ю.В. Никогда, 2011], лечебных комплексов, включающий противовирусную терапию препаратом «Ферровир», способным супрессировать размножение ВПЧ и элиминировать несущие чужеродные антигены клетки, в том числе и онкобелки Е6 и Е7, в сочетании с препаратом $\text{rIFN}\alpha 2\beta$ местного действия – «Генферон» (supp.vag.).

Для анализа эффективности терапии CIN I-II в течение годичного мониторинга все больные CIN I-II были разделены на 4 группы: VI - 80 больных CIN I – комплексная терапия «Ферровир» + rIFN α 2 β ; VII - 80 больных CIN I – топическая терапию препаратом rIL-2; VIII - 65 больных CIN II – деструкция + «Ферровир» + rIFN α 2 β ; IX - 65 больных CIN II – деструкция + rIL-2. Динамика цитокольпоскопической картины у женщин с CIN I показала, что в VI группе через 1 месяц после окончания лечения у 26,2% пациенток выявлена нормальная кольпоскопическая картина, при этом в VII группе таких пациенток было 72,5% (через 6 месяцев их количество составляло, соответственно, 28,7% и 76,2%, а через 12 месяцев зарегистрировано увеличение рецидивов ПВИ в VI группе - 21,2% нормальных кольпоскопических картин, при этом в VII группе их количество практически не изменилось - 78,7%). По данным ККИ и КИР, через месяц в VI группе на 23,75% (в 3 раза) увеличилось количество пациенток с ККИ 0-3 балла, а в VII группе - на 53,75% (в 6 раз) (в течение годичного мониторинга ККИ в 0-3 балла в VI группе составили: 22,5% и 17,5% (6 и 12 месяцев), а в VII группе - 66,25 и 62,5%). КИР 0-2 балла в VI группе увеличился на месячном сроке на 21,25% (в 1,6 раза), а в VII группе - на 57,5% (в 2,6 раз) (через 6 и 12 месяцев в VI группе он составил 38,75% и 36,25%, в VII группе - 90,0 и 93,75%). У больных CIN II через 1 месяц нормализация цитокольпоскопической картины зарегистрирована у 69,2% пациенток VIII группы, в IX группе - в 86,1% (через 6 месяцев количество пациенток с нормальной кольпоскопической картиной составило в этих группах, соответственно, 58,4% и 89,2%, через 12 месяцев - 41,5% и 83,1%). Оценка динамики ККИ и КИР у больных CIN II показала, что через 1 месяц у женщин VIII группы ККИ 0-3 балла зарегистрирован в 72,3% (увеличился на 66,15% - в 11,7 раз), в IX группе ККИ 0-3 балла вырос до 81,5% (на 76,9% - в 17,7 раз) (через 6 и 12 месяцев в VIII группе ККИ в 0-3 балла составили 47,7% и 43,05%, а в IX группе - 86,15 и 63,1%). На данных сроках мониторинга КИР 0-2 балла в VIII группе увеличился до 43,1% (1 месяц), 32,3% (6 месяцев) и 29,2% (12 месяцев) (в IX группе

эти показатели составили: 60,0-66,2-55,4% - 1, 6 и 12 месяцев). Соответственно, цитокольпоскопическая оценка лечения показала более высокую эффективность иммуномодулирующей терапии препаратом rIL-2 (при CIN I в среднем в 1,8, а при CIN II - в 2,6 раза).

Исследование методом ПЦР с определением типа ВПЧ ВКР и вирусной нагрузки показало, что через 6 месяцев в VI группе ПЦР-негативация ДНК ВПЧ обнаружена у 85,6% пациенток, через 12 месяцев – у 81,25%, в VII группе на данных сроках ПЦР-негативация выявлена у 93,1%, т.е. в среднем на 9,7% больше. После лечения пациентов VI группы зарегистрировано уменьшение повышенной (>5 Lg) и значимой (>3 Lg) вирусной нагрузки до 12,5% (6 месяцев) и некоторое увеличение до 17,5% в 12 месяцев (медиана увеличения составила $13,5 \pm 2,0\%$), в VII группе медиана составила $3,75 \pm 1,25\%$ (т.е. в VII группе уменьшение вирусной нагрузки регистрировалось в среднем в 3,6 раза чаще, чем в VI). В IX группе через 6 месяцев от окончания лечения ВПЧ ВКР составило 4,6% (снизилось на 53,9%), а через 12 месяцев еще понизилось на 1,5%, в VIII группе на данных сроках мониторинга - 44,6 и 46,1% соответственно (в 1,4 раза). После лечения в VIII группе зарегистрировано уменьшение повышенной и значимой вирусной нагрузки до 16,9% (6 месяцев) и увеличением до 24,6% к 12 месяцам (медиана возрастания составила $20,75 \pm 4,3\%$) (рис. 3). В эти сроки в IX группе количество пациенток со значимой вирусной нагрузкой снизилось до 1,5% (6 и 12 месяцев) (медиана – $2,5 \pm 0,25\%$) (в IX группе уменьшение вирусной нагрузки регистрировалось в среднем в 8,3 раза чаще, чем в VIII).

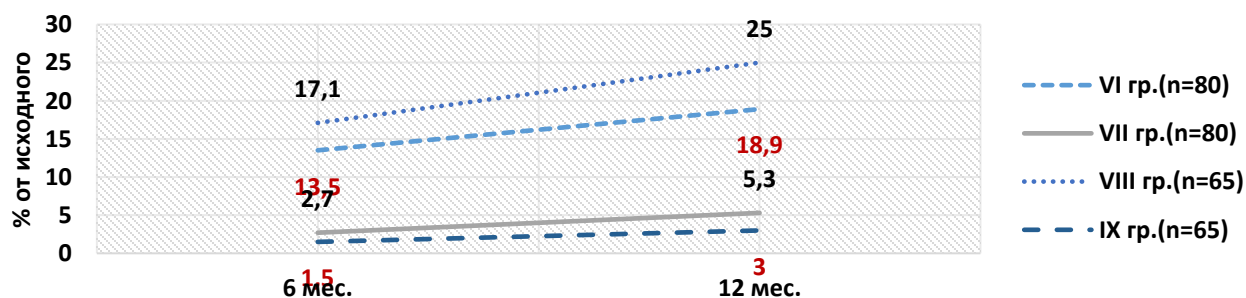


Рисунок 3. Динамика средней вирусной нагрузки в группах (CIN I-II)

Таким образом, оценка сравнительной эффективности лечения CIN I-II по уменьшению ПЦР-негативации ВПЧ ВКР и динамике вирусной нагрузки выявило для CIN I в среднем в 2,5 раза большую эффективность терапии препаратом рекомбинантного IL-2. Для CIN II эффективность rIL-2 в комплексе с деструкцией очагов поражения была в 1,3 раза (по критериям ПЦР-негативации ВПЧ) и в 8,3 раза выше (по критериям уменьшения вирусной нагрузки).

ПЦР-обнаружение онкобелка E7 в динамике выявило следующую картину в группах больных CIN I (VI-VII): в VI группе выявила через 1 месяц после окончания терапии уменьшение E7 в среднем на 20,85%, в последующем содержание E7 в этой группе имела некоторую тенденцию к увеличению (на 4,2% через 6 месяцев и еще на 6,6% - через 1 год) (т.е. клиническая годовая эффективность составила $13,2 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$)). В VII группе через 1 месяц среднее количество E7 уменьшилось на 30,85%, а при годовом мониторинге данный показатель остался неизменным (клиническая годовая эффективность - $31,25 \pm 1,5\%$, т.е. в 2,4 раза больше, чем в VI группе) ($p < 0,05$). В группах больных CIN II (VIII-IX) до начала терапии E7 выявлялся в среднем в $83,4 \pm 0,2\%$: через 1 месяц после окончания терапии в VIII группе зафиксировано уменьшение E7 в среднем на 68,2%, в последующем содержание онкобелка E7 составило: 16,9% через 6 месяцев и 22,1% - через 1 год): клиническая годовая эффективность - $61,5 \pm 4,2\%$ ($p < 0,05$). В IX группе клиническая годовая эффективность составила $80,4 \pm 1,8\%$, т.е. в 1,3 раза больше, чем в VIII группе ($p < 0,05$). Анализ динамики онкобелка E7 в сочетании с коэкспрессией биомаркеров p16ink4D и Ki-67 и низкого коэффициента 2-OHE1/16 α -OHE1 (менее 1,5) выявил заметные отличия в группах: коэкспрессия биомаркеров p16ink4D и Ki-67 в VI группе уменьшилась в среднем в $2,2 \pm 0,25$ раза (с 13,75 до 6,25% - p16ink4D; с 11,25 до 5,0% - Ki-67), затем в течение годового мониторинга она несколько увеличилась (на 2,5% - p16ink4D и 3,75% - Ki-67). В VII группе через 1 месяц данные биомаркеры не были обнаружены ни у одной женщины, в течение годового мониторинга их количество уменьшилось в среднем в $11,0 \pm 1,0$ раз (с 15,0 до 1,25% - p16ink4D; с

12,5 до 1,25% - Ki-67). Коэффициент 2-OHE1/16 α -OHE1 менее 1,5 VI группе в течение годового мониторинга тестировался в среднем в $26,7 \pm 5,2\%$ (уменьшился в среднем 2,7 раза), в VII группе - в $11,7 \pm 2,5\%$ случаев (уменьшился в среднем 5,7 раза) ($p=0,05$). В VIII группе в 1 месяц наблюдения коэкспрессия p16ink4D и Ki-67 уменьшилась в среднем в $19,2 \pm 8,5$ раза (с 47,7 до 4,6% - p16ink4D; с 43,1 до 1,5% - Ki-67), затем в течение годового мониторинга она практически не изменилась (на 5,5% - p16ink4D и 3,2% - Ki-67). В IX группе в течение годового мониторинга данные биомаркеры не были обнаружены ни у одной женщины. Коэффициент 2-OHE1/16 α -OHE1 менее 1,5 в VIII группе в течение годового мониторинга определялся в среднем в $29,2 \pm 3,15\%$ (уменьшился в 2,4 раза), в IX группе на этих сроках - в $11,7 \pm 3,2\%$ случаев (уменьшился в среднем 7,1 раза) ($p<0,05$). Таким образом, изучение сравнительной эффективности лечения CIN I-II по динамике изменения онкобелка E7, гиперэкспрессии p16ink4 α , Ki67 и 2-OHE1/16 α -OHE1 выявило для CIN I в 3,2, а для CIN II в 3,4 раза большую эффективность цитокинотерапии препаратом rIL-2.

При анализе состояния микробиоценоза на фоне терапии у наших пациенток выявлено, что в VI группе общая инфекционная нагрузка через 6 месяцев составила 13,75% от исходного уровня, а через 12 месяцев - 17,5%, причем у большинства женщин обнаружены те же микроорганизмы, что и до лечения (медиана годовой инфекционной нагрузки составила 15,6), в VII группе на данных сроках общая инфекционная нагрузка составила соответственно 6,25% и 8,75% от исходного уровня (медиана - 7,5), т.е. в 2 раза меньше. В группах с CIN II была зарегистрирована та же динамика инфекционной общей нагрузки: VIII группа медиана – 22,65; IX группа – 9,1 (средняя разница эффективности составила 2,5 раза). Состояние вагинальной микрофлоры по унифицированной схеме Херлена за 12 месяцев мониторинга выявило количество мазков с определением «дисбиоз» в VI группе в среднем $9,4 \pm 2,25\%$, а в VII группе - $5,6 \pm 1,5\%$ (т.е. в 1,7 раза меньше ($p<0,01$), в VIII и IX группах «дисбиоз» зарегистрирован в $10,75 \pm 2,5\%$ и $4,6 \pm 1,5\%$

соответственно (т.е. в 2,3 раза реже) ($p < 0,05$). Оценка по методу Ньюджента показала, что признакам бактериального вагиноза (7-10 баллов) соответствовало в среднем $35,9 \pm 0,4\%$ больных CIN I-II ($p < 0,01$). Через 6 месяцев в VI группе этот показатель уменьшился на 30,0%, а еще через 6 месяцев возрос на 1,25% (годовая медиана составила $4,4 \pm 1,25\%$), в VII группе через 6 месяцев количество пациенток с оценкой 7-10 баллов по Ньюдженту не наблюдалось, на двенадцатимесячном сроке их было 3,75%. В VIII и IX группах за 6 месяцев количество женщин с признаками бактериального вагиноза снизилось на 33,8% в VIII и на 33,9% в IX группе, за 12 месяцев таких пациентов группах оказалось равное количество – 4,6%. По результатам исследования влагалищной микрофлоры методом ПЦР через 12 месяцев после лечения количество вагинальных дисбиозов (умеренных и выраженных) снизилось до $10,3 \pm 3,2\%$. При этом в VI и VIII группах среднее снижение за 12 месяцев наблюдения составило $12,3 \pm 2,4\%$, а в VII и IX группах – $8,3 \pm 2,25\%$ (т.е. в 1,5 раза больше).

При динамической оценке клинической картины специфического вульвовагинита и цервицита в исследуемых группах с балльной оценкой каждого из мониторируемых объективных и субъективных показателей на месячном сроке наблюдения в обеих группах с CIN I отмечено снижение суммы баллов, но, если в VI группе, данный показатель снизился в 3,6 раза, то в VII группе - в 7,5 раза. Через 6 месяцев отмечено возрастание клинических признаков в VI группе (до $2,11 \pm 0,22$ балла, т.е. в 1,5 раза повысилось по сравнению с первым месяцем наблюдения) и в 1,1 раза в VII группе ($0,74 \pm 0,07$ балла) ($P > 0,05$). Исходная суммарная субъективно-объективная оценка у больных CIN II составляла $9,9 \pm 0,54$ баллов, через месяц она уменьшилась на 7,9 баллов в VIII и на 8,38 баллов в IX группе. При этом в ходе годичного мониторинга обнаружено, что возвращение прежней симптоматики по сумме баллов в 2,5 раза чаще ($2,36 \pm 0,19$ против $0,83 \pm 0,11$ баллов соответственно) происходило в VIII группе.

Таким образом, в проведенном доказана высокая клинико-микробиологическом, цитобioхимическом и иммунологическом исследовании пациенток с CIN I-II, показано, что предлагаемый метод лечения с использованием rIL-2 (при CIN II в сочетании с радиоволновой аблацией очагов поражения на шейке матки), является более эффективным в отношении ранней и поздней (6 и 12 месяцев) санации, а также имеет более высокую клиническую эффективность (на $23,1 \pm 3,7\%$ - по критериям «полного клинического выздоровления» и на $18,9 \pm 2,8\%$ - по критериям «клинического улучшения»), заключающуюся в более полноценном исчезновении проявлений заболевания и создании условий для повышения местной резистентности к заражению, уменьшении количества манифестных форм заболевания, а также активации иммунных и оксидативных механизмов саногенеза.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. В Краснодарском крае за 5 лет (2011-2015 гг.) количество женщин с латентными формами папилломавирусной инфекции увеличилось на 184% (в Российской Федерации на 224%), а количество заболевших цервикальными интраэпителиальными неоплазиями увеличилось на 177% (в основном за счет CIN легкой степени - $87,1 \pm 4,6\%$, $p < 0,05$) (в РФ – 218%). Заболеваемость CIN повысилась в 1,8 раз как в интенсивном, так и в стандартизованном исчислении, причем ($p < 0,05$) достоверно выше у жительниц городов (6825 случаев на 100 тысяч женского населения против 3913). В 2015 году показатель CIN возрос в городах края на 175,9% (в сельской местности - на 183,5%). В зону повышенного риска заболеваемости ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки входит 44,7% территории края.
2. Анализ латентного ВПЧ-носительства и заболеваемости и CIN в возрастном аспекте выявил, что суммарно реализация ВПЧ-носительства в CIN происходит в возрасте 21-35 лет в 72,9%. (медиана латентных форм ПВИ за 5 лет составила $21,6 \pm 2,3$ лет, а возраста больных CIN - $28,4 \pm 2,6$ года). То есть, для реализации вирусоносительства в CIN необходимо в среднем $6,8 \pm 1,1$ лет ($p < 0,05$).

3. Расчет диагностических коэффициентов (ДК) риска по развитию цервикальной неоплазии позволила прогнозировать исход (благоприятный или неблагоприятный) перехода латентных форм ПВИ в CIN: ДК от -26 до +18 бит (благоприятный исход) наблюдался у 12,2% обследованных, ДК от +19 до +26 бит (95% риска перехода в CIN) в 74,4% случаев и ДК свыше 26 бит (99% риска перехода в CIN) – в 13,4%. Суммарно риск реализации латентных форм ПВИ в CIN более 95% выявлен у 87,8% пациенток.
4. Основными инфекционными агентами в Краснодарском крае, как при латентных формах ПВИ, так и при CIN, являются высокоонкогенные типы ВПЧ – 16 (25,1 и 39,3% соответственно), 18 (19,7 и 22,4%) и 51 типы (24,6 и 21,1%), которые самостоятельно и в ассоциациях встречались у 69,4% вирусоносителей и у 82,8% больных CIN. При этом, высокая вирусная нагрузка для ВПЧ 16 и 18 типа установлена в целом у $73,9 \pm 26,3\%$, а для ВПЧ 13 и 51 типов - у $23,8 \pm 6,3\%$ пациенток. Поэтому начавшееся распространение на территории Краснодарского края ВПЧ 13 и 51 типов, которые, в настоящее время, не имеют высокой вирусной нагрузки, чаще всего, вызывают транзитное ВПЧ-носительство.
5. Внедрение в практику комплексной диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин с расчетом предлагаемых диагностических коэффициентов риска - ДК (географические, анамнестические, клинско-кольпоскопические, цитологические и микробиологические критерии) позволяют оценить прогноз заболевания (степень риска перехода латентных форм ПВИ в CIN, прогноз утяжеления CIN) и, соответственно, адекватно использовать методы профилактики и терапии.
6. Комплексное определение онкобелка E7, экспрессии p16ink4D и Ki-67, соотношения метаболитов 2-гидроксиэстрогена и 16- α -гидроксиэстрогена (2-OHE1/16 α -OHE1) у пациенток с папилломавирусной инфекцией позволит более точно, как диагностировать степень цервикального интраэпителиального

поражения, так и определить индивидуальный прогноз развития заболевания, и, соответственно, дифференцировать лечебные мероприятия каждой отдельной пациентки.

7. Папилломавирусная инфекция, проявляющаяся в виде цервикальной интраэпителиальной неоплазии, в большинстве случаев манифестируется на фоне сопутствующей урогенитальной инфекции, чаще в виде анаэробных дисбиозов (при CIN I - 69,9%, CIN II – 74,6%). При этом прогрессированию процесса способствует изменение биохимического состава вагинальной жидкости, характеризующиеся уменьшением количества молочной кислоты (в среднем на $28,5 \pm 3,5\%$), ионов железа и кальция и меди (в среднем на $31,1 \pm 5,7\%$), а также повышением уровня внутриклеточных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и амилазы), которые являются предикторами активации цитолитических процессов.
8. В зависимости от преобладания генома про- или противовоспалительных цитокинов периферической крови были выделены 3 генотипа: сбалансированный, провоспалительный и противовоспалительный. При этом у больных CIN I-II (54,7% и 71,2% соответственно) выявлено преобладание противовоспалительного генотипа и провоспалительного при латентных формах ПВИ (56,7%) ($P > 0,05$). Локальные иммунные изменения при CIN, характеризующиеся снижением концентрации $IFN\gamma$ и $IL-1\beta$, активности миелопероксидазы и неспецифической эстеразы в макрофагах цервикальной зоны, приводят к оксидативным нарушениям в эпителиоцитах с повышением образования реактивных форм кислорода и азота, вызывающего пероксидативные процессы липидов, интенсивное образование свободнорадикальных форм кислорода.
9. При латентных формах ПВИ на фоне коррекции дисбиотических вагинальных нарушений с профилактической целью целесообразно применять препараты, содержащие глицирризиновую и липотейхоевую кислоты, которые при нашем

клиническом исследовании показали уменьшение реализации латентных форм ПВИ в CIN и снижение вирусной нагрузки высокоонкогенными типами ВПЧ (в 1,8 раз), количества пациенток с низким коэффициентом метаболитов эстрогенов (ОНЕ1/16 α -ОНЕ1<2,0) в 1,7 раз.

10. Разработанное патогенетически обоснованное лечение ВПЧ-ассоциированных CIN I-II с топической иммуномодулирующей терапией препаратом рекомбинантного IL-2 показало более высокую эффективность (по сравнению с противовирусной в сочетании с интерферонотерапией), как в виде монотерапии (CIN I) (в среднем в 1,8 раза), так и совместно с радиоволновой аблацией (CIN II) (в среднем в 2,6 раза).
11. Предложенный алгоритм менеджмента пациенток с латентными формами ПВИ и цервикальной интраэпителиальной неоплазией различной степени поражения с расчетом диагностических коэффициентов позволяет оптимизировать диагностическую, профилактическую и лечебную составляющие их ведения, и снизить заболеваемость раком шейки матки.

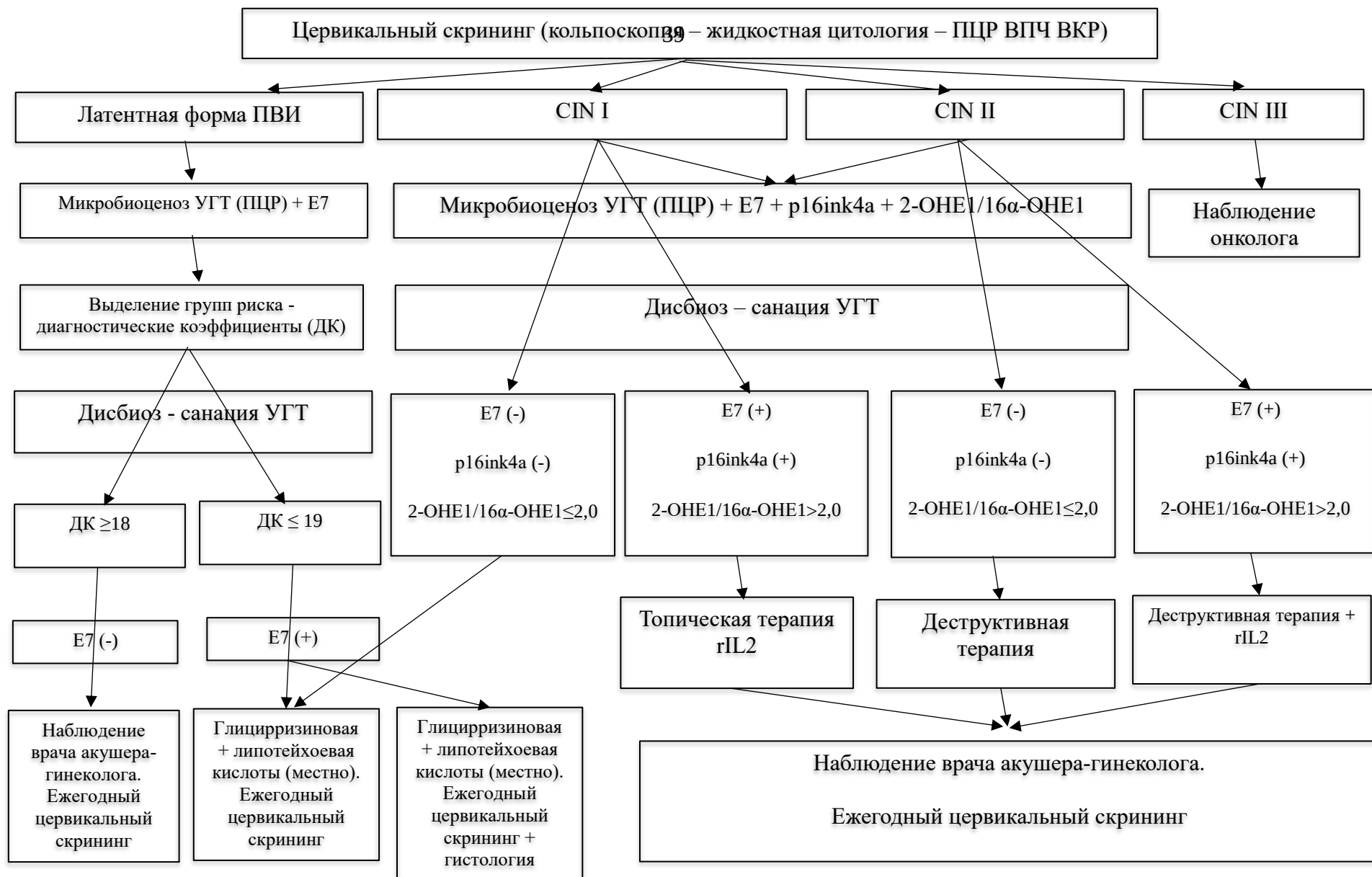
Полученные результаты дают основания сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. Необходимо активное внедрение первичной (пропаганда здорового образа жизни, отказ от курения, ВПЧ-вакцинация) и вторичной (цервикальный и ВПЧ-скрининг, выделение групп риска, профилактическая терапия пациентов с латентными формами ПВИ) профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. В группах риска по ВПЧ-инфицированию (проживание в районах с показателем заболеваемости ассоциированных с ВПЧ выше среднего, наличием нескольких половых партнеров, ранним половым дебютом, наличием ИППП, бактериальным вагинозом и др.) обязательное ежегодное проведение вирусологического и цитологического обследования.
2. Пациенток с латентным носительством ВПЧ ВКР с диагностическим коэффициентом риска по развитию CIN выше +19 бит (95% риска перехода в

CIN, рассчитанных по предлагаемой таблице прогностических признаков) или положительным тестом на онкопротеин E7 и p16ink4D, рекомендуется назначение топической профилактической терапии препаратом, содержащим глицирризиновую и липотейхоевую кислоты - «Кольпоцид CrystalMatrix-FS» гель вагинальный (1 раз в сутки 10 дней каждые 6 месяцев) с обязательным ежегодным контролем вирусной нагрузки ВПЧ ВКР, цитологическим исследованием и кольпоскопией.

3. У больных с ВПЧ–ассоциированными CIN I-II (после санации урогенитального тракта с учетом этиологического фактора и контролем излеченности), целесообразно проведение терапии препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 (1,0 мг (1000000 ЕД) п/к в 2 точки в переднюю брюшную стенку на 3 см медиальнее spina iliaca anterior superior) по 0,5 мл трижды с интервалом 72 часа. При CIN II целесообразно совместно с топической иммуномодулирующей терапией провести деструктивное лечение шейки матки.
4. Критериями эффективности терапии следует считать, помимо ВПЧ-типирования с контролем вирусной нагрузки, кольпоскопии и цитологии, коэкспрессию онкобелка E7 и p16ink4D.
5. *Алгоритм менеджмента латентных форм папилломавирусной инфекции и цервикальных интраэпителиальных неоплазий:*

Комплексный лабораторный анализ факторов, способствующих неопластическим процессам в шейке матки позволил разработать алгоритм ведения данной патологии. Диагностика, направленная на прогнозирование развития цервикальной неоплазии, должна основываться на комплексном цервикальном скрининге, включающем проведение расширенной кольпоскопии, жидкостной цитологии и ПЦР ВПЧ ВКР с тестированием вирусной нагрузки, а при выявлении CIN – внедрение в диагностику определение молекулярных биомаркеров (коэкспрессия онкобелка E7 и p16ink4D) позволит установить степень угрозы и принять правильное клиническое решение (схема 2).



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Боровиков, И.О. Интерферонотерапия в комплексном лечении рецидивирующих ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Е.И. Назаренко, Л.А. Холина // Современные проблемы науки и образования - 2008. - №11. - С. 163-168. (0,42 п.л., личный вклад 75%)
2. Боровиков, И.О. Иммуноterapia при заболеваниях гениталий, ассоциированных с вирусом папилломы человека у женщин / Е.И. Назаренко // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2006. - №3(6). - С. 25-27. (0,48 п.л., личный вклад 75%)
3. Боровиков, И.О. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией / И.И. Куценко, Е.Э. Селезнева // Кубанский научный медицинский вестник – 2009. - №4. - С. 109-116. (0,44 п.л., личный вклад 80%)
4. Borovikov, I.O. Features of local immunity the cervical zone at women with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia / I.I. Kutcenko, E.I. Nazarenko, L.A. Cholina, A.E. Chorolskaya // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. - №3. - С. 31-35. (0,52 п.л., личный вклад 75%)
5. Боровиков, И.О. Социально-медицинские аспекты профилактики рака шейки матки среди молодежи Краснодарского края / О.И. Боровикова // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - №6. ISSN - 2070-7428. URL: online.rae.ru1298. (0,58 п.л., личный вклад 90%)
6. Боровиков, И.О. Оценка осведомленности населения Краснодарского края по проблеме рака шейки матки / О.И. Боровикова, И.И. Куценко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. - №6. ISSN - 2070-7428. URL: online.rae.ru/pdf/1300. (0,54 п.л., личный вклад 80%)
7. Боровиков, И.О. Местная иммуномодулирующая терапия урогенитального микоплазмоза у женщин / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, В.А. Закиева // Кубанский научный медицинский вестник - 2003. - №1-2. - С. 94-98. (1,02 п.л., личный вклад 75%)
8. Боровиков, И.О. Особенности местного иммунитета цервик-вагинальной зоны у женщин, больных урогенитальным микоплазмозом / И.И. Куценко, А.Е. Лузум // Кубанский научный медицинский вестник. - 2002. - №2-3 (59-60) С. 58-61. (0,56 п.л., личный вклад 75%)
9. Боровиков, И.О. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов / Е.И. Назаренко // Российский вестник акушера-гинеколога - 2003. - №2(Т.3). - С.17-20. (0,62 п.л., личный вклад 90%)
10. Боровиков, И.О. Особенности цитобиохимических и оксидативных процессов слизистой шейки матки при легкой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Е.И. Назаренко // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал) – 2013. - №6. ISSN - 2070-7428. URL: www.science-education.ru/113-11414. (0,54 п.л., личный вклад 80%)
11. Боровиков, И.О. Комплексная терапия рецидивирующего генитального герпеса у женщин / Л.А. Холина // Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина. - 2012. - №5. - С. 334-342. (0,82 п.л., личный вклад 80%)
12. Боровиков, И.О. Прегравидарная подготовка пациенток с рецидивирующим генитальным кондиломатозом / Е.И. Назаренко, Л.А. Холина // Медицинский вестник Северного Кавказа – 2012. - №2(26). - С. 30-33. (издание SCORPUS) (0,66 п.л., личный вклад 75%)
13. Боровиков, И.О. Состояние микроценоза полости матки у пациенток с простыми гиперплазиями эндометрия / И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2014. - №2. - ISSN - 2070-7428. URL: www.science-education.ru/116-12277. (0,58 п.л., личный вклад 75%)
14. Боровиков, И.О. Оценка локального оксидативного статуса беременных женщин в процессе преиндукции родов / Л.А. Холина // Фундаментальные исследования (электронный журнал). – 2014. – №7 (ч.2). – стр. 250-254; URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10003693. (0,54 п.л., личный вклад 85%)
15. Боровиков, И.О. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови LSIL / Л.А. Холина, В.А. Авакимян // Современные проблемы науки

- и образования (электронный журнал). – 2015. – №5; URL: www.science-education.ru/128-21646. (0,52 п.л., личный вклад 75%)
16. Боровиков, И.О. Влагалищный биоценоз при доношенной беременности и «незрелой» шейке матки / Н.Н. Эль-Мусауи, Н.Р. Данилова // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2015. – №2; URL: www.science-education.ru/122-17373. (0,60 п.л., личный вклад 80%)
 17. Боровиков, И.О. Преконцепционная подготовка пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом / Л.А. Холина, В.П. Булгакова, В.А. Авакимян // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2016. – №3; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24623>. (0,64 п.л., личный вклад 75%)
 18. Боровиков, И.О. Рецидивирующий генитальный герпес (особенности предгравидарной подготовки) / И.И. Куценко // Акушерство и гинекология. – 2016. – №7. – С. 88-92. (0,56 п.л., личный вклад 75%)
 19. Боровиков, И.О. Сравнительный анализ вирусологического исследования и определения маркеров пролиферации у пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции и цервикальным интраэпителиальным поражением легкой степени / Л.А. Холина, Е.И. Кравцова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда // Современные проблемы науки и образования – 2016. – №6.; URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25926>. (0,64 п.л., личный вклад 65%)
 20. Боровиков, И.О. Место аммония глицирризината в лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки / И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, В.П. Булгакова // Медицинский совет. Акушерство и гинекология - 2017. - №2. - С. 116-121. (0,62 п.л., личный вклад 65%)

Монография

21. Боровиков, И.О. Приобретенные дисфункциональные нарушения иммунной системы (этиология, классификация, диагностика, иммуномодуляция) / О.В. Боровиков // LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co, Germany. ISBN 978-3-659-13277-3. - 2012. – 185 с. (18,4 п.л., личный вклад 75%)

Работы, опубликованные в других изданиях

22. Боровиков, И.О. Направленная иммунотропная терапия вагинальных кандидозов у беременных / И.И. Куценко // Проблемы беременности - 2003. - №7 – С. 84-88. (0,64 п.л., личный вклад 85%)
23. Боровиков, И.О. Новые подходы к терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко // Врач и аптека XXI века - 2006. - №2. - С. 24-25. (0,26 п.л., личный вклад 75%)
24. Боровиков, И.О. Современные методы диагностики папилломавирусной инфекции / И.И. Куценко, Л.А. Холина // Врач и аптека XXI века – 2006. - №6. - С. 10-12. (0,22 п.л., личный вклад 85%)
25. Боровиков, И.О. Новые подходы к комплексной терапии папилломавирусной инфекции у женщин / И.И. Куценко // Врач и аптека XXI века – 2006. - №4. - С. 24-25. (0,14 п.л., личный вклад 80%)
26. Боровиков, И.О. Клинико-иммунологическая эффективность лечения рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза с системным и местным применением Генферона® / В.А. Закиева // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии – 2008. - №3. - С. 12-19. (0,60 п.л., личный вклад 80%)
27. Боровиков, И.О. Простая гиперплазия эндометрия и состояние микроценоза полости матки / И.И. Куценко, Э.Р. Аракелян // Вестник муниципального здравоохранения – 2014. - №31(1). – С. 1-7. (0,58 п.л., личный вклад 65%)
28. Боровиков, И.О. Особенности вагинального микробиоценоза при цервикальной интраэпителиальной неоплазии / И.И. Куценко // PROtest: гинекология. - №2 - 2015. - С. 58-62. (0,62 п.л., личный вклад 80%)
29. Боровиков, И.О. Изменение цитобиохимических процессов при ВПЧ-ассоциированном поражении шейки матки / Л.А. Холина, С.К. Тхатль, В.А. Авакимян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 2015. - №12(ч.10). - 1785-1788. (0,56 п.л., личный вклад 80%)

30. Боровиков, И.О. Связь нарушений вагинального гомеостаза с перенесенной беременностью / И.И. Куценко, Д.В. Томашевский, Н.Н. Эль-Мусауи // PROtest: гинекология - №4 - 2016. - С. 14-17. (0,61 п.л., личный вклад 60%)
31. Боровиков, И.О. Перспективы симуляционных методов обучения по специальности акушерство и гинекология / И.И. Куценко, Н.Р. Данилова, Е.И. Назаренко, О.В. Томина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 2016. № 4(ч.1). - С. 193-195. (0,54 п.л., личный вклад 70%)
32. Боровиков, И.О. Местная иммуномодулирующая терапия вагинальных кандидозов у беременных препаратом "Кипферон" / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, В.А. Закиева // Научно-практическая конференция "Медицина будущего". - Сочи, 2002. С. 86. (0,12 п.л., личный вклад 65%)
33. Боровиков, И.О. Опыт применения препарата Рокситромицин в комплексе с Батрафеном при хламидийной инфекции у беременных / И.И. Куценко, Л.А. Холина, А.А. Авакимян // Материалы IV Российского форума "Мать и дитя". - М., 2002. - Т.1., С. 641. (0,14 п.л., личный вклад 65%)
34. Боровиков, И.О. Местная иммуномодулирующая терапия вагинальных кандидозов у беременных / И.И. Куценко, В.А. Закиева // Материалы IV Российского форума "Мать и дитя". М., - 2002. Т.1. С. 368. (0,12 п.л., личный вклад 70%)
35. Боровиков, И.О. Цитохимическая характеристика мононуклеарных клеток слизистой шейки матки при урогенитальных микоплазмозах / Куценко И.И., Ханферян Р.А., Боровиков О.В. // R.J. Immunology, 1999. - vol. 4, p.165. (0,14 п.л., личный вклад 60%)
36. Боровиков, И.О. Применение местной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении урогенитальных хламидиозов и микоплазмозов у женщин / И.И. Куценко, Л.А. Холина // Актуальные проблемы перинатологии: сб. трудов научно-практической конференции. – Анапа, 2002. - С.164-166. (0,14 п.л., личный вклад 75%)
37. Боровиков, И.О. Особенности иммунопатогенеза урогенитального микоплазмоза у женщин / И.И. Куценко, В.А. Закиева, Л.А. Холина // Актуальные проблемы перинатологии: сб. трудов научно - практической конференции – Анапа, 2002. - С.163-164. (0,14 п.л., личный вклад 60%)
38. Боровиков, И.О. Иммуномодулирующая терапия вагинальных кандидозов у беременных / И.И. Куценко, В.А. Закиева, Л.А. Холина // Актуальные проблемы перинатологии: сб. трудов научно-практической конференции – Анапа, 2002. - С. 167. (0,11 п.л., личный вклад 60%)
39. Боровиков, И.О. Состояние системного и местного иммунитета при урогенитальных микоплазмозах / А.М. Катханов, Р.А. Ханферян, Ф.Ш. Гамзаев // R.J. Immunology. -1999. - vol. 4. - Р. 164. (0,11 п.л., личный вклад 55%)
40. Боровиков, И.О. Состояние системного и местного иммунитета при урогенитальных микоплазмозах у женщин // Тезисы XXIV научной конференции молодых ученых вузов Юга России. – Краснодар, 1999. - С. 69. (0,11 п.л., личный вклад 100%)
41. Боровиков, И.О. Опыт применения Ронколейкина в комплексной терапии урогенитального хламидиоза и микоплазмозов у женщин / И.И. Куценко, В.А. Закиева, Е.И. Назаренко // Материалы V Российского форума "Мать и дитя". - М., 2003. - С. 383. (0,11 п.л., личный вклад 70%)
42. Боровиков, И.О. Некоторые аспекты иммунитета урогенитальной зоны при вагинальном кандидозе / И.И. Куценко, В.А. Закиева, Е.И. Назаренко // Материалы V Российского форума "Мать и дитя". – М., 2003. - С. 383. (0,11 п.л., личный вклад 70%)
43. Боровиков, И.О. Особенности местного иммунитета цервик-вагинальной зоны у больных вагинальным кандидозом / И.И. Куценко, В.А. Закиева, Е.И. Назаренко // Материалы научно-практической конференции "Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребенка". – Краснодар, 2003. – С. 95-98. (0,13 п.л., личный вклад 70%)
44. Боровиков, И.О. Изменения местного иммунитета при рецидивирующих вульвовагинальных кандидозах / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко // Современные наукоемкие технологии - 2005. - №8. - С. 66-67. (0,14 п.л., личный вклад 75%)
45. Боровиков, И.О. Микробиологическая характеристика больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в Краснодарском крае (Россия) / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина, В.А. Закиева // Успехи современного естествознания. - 2005. - №12. - С. 45. (0,11 п.л., личный вклад 70%)

46. Боровиков, И.О. Лечение и профилактика рецидивов папилломавирусной инфекции у женщин / И.И. Куценко, В.А. Закиева, Е.Э. Селезнева // Успехи современного естествознания. - 2006. - №5. - С.51-52. (0,12 п.л., личный вклад 80%)
47. Боровиков, И.О. Иммунокорректоры в терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов / И.И. Куценко, В.А. Закиева // Успехи современного естествознания. - 2006. - №5. - С. 83-84. (0,13 п.л., личный вклад 70%)
48. Боровиков, И.О. Прегравидарная подготовка женщин с заболеваниями гениталий, ассоциированными с вирусом папилломы человека / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина // Семинар "Инфекция в акушерстве и перинатологии". - М. - 2007. - С.39. (0,11 п.л., личный вклад 80%)
49. Боровиков, И.О. Эпидемиология рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в Краснодарском крае (Россия) / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина, В.А. Закиева // Материалы I регионального научного форума "Мать и дитя". - Казань. - 2007. - С. 205-206. (0,14 п.л., личный вклад 65%)
50. Боровиков, И.О. Комплексная терапия заболеваний гениталий, ассоциированных с вирусом папилломы человека у женщин / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина, Е.Э. Селезнева // Материалы I регионального научного форума "Мать и дитя". - Казань. - 2007. - С. 206-207. (0,13 п.л., личный вклад 60%)
51. Боровиков, И.О. Интерферонотерапия в комплексном лечении рецидивирующих аногенитальных кондилом у женщин / И.И. Куценко, Е.Э. Селезнева, М.Р. Щербань // R.J. Immunology. -2007. - vol. 9, suppl. 4. - P. 123. (0,11 п.л., личный вклад 55%)
52. Боровиков, И.О. Цитокины в терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов / В.А. Закиева, И.И. Куценко, Л.А. Холина // R.J. Immunology. -2007. - vol. 9, suppl. 4. - P. 126. (0,11 п.л., личный вклад 60%)
53. Боровиков, И.О. Лайферрон в комплексном лечении рецидивирующей папилломавирусной инфекции у женщин / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Е.Э. Селезнева // Материалы IX Российского форума "Мать и дитя". - М., 2007. - С. 337-338. (0,14 п.л., личный вклад 70%)
54. Боровиков, И.О. Изменения местного иммунитета при рецидивирующей папилломавирусной инфекции у женщин / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина, Е.Э. Селезнева // Материалы IX Российского форума "Мать и дитя". - М., 2007. - С. 337. (0,11 п.л., личный вклад 80%)
55. Боровиков, И.О. Интерлейкин-1 β в терапии женщин, больных рецидивирующими генитальными кондиломами / А.А. Авакимян, Л.А. Холина // Успехи современного естествознания. - 2008. - №7. - С. 31-32. (0,14 п.л., личный вклад 80%)
56. Боровиков, И.О. Эпидемиология рецидивирующей папилломавирусной инфекции у женщин Краснодарского края (Россия) / А.А. Авакимян, Л.А. Холина // Успехи современного естествознания. - 2008. - №7. - С. 32. (0,11 п.л., личный вклад 60%)
57. Боровиков, И.О. Применение интерлейкина-1 β (Беталейкина) в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Е.Э. Селезнева // Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России. - М., 2008. - С. 316-317. (0,14 п.л., личный вклад 60%)
58. Боровиков, И.О. Особенности местного иммунитета цервик-вагинальной зоны у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина // Современные проблемы науки и образования. - 2008. - №1. - С. 19-20. (0,13 п.л., личный вклад 65%)
59. Боровиков, И.О. Эпидемиологическое значение вируса папилломы человека при цервикальной интраэпителиальной неоплазии / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина // Современные проблемы науки и образования. - 2008. - №11. - С. 157-158. (0,14 п.л., личный вклад 60%)
60. Боровиков, И.О. Цитокинотерапия в лечении папилломавирусной инфекции гениталий у женщин / И.И. Куценко, Л.А. Холина, Е.Э. Селезнева // Современные проблемы науки и образования. - 2008. - №11. - С. 158-160. (0,12 п.л., личный вклад 70%)
61. Боровиков, И.О. Микробиологическая характеристика больных ВПЧ-ассоциированными рецидивирующими генитальными кондиломами / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина, Е.Э. Селезнева // Современные проблемы науки и образования. - 2008. - №11. - С. 160-163. (0,14 п.л., личный вклад 80%)

62. Боровиков, И.О. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (особенности локального иммунитета) / И.И. Куценко // Материалы IV регионального научного форума "Мать и дитя". – Саратов. – 2009. – С. 39-40. (0,12 п.л., личный вклад 80%)
63. Боровиков, И.О. Особенности местного иммунитета цервику-вагинальной зоны у женщин с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией / О.В. Сочинская // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – №6. – С. 27. (0,11 п.л., личный вклад 90%)
64. Боровиков, И.О. Эпидемиологический анализ заболеваемости ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями в г. Краснодаре / О.В. Сочинская // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – №6. – С. 28. (0,11 п.л., личный вклад 90%)
65. Боровиков, И.О. Окислительные процессы в слизистой шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Е.И. Назаренко // Материалы XI всероссийского научного форума "Мать и дитя". – М., – 2010. – С. 318-319. (0,14 п.л., личный вклад 80%)
66. Боровиков, И.О. Локальный иммунитет в зависимости от тяжести плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки / Л.А. Холина // Материалы XI всероссийского научного форума "Мать и дитя". – М., 2010. – С. 319-320. (0,12 п.л., личный вклад 80%)
67. Боровиков, И.О. Коррекция нарушений ферментных систем макрофагов слизистой шейки матки у больных ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными поражениями / Л.А. Холина // Материалы V регионального научного форума "Мать и дитя". – Геленджик, 2011. – С. 186-187. (0,12 п.л., личный вклад 80%)
68. Боровиков, И.О. Состояние проблемы профилактики рака шейки матки в Краснодарском регионе, возможные пути решения / Е.И. Назаренко // Материалы V регионального научного форума "Мать и дитя". – Геленджик, 2011. – С. 187-188. (0,13 п.л., личный вклад 85%)
69. Боровиков, И.О. Разработка и внедрение информационно-образовательной программы по охране репродуктивного здоровья студентов г. Краснодара / И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, А.Е. Хорольская // Успехи современного естествознания. – 2011. – №10. – С. 25-27. (0,14 п.л., личный вклад 70%)
70. Боровиков, И.О. Прогнозирование эффекта преиндукции родов путем оценки системы L-аргинин – оксида азота – пероксиднитрит в цервикальной слизи / И.И. Куценко // Материалы VI регионального научного форума "Мать и дитя". – Ростов-на-Дону. – 2012. – С. 16-18. (0,14 п.л., личный вклад 85%)
71. Боровиков, И.О. Анализ проведения ВПЧ-вакцинации жителям Краснодарского региона за 2010–2011 гг. / Л.А. Холина, Е.И. Назаренко // Материалы VI регионального научного форума "Мать и дитя". – Ростов-на-Дону. – 2012. – С. 231-32. (0,14 п.л., личный вклад 70%)
72. Боровиков, И.О. Оценка распространенности ВПЧ-поражений шейки матки на территории Краснодарского края методом картографирования / О.И. Боровикова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №6. – С. 21. (0,11 п.л., личный вклад 80%)
73. Боровиков, И.О. Комплексная прегравидарная подготовка женщин с рецидивирующим генитальным герпесом / Ю.В. Никогда, И.И. Куценко // Материалы VI общероссийского научно-практического семинара "Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии". Сочи, 2013, С. 12-13. (0,12 п.л., личный вклад 70%)
74. Боровиков, И.О. Лечение рецидивирующего генитального герпеса во время беременности / Ю.В. Никогда // Материалы XIV всероссийского научного форума "Мать и дитя". М. – 2013. – С. 28. (0,11 п.л., личный вклад 80%)
75. Боровиков, И.О. Оценка местного оксидативного статуса у женщин с тенденцией к перенашиванию беременности / Н.Н. Эль Мусауи // Материалы XIV всероссийского научного форума "Мать и дитя". М. – 2013. – С. 29. (0,11 п.л., личный вклад 80%)
76. Боровиков, И.О. Оценка цитокинового спектра цервикальной слизи при пролонгированной беременности / Н.Н. Эль Мусауи, Е.И. Назаренко // Материалы VII регионального научного форума "Мать и дитя". – Геленджик. – 2014. – С. 20-21. (0,14 п.л., личный вклад 65%)
77. Боровиков, И.О. Состояние микробиоценоза цервикальной зоны при низкой степени ВПЧ-ассоциированного цервикального интраэпителиального поражения (LSIL) / А.В. Дубинина, Л.А. Холина // Материалы VII регионального научного форума "Мать и дитя". – Геленджик. – 2014. – С. 184-185. (0,12 п.л., личный вклад 80%)
78. Боровиков, И.О. Цитокиновый статус цервикальной зоны при ВПЧ-ассоциированном цервикальном интраэпителиальном поражении низкой степени (LSIL) / И.И. Куценко, Л.А.

- Холина, Ю.В. Никогда // Материалы XV всероссийского научного форума "Мать и дитя". - Москва. – 2014. - С. 242-243. (0,14 п.л., личный вклад 65%)
79. Боровиков, И.О. Особенности цитобиохимических и оксидативных процессов слизистой шейки матки при легкой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии / А.П. Сторожук, Е.И. Назаренко, Н.Р. Данилова, И.А. Потапова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2014. - №1. - С. 48-49. (0,15 п.л., личный вклад 60%)
 80. Боровиков, И.О. Микробиоценоз влагалища при цервикальной неоплазии / Е.Э. Селезнева // Материалы VIII регионального научного форума "Мать и дитя". - Сочи. – 2015. - С. 83-84. (0,14 п.л., личный вклад 85%)
 81. Боровиков, И.О. Вагинальный гомеостаз при ВПЧ-ассоциированном цервикальном интраэпителиальном поражении / Е.Э. Селезнева // Материалы VIII регионального научного форума "Мать и дитя". - Сочи. – 2015. - С. 84-85. (0,16 п.л., личный вклад 80%)
 82. Боровиков, И.О. Полиморфизм генов цитокинов периферической крови при бессимптомном ВПЧ-носительстве и LSIL // Исследования и практика в медицине. - 2016. Т.2. С. 50-51. (0,16 п.л., личный вклад 100%)
 83. Боровиков, И.О. Бессимптомное ВПЧ-носительство и легкая степень цервикального поражения (особенности полиморфизма генов цитокинов) / Л.А. Холина, Е.И. Назаренко // Материалы IX регионального научного форума "Мать и дитя". - Сочи. – 2016. - С. 82-83. (0,14 п.л., личный вклад 70%)
 84. Боровиков, И.О. Оценка эффективности применения глицирризиновой кислоты в комплексной предгравидарной подготовке женщин, больных рецидивирующим генитальным герпесом / М.Г. Губина, Г.А. Арутюнян // Материалы IX регионального научного форума "Мать и дитя". - Сочи. – 2016. - С. 131-132. (0,15 п.л., личный вклад 80%)
 85. Боровиков, И.О. Преконцепционная подготовка женщин с рецидивирующим генитальным кондиломатозом / Х.И. Горинг // Материалы III Общероссийской конференции с международным участием "Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству". – С-Петербург. – 2017. - С. 40-42. (0,14 п.л., личный вклад 80%)
 86. Боровиков, И.О. Профилактика неопластических процессов в шейке матки при латентных формах папилломавирусной инфекции / И.И. Куценко, Х.И. Горинг // Исследования и практика в медицине. - 2017. Спецвыпуск 2. С. 32. (0,1 п.л., личный вклад 70%)

Список сокращений

ВПЧ ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска
 ГК (GLA) – глицирризиновая кислота
 ККИ – клинико-кольпоскопический индекс
 КИР – кольпоскопический индекс Рейда
 ЛК (LTA) – липотейхоевая кислота
 ПВИ – папилломавирусная инфекция
 РШМ – рак шейки матки
 ASCUS – Atypical squamous cells of undetermined
 CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia (цервикальная интраэпителиальная неоплазия)
 E7, E6 – ранние онкобелки
 p16ink4D и Ki-67 – гены-супрессоры клеточной трансформации