

*На правах рукописи*

СЫЧЕВА

Елена Геннадьевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ  
ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ «МАЛЫХ»  
ФОРМАХ ПОРАЖЕНИЯ ЭПИТЕЛИЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С  
ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук Назарова Нисо Мирзоевна

доктор биологических наук Бурменская Ольга Владимировна

Официальные оппоненты:

Минкина Галина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор

Хамошина Марина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, профессор

Ведущая организация: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита состоится «21» апреля 2020 г. в 13.00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Diss\\_SychevaEG.pdf](http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Diss_SychevaEG.pdf)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место в структуре онкологических заболеваний у женщин (Каприн А.Д., 2018 г.; Новикова Е.Г., 2017; Bray F., 2018 г.). Инфицирование вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) приводит к формированию плоскоклеточных цервикальных неоплазий и выявляется в 97% случаев РШМ (Ronco G., 2014; Arbyn M., 2012). У части пациенток наблюдается длительная персистенция вируса, которая, в свою очередь, способна вызвать ряд клеточных изменений, приводящих к формированию «малых» форм поражений эпителия шейки матки с последующим развитием предрака и РШМ (Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., 2012 г.).

К пациенткам с «малыми» формами поражения шейки матки («lesser abnormalities») относятся женщины с цитологическими заключениями ASCUS и LSIL при наличии ВПЧ ВР, а также при обнаружении ВПЧ 16, 18 типов или персистенции ВПЧ ВР у пациенток с NILM (Massad L.S., 2013).

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что «малые» формы лидируют в структуре ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Так, среди ВПЧ-позитивных пациенток цитологическое заключение ASCUS встречалось в 12,7% случаев, LSIL – в 11,6%, NILM – в 28,6% случаев (Guan P., 2012; Hyun J.Y., 2017; Wright T.C., 2015). При этом каждая четвертая женщина с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки находится в группе риска по прогрессии заболевания с последующим формированием РШМ (Минкина Г.Н., 2017; Guan P., 2012).

У 26,7% пациенток персистенция ВПЧ 16, 18 типов приводит к формированию тяжелой неоплазии (Kjær S.K., 2010). Персистенция других канцерогенных типов ВПЧ, также участвующих в неопластической трансформации, у пациенток с «малыми» формами в настоящее время изучена недостаточно.

В настоящее время установлено, что гиперэкспрессия мРНК генов *MKI67(Ki67)*, *CDKN2A(p16)* является маркером, указывающим на пролиферативные процессы эпителия шейки матки, ассоциированные с ВПЧ ВР. Del Pino M. и соавторы выявили взаимосвязь уровня экспрессии мРНК генов *CDKN2A(p16)*, *BIRC5*, *MMP9*, *TOP2A*, *MCM5* и *MKI67(Ki67)* со степенью тяжести поражения шейки матки (Del Pino M., 2015). Однако их роль в прогнозировании течения «малых» форм поражения эпителия шейки матки еще не изучена и представляет как научный, так и практический интерес для раннего выявления групп с высоким риском прогрессии заболевания до HSIL (CINIII) и РШМ.

Единичные исследования свидетельствуют о снижении качества жизни (КЖ) у пациенток с ВПЧ-инфекцией и наличием аномальных результатов цитологического заключения (Whynes D.K., 2013; Ó Séilleachair A., 2017). Беспокойство, дискомфорт, боль и депрессия часто наблюдаются у пациенток с «малыми» поражениями шейки матки, однако изучение их КЖ в сравнительном аспекте не проводилось.

Таким образом, вышеизложенное определяет актуальность работы, посвященной совершенствованию тактики ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки на основании изучения клинико-морфологических и молекулярно-генетических маркеров для определения группы высокого риска по развитию HSIL и РШМ.

#### Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в клинической практике используются молекулярно-генетические, иммуноцитохимические, гистохимические маркеры (p16(INK4a) и Ki67) для дифференциальной диагностики степени тяжести поражения. Однако, данные маркеры не позволяют прогнозировать развитие неопластической трансформации шейки матки у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки.

Для прогнозирования течения неопластических процессов изучаются различные молекулярно-генетические маркеры, в числе которых ВПЧ-

генотипирование и мРНК генов человека. Проведенные исследования показали, что ряд генов, кодирующих мРНК, функционируют в качестве компонента защиты клетки от вирусной инфекции, однако их роль в прогнозировании неопластических процессов при «малых» поражениях шейки матки не изучена, а исследование их активности представляет большой интерес.

Исходя из вышеизложенного, в настоящее время необходим поиск молекулярно-генетических маркеров прогнозирования течения заболевания при «малых» формах поражения эпителия шейки матки на основе изучения экспрессии мРНК генов, участвующих в процессах пролиферации, регуляции клеточного цикла, репликации и репарации ДНК, апоптозе, иммунной регуляции и рецепции к гормонам и ростовым факторам.

#### Цель исследования

Повысить эффективность диагностики и разработать дифференцированную тактику ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки в зависимости от степени и риска прогрессии патологического процесса на основании клинических, морфологических, молекулярно-генетических методов исследования.

#### Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости «малых» форм поражений шейки матки среди ВПЧ-позитивных женщин, обратившихся в научно-поликлиническое отделение, с последующей оценкой качества их жизни.
2. Изучить частоту встречаемости различных типов ВПЧ при «малых» формах поражения шейки матки у пациенток репродуктивного возраста.
3. Определить частоту встречаемости типов и групп ВПЧ (классификация IARC), участвующих в формировании цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN+), у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки.

4. Изучить уровень экспрессии мРНК генов при «малых» поражениях шейки матки для определения групп высокого риска по прогрессии заболевания с формированием «тяжелых» поражений в ходе динамического наблюдения.

5. На основе многофакторного анализа уровня экспрессии мРНК генов разработать модель прогноза течения «малых» форм поражения и раннего определения «тяжелых» поражений шейки матки.

6. Разработать алгоритм ведения пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки для оценки динамики процесса (прогресс/регресс) с учетом клинических и морфологических методов, а также молекулярно-генетических предикторов.

#### Научная новизна

Установлена высокая частота встречаемости «малых» форм поражения шейки матки среди ВПЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста.

Определены наиболее значимые типы ВПЧ канцерогенного риска, персистенция которых способствует формированию неопластической трансформации и прогрессированию заболевания у пациенток с «малыми» поражениями шейки матки.

Выявлены различия уровней экспрессии мРНК генов, дифференцирующих «малые» и другие состояния эпителия шейки матки.

С помощью методов многофакторного анализа разработана модель расчета индекса риска прогрессии (ИРП) ВПЧ-ассоциированных заболеваний, учитывающая уровни экспрессии мРНК 11 генов *MKI67*, *CDKN2A*, *CCNB1*, *MYBL2*, *EXO1*, *ANLN*, *UBE2T*, *PGR*, *ESR1*, *BAG1*, *BCL2* и наличие ВПЧ ВР. Значение ИРП более 50 баллов (ИРП>50) у пациенток с «малыми» формами поражения свидетельствует о высоком риске прогрессирования патологического процесса до развития HSIL и РШМ.

Выявлено снижение уровня эмоционального и психологического компонентов качества жизни у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки.

Разработан алгоритм ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки с учетом значений ИРП и наличия ВПЧ высокого канцерогенного риска.

#### Практическая значимость

Разработана профилактическая тактика ведения женщин с наличием ВПЧ канцерогенного риска с учетом модели расчета Индекса риска прогрессии, включающей мРНК 11 генов *MKI67*, *CDKN2A*, *CCNB1*, *MYBL2*, *EXO1*, *ANLN*, *UBE2T*, *PGR*, *ESR1*, *BAG1*, *BCL2*. Установлены наиболее значимые типы ВПЧ ВР, участвующие в неопластической трансформации у пациенток с «малыми» формами поражения и обладающие высокой канцерогенной способностью. Определена типовая принадлежность ВПЧ у пациенток с «малыми» поражениями, участвующего в формировании CIN+.

Определены показания для индивидуального подхода ведения пациенток с морфологическим диагнозом LSIL (CINI) с учетом разработанной модели ИРП.

#### Методология и методы исследования

В основе работы лежит использование современных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки: клинический осмотр (жалобы, анамнез, гинекологический статус), цитологическое исследование, молекулярно-биологические методы (ВПЧ-генотипирование с оценкой вирусной нагрузки, определение уровня экспрессии мРНК генов *CDKN2A*, *MKI67*, *PGR*, *MYBL2*, *UBE2T*, *EXO1*, *CCNB1*, *ESR1*, *BAG1*, *BCL2*, *ANLN*, *IFNAR1*, *IL1RN*, *SERPINB5*, *ITGAV*, *KIF14*, *OSM*, *OSMR*, *DROSHA*, *CDK1*, *TOP2A*, *MYC*, *CCND1*, *PD-L1*, *CD166*, *EGFR* методом ПЦР и ОТ-ПЦР в режиме реального времени расширенная кольпоскопия, биопсия шейки матки (по показаниям) с патоморфологическим исследованием биопсийного материала. Измерение уровня экспрессии мРНК генов человека проводили методом количественной ПЦР с детекцией в режиме реального времени с предварительной стадией обратной транскрипции (ОТ-ПЦР). Уровень экспрессии рассчитывали в относительных единицах методом  $\Delta\Delta C_t$

относительно референсных генов B2M, GUSB и TBP. Значение медианы в контрольной группе (NILM/ВПЧ-) принимали равным 1. Статистическую обработку результатов исследования уровней экспрессии генов проводили с использованием методов непараметрического анализа. Исследованные количественные показатели представлены в виде Me (1Q-3Q), где Me – медиана, 1Q – нижний квартиль, 3Q – верхний квартиль.

Для сравнения двух групп по количественным признакам использован U-критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей; и U-критерий Манна-Уитни для связанных совокупностей при сравнении результатов экспрессии в динамике.

Пациентки с «малыми» формами поражения шейки матки (n=129) находились под динамическим наблюдением с проведением обязательных и специальных диагностических методов исследования (ВПЧ-типирование, цитологическое исследование, расширенная кольпоскопия и определение уровня мРНК генов человека) каждые 6 месяцев в течение 24 месяцев.

Проведен анализ частоты встречаемости «малых» форм поражения шейки матки у 444 ВПЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста (38±4 лет) с нормальными и аномальными результатами цитологического заключения с оценкой их качества жизни (анкеты EQ-5D-5L, EuroQol).

Обработка данных и статистический анализ выполнен на компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакетов прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США) и SPSS v.17.0.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Частота встречаемости «малых» форм поражения шейки матки среди ВПЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста составляет 80,6%. У пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки выявлено статистически значимое снижение уровня психологического компонента качества жизни, обусловленное чувством тревоги, боязнью развития РШМ, страхом инвазивных манипуляций, сексуальной дисфункцией.



2. Формированию цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN+) у пациенток с «малыми» формами поражения способствовала персистенция ВПЧ 16, 58, 39, 18, 51, 68, 56, 82, 35, 52, 53, 66, 45, 33, 59, 73, 31 типов более 24 месяцев. Типы ВПЧ высокого канцерогенного риска (группа 1) встречались в 79,1% случаев, вероятно и возможно канцерогенного риска (группы 2А, 2В) – в 5,5% и 15,4%.

3. Определены специфические маркеры – мРНК 11 генов *MKI67*, *CDKN2A*, *CCNB1*, *MYBL2*, *EXO1*, *ANLN*, *UBE2T*, *PGR*, *ESR1*, *BAG1*, *BCL2* и наличие ВПЧ ВР, позволяющие при «малых» формах поражения шейки матки прогнозировать течение процесса и исходно выявлять пациенток с высоким риском развития CIN+. При выявлении риска рекомендуется сокращение сроков динамического наблюдения, проведение расширенной кольпоскопии и биопсии шейки матки, а также индивидуальный подход в выборе деструктивной терапии.

#### Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, формировании дизайна, постановке задач, сборе биологического материала и ведении пациенток, а также проведения анализа медицинской документации, статистической обработке и научном обобщении полученных результатов.

#### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 3, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

#### Апробация результатов

Диссертационная работа доложена на межклинической конференции (14 июня 2019 г.) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (24.06.2019 г., протокол №8).

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и

доложены на XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 25-27 сентября 2019 г.), XXV Юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2-4 апреля 2019 г.), XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 26-28 сентября 2018 г.), XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 3-5 апреля 2018 г.), XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 27–29 сентября 2017 г.), XXV Юбилейном международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» с курсом эндоскопии (Москва, 6–9 июня 2017 г.), XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 4-6 апреля 2017 г.).

#### Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный на основании полученных результатов алгоритм ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки внедрен в практическую деятельность научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 6 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией (ВАК).

#### Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, их обсуждение, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Работа изложена на 151 странице, содержит 26 таблиц, 29 рисунков, 3 приложения. Библиографический указатель содержит 132 источников, из них 9 отечественных и 123 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Согласно критериям включения и исключения в проспективное когортное исследование было включено 211 женщин (средний возраст  $28,5 \pm 6,1$  лет), обратившихся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (зав. отделением – д.м.н., проф. Прилепская В.Н.). В зависимости от результатов цитологического исследования и наличия ВПЧ ВР все пациентки были разделены на 5 групп: 1 группа включала 66 пациенток (31,3%) с цитологическим заключением NILM и наличием ВПЧ ВР, 2 группа – 28 женщин (13,3%) с ASCUS и ВПЧ ВР, 3 группа – 35 женщин (16,6%) с LSIL и ВПЧ ВР, 4 группа сравнения – 31 женщина (14,7%) с HSIL и ВПЧ ВР, 5 группа контроля – 51 женщина (24%) с NILM ВПЧ-негативные.

Проведен так же ретроспективный анализ встречаемости «малых» форм поражения у 444 ВПЧ-позитивных женщин с последующей оценкой их качества жизни (опросник EQ-5D-5L, EuroQol).

Критерии включения для проспективного исследования: возраст от 18 до 45 лет; наличие ВПЧ ВР; цитологическое заключение соответствующее NILM, ASCUS, LSIL, HSIL; регулярный менструальный цикл; способность выполнять требования протокола; предоставление письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения для ретроспективного исследования: возраст от 18 до 45 лет; наличие ВПЧ ВР, ВПЧ низкого онкогенного риска (ВПЧ НР); цитологическое заключение соответствующее NILM, ASCUS, LSIL, HSIL;

Критерии исключения: беременность; послеродовой период и лактация; прием гормональной терапии; наличие острых воспалительных заболеваний органов малого таза (специфической и неспецифической этиологии); нарушение функции почек, печени, легких в стадии декомпенсации; наличие психоневрологических заболеваний (отсутствие возможности следовать протоколу).

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Результаты собственных исследований и их обсуждение

Анализ результатов ВПЧ-генотипирования и цитологического исследования у 444 пациенток репродуктивного возраста показал, что «малые» формы поражения доминировали в структуре ВПЧ-ассоциированных заболеваний и составили 80,6%, из них NILM – 54,7%, ASCUS – 8,1%, LSIL – 17,8%. «Тяжелые» поражения (HSIL) выявлены в 12,2% случаев. ВПЧ низкоонкогенного риска встречались в 7,2% случаев. Полученные данные совпадают с результатами исследования Y. Tang (2017 г.), в котором «малые» формы поражения шейки матки встречались у большинства женщин и составили 66,5%.

При оценке качества жизни пациенток с «малыми» поражениями шейки матки выявлено статистически значимое снижение уровня психологического компонента, обусловленного чувством тревоги, боязнью развития РШМ, страхом инвазивных манипуляций, сексуальной дисфункцией у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки ( $p=0,005$ ). Полученные данные совпадают с результатами исследований D.K. Whynes (2013 г.) и Ó Céilleachair A (2017 г.), согласно которым у пациенток с аномальными результатами цитологии выявлено статистически значимое снижение КЖ за счет психологического компонента.

При анализе клинико-anamnestических данных 211 пациенток, включенных в исследование, не было выявлено статистически значимых отличий между группами по возрасту, антропометрическим данным, менструальной функции, акушерскому анамнезу и соматической заболеваемости ( $p>0,05$ ).

При анализе структуры гинекологических заболеваний в исследуемых группах были выявлены статистически значимые различия в частоте выявления инфекций, передающихся половым путем (ИППП) в анамнезе. Так, у ВПЧ-позитивных пациенток статистически чаще встречались

микрплазменная, хламидийная инфекции и генитальный герпес по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). При анализе особенностей половой жизни в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия в возрасте полового дебюта у пациенток 4 группы с HSIL и группы контроля ( $p = 0,00003$ ).

Сравнительный анализ встречаемости ВПЧ по группам (IARC, Международное агентство по изучению рака) показал, что у пациенток с «малыми» формами поражения ВПЧ высокого канцерогенного риска (группа 1) в целом встречался в 87,8% случаев: в 1 группе (NILM/ВПЧ ВР) – 84,8%, во 2 группе (ASCUS/ВПЧ ВР) – 92,9%, в 3 группе (LSIL/ВПЧ ВР) – 85,7% случаев. У пациенток с HSIL типы ВПЧ высокого канцерогенного риска (группа 1) определялись в 100% случаев.

Типы ВПЧ вероятно канцерогенного риска (группа 2А) встречались в 8% случаев: в 1 группе – в 6,1%, во 2 группе – в 3,6%, в 3 группе – в 14,3%. У пациенток с HSIL типы ВПЧ (группы 2А) были выявлены в 3,2% случаев. Типы ВПЧ возможно канцерогенного риска (группа 2В) у пациенток с «малыми» формами выявлены в 19,9% случаях: в 1 группе в 21,2%, во 2 группе в 21,4%, в 3 группе в 17,1% случаев. У пациенток с HSIL типы ВПЧ (группы 2В) определялись лишь в 9,7% случаев, в основном в сочетании с ВПЧ высокого канцерогенного риска (группа 1) (рис. 1).

Полученные нами результаты согласуются с данными Y. Tang (2017 г.), согласно которым определена положительная корреляция частоты выявления ВПЧ высокого канцерогенного риска (группа 1) со степенью тяжести неопластического процесса.

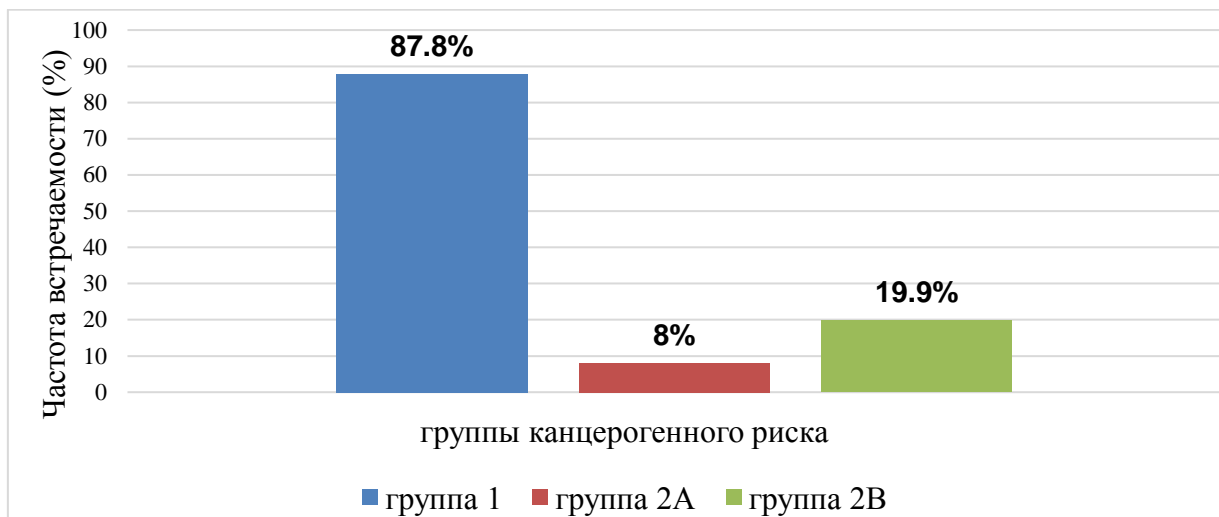


Рисунок 1. Сравнительный анализ частоты встречаемости канцерогенных групп ВПЧ у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки (IARC)

У пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки чаще встречались ВПЧ16 (33,3%), затем 31 (14,7%), 52 (12,4%), 58 (11,6%), 66 (11,9%), 39 (10,9%), 51 (10,9%), 59 (10,1%), 18 (9,3%), 56 (9,3%), 33 (8,5%), 35 (6,2%), 53 (6,2%), 68 (6,2%) типов; менее 5% ВПЧ 45, 82, 26, 73 типов.

При сравнительной оценке уровня вирусной нагрузки у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Однако между 1 (NILM/ВПЧ ВР) и 4 (HSIL/ВПЧ ВР) группами выявлены статистически значимые отличия в уровне вирусной нагрузки ( $4,8 \lg$  vs  $6,7 \lg$ ,  $p = 3,4 \times 10^{-4}$ ). Полученные результаты согласуются с данными исследования Z. Guo (2019), в котором уровень вирусной нагрузки зависел от степени тяжести неоплазии и был статистически значим только при «тяжелых» поражениях шейки матки.

Изменения эпителия шейки матки при расширенной кольпоскопии статистически чаще наблюдались у пациенток 1, 2, 3, 4 групп по сравнению с 5 группой ( $p_{1-5} = 0,019$ ), ( $p_{2-5} = 3,05 \times 10^{-7}$ ), ( $p_{3-5} = 1,8 \times 10^{-10}$ ), ( $p_{4-5} = 1,3 \times 10^{-13}$ ). Выраженные изменения эпителия при расширенной кольпоскопии

статистически чаще выявлялись у пациенток с HSIL (74,2%) ( $p < 0,05$ ). Аналогичные данные получены G. Vercellino (2013 г.) и J. Slama (2013 г.), в соответствии с которыми степень тяжести патологического процесса коррелировала со степенью выраженности изменений, выявленных при кольпоскопии. Следует особо отметить, что у пациенток с NILM при расширенной кольпоскопии в 55,8% случаев были выявлены изменения эпителия, требовавшие проведения прицельной биопсии шейки матки. Результаты исследования С.Е. Schulmeyer (2019 г.) так же свидетельствуют о высокой информативности расширенной кольпоскопии у пациенток с наличием ВПЧ высокого канцерогенного риска при отсутствии изменений цитологической картины.

В прогрессировании процесса с последующим формированием неоплазий у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки статистически чаще участвовали типы ВПЧ высокого канцерогенного риска (группа 1) – 79,1% случаев ( $p < 0,05$ ), ВПЧ вероятно и возможно канцерогенного риска (группы 2А, 2В) – 5,5% и 15,4% соответственно. Наиболее часто встречаемыми типами ВПЧ в формировании CIN+ явились ВПЧ 16 (45,8%), 58 (13,5%), 39 (11,9%), 18 и 51 (10,2%), затем 68, 56, 82 (8,5%), 35, 52, 53 (6,8%) и 66, 45, 33, 59, 73, 31 типов менее 5%. В формировании CIN+ как моноинфекции участвовали ВПЧ 16 (27%), 58 (6,8%), 39 (5%), 66 (3,3%) и менее 2% ВПЧ 53, 51, 82, 33, 59, 68, 45 типов. Аналогичные данные получены W.D. Kang (2018 г.) и M. Schiffman (2015 г.), согласно которым преобладающее большинство неоплазий было ассоциировано с персистенцией ВПЧ высокого канцерогенного риска (группа 1).

С целью выявления группы риска по прогрессированию патологического процесса была изучена экспрессия мРНК генов *MKI67*, *CDKN2A*, *MYBL2*, *CCNB1*, *CDK1*, *KIF14*, *CCND1*, *EXO1*, *TOP2A*, *UBE2T*, *MYC*, *DROSHA*, *BCL2*, *BAG1*, *ESR1*, *PGR*, *EGFR*, *ANLN*, *ITGAV*, *IFNAR1*, *IL1RN*, *OSM*, *OSMR*, *PD-L1*, *CD166*, *SERPINB5* в мазках их цервикального канала у 211 пациенток в сравнительном аспекте.

По мере нарастания степени тяжести неоплазии повышался уровень экспрессии маркеров пролиферации (*MKI67*, *CDKN2A*, *MYBL2*, *CCNB1*, *CDK1*, *KIF14*), репликации и репарации ДНК (*EXO1*, *TOP2A*), маркеров, отвечающих за супрессию опухолевого процесса (*SERPINB5*), убиквитинирования белков (*UBE2T*), ростового фактора (*EGFR*), иммунорегуляции клетки (*PD-L1*), миграции, инвазии, организации цитоскелета клетки (*ANLN*), проонкогена (*MYC*), а также отмечено снижение уровня маркеров апоптоза (*BAG1*, *BCL2*), рецепторов гормонов (*PGR*, *ESR1*) и циклина D (табл. 1)

Таблица 1. Уровень экспрессии мРНК генов в эпителии шейки матки по группам

мРНК	NILM/ВПЧ- (n= 51) Me (1Q-3Q)	NILM/ВПЧ ВР (n=66) Me (1Q-3Q)	ASCUS/ВПЧ ВР (n=28) Me (1Q-3Q)	LSIL/ВПЧ ВР (n=35) Me (1Q-3Q)	HSIL/ВПЧ ВР (n=31) Me (1Q-3Q)
MKI67	1 (0,48-2,1)	1,17 (0,59-1,84)	1,63 (0,9-2,36)	<b>1,8*</b> <b>(0,9-2,4)</b>	<b>1,9*</b> <b>(0,6-4,4)</b>
CDKN2A	1 (0,46-1,5)	1,1 (0,39-1,66)	1,19 (0,7-1,65)	<b>2,1*</b> <b>(0,9-3,5)</b>	<b>3,2***</b> <b>(1,7-5,1)</b>
MYBL2	1 (0,57-1,9)	1,21 (0,61-1,99)	<b>1,98*</b> <b>(1,0-3,41)</b>	<b>1,99*</b> <b>(0,9-3,4)</b>	<b>5,1***</b> <b>(1,7-12,8)</b>
CCNB1	1 (0,54-2,4)	1,40 (0,60-2,43)	<b>1,99</b> <b>(1,2-4,22)</b>	<b>2,1</b> <b>(0,6-1,7)</b>	<b>2,9*</b> <b>(0,7-5,3)</b>
CDK1	1 (0,13-2,6)	1,31 (0,37-3,25)	1,4 (0,5-3,3)	3,34** (1,3-6,07)	<b>5,2***</b> <b>(1,3-14,5)</b>
KIF14	1 (0,41-2,2)	1,02 (0,59-2,15)	1,67 (0,7-2,77)	0,8 (0,5-1,8)	<b>3,4**</b> <b>(1,0-8,2)</b>
EXO1	1 (0,41-2,1)	0,97 (0,50-1,54)	<b>2,21*</b> <b>(1,0-4,23)</b>	<b>2,3*</b> <b>(0,8-4,2)</b>	<b>3,6</b> <b>(0,8-11,5)</b>
TOP2A	1 (0,36-2,5)	1,30 (0,48-2,72)	<b>2,89*</b> <b>(0,9-6,61)</b>	<b>2,9*</b> <b>(0,8-6,1)</b>	<b>6,4**</b> <b>(1,0-14,7)</b>
SERPINB5	1 (0,41-2,2)	1,30 (0,49-3,58)	<b>3,37**</b> <b>(1,2-9,87)</b>	<b>3,02*</b> <b>(0,8-7,7)</b>	<b>6,8***</b> <b>(4,1-19,4)</b>
UBE2T	1 (0,50-1,9)	0,94 (0,41-1,81)	1,65 (0,9-2,89)	<b>1,8*</b> <b>(0,6-2,9)</b>	<b>2,5</b> <b>(0,8-4,0)</b>
EGFR	1 (0,64-1,9)	1,13 (0,73-1,79)	<b>1,65*</b> <b>(1,2-2,73)</b>	<b>1,62*</b> <b>(0,9-2,9)</b>	<b>1,7*</b> <b>(1,1-2,6)</b>
PD-L1	1 (0,58-3,2)	1,38 (0,91-3,11)	<b>3,18*</b> <b>(1,2-4,32)</b>	<b>2,4*</b> <b>(1,2-5,5)</b>	<b>2,4*</b> <b>(1,3-6,7)</b>
ANLN	1 (0,53-2,3)	1,22 (0,66-2,18)	<b>2,69**</b> <b>(1,0-4,75)</b>	<b>2,8**</b> <b>(1,1-5,5)</b>	<b>3,9***</b> <b>(1,0-9,8)</b>
MYC	1 (0,50-1,8)	1,15 (0,59-2,04)	1,21 (0,6-2,33)	1,0 (0,5-1,7)	<b>2,1*</b> <b>(0,8-3,1)</b>
BAG1	1 (0,69-1,9)	<b>0,70**</b> <b>(0,55-1,20)</b>	<b>0,66**</b> <b>(0,5-0,90)</b>	<b>0,5***</b> <b>(0,3-0,7)</b>	<b>0,5***</b> <b>(0,4-1,3)</b>
BCL2	1 (0,60-1,5)	0,86 (0,72-1,43)	0,9 (0,5-1,2)	0,8 (0,5-1,1)	<b>0,75*</b> <b>(0,6-0,99)</b>
ESR1	1 (0,46-1,5)	<b>0,59*</b> <b>(0,29-1,11)</b>	<b>0,42*</b> <b>(0,2-1,03)</b>	<b>0,2***</b> <b>(0,1-0,6)</b>	<b>0,2***</b> <b>(0,1-0,5)</b>
PGR	1 (0,11-2,6)	0,51 (0,08-1,41)	0,70 (0,1-2,16)	0,2 (0,0-1,2)	<b>0,1**</b> <b>(0,0-0,1)</b>



мРНК	NILM/ВПЧ- (n= 51) Me (1Q-3Q)	NILM/ВПЧ ВР (n=66) Me (1Q-3Q)	ASCUS/ВПЧ ВР (n=28) Me (1Q-3Q)	LSIL/ВПЧ ВР (n=35) Me (1Q-3Q)	HSIL/ВПЧ ВР (n=31) Me (1Q-3Q)
CCND1	1 (0,60-2,1)	0,97 (0,54-1,56)	1,40 (1,1-1,60)	0,8 (0,4-1,4)	<b>0,6*</b> <b>(0,4-1,0)</b>
DROSHA	1 (0,48-2,5)	1,28 (0,46-1,83)	1,31 (1,0-2,05)	1,0 (0,5-1,5)	1,4 (0,7-2,2)
ITGAV	1 (0,50-2,0)	1,05 (0,46-1,48)	1,24 (0,8-1,74)	1,1 (0,5-1,7)	1,3 (0,7-2,3)
IFNAR1	1 (0,65-1,3)	1,02 (0,48-1,37)	0,90 (0,5-1,14)	0,8 (0,5-1,2)	1,0 (0,8-1,5)
IL1RN	1 (0,17-3,0)	0,66 (0,25-2,00)	0,34 (0,1-0,68)	0,7 (0,3-1,1)	0,6 (0,2-2,3)
OSM	1 (0,33-3,7)	1,60 (0,45-3,93)	2,32 (0,5-3,61)	2,1 (0,7-8,2)	1,8 (0,8-6,6)
OSMR	1 (0,60-1,7)	1,12 (0,69-1,95)	1,38 (1,0-1,80)	1,0 (0,5-1,5)	1,1 (0,7-2,0)
CD166	1 (0,22-1,7)	0,92 (0,35-1,43)	1,16 (0,9-1,67)	1,0 (0,7-1,7)	0,8 (0,5-1,9)

Критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей, представлены статистически значимые различия в группах пациенток с «малыми» формами по сравнению с контрольной группой NILM/ВПЧ-негативные: \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

У пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки в группе с последующим прогрессом заболевания наблюдалось статистически значимое снижение уровня экспрессии мРНК генов *ESR1* в 2 раза ( $p=0,002$ ) и *PGR* в 3,1 раза ( $p=0,032$ ), а также маркера апоптоза *BAG1* в 1,3 раза, ( $p=0,046$ ) и повышение уровня экспрессии мРНК *PD-L1* в 2,6 раза ( $p=0,002$ ), что может являться начальным этапом формирования неопластической трансформации (рис.2).

При регрессе заболевания отмечено статистически значимое снижение маркеров, отвечающих за процессы пролиферации и регуляции клеточного цикла (*MKI67*, *CDKN2A*, *MYBL2*), убиквитинирования белков (*UBE2T*), формирования цитоскелета клетки (*ANLN*), что связано с элиминацией ВПЧ и нормализацией клеточного цикла (рис.3).

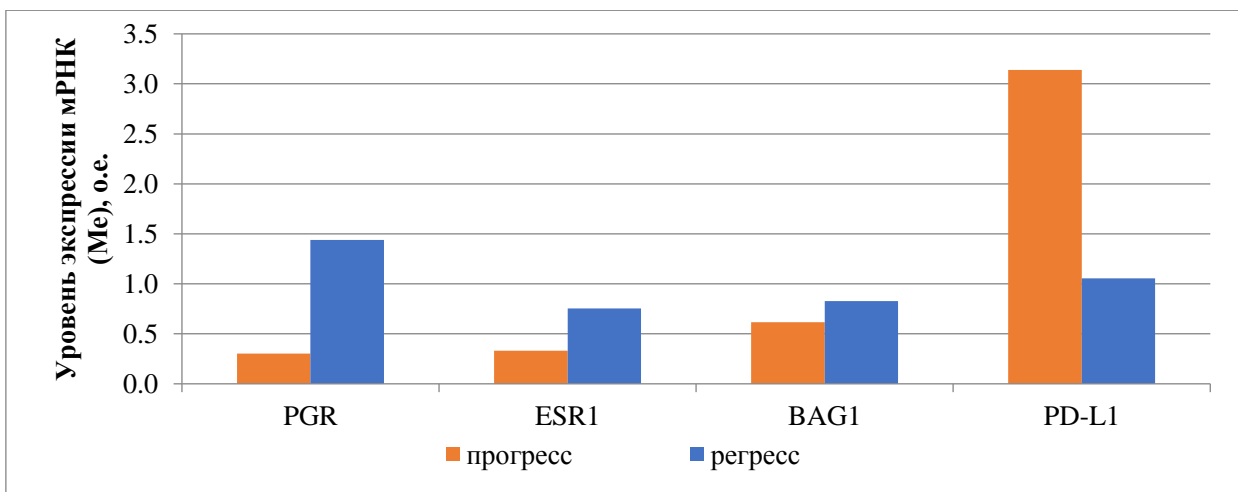


Рисунок 2. Исходный уровень экспрессии мРНК у пациенток с дальнейшим прогрессированием заболевания

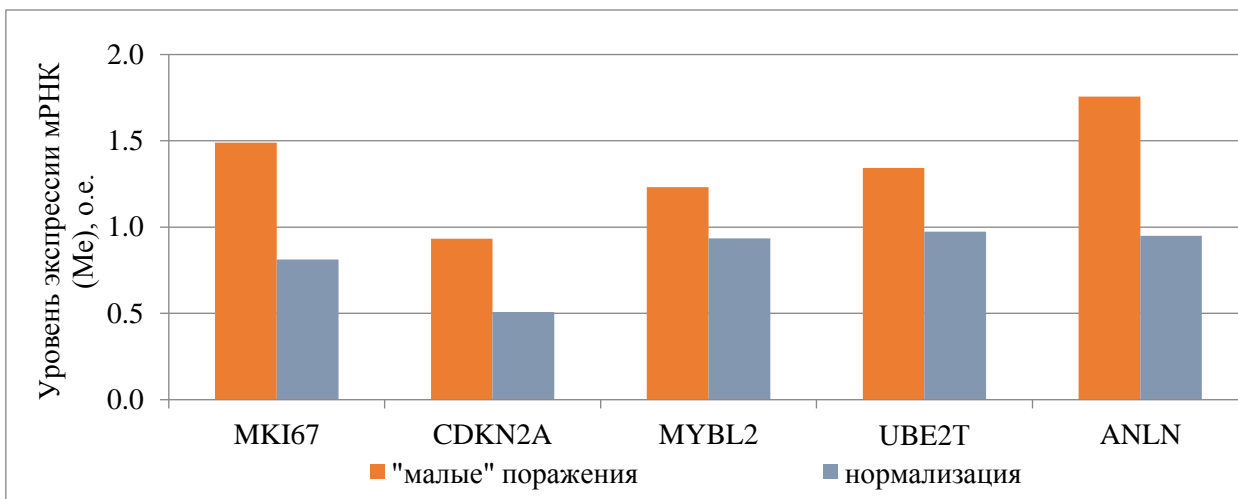


Рисунок 3. Уровень экспрессии мРНК у пациенток с «малыми» формами поражения исходно и после элиминации вируса

Таким образом, снижение экспрессии мРНК генов *ESR1*, *PGR*, *BAG1* и стойкое повышение маркеров пролиферации клеточного цикла может использоваться для выявления групп риска по прогрессированию патологического процесса. При формировании неопластической трансформации уже на ранних стадиях происходит потеря чувствительности клеток к эстрогену и прогестерону за счет снижения рецепции.

Исследование, проведенное Y. Zhai и соавторами (2011), также подчеркивает важность определения PGR, ESR1 в диагностике РШМ. Так,

экспрессии PGR, ESR1 при плоскоклеточных раках и аденокарциномах шейки матки была снижена до неопределяемых уровней. В исследовании R.L. Bekkers (2005) выявлена взаимосвязь между изменением гормональной активности и тяжестью патологического процесса.

Полученные результаты позволили модель расчета индекса риска прогрессии (ИРП) с помощью метода логистической регрессии, учитывающего уровень экспрессии мРНК 11 генов *MKI67*, *CDKN2A*, *CCNB1*, *MYBL2*, *EXO1*, *ANLN*, *UBE2T*, *PGR*, *ESR1*, *BAG1*, *BCL2*, а также наличие ВПЧ ВР.

Модель расчёта ИРП имеет вид:

ИРП рассчитывается по формуле 1:

$$\text{ИРП} = \frac{1}{1+e^{-z}} * 100\% \text{ (формула 1),}$$

где  $e = 2,7$  – значение натурального логарифма;

$z$  – значение граничной функции рассчитывается по формуле 2:

$$Z = 0,47 * \ln \frac{PGR}{MKI67} + 0,84 * \ln \frac{CDKN2A}{BCL2} + 2,17 * \ln \frac{MYBL2}{BAG1} - 2,91 * \ln \frac{CCNB1}{BAG1} + 0,59 * \ln \frac{UBE2T}{BAG1} - 0,22 * \ln \frac{ANLN}{ESR1} + 1,86 * \ln \frac{EXO1}{ESR1} + 2,44 * k - \text{ВПЧ ВР} + 6,13 \text{ (формула 2), где}$$

$k$  – коэффициент наличия ВПЧ ВР:

$k = 1$  при ВПЧ ВР  $> 3lg$  и  $k = -1$  при ВПЧ ВР  $\leq 3lg$

$\frac{PGR}{MKI67}$ ;  $\frac{CDKN2A}{BCL2}$ ;  $\frac{MYBL2}{BAG1}$ ;  $\frac{CCNB1}{BAG1}$ ;  $\frac{UBE2T}{BAG1}$ ;  $\frac{ANLN}{ESR1}$ ;  $\frac{EXO1}{ESR1}$  – соотношение уровней

представленности транскриптов соответствующих генов на основе метода сравнения индикаторных циклов ( $\Delta Ct$ ) по формуле 3:

$$\frac{GENE1}{GENE2} = 2^{CtGene2 - CtGene1} \text{ (формула 3)}$$

Для определения критического значения вероятности (точка cut-off) был выполнен ROC-анализ: значение cut-off составило 50 баллов. Площадь под ROC-кривой для ИРП составила  $0,993 \pm 0,006$  ( $p = 1,7 \times 10^{-18}$ ) (рис.4).

Если значение ИРП менее или равно 50 баллам ( $\text{ИРП} \leq 50$ ), то риск прогрессирования заболевания и развития РШМ считается низким; если значение более 50 баллов ( $\text{ИРП} > 50$ ), то риск прогрессирования

патологического процесса, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией и развития РШМ, высок. Многофакторный анализ при помощи бинарной логистической регрессии выявил пациенток с высоким риском наличия и развития неопластических процессов эпителия шейки матки.

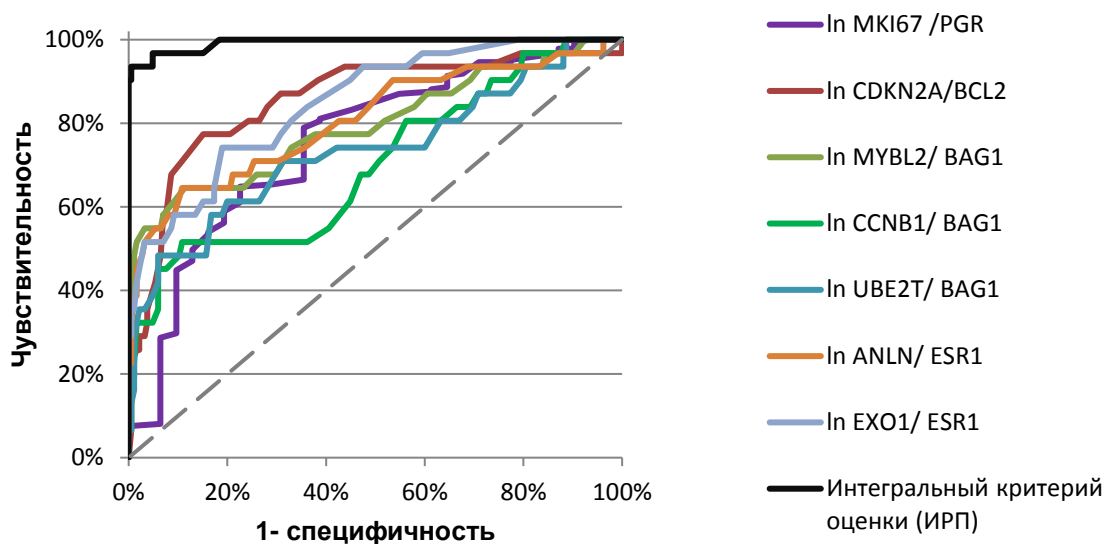


Рисунок 4. ROC-кривая модели расчета Индекса риска прогрессии

Во всех образцах с цитологическим заключением NILM и отсутствием ВПЧ ВР определен низкий риск развития РШМ. Диагностическая (клиническая) специфичность определения ИРП составила 100% (95% ДИ: 98,4-100%).

ИРП более 50 баллов был определен у 26 из 31 пациентки с HSIL. Чувствительность ИРП при HSIL составила 83,9% (95% ДИ: 70,9-96,8%).

В группу высокого риска прогрессия заболевания и развития РШМ попала каждая 8 женщина (12,1%) из 1 группы (NILM/ВПЧ ВР), каждая 4 женщина (25%) из 2 группы (ASCUS/ВПЧ ВР), каждая 2 женщина (48,5%) из 3 группы (LSIL/ВПЧ ВР).

Динамическое наблюдение за женщинами в течение 24 месяцев позволило провести валидацию метода. Предложенная модель расчета ИРП позволяет определять риск прогрессирования заболевания у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки, не диагностируемого стандартными методами исследования.

В ходе динамического наблюдения у пациенток, попавших в группу риска, в 21 из 26 случаев (80,8%, ОШ=20 ((95% ДИ: 6-65),  $p=1,1 \times 10^{-8}$ ) имело место прогрессирование процесса с персистенцией вируса более 24 месяцев, из которых в 12 случаях наблюдались изменения результатов цитологии на LSIL и в 2 – на HSIL. Только в 5 случаях произошла элиминация вируса через 6 и 12 месяцев (табл. 2).

У пациенток, попавших в группу с низким риском, в 53 из 64 случаев произошла элиминация вируса в течение 24 месяцев; в 11 случаях (17,2%) наблюдалось прогрессирование заболевания с персистенцией вируса более 24 месяцев, из которых в 6 случаях наблюдались ухудшения цитологического заключения на LSIL и в 2 случаях на HSIL.

Таблица 2. Исходы течения ВПЧ-инфекции в исследуемых группах ( $\leq$ CIN 1)

Исход	Число образцов		ОШ (95% ДИ)	p-уровень значимости различий	
	ИРП>50, РИСК+	ИРП≤50, РИСК-			
Элиминация ВПЧ ВР через 6 месяцев	3	35	0,11 (0,03-0,4)	0,00017	
Элиминация ВПЧ ВР через 12 месяцев	2	13	ns	0,15	
Элиминация ВПЧ ВР через 18-24 месяца	0	5	ns	0,47	
<b>Элиминация вируса ВСЕГО</b>	<b>5</b>	<b>53</b>	<b>0,05</b> <b>(0,0015-0,16)</b>	<b><math>1,1 \times 10^{-8}</math></b>	
Персистенция более 24 месяцев без изменения типа мазка*	7	3	7,5 (1,8-32)	0,0023	
Персистенция с* прогрессией типа мазка*	LSIL	12	6	8,3 (2,6-26)	$7,7 \times 10^{-5}$
	HSIL	2	2	ns	0,34
<b>Прогрессирующие формы ВПЧ- инфекции ВСЕГО</b>	<b>21</b>	<b>11</b>	<b>20</b> <b>(6-65)</b>	<b><math>1,1 \times 10^{-8}</math></b>	
ВСЕГО	26	64	-	-	

\*состояния рассматриваются как прогрессирующие формы ВПЧ-инфекции

В соответствии с полученными данными, была рассчитана прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.

Прогностическая ценность определения индекса риска прогрессии

составила 65,6% (95% ДИ: 49,2-82,1%) для «малых» форм поражения эпителия шейки матки ( $\leq$ CIN1).

Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) определения индекса риска прогрессии составила 91,4% (95% ДИ: 84,2-98,6%) для «малых» форм поражения эпителия шейки матки ( $\leq$ CIN1).

На основании полученных результатов разработан алгоритм ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки с учетом клинических и молекулярно-генетических предикторов прогрессии заболевания (приложение). Результаты работы будут способствовать определению групп повышенного риска развития HSIL и РШМ.

### ВЫВОДЫ

1. «Малые» формы поражения шейки матки среди ВПЧ-позитивных женщин встречаются в 80,6% случаев, из них NILM – 54,7%, ASCUS – 8,1%, LSIL – 17,8% (по обращаемости в НПО).

2. У пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки выявлено статистически значимое снижение психологического компонента качества жизни, обусловленного чувством тревоги, боязнью развития РШМ, страхом инвазивных манипуляций, сексуальной дисфункцией ( $p=0,005$ ).

3. Частота встречаемости ВПЧ канцерогенного риска у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки составила: группа 1 – 87,8%, группа 2А – 8%, группа 2В – 19,9%, в том числе в виде моноинфекции – 45%, 2,3%, 6,2% соответственно. Доминирующим типом во всех группах с «малыми» формами поражения был ВПЧ 16 типа (38,7%), далее 31 (14,7%), 52 (12,4%), 58 (11,6%), 66 (11,9%), 39 (10,9%), 51 (10,9%), 59 (10,1%), 18 (9,3%), 56 (9,3%), 33 (8,5%), 35 (6,2%), 53 (6,2%), 68 (6,2%), 45 (4,7%), менее 5% ВПЧ 82, 26, 73 типов.

4. Неопластическая трансформация у пациенток с «малыми» формами поражения была обусловлена персистенцией ВПЧ 16 (45,8%), 58 (13,5%), 39 (11,9%), 18 и 51 (10,2%), 68, 56, 82 (8,5%), 35, 52, 53 (6,8%), менее 5% ВПЧ 66, 45, 33, 59, 73, 31 типов. В формировании CIN+ как моноинфекции участвовали

ВПЧ 16 (27%), 58 (6,8%), 39 (5%), 66 (3,3%) и менее 2% ВПЧ 53, 51, 82, 33, 59, 68, 45 типов. В формировании CIN+ участвовали ВПЧ группы 1 – 79,1%, группы 2А – 5,5%, группы 2В – 15,4% случаев, из них в виде моноинфекции – 28,6%, 1,1%, 4,4% соответственно.

5. Статистически значимое снижение уровня экспрессии мРНК генов *ESR1*, *PGR*, *BAG1* и повышение уровня экспрессии мРНК гена *PD-L1* являются предиктором формирования неопластической трансформации у пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки. Регресс заболевания сопровождался элиминацией вируса и статистически значимым снижением уровня мРНК генов *MKI67*, *CDKN2A*, *MYBL2*, *UBE2T*, *ANLN*.

6. Интегральная оценка (расчет индекс риска прогрессии (ИРП)), учитывающая уровень экспрессии маркеров мРНК 11 генов (*MKI67*, *CDKN2A*, *CCNB1*, *MYBL2*, *EXO1*, *ANLN*, *UBE2T*, *PGR*, *ESR1*, *BAG1*, *BCL2*) и наличие ВПЧ ВР, позволяет выявить группу риска по формированию CIN среди пациенток с «малыми» формами. Прогностическая ценность положительного результата для «малых» форм поражения эпителия шейки матки составила 65,6% (95% ДИ: 49,2-82,1%); прогностическая ценность отрицательного результата – 91,4% (95% ДИ: 84,2-98,6%).

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Персистенция ВПЧ 16, 58, 39, 18, 51, 68, 56, 82, 35, 52, 53, 35 более двух лет у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки должна настораживать практикующего врача с позиции развития неопластического процесса. Для выявления группы риска по развитию CIN+ целесообразно сокращение сроков скрининга, проведение кольпоскопии/биопсии.

При наличии и/или персистенции ВПЧ канцерогенного риска вне зависимости от результатов цитологии целесообразно проводить расширенную кольпоскопию для раннего выявления изменений эпителия шейки матки.

Для пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки (персистенция ВПЧ ВР при цитологическом заключении NILM, ASCUS или

LSIL) целесообразна оценка индекса риска прогрессии (ИРП) на основе определения уровня экспрессии мРНК генов *MKI67*, *CDKN2A*, *CCNB1*, *MYBL2*, *EXO1*, *ANLN*, *UBE2T*, *PGR*, *ESR1*, *BAG1*, *BCL2* и ВПЧ ВР с целью своевременного выявления группы риска по формированию CIN и тяжелых поражений (HSIL).

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новые возможности в диагностике «малых» форм поражений эпителия шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Прилепская В.Н., **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Зардиашвили М.Д., Бурменская О.В. // Гинекология. – 2015. – №5. – С. 32-36.
2. ВПЧ-ассоциированные заболевания и качество жизни женщин. / **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Бурменская О.В., Франкевич В.Е. Гинекология. // – 2016. Т. 18. № 4. – С. 39-44.
3. «Малые» формы поражения шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека: диагностика, мониторинг, прогноз. / **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Бурменская О.В. Акушерство и гинекология. // – 2017. № 9. – С. 34-39.
4. Персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска и другие молекулярно-генетические предикторы развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий. / **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Бурменская О.В., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. // Акушерство и гинекология. – 2018. № 12. – С. 104-110.
5. Распространённость типов ВПЧ у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести. / Мзарелуа Г.М., Назарова Н.М., Некрасова М.Е., **Сычева Е.Г.**, Бурменская О.В., Стародубцева Н.Л., Асатурова А.В., Хабас Г.Н., Павлович С.В. // Акушерство и гинекология. – 2018. №4. – С. 94-100.
6. ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания шейки матки у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции: лечебно-



диагностическая тактика при аномальных результатах цитологии. / Назарова Н.М., Гусаков К.И., **Сычева Е.Г.** // Медицинский совет. – 2019. №5. – С. 34-38.

7. ВПЧ-ассоциированные поражения шейки матки и качество жизни. / **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Бурменская О.В. // Материалы XXIX Международного конгресса с курсом эндоскопии “Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний”. - Москва, 7–10 июня 2016.

8. Встречаемость различных типов ВПЧ у пациенток с предраковыми заболеваниями и раком шейки матки / Некрасова М.Е., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., **Сычева Е.Г.**, Зардиашвили М.Д., Бурменская О.В., Довлетханова Э.Р., Шешко П.Л., Трофимов Д.Ю. // Материалы XI международного конгресса по репродуктивной медицине – Москва – 17-20 января 2017 года.

9. Молекулярно-генетические маркеры повышенного риска неопластической трансформации при ассоциированных с вирусом папилломы заболеваниях шейки матки. / Бурменская О.В., Назарова Н.М., **Сычева Е.Г.**, Некрасова М.Е., Бестаева Н.В., Зардиашвили М.Д., Оводенко Д.Л., Трофимов Д.Ю. // Материалы XI международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, – 17-20 января 2017 года.

10. Молекулярно-генетические маркеры повышенного риска неопластической трансформации эпителия шейки матки / Бурменская О.В., Назарова Н.М., **Сычева Е.Г.**, Некрасова М.Е., Бестаева Н.В., Зардиашвили М.Д., Оводенко Д.Л., Трофимов Д.Ю. // Материалы XXIII всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья». – Москва, – 4-6 апреля 2017 года.

11. Оценка качества жизни при «малых» формах поражения шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией. / **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Бурменская О.В., Некрасова М.Е. // Материалы XXIII Всероссийского

конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья». – Москва, – 4-6 апреля 2017.

12. Результаты ВПЧ-генотипирования у пациенток с предраковыми заболеваниями и раком шейки матки. / Назарова Н.М., Некрасова М.Е., **Сычева Е.Г.**, Бурменская О.В., Прилепская В.Н., Мзарелуа Г.М., Довлетханова Э.Р., Шешко П.Л., Трофимов Д.Ю. // Материалы XXIII Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья». – Москва, – 4-6 апреля 2017.

13. Молекулярно-генетические предикторы неопластической трансформации эпителия шейки матки у женщин с персистенцией ВПЧ высоко онкогенного риска / **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Бурменская О.В., Прилепская В.Н. // Материалы XXXI Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – Москва, – 05-08 июня 2018 г.

14. Качество жизни женщины с «малыми» формами поражения шейки матки ассоциированными ВПЧ-инфекцией. / **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Бурменская О.В. // XXIV Всероссийский Конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь: проблемы, достижения, перспективы». – Москва, – 04-06 апреля 2018 г.

15. Персистенция ВПЧ и риск развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий у женщин репродуктивного возраста. / **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Бурменская О.В. // XXIV Всероссийский Конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь: проблемы, достижения, перспективы». – Москва, – 04-06 апреля 2018 г.

16. Качество жизни пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки. / **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Бурменская О.В., Прилепская

В.Н. // Материалы XIV Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя». – Москва, – 26-28 сентября 2018 г.

17. Изменение экспрессии мРНК генов KI67, P16, PGR И BCL2 при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки. / Гусаков К.И., Бурменская О.В., **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. // Материалы XXV Юбилейного Всероссийского конгресса с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки». – Москва, – 2-4 апреля 2019 г.

18. Результаты ВПЧ-генотипирования у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки. / **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Бурменская О.В., Прилепская В.Н. // Материалы XXV Юбилейного Всероссийского конгресса с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки». – Москва, – 2-4 апреля 2019 г.

19. Роль персистенции ВПЧ с оценкой вирусной нагрузки в развитии CIN. / **Сычева Е.Г.**, Назарова Н.М., Бурменская О.В., Прилепская В.Н. // Материалы XXV Юбилейного Всероссийского конгресса с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки». – Москва, – 2-4 апреля 2019 г.

## Алгоритм ведения пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки с учетом индекса риска прогрессии (ИРП)

