

**ГОРРИНГ ХАВА ИЗРАИЛОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ  
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С  
ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

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

**Научный руководитель:**

**Куценко Ирина Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии №1

**Официальные оппоненты:**

**Пестрикова Татьяна Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Бибнева Тамара Николаевна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.07 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский Государственный Медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400066 г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1 и на сайте [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru), с авторефератом – на сайтах <http://www.volgmed.ru/> и <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.005.07

доктор медицинских наук, доцент



Бурова Наталья Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Сегодня в фокусе исследований находится изучение эпидемиологии вируса папилломы человека (ВПЧ), ключевого этиологического фактора развития рака шейки матки, что подчеркивает глобальную значимость проблемы [Ашрафян Л.А., 2024; Зароченцева Н.В., 2024; Chen L. et al., 2025]. При этом эффективные стратегии ведения пациенток с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), протекающей без явных клинических проявлений (в латентной или субклинической форме), до сих пор остаются недостаточно разработанными [Роговская С.И., 2022; Бебнева Т.Н., 2024; Joura E. et al., 2023]. Широкий диапазон рецидивов (26–82%), наблюдаемый после применения консервативных методов вторичной профилактики (противовирусные и иммуномодулирующие препараты) при латентных и субклинических формах ВПЧ, указывает на их низкую эффективность и необходимость разработки более надежных подходов к лечению [Боровиков И.О., 2024; Loorik D., 2023]. Интеграция вакцины против ВПЧ в качестве адъювантной терапии представляет собой перспективное направление в профилактике прогрессирования интраэпителиальных неоплазий и цервикального рака, учитывая уже показанную эффективность в этой области [Зароченцева Н.В., 2021; Petrillo M., 2020]. Эффективные решения для ведения пациенток с латентными и субклиническими формами ПВИ по-прежнему остаются в дефиците, что подчеркивает важность дальнейших исследований и разработок в этой области.

**Степень разработанности темы.** В последнее время появились отдельные научные публикации по оценке влияния вакцинации против ВПЧ на снижение риска развития рецидива цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) после эксцизионного лечения [Зароченцева Н.В., 2021; Bogani G., 2021; Karimi M., 2020]. Однако, до сих пор остается дискуссионным вопрос о терапевтическом эффекте вакцинации для пациенток с предшествующим воздействием ВПЧ [Mariz F., 2020; Athanasiou A., 2020]. Механизм лечебного воздействия вакцины против ВПЧ остается не до конца ясен, что должно потенцировать новые исследования [Дубровина С.О., 2021; Зароченцева Н.В., 2021; De Martel C., 2020; Cohen P., 2024]. Поэтому дальнейшая разработка проблемы возможного терапевтического использования вакцины против ВПЧ при латентных и субклинических формах ПВИ несомненно является весьма актуальной.

**Цель исследования:** разработка инновационной стратегии менеджмента пациенток с латентным и субклиническим течением папилломавирусной инфекции, направленной на повышение эффективности вторичных профилактических мероприятий, предотвращающих развитие неоплазий.

Сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. провести анализ динамики распространения ВПЧ-инфицирования среди женского населения Краснодарского края за пятилетний период (2019-2023 гг.) и разработать систему математического прогнозирования дальнейшей эпидемиологической ситуации по данной патологии, а также оценить эффективность профилактических мер, направленных на предотвращение заболеваний, связанных с ПВИ;
2. установить особенности локального гомеостаза цервикальной зоны (микробиом, иммунный, гормональный, цитохимический статус) при латентных и субклинических формах ПВИ;
3. идентифицировать и стратифицировать ведущие патогенетические факторы развития ВПЧ-индуцированных поражений шейки матки с разработкой диагностических коэффициентов (ДК) риска прогрессирования данной патологии;
4. определить значимость вакцинации против ВПЧ у пациенток с латентным и субклиническим течением ПВИ, как метода вторичной профилактики цервикальных неоплазий;
5. создать и валидировать инновационный алгоритм ведения пациенток с латентными и субклиническими формами ПВИ.

**Научная новизна работы.** Впервые:

- в рамках территории Краснодарского края, выступающего в качестве модельного региона, было инициировано исследование, направленное на изучение состояния динамики распространенности инфицирования ПВИ, и заболеваний им обусловленных за последние 5 лет, а также разработка математического прогноза, дальнейшей эпидемиологической ситуации в отношении данной патологии;
- при латентных и субклинических формах ПВИ обнаружен специфический дисбаланс локального гомеостаза цервикальной зоны — доказано, что развитие неопластических процессов связано с изменениями в микробиоме, провоцирующими каскад патологических событий, где основными факторами

являются гиперпродукция TGF $\beta$ , рост экспрессии p53mut, bcl-2 и c-erbB-2, а также накопление 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена с дефицитом рецепторов эстрогенов;

- идентифицированы и систематизированы ключевые факторы, предрасполагающие к развитию неоплазии у инфицированных ВПЧ женщин, что позволило разработать диагностические коэффициенты (ДК) для прогнозирования риска их развития;
- доказано, что продукция TGF $\beta$  является одним из наиболее значимых факторов развития неопластических процессов в шейке матки, в связи с чем анализ концентрации TGF $\beta$  в цервикальном секрете может использоваться в качестве критерия возможности прогрессирования ВПЧ-поражения;
- вакцина против ВПЧ продемонстрировала значительную профилактическую эффективность в отношении снижения риска развития цервикальной неоплазии при латентных и субклинических формах ПВИ.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате комплексного анализа были систематизированы клинические, микробиологические, иммунологические и молекулярно-биологические факторы, определяющие риск развития интраэпителиальной неоплазии. Предложена концепция, объясняющая патогенез ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин взаимодействием дисбиоза цервикальной области, дисфункции иммунной системы, оксидативного стресса и наличия молекулярно-генетических маркеров, влияющих на адгезию, пролиферацию и экспрессию ВПЧ. Эта концепция послужила основой для разработки таргетированных подходов к ведению данной категории пациенток. Внедрение разработанной программы менеджмента пациенток с латентными и субклиническими формами ПВИ с применением вакцинации против ВПЧ, в качестве вторичной профилактики, позволило перейти к проактивному подходу, направленному на снижение риска неопластической трансформации шейки матки и стабилизацию иммуногистохимического и окислительного баланса в данной зоне.

**Связь с планом научно-исследовательских работ университета и отраслевыми программами:** исследование выполнено в рамках научной программы КубГМУ «Приоритет 2030» и НИР кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 «Пути сохранения репродуктивного здоровья женщин при наиболее значимой акушерской и гинекологической патологии» (р/н 123041400043-4).

**Методология и методы исследования.** Работа выполнялась на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 КубГМУ. На первом (ретроспективном) этапе проведен пятилетний анализ (2019-2023 гг.) в отдельном регионе (Краснодарский край): оценена распространенность латентных, субклинических форм ПВИ и цервикальных неоплазий, уровень их диагностики, меры профилактики (7004 латентных и 1782 случаев субклинических форм ПВИ), разработана математическая модель прогнозирования дальнейшей эпидемиологической ситуации по данной нозологии (схема 1). На II-IV этапах на протяжении 36 месяцев комплексное обследование и мониторинг 436 пациенток (216 с латентными и 232 субклиническими формами ПВИ (МКБ 10 — А63.0); 30 женщин — группа контроля). Далее в зависимости от варианта менеджмента пациентки были разделены на 4 группы: **I группа** (n=123) — латентная форма ПВИ — наблюдение с ежегодным контролем вирусной нагрузки, кольпоскопией и онкоцитологией; **II группа** (n=93) — латентная форма ПВИ — квадριвалентная рекомбинантная вакцину против ВПЧ (6, 11, 16, 18-го типов) (в/м 3 дозы: вторая и третья дозы вводились через 1 и 3 месяца после первой); **III группа** (n=137) — субклиническая форма ПВИ — наблюдение, аналогичное I гр.; **IV группа** (n=91) — субклиническая форма ПВИ — вакцина против ВПЧ — 3 дозы по той же схеме. Оценку эффективности лечения проводили на основе динамики следующих показателей: кольпоскопии; цитологического (Pap-тест), молекулярно-биологического (ПЦР), иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

Основные критерии включения: диагностированная латентная или субклиническая форма ПВИ; согласие на участие в исследовании (правила GCP). Критерии исключения: возраст до 18 и старше 45 лет; планирование беременности в период наблюдения. Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с использованием пакетов программ Statistica 6.0 и SPSS 16.0 for Windows. Различия между группами считали значимыми при  $p < 0,05$ . Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для определения прогностических критериев появления цервикальных неоплазий использовали байесовскую модель прогноза с последовательным анализом Вальда, расчетом диагностических

коэффициентов (ДК) анализируемых факторов с определением их информативности по С. Кульбаху.

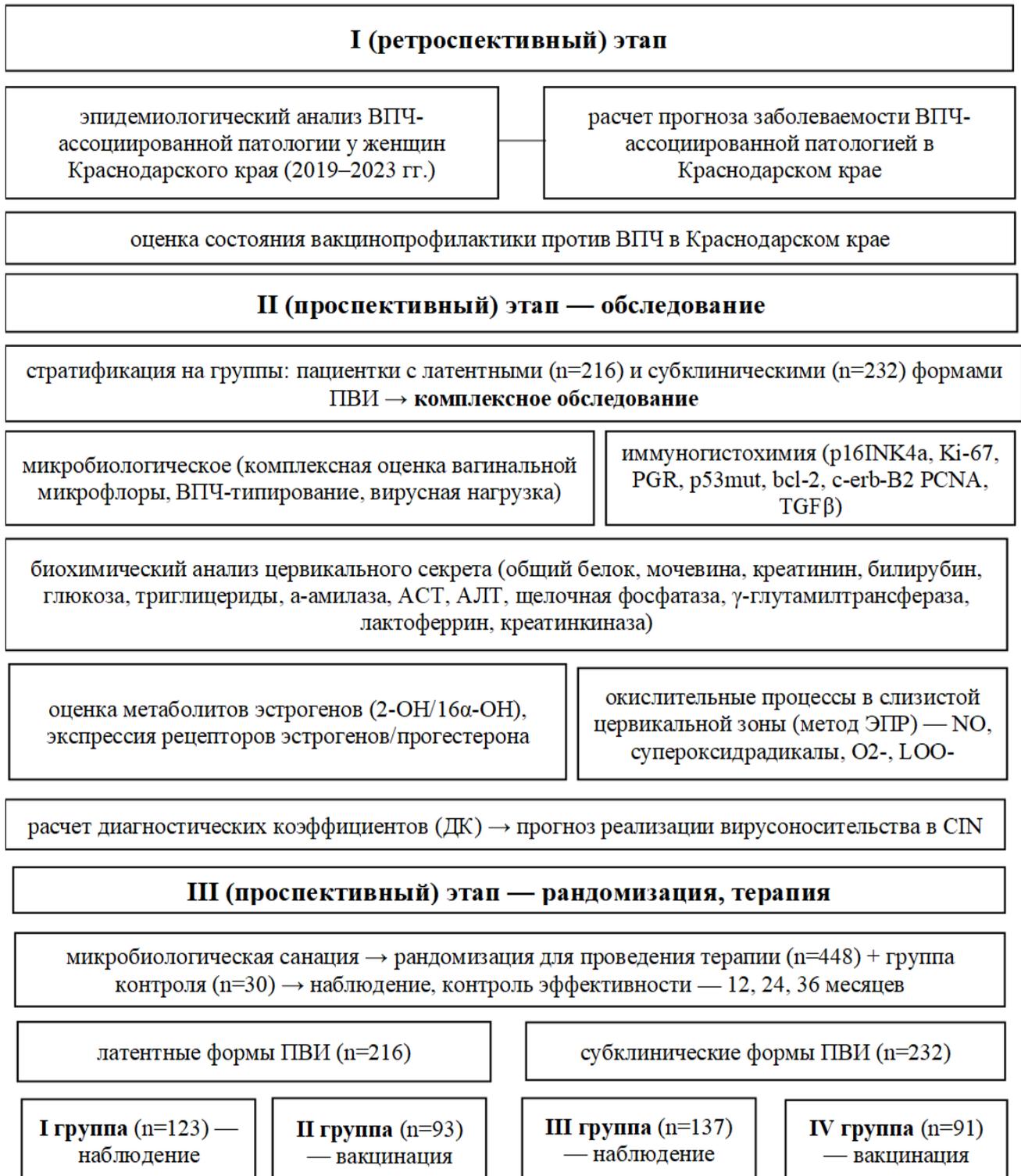


Схема 1 — Дизайн исследования

### Основные положения, выносимые на защиту

1. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Краснодарском крае (2019-2023 гг.), выявило отрицательную динамику распространения ВПЧ — рост носительства

вируса на 60% (коэффициент увеличения 1,7 — с 28935 до 48241 на 100 тысяч женского населения) и пятикратное увеличение распространенности субклинических форм ПВИ (с 2215 до 11239 на 100 тысяч женского населения). Математический прогноз «прямолинейной тенденции динамики заболеваемости» прогнозирует дальнейший рост числа случаев заболеваний, связанных с ВПЧ (СIN) среди женского населения региона: в 2026 г в среднем на  $8,1 \pm 1,4\%$  по сравнению с 2024 годом.

2. Прогрессирование неопластических процессов, связанных с ВПЧ, обусловлено сложными альтерациями гомеостаза — девиация цитокинового профиля с иммуносупрессивным воздействием TGF- $\beta$ , угнетением макрофагального звена с Th2-поляризацией и нивелированием антипролиферативных эффектов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Данные изменения сочетаются с высоким индексом массы тела ( $\geq 30$ ) (+6 бит ДК), гиперэкспрессией онкогенов p53mut и bcl-2 (+16 бит) и маркеров пролиферации c-erb-B2 и PCNA (+12 бит).
3. Разработанная система интегральной оценки, опирающаяся на расчет ДК, предоставляет возможность количественно стратифицировать риск прогрессирования персистирующих форм ПВИ в СIN. Клиническая ценность такого подхода подтверждается наличием риска прогрессии выше 95% у  $67,5 \pm 16,55\%$  пациенток, что указывает на потребность в интенсивных профилактических стратегиях.
4. Предложенная программа ведения пациенток с латентными и субклиническими формами ПВИ: проведение цервикального/цитологического скрининга, стратификация пациенток по степени риска развития неоплазий, а также назначение персонализированной терапии с использованием ВПЧ-вакцины, демонстрирующей превентивный эффект, способствует существенному снижению вероятности развития СIN.

**Личный вклад автора в исследовании.** Автором выполнены анализ, отбор для исследования амбулаторных карт пациенток для исследования, составление анкет, индивидуальных карт. Результаты клинико-лабораторных показателей проанализированы в соответствии с критериями, разработанными соискателем для формирования базы данных и статистической обработки материалов. Лично выполнены кольпоскопия, забор материала для цитологического, гистологического и

цитобиохимического исследования, разработаны прогностические шкалы и алгоритм менеджмента ВПЧ-патологии. Подготовлены доклады, статьи.

**Степень достоверности и апробация результатов.** *Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:* 1) клинических конференциях кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 КубГМУ; 2) клинических конференциях Краевого перинатального центра; 3) региональных и всероссийских конференциях (X региональный научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Геленджик, 2018), XVII научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» (Сочи, 2023), XXIV Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (Москва, 2023), III Южно-Российский медицинский конгресс. «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Краснодар, 2023), Научно-практическая конференция «Женское здоровье. Практикум акушера-гинеколога: Репродукция и беременность – преодоление проблем» (Краснодар, 2024)).

*Реализация результатов исследования.* Результаты исследования внедрены в практическую деятельность женских консультаций и гинекологических отделений Перинатального центра ГБУЗ ККБ №2 (ул. Красных Партизан, 6/3), Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ (Пл. Победы, 1), МБУЗ Роддом г. Краснодара (ул. Комсомольская, 44), что подтверждается актами внедрения. Материалы диссертации используются в учебном процессе у студентов, клинических ординаторов и аспирантов КубГМУ (Краснодар, ул. Седина, 4). Акты внедрения прилагаются.

*Диссертация соответствует* паспорту специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология» (пунктам 2, 4, 5).

*Объем и структура диссертации.* Материалы диссертационной работы изложены на 155 страницах компьютерного текста и содержат введение, обзор литературы, материалы и методы, собственные исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, иллюстрирована 27 таблицами, 45 рисунками и 3 схемами. Библиографический указатель включает 138 источников, из них 68 отечественных и 70 зарубежных авторов.

*Публикации.* По материалам диссертации опубликована 13 печатных работ, в том числе 6 из перечня изданий, рекомендованных ВАК РФ (4 из базы SCOPUS).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Результаты исследования и их обсуждение

**I этап исследования (ретроспективный).** Эпидемиологический анализ латентных и субклинических форм ПВИ в Краснодарском крае показал, что за последние 5 лет количество женщин, носителей ВПЧ (двойная детекция ВПЧ в течение 6 месяцев), увеличилось в 1,7 раза, а субклинических форм возросло в 5,1 раза (табл. 1). Персистирующие формы ПВИ в основном обнаруживаются в возрастной период 18-25 лет — 71,2% латентных и 38,5% — субклинических (при этом разница между возрастными показателями этих двух форм ПВИ была достоверной —  $\chi^2=9,16$ ;  $p=0,0064$ ). С возрастом количество как латентных, так и субклинических форм ПВИ постепенно снижается, и к 26–30 годам в среднем достигает  $23,9\pm 5,8$  (пик их обнаружения женщин с субклиническими формами ПВИ — 26–30 лет — 29,7%).

Таблица 1— Детектированные латентные и субклинические формы ПВИ среди городских и сельских женщин Краснодарского края

на 100000 женского населения		2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
латентные формы ПВИ	город	19017	21538	21139	26004	30134
	село	9918	11634	14085	18715	18106
субклинические формы ПВИ	город	1453	3171	5826	7031	7836
	село	762	1792	2291	3182	3403

«Социальный портрет» пациенток с латентными и субклиническими формами ПВИ не выявил популяционных различий. В контексте ВПЧ-инфекции, по нашему мнению, критическим фактором является не возраст, а продолжительность периода времени между половым дебютом и проведением скринингового обследования. При этом у разных индивидуумов наблюдаются значительные различия в активности эпигенетических механизмов иммунной защиты, что определяет либо элиминацию вируса, либо переход ВПЧ-носительства в продуктивную фазу.

Картографический анализ распределения коэффициентов заболеваемости ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки по территориям Краснодарского края позволил установить 3 distinct-зоны, демонстрирующие повышенный риск заболеваемости. В общей сложности из 45 районов региона в зоны риска попали 18, что составляет 40,0% территории края. Типирование ВПЧ выявило, что основными в регионе при латентном носительстве и субклинической форме являются высокоонкогенные типы — 16-го (25,6% латентные и 46,5% субклинические формы —  $\chi^2=5,492$ ;  $p=0,0021$  — разница между группами достоверна), 18-го (17,4% и 23,1% —

$\chi^2=0,546$ ;  $p=0,61$ ) и 51-го (11,5% и 28,3% соответственно —  $\chi^2=6,272$ ;  $p=0,019$ ). Эти типы ВПЧ встречались как самостоятельно, так и в различных комбинациях у 65,2% (4630/7004) носителей вируса и у 83,9% (2044/1782) пациенток с субклиническими формами ПВИ ( $\chi^2=2,102$ ;  $p=0,092$  — разница между группами не достоверна).

Эпидемиологический анализ прогноза заболеваемости с вычислением доверительных интервалов с 95%-ной вероятностью показывал, что в 2024–2026 гг. следует ожидать продолжение роста встречаемости ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в среднем на  $8,1 \pm 1,4\%$  ( $R^2=0,133-0,7443-0,5373$ ). Это связано, с одной стороны, налаженным скринингом уже детектируемой заболеваемости, с другой — существующей эпидемиологической и социальной обстановкой.

Анализ первичной профилактики цервикальных неоплазий и рака шейки матки (вакцинация против ВПЧ) в регионе за 14 лет показал непостоянную динамику вакцинации с наибольшим подъемом в 2015–2018 гг. и последующим уменьшением их количества (всего с 2009 по 2023 гг. вакцинировались 7123 человека). Распределение вакцинированных лиц демонстрирует выраженное преобладание возрастной группы 15-20 лет, на которую приходится 60,3% от общего числа. При этом, отмечается положительная динамика в охвате вакцинацией среди более молодых и взрослых: в группе 9-14 лет зафиксирован рост с 16,7% до 22,3%, а в группе 26-30 лет — с 1,9% до 8,2%. Наша гипотеза заключается в том, что относительно низкие показатели вакцинации обусловлены комплексом причин, включающим в себя высокую ценовую политику производителей вакцины, распространение скептического отношения к вакцинации в обществе и сохраняющиеся последствия пандемии COVID-19.

**II этап (проспективный).** Анализ результатов обследования пациенток с латентными (n=216) и субклиническими (n=232) формами ПВИ. Жидкостная цитология цервикальных соскобов у всех женщин с латентными формами ПВИ не выявила атипичной трансформации эпителиальных клеток: в 31,5% (68/216) случаев результаты цитологического исследования были в пределах нормы (NILM), в 67,6% (146/216) случаев была обнаружена воспалительная реакция, а у 0,9% (2/216) — ASC-US. При субклинических формах койлоцитарная атипия клеток, инфицированных ВПЧ, выявлена у 86,6% (201/232) пациенток, основным морфологическим субстратом был цервицит (85,3%; 198/232), по-видимому, смешанной бактериально-вирусной этиологии, у 3,0% ASC-US. Вирусологический анализ (ПЦР-РВ ВПЧ) показал, что

наиболее распространёнными были следующие типы: 16 (62,8±3,5%), 18 (21,3±2,8%), 6 (54,3±8,9%), 11 (35,1±4,1%), 31 (11,8±0,7%) и 51 (14,6±2,3%). В 56,3±7,1% образцов из шейки матки было обнаружено несколько видов ВПЧ. Статистически значимой разницы между группами по преобладанию того или иного вида ВПЧ не наблюдалось ( $p>0,05$ ).

Анализ микробиоценоза влагалища методом ПЦР-РВ с определением ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий с расчетом коэффициентов соотношений подтвердил, что у пациенток с латентной формой ПВИ количество вагинальных нормоценозов было в 1,9 раза выше, чем с субклиническими (30,7% против 16,1% соответственно). Персистирование комменсальных микроорганизмов, проявляющих патогенные свойства при определенных условиях, влечет за собой модификацию локального биохимического профиля. Данный эффект опосредован, с одной стороны, сокращением популяции лактобактерий, и, с другой, конкурентным взаимодействием за питательные субстраты, стимуляцией цитолитической активности, детерминированной как воздействием продуктов жизнедеятельности микробиоты, так и прогрессированием неопластических изменений в эпителиоцитах. У пациенток с субклиническими формами ПВИ зарегистрировано снижение уровня  $H_2O_2$  (в среднем на 40,1±5,3% (разница между группами достоверна —  $\chi^2=9,022$ ;  $p=0,0084$ ) и молочной кислоты на 19,0±2,2% (разница недостоверна —  $\chi^2=1,492$ ;  $p=0,096$ ), глюкозы (на 14,1% по сравнению с латентными формами), железа и меди (на 39,7% и 68,4% соответственно), с повышением активности внутриклеточных ферментов — АЛТ в 3,9 раза, АСТ в 2,5 раза и амилазы в 2,7 раза.

Оценка локальной продукции цитокинов при латентном течении ПВИ выявила статистически значимый компенсаторный рост противовоспалительного фактора —  $TGF\beta$  и хемокинов (IL-8) при угнетении провоспалительных цитокинов — IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ . Длительное сохранение ВПЧ в организме приводит к росту IL-4, альтерации антигенной композиции эпителиоцитов, индуцируя девиацию функциональной активности иммуноцитов и поляризацию иммунного ответа в сторону Th2-фенотипа.

Анализ цервикального эпителия методом иммуноцитохимии не выявил экспрессии мутантной формы белка p53 у пациенток с латентной формой ПВИ, в то же время, при субклинических формах p53mut детектировался в 12,1±3,6% образцов

(правда с низким уровнем экспрессии —  $2,4 \pm 0,8$ ) — наблюдаемая частота обнаружения, сопряженная с уменьшением экспрессии bcl-2, протеина, стабилизирующего клеточные мембраны эпителиоцитов, предположительно, обусловлена снижением апоптотической активности и может рассматриваться в качестве одного из прогностически значимых биомаркеров прогрессии ВПЧ-ассоциированных неоплазий. Экспрессия p16ink4a установлена у 5,4% пациенток с латентными и 24,1% субклиническими формами ПВИ (в 4,5 раза больше) ( $\chi^2=10,62$ ;  $p=0,008$ ). Оценка соотношения метаболитов эстрогенов зарегистрировала преобладание 16 $\alpha$ -ОНЕ1 над 2-ОНЕ1 у 21,1% пациенток с субклиническими формами ПВИ — среднее значение 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ ОНЕ —  $1,16 \pm 0,09$ , а при латентной —  $2,24 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$ ) (при этом наибольшее количество нарушений их соотношения ( $\leq 1,5$ ) определялось у женщин с ИМТ > 30). В рамках ИЦХ-анализа рецепторного статуса к эстрогенам и прогестерону в клетках цервикального эпителия, установлено, что частота коэкспрессии этих рецепторов (ER+PgR+) в случаях латентной инфекции составляет  $71,7 \pm 7,2\%$ , в то время как при субклиническом течении заболевания данный показатель снижается до  $43,4 \pm 5,1\%$  ( $\chi^2=6,476$ ;  $p=0,016$ ).

С целью оптимизации прогнозирования риска развития CIN на фоне персистирующих латентных и субклинических форм ПВИ, были разработаны две прогностические шкалы. Базой для этих шкал послужили анамнестические, клинические и лабораторные данные (в расширенный вариант шкалы были инкорпорированы молекулярно-биологические и иммунологические биомаркеры неоплазии), позволяющие осуществить стратификацию риска неопластической трансформации в шейке матки. Для каждого из включенных в шкалы прогностических факторов были определены диагностические коэффициенты (ДК) с применением метода последовательного анализа Вальда. Произведенный расчет выявил, что ДК от -26 до +18 бит (благоприятный исход — перехода в CIN не предвидится) наблюдался у  $32,5 \pm 9,3\%$  пациенток (при латентных формах в 1,8 раза больше, чем при субклинических), ДК от +19 до +26 бит (вероятность перехода — 95%), — в  $47,8 \pm 3,1\%$  случаев и ДК свыше 26 бит (вероятность перехода — 99%) — в  $10,4 \pm 2,6\%$  (при субклинических формах в 2 раза больше, чем при латентных). Таким образом, суммарно риск реализации латентных форм ПВИ в CIN более 95% выявился у 58,2% женщин, а субклинических форм — у 76,8% пациенток, то есть суммарно  $67,5 \pm 16,5\%$ .

**III этап. Исследование эффективности вакцинации против ВПЧ.** Анализ динамики течения ПВИ у пациенток с латентными формами ВПЧ выявил различную частоту прогрессирования в зависимости от применяемой тактики: в группе, где применялась стратегия динамического наблюдения (I группа), через 12 месяцев у 4,9% (6/123) женщин отмечался переход в субклиническую стадию, а через 36 месяцев эта доля увеличилась до 17,9% (22/123) (с выявлением CIN I у 8,9%; 11/123). В то же время, во II группе, где была реализована активная ВПЧ-профилактика, случаи развития CIN не были зафиксированы за весь период наблюдения, а частота диагностированных субклинических форм составила всего 7,5% (7/93) за 3 года. Обнаружение ВПЧ в детектируемых титрах вирусной нагрузки было зафиксировано у 71,5% (88/123) пациенток I и у 16,1% (15/93) — II группы, при этом у женщин, не получивших вакцинацию, сохранялись риски как долгосрочной персистенции уже имеющихся генотипов ВПЧ, так и заражения новыми: результаты показывают, что в большинстве случаев повторно диагностировались генотипы, обнаруженные при рандомизации, что говорит о высокой частоте персистенции вирусов (51,2% — I и 11,8% — II группа) и возможности реинфекции новыми генотипами в этой группе (17,1 — I и 5,4% — II группа). Медиана значимой ВН ( $\geq 5$  lg) при трехлетнем мониторинге ВПЧ ВКР 16, 18, 31 и 51 типов при латентных формах ПВИ показала в I группе —  $29,8 \pm 4,5\%$  (в начале периода наблюдения  $45,6 \pm 5,1\%$ ), при этом в группе с профилактическим применением вакцины против ВПЧ (II) ВН оказалась почти в 6 раз ниже —  $5,3 \pm 2,1$  (в начале мониторинга  $44,8 \pm 4,6\%$ ). При оценке динамики метаболитов эстрогенов выявлена тенденция во II группе к снижению числа пациенток с соотношением 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 менее 1,5: в среднем в 1,7 раза за 36 месяцев, в I группе данный показатель даже вырос — различия между группами достоверны ( $\chi^2=15,51$ ;  $p=0,0064$ ). Таким образом, в группе пациенток, вакцинированных против ВПЧ (II) диагностировано в 2,8 раза меньшее количество субклинических форм ПВИ, отсутствие реализации латентных форм в CIN с уменьшением (в 4,5 раза) персистенции ВПЧ, вирусной нагрузки ВПЧ ВКР, снижением количества пациенток с низким коэффициентом метаболитов эстрогенов (ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1) — в 1,5 раза.

Динамика цито-кольпоскопической картины пациенток с субклиническими формами ПВИ: в III группе через 12 месяцев у 5,1% (8/137) женщин зарегистрирован CIN, NILM наблюдалась в 25,9% случаев, что, по-видимому, обусловлено улучшением

состояния вагинального гомеостаза после проведения микробиологической санации; при последующем наблюдении (36 мес.) количество СІN увеличилось до 22,1%. В IV группе, на годичном сроке мониторинга нивелирование субклинических форм ПВИ диагностировано у всех (100%) пациенток (утяжеления в виде СІN не наблюдалось), а через 36 мес. нормальная кольпоскопическая картина присутствовала у 94,5% женщин. Таким образом, по результатам оценки кольпоскопических признаков ВПЧ-поражения шейки матки пациенток с субклиническими формами ПВИ выявлено, что пассивное динамическое наблюдение с микробиологической санацией урогенитального тракта ведет к нормализации кольпоскопической картины в 71,5%, а применение при данной патологии вакцинации против ВПЧ — в 94,5% (эффективность выше на 23,0%). Детекция генотипа ВПЧ пациенткам субклиническими формами ПВИ с определением значимой вирусной нагрузки выявило, что в IV группе ПЦР-негативация ДНК ВПЧ обнаружена у 74,7% (68/91) пациенток, в III — 18,2% (25/137) (в 4,1 раза реже) ( $\chi^2=33,156$ ;  $p=0,0054$ ). Персистирование генотипов ВПЧ, диагностированных при рандомизации, наблюдалось у 67,1% пациенток III и 15,4% — в IV группе (в 4,4 раз реже) ( $\chi^2=31,158$ ;  $p=0,0062$ ), повторное инфицирование среди вакцинированных пациенток было в минимальном количестве — 7,7% и, в основном, было связано с не входящими в состав квадριвалентной вакцины генотипами ВПЧ (44, 45 и 56). Результаты анализа вирусной нагрузки в этих группах показали, что высокая ВПЧ нагрузка ( $>5$  Lg) наблюдалась у 46,7% (64/137) пациенток III группы и 8,8% (8/91) — IV группы (в 5,3 раз больше) ( $\chi^2=24,534$ ;  $p=0,0069$ ). Оценка сравнительной эффективности ПВИ инфекции показала, что вакцинация против ВПЧ обладает значительно большей эффективностью по сравнению с тактикой динамического наблюдения. Анализ данных по достижению ПЦР-негативного статуса и снижению ВН позволил установить, что вакцинация в среднем в 4,8 раза более эффективна.

Одним из наиболее значимых маркеров активности ВПЧ может служить концентрация в цервикальной слизи TGF $\beta$ : в группах латентных и субклинических форм ПВИ, где проводилось лишь наблюдение, средние значения TGF $\beta$  за трехлетний период были в пределах  $111,7 \pm 8,9$  пг/мл (I группа) и  $201,6 \pm 24,8$  пг/мл (III), то есть повысились от исходных значений в 2,3 и 1,5 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). В группах, где применялась вакцинация данный провоспалительный цитокин уменьшился до  $19,5 \pm 7,7$  (II) и  $57,1 \pm 12,4$  пг/мл (IV) — снизился в 2,6 и 2,5 раз ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

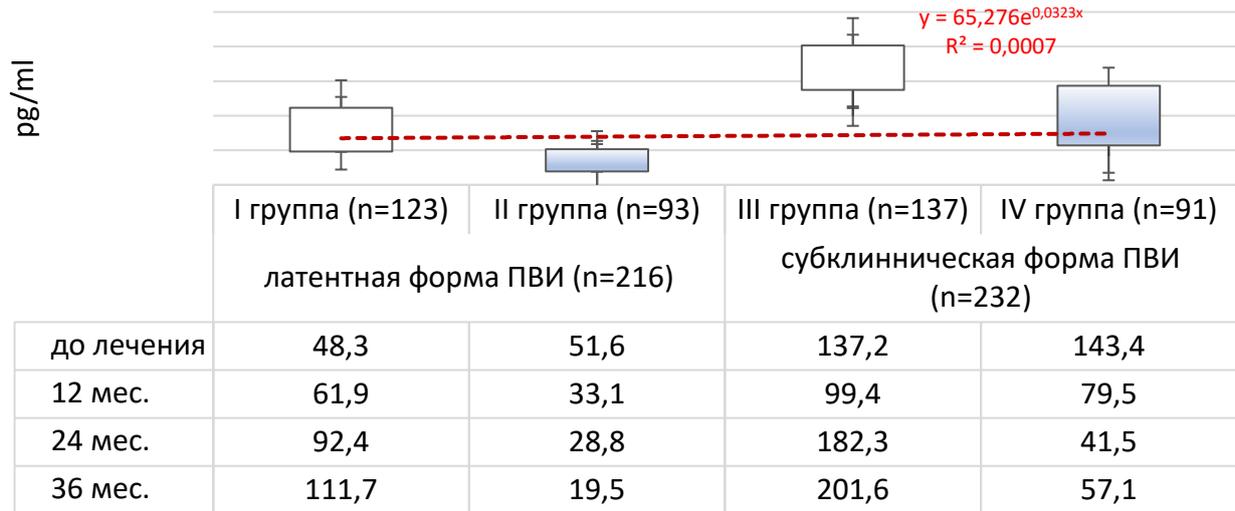


Рисунок 1 — Динамика TGFβ в группах в процессе терапии

Динамика сочетания экспрессии биомаркера p16ink4D и низкого коэффициента 2-ONE1/16α-ONE1 (менее 1,5) у пациенток с субклиническими формами ПВИ: в течение годичного мониторинга экспрессия p16 во III группе уменьшилась с 6,7 до 3,1%, затем увеличилась (средние значения —  $4,1 \pm 0,95\%$ ); во IV группе через 1 год p16 не был обнаружен, в течение последующего мониторинга его количество определялось в 7,7 раз меньше исходного ( $0,9 \pm 0,1\%$ ). Коэффициент 2-ONE1/16α-ONE1 <1,5 во III группе тестировался в среднем в  $25,8 \pm 4,85\%$  (снизился в 0,6 раза), во IV — в  $7,2 \pm 1,2\%$  случаев (уменьшился в 5,6 раза). Изучение сравнительной эффективности лечения субклинических форм ПВИ по динамике изменения гиперэкспрессии p16 и снижению коэффициента 2-ONE1/16α-ONE1 выявило высокую эффективность вакцинации против ВПЧ (в 3,1 раза больше, чем при динамическом наблюдении). Сравнительный анализ клинко-микробиологической эффективности различного менеджмента пациенток с субклиническими формами ПВИ показал, что вакцинация против ВПЧ явилась более эффективной в отношении микробиологической санации, исчезновении косвенных кольпоскопических проявлений субклинических форм ПВИ, практически отсутствии их утяжеления с переходом в цервикальную неоплазию, активации иммунных механизмов саногенеза и нормализации вагинального гомеостаза.

В результате систематизированного анализа всего массива информации, был сформирован алгоритм сопровождения пациенток с латентными и субклиническими проявлениями ПВИ. Данный алгоритм направлен на повышение результативности лечения путем индивидуального подбора объема диагностических и терапевтических мер (схема 2).

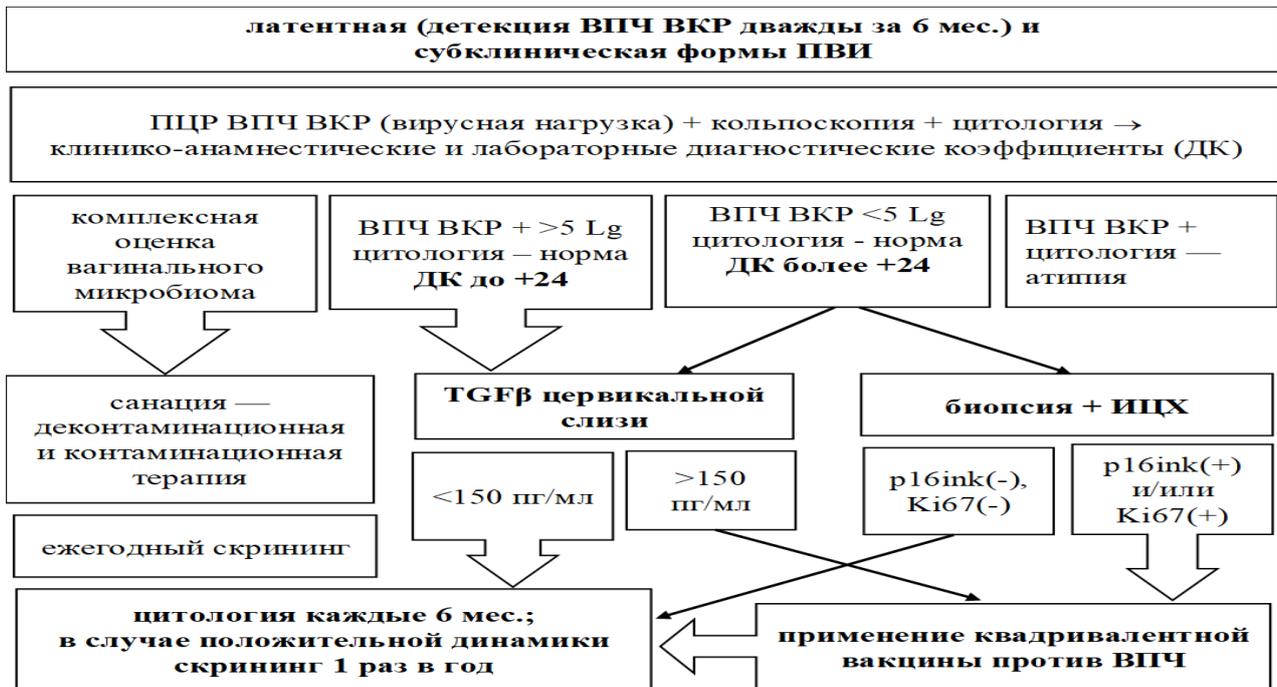


Схема 2 — Алгоритм ведения пациенток с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции

В проблеме менеджмента латентных и субклинических форм ПВИ можно выделить несколько этапов: во-первых, обнаружение ВПЧ с оценкой вирусной активности и степени тяжести неопластического процесса, во-вторых — индивидуализация тактики ведения таких пациенток. Исключительную значимость приобретает определение прогностических биомаркеров, способных предсказать траекторию развития ПВИ. Не менее важно проводить дифференциальную диагностику, позволяющую отделить активную вирусную инфекцию от латентной инфекции, поскольку эти состояния требуют различных подходов. Индивидуальная тактика ведения пациенток с риском неопластических изменений шейки матки может быть скорректирована на основе анализа уровня TGFβ в цервикальной слизи. Значение этого показателя рассматривается как предиктор развития инфекции и инструмент контроля эффективности проводимых мероприятий. При уровне TGFβ ниже 150 пкг/мл (норма 40-90 пкг/мл) рекомендуется годовой скрининг, в то время как более высокие значения сигнализируют о необходимости дополнительных цитологических исследований и, возможно, вакцинации против ВПЧ для персонализированной профилактики.

Прогнозирование течения ВПЧ-инфекции основывается на проведении ИЦХ исследования материала шейки матки. Благоприятное клиническое течение процесса взаимосвязано с отсутствием коэкспрессии p16ink4α/Ki-67; экспрессии p53mut,

умеренным уровнем bcl-2, низкой экспрессией c-erb-B2 и PCNA, наличием экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. Предложенное разделение пациенток на группы низкого и высокого риска реализации интраэпителиальных неоплазий с расчетом диагностических коэффициентов предполагают возможность выбора оптимальной тактики ведения, что позволяет прогнозировать течение заболевания и контролировать терапию.

Таким образом своевременная идентификация и адекватная терапия латентных и субклинических вариантов папилломавирусной инфекции выступают значимым фактором в оптимизации стратегий вторичной профилактики, направленных на снижение риска развития интраэпителиальных неоплазий и цервикального рака.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Эпидемиологическая ситуация в Краснодарском крае характеризуется значительным ростом ВПЧ-ассоциированной патологии: с 2019 по 2023 гг. носительство ВПЧ увеличилось практически вдвое (с 28935 до 48241 на 100000 женского населения), а субклинических формы продемонстрировали пятикратный рост (с 2215 до 11239 на 100000). При этом распространенность CIN на настоящий момент стабилизирована в регионе (14693 на 100000 женского населения в 2019 г., 14864 в 2023 г.). Преимущественно обнаруживались ВПЧ ВКР 16-го (25,6% латентные и 46,5% субклинические формы), 18-го (17,4% и 23,1%) и 51-го (11,5% и 28,3% соответственно, встречающиеся в различных комбинациях у 65,2% носителей вируса и у 83,9% пациенток с субклиническими формами ПВИ. Усилия по первичной профилактике ВПЧ-инфицирования недостаточны: лишь 7123 женщины (0,59% женского населения региона возраста от 9 до 45 лет) были вакцинированы за последние 14 лет.
2. Созданная нами байесовская модель математического прогноза «прямолинейной тенденции динамики заболеваемости» прогноза показала ожидаемую тенденцию продолжения роста числа случаев заболеваний, связанных с ВПЧ (CIN): с 15319 в 2024 г. до 16737 на 100000 женского населения в 2026 г. (в среднем на  $8,1 \pm 1,4\%$ ).
3. Развитие неопластических процессов в эпителии шейки матки тесно ассоциировано с изменениями локального гомеостаза цервико-вагинальной зоны, в частности дисбиотическими девиациями микробиома — альтерация соотношения лактобацилл и условно-патогенной микрофлоры с изменением кислотности

цервикального секрета (среднее рН при латентных формах ПВИ составило  $4,29 \pm 1,65$ , при субклинических —  $4,88 \pm 3,12$ ), с изменением биохимического состава вагинального секрета со снижением концентрации протекторных факторов (перекись водорода — на  $40,1 \pm 5,3\%$  и молочная кислота — на  $19,0 \pm 2,2\%$ ), глюкозы (на  $14,1\%$ ), микроэлементов (железа — на  $39,7\%$  и меди — на  $68,4\%$ ) и увеличением активности гидролитических ферментов (амилазы — в 2,7 раза и внутриклеточных протеаз: АЛТ — в 3,9 раза, АСТ — в 2,5 раза), что создает благоприятную нишу для развития неоплазии.

4. При латентных и, особенно, субклинических формах ПВИ на фоне изменённой микроэкологии влагалища, запускается каскад иммунных девиаций: снижается выработка провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ), при одновременном повышении уровня их антагониста — TGF $\beta$ , превышающем контрольные значения более чем в 3 раза ( $48,7 \pm 9,8$  против  $152,4 \pm 16,6$  pg/ml), подавляется активность ферментов миелопероксидазы (в 2,6 раза) и неспецифической эстеразы (в 2,4 раза) в цервикальных макрофагах — эти нарушения способствуют развитию оксидативного стресса, интенсификации липопероксидации (активность LOO- повысилась в 1,5 раза) и избыточной продукции реактивных форм кислорода и азота в клетках эпителия, что, в конечном итоге, создает условия для перехода ПВИ в клинически манифестную стадию.
5. Более точно определить стадию инфицирования, прогнозировать развитие неоплазий и выбрать подходящие меры вторичной профилактики позволяет исследование коэкспрессии p16ink4 $\alpha$ /Ki-67 и цитокина TGF $\beta$ , стимулирующего преимущественно гуморальное звено иммунитета.
6. Определение диагностических коэффициентов вероятности перехода начальных стадий ПВИ в неопластические процессы шейки матки позволяет прогнозировать их дальнейшее развитие. Вероятность перехода латентных форм ПВИ в CIN составила более 95% у 58,2% женщин, а для субклинических форм этот показатель достиг 76,8% — суммарно  $67,5 \pm 16,5\%$  ( $R^2=0,3476$ );
7. Применение квадριвалентной рекомбинантной вакцины против ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов на фоне коррекции дисбиоза влагалища в случае латентных форм ПВИ позволило в ходе трехгодичного мониторинга отметить отсутствие их реализации в цервикальную неоплазию (в группе без вакцинации CIN выявлен у 8,2% женщин),

предотвратить переход в субклинические формы ПВИ в 2,4 раза по сравнению с группой без вакцинации, снизить персистенцию ВПЧ в 6,1 раза (исходная персистенция) и в 3,6 раза (новые генотипы), вирусную нагрузку — в 5,6 раз.

8. В случае субклинических форм ПВИ вакцинация продемонстрировала высокую результативность — в среднем кольпоскопические признаки, характерные для ВПЧ-персистирования, исчезли у  $85,5 \pm 3,4\%$  женщин, то есть в 2,1 раза больше, чем в группе пассивного наблюдения —  $40,3 \pm 10,7\%$  пациенток). ВПЧ-поражения в виде LSIL в группе наблюдения зарегистрировано у 19,6% женщин, а в группе вакцинированных против ВПЧ — у 3,8% пациенток — эффективность выше в 5,2 раза ( $\chi^2=9,36$ ;  $p=0,016$ );
9. Комплексный алгоритм ведения пациенток с латентными и субклиническими формами ПВИ, объединяющий диагностические коэффициенты и вакцинопрофилактику против ВПЧ, способствует оптимизации и персонификации процесса диагностики и лечения, обеспечивая более эффективное решение проблемы, что ведет к снижению вероятности трансформации в CIN.

На основании полученных результатов сформулированы следующие **практические рекомендации**

1. С целью выявления заболеваний, обусловленных ВПЧ у женщин, целесообразно последовательное выполнение кольпоскопии, цитологического исследования и ПЦР для определения наличия ВПЧ высокого онкогенного риска.
2. Прогнозирование прогрессирования латентных и субклинических инфекций, вызванных ПВИ, требует комплексного подхода, учитывающего как анамнестические сведения, так и результаты лабораторных анализов. На основе этих данных формируются индивидуальные диагностические показатели, представляющие собой сумму полученных информационных единиц — битов (табл. 2). Для повышения точности прогноза рекомендуется оценивать концентрацию TGF $\beta$  в цервикальном секрете — уровень TGF $\beta$ , выше 150 пкг/мл, может являться основанием для проведения комплексной оценки экспрессии ИГХ-маркеров, таких как p16ink4 $\alpha$  и Ki-67. В ситуациях, характеризующихся невозможностью применения молекулярных и ИГХ-методов для диагностики неопластических заболеваний, принятие клинических решений должно базироваться на комплексной оценке клинико-анамнестических параметров.

3. Для пациенток с латентным или субклиническим течением ПВИ рекомендуется проводить микробиологическую санационную терапию и ежегодно контролировать наличие ВПЧ ВКР. В рамках мониторинга необходимо цитологическое исследование и кольпоскопия. В случае, если прогнозируемый риск развития заболевания (ДК) превышает 95% согласно таблице прогностических признаков, целесообразно рассмотреть возможность вакцинации против ВПЧ, предварительно получив информированное согласие (схема 2).

Таблица 2 — Прогностические критерии реализации латентных и субклинических форм ПВИ в CIN

№№	Анамнестические признаки	ДК*
1	половой дебют	
	до 15 лет	+6
	15–18 лет	+3
2	возраст	
	до 20 лет	+4
	21–25 лет	+2
3	интервал от менархе до сексуального дебюта в 1–3 года	+4
4	количество половых партнеров (за год)	
	1	-2
	2	+3
	3 и более	+6
5	курение	+6
6	отягощенная онкологическая наследственность	+3
7	метаболический синдром	+6
	<b>клинико-лабораторные признаки</b>	
8	аногенитальные бородавки	+8
9	цервицит	+5
10	вагинит/вагиноз	+4
11	pH>5,5	+6
12	инфекции, передаваемые половым путем	+4
	гонококковая, трихомонадная инфекция	+3
	хламидийная \ микоплазменная ( <i>M.gominis</i> ) инфекция	+6
	урогенитальный герпес, цитомегаловирус	+8
	микстинфицирование (ИИ 3 и более)	+8
	неспецифическая условно-патогенная микрофлора	+6
13	вагинальный биоценоз	
	вагинит	+3
	дисбиоз	+7
14	ВПЧ высокого онкогенного риска	+3
	микстинфицирование высокоонкогенными типами ВПЧ	+7
15	TGFβ ≥150 пкг/мл	+16
	гиперэкспрессия p16ink4a и/или Ki-67	+16

\* Расчет диагностического коэффициента (ДК): ДК до +16 битов — благоприятный исход; ДК от +16 до +24 битов — вероятность реализации в CIN 95%; ДК более +24 битов — вероятность реализации 99%

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Боровиков, И. О. Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин / И. О. Боровиков, И. И. Куценко, **Х. И. Горринг** // Акушерство и гинекология. — 2018. — №3. — С. 122-128 [Scopus]
2. Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени / И. О. Боровиков, И. И. Куценко, **Х. И. Горринг**, А. С. Магай, А. А. Горбулина // Медицинский Совет. — 2020. — №3. — С. 25-31 [Scopus]
3. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки / И. И. Куценко, И. О. Боровиков, В. П. Булгакова, **Х. И. Горринг**, Э. Р. Рубина // Медицинский Совет. 2020. — №3. — С. 115-121 [Scopus]
4. Боровиков, И. О. Вакцинация при латентных формах папилломавирусной инфекции: экспериментальное рандомизированное проспективное открытое контролируемое исследование / И. О. Боровиков, И. И. Куценко, **Х. И. Горринг** // Кубанский научный медицинский вестник. — 2024. — №31(4). — С. 30-41 [Scopus]
5. Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища: опыт локальной терапии / И. И. Куценко, **Х. И. Горринг**, В. П. Булгакова, Э. Р. Рубина // РМЖ. Мать и дитя. — 2020. — №3(4). — С. 221-227
6. Вакцинация против вируса папилломы человека после адьювантной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий / И. О. Боровиков, И. И. Куценко, **Х. И. Горринг**, О. В. Томина, В. П. Булгакова, О. И. Боровикова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2022. — №29(3). — С. 103-120

Работы, опубликованные в других изданиях

7. Куценко, И. И. Профилактика неопластических процессов в шейке матки при латентных формах папилломавирусной инфекции / И. И. Куценко, И. О. Боровиков, **Х. И. Горринг** // Исследования и практика в медицине. — 2017. — №2. — С. 32-33
8. Боровиков, И. О. Коррекция нарушений цитобиохимических процессов в слизистой шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии / И. О. Боровиков, **Х. И. Горринг**, Е. Э. Герасименко // РМЖ. Мать и Дитя. — 2018. — №1(2). — С. 108-112
9. Новые подходы к комплексной терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов / И. И. Куценко, И. О. Боровиков, **Х. И. Горринг**, И. И. Кравцов // Главный врач Юга России. — 2018. — №3(62). — С. 33-38
10. **Горринг, Х. И.** Преконцепционная подготовка женщин с рецидивирующим генитальным кондиломатозом / **Х. И. Горринг**, И. О. Боровиков // Материалы III Общероссийской конференции с международным участием "Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству". С-Петербург. — 2017. — С. 40-42
11. Боровиков, И. О. Профилактическая терапия пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции / И. О. Боровиков, **Х. И. Горринг**, М. В. Галустян // Материалы X юбилейного регионально-образовательного форума "Мать и дитя". Геленджик. — 2017. — С. 9-10
12. Иммунокорректоры в терапии хронических вульвовагинальных кандидозов / И. И. Куценко, И. О. Боровиков, **Х. И. Горринг**, Э. Р. Рубина, Е. Э. Герасименко // International medical journal. — 2018. — №3(32). — С. 36-42
13. **Горринг, Х. И.** Вакцинация женщин при латентных и субклинических формах папилломавирусной инфекции / **Х. И. Горринг**, И. О. Боровиков // Научные исследования 2023. Сборник статей V международной научно-практической конференции. Пенза. — 2023. — С. 156-158

ВН – вирусная нагрузка

ВПЧ ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

ИГХ - иммуногистохимический

ИЦХ - иммуноцитохимический

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ДК - диагностический коэффициент

bcl-2 – ген регулятор апоптоза

c-erb-B2 – протоонкоген, кодирующий рецептор 2 эпидермального фактора роста человека

CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

IL - интерлейкин

ER+ - рецепторы к эстрогенам

p53mut – мутантный ген-супрессор клеточной трансформации

p16ink4 $\alpha$  – онкопротеин, ингибитор циклинзависимых киназ

PgR+ - рецепторы к прогестерону

TGF $\beta$  – трансформирующий фактор роста

**ГОРРИНГ ХАВА ИЗРАИЛОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ  
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С  
ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук