

Е.О. Кіндратів

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Надійшла: 19.19.2018

Прийнята: 08.11.2018

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.41-47>

УДК 618.146+618.177

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОЦЕСУ ПРОГРЕСУВАННЯ ДИСПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ, ЩО АСОЦІЙОВАНА З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ У ЖІНОК ХВОРИХ НА БЕЗПЛІДДЯ

Kindrativ E.O. ✉ **Mathematical model for predicting the risk of progression of cervical dysplasia associated with papillomavirus infection in women with infertility.**

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk

ABSTRACT. Background. During recent decades there has been a new concept of the pathogenesis of cervical cancer, according to which dysplasia of the cervix (CIN) of CIN1 is an inflammatory process with the development of pathological regeneration that corresponds to productive papillomavirus infection and, more often, may be reversible. Morphological manifestations of moderate to severe dysplasia of the cervix are discussed in the context of neoplasia. **Objective.** The determination of the predictor factors and create a mathematical model for predicting the risk of progression of cervical dysplasia associated with papillomavirus infection in women with infertility. **Methods.** The construction of the mathematical model, regression analysis, and the values of the coefficients of multiple regression were determined using the SPSS program. **Results.** To determine the risk of HPV-associated CIN progression the mathematical model was created: $RP\ CINI = 0,011 * Ki-67 - 0,011 * NKSSE/CBD + 0,009 * p63 + 0,018 * age + 0,032 * infertility\ form - 0,075 * infertility\ type - 0,014 * duration\ of\ infertility + 1,481$ (constant), where, Ki-67 – the level of expression of the marker of cell proliferation, %; p63 – the level of expression of the protooncogene, %; NKSSE/CBD – height index of non-keratinized stratified squamous epithelium (NKSSE) to a capillaries bulk density (CBD); an age: number of years of the patient; infertility form: 1 – hormonal, 2 – pipe, 3 – peritoneal, 4 – combined; infertility type: 1 – primary, 2 – secondary; a duration of infertility: number of years. Individual value RP CIN is interpreted according to the differential values of the split points: [0; 1,5] – low risk of progression; [1,5; 2,5], risk of moderate CIN progression; [2,5; 3] – risk of severe CIN progression. **Conclusion.** The proposed program and algorithm of mathematical modeling allows us to verify the degree of severity, to calculate the digital level of progression of CIN associated with PVI in women with infertility, to form groups of clinical supervision, to choose the strategy of adequate medical tactics and to timely apply preventive methods against the progress of this disease.

Key words: prognostication, cervical intraepithelial neoplasia, infection of papillomavirus, infertility.

Citation:

Kindrativ EO. [Mathematical model for predicting the risk of progression of cervical dysplasia associated with papillomavirus infection in women with infertility]. *Morphologia*. 2018;12(4):41-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.41-47>

✉ Kindrativ2016@gmail.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Вступ

Серед різноманітних етіологічних факторів процесу неопластичної трансформації шийки матки є вірусна інфекція, зокрема, вірус папіломи людини (ВПЛ), який володіє найбільшим онкогенним потенціалом [1, 2]. Враховуючи це, R.M. Richart представив концепцію, згідно якої всі передпухлинні зміни епітелію шийки матки представляють собою єдиний патологічний процес і назвав його «цервікальна інтраепітеліальна неоплазія» (ЦІН). Вважали, що ЦІН – облігатний передрак у вигляді багатостадійного процесу, що

при прогресуванні призводить до інвазивного раку, відповідно включає три ступені важкості: ЦІН-I – морфологічний еквівалент легкої дисплазії, ЦІН-II – морфологічний еквівалент помірної дисплазії та ЦІН-III, що об'єднує важку дисплазію та карциному *in situ* [3].

В останні десятиріччя з'явилася нова концепція патогенезу раку шийки матки, згідно якої дисплазія шийки матки (ДШМ) легкого ступеня важкості є запальним процесом з розвитком патологічної регенерації, що відповідає продуктивній папіломавірусній інфекції (ПВІ) і, частіше,

може бути зворотною. Морфологічні прояви ДШМ помірного та важкого ступеня, обговорюють в контексті неоплазії [4, 5].

ПВІ також може сприяти зниженню фертильності, розвитку безпліддя і виникненню незворотних порушень в органах репродуктивної системи, впливаючи на розвиток патології вагітності та призводячи до високих перинатальних втрат [6].

Мета

Визначити фактори прогнозу та створити математичну модель прогнозування ризику прогресії ДШМ, що асоційована з папіломавірусною інфекцією у жінок хворих на безпліддя.

Матеріали та методи

Побудова математичної моделі, регресійний аналіз, значення коефіцієнтів множинної регресії визначали за допомогою програми SPSS.

Результати та їх обговорення

Методом множинної регресії побудована математична модель прогнозування ризику прогресії дисплазії шийки матки (ДШМ), що асоційована з папіломавірусною інфекцією (ПВІ).

Для оцінки прогностичного значення всіх показників, що входять в модель використаний багатомірний покроковий регресійний аналіз з визначенням β -стандартизованого коефіцієнту регресії і цієї довірчої вірогідності p . Даний ме-

тод був вибраний на основі числа порівнюваних сукупностей (більше 3-х) і в зв'язку з метою побудови прогностичної моделі, а також з врахуванням якісних показників незалежних змінних і можливості кількісної оцінки залежної змінної (прогнозована ступінь дисплазії). Математична модель, отримана при використанні цього виду регресійного аналізу дає спрощений перехід до автоматичного розрахунку і перетворенню в комп'ютерну програму. Для характеристики сили впливу певних факторів та групи факторів розраховували коефіцієнт детермінації.

На початковому етапі побудови моделі в групі пацієток хворих на безпліддя з ДШМ, що асоційована з ПВІ були відібрані 17 факторів ризику ймовірної прогресії хвороби: ступінь ДШМ на момент дослідження, вік, первинне (1) чи вторинне (2) безпліддя, вид (причина) безпліддя, тривалість безпліддя, вік початку статевого життя, наявність в анамнезі хірургічних методів лікування цервікальної патології, співвідношення товщини БПНЕ до об'ємної щільності капілярів, рівень експресії Ki-67 в залежності від поширення в БПНЕ та вміст Ki-67 позитивних клітин (%), p63 (%), індекс Ki-67/p63, ER (%), PR (%), p16^{ink4a} (%), VEGF (%), E-кадгерин (%). Вид фрагменту статистичної матриці представлений на рисунку 1.

	ВІК	Безпліддяпервинне1вторинне2	Видбезпліддя	Тривалістьбезпліддя	Вікпочаткустатевогожиття	Хірургічніметодилікування	ПВІ	БПНЕОЦК	РівеньекспресіїKi67	Ki67	сікKi67	
1	22.0	1.0	1.0	2.0	18.0	.0	1.0	102.36	1.0	8.90	1.0	
2	25.0	1.0	2.0	4.0	17.0	1.0	3.0	107.42	2.0	15.50	2.0	
3	23.0	1.0	2.0	2.0	19.0	.0	1.0	99.80	2.0	13.50	2.0	
4	21.0	1.0	1.0	1.0	17.0	.0	2.0	100.56	1.0	8.40	1.0	
5	24.0	2.0	2.0	3.0	18.0	1.0	2.0	106.34	2.0	29.70	2.0	
6	29.0	1.0	2.0	8.0	15.0	1.0	3.0	116.32	2.0	19.00	2.0	
7	26.0	1.0	2.0	5.0	18.0	2.0	1.0	110.24	2.0	9.50	2.0	
8	26.0	1.0	2.0	4.0	19.0	3.0	1.0	108.25	1.0	9.60	1.0	
9	23.0	2.0	1.0	3.0	18.0	.0	1.0	114.56	1.0	9.50	1.0	
10	23.0	1.0	1.0	2.0	17.0	2.0	3.0	108.76	1.0	17.00	1.0	
11	27.0	1.0	2.0	5.0	18.0	1.0	2.0	102.34	3.0	9.90	3.0	
12	24.0	1.0	1.0	3.0	19.0	3.0	3.0	105.88	2.0	18.00	2.0	
13	22.0	1.0	4.0	2.0	16.0	.0	1.0	97.34	1.0	8.60	1.0	
14	28.0	1.0	1.0	7.0	19.0	2.0	2.0	104.20	1.0	8.50	1.0	
15	25.0	1.0	2.0	4.0	21.0	3.0	1.0	98.56	1.0	21.00	1.0	
16	24.0	1.0	4.0	3.0	18.0	.0	1.0	96.42	1.0	8.90	1.0	
17	24.0	1.0	2.0	3.0	18.0	.0	2.0	107.44	1.0	8.50	1.0	
18	23.0	1.0	4.0	2.0	18.0	.0	1.0	100.80	1.0	8.20	1.0	
19	22.0	1.0	2.0	2.0	16.0	.0	3.0	112.76	3.0	25.00	3.0	
20	27.0	1.0	4.0	6.0	21.0	2.0	1.0	109.62	1.0	8.30	1.0	
21	29.0	2.0	1.0	7.0	18.0	1.0	2.0	114.86	2.0	24.00	2.0	
22	23.0	1.0	4.0	3.0	21.0	3.0	1.0	104.22	1.0	8.20	1.0	

Рис. 1. Фрагмент статистичної матриці для використання методу множинної регресії.

Для розрахунку регресійних коефіцієнтів дольової участі кожного з факторів ймовірної прогресії хвороби і був використаний метод множинної регресії. На рисунку 2 представлений звіт модуля множинної регресії, де для кожного фактору розрахований стандартизований коефіцієнт регресії β та його стандартна помилка, а також коефіцієнт факторів ризику прогресії сту-

пеня ДШМ та їх довірча ймовірність.

Аналіз отриманих величин стандартизованого коефіцієнта регресії β в загальній сукупності факторів ($n=17$) дозволив відібрати найбільш значимі ($n=7$) з рівнем довірчої вірогідності $p<0,05$ (табл. 1). За допомогою методу множинної регресії були розраховані числові значення коефіцієнтів (В) для кожного з 7 факторів.

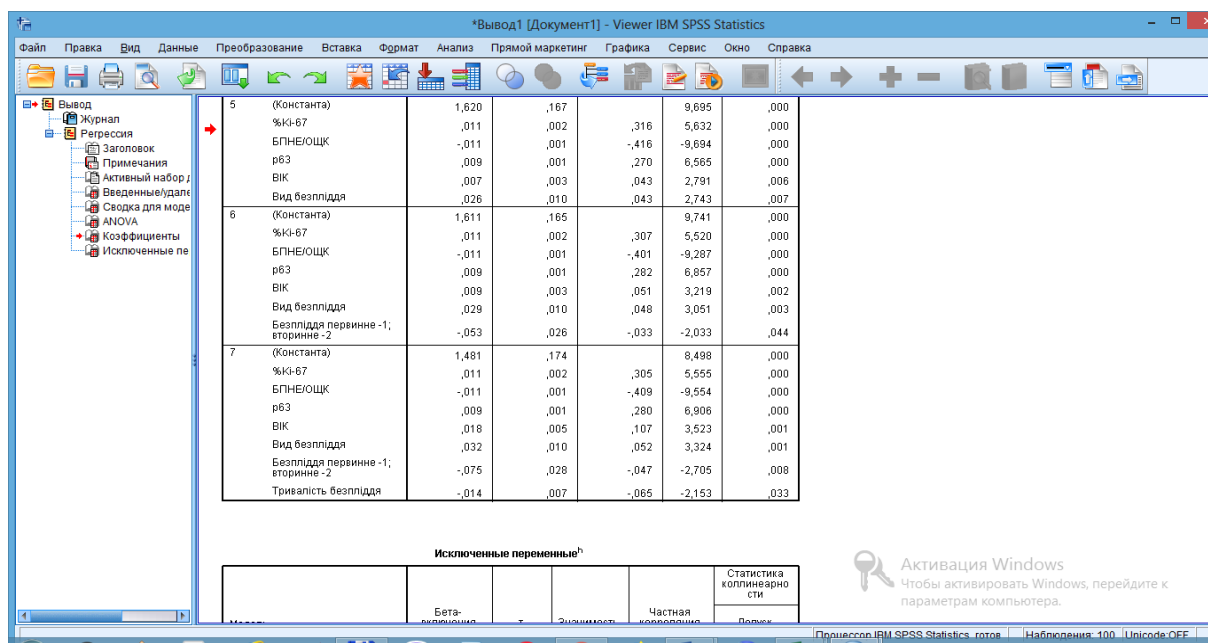


Рис. 2. Звіт модуля множинної регресії для розробки моделі.

Таблиця 1
Значення коефіцієнтів регресії β та коефіцієнтів моделі залежності ризику прогресії ступеня ДШМ, що асоціюється з ПВІ у жінок хворих на безпліддя

Показник в моделі	Коефіцієнт регресії β	Коефіцієнт фактора В	Р
Константа		1,481	0,0000001
Ki-67	0,305	0,011	0,00001
БПНЕ/ОЩК	-0,409	-0,011	0,00001
P63	0,280	0,009	0,00001
Вік	0,107	0,018	0,001
Вид безпліддя	0,052	0,032	0,001
Тип безпліддя	-0,047	-0,075	0,008
Тривалість безпліддя	-0,065	-0,014	0,033

Для розрахунку ризику прогресування ДШМ кожен з факторів ризику множили на відповідне значення його коефіцієнта (В). Після додавання вільного члена рівняння множинної регресії знаходили загальну суму значення та визначали значення коефіцієнта ризику прогресії (РП). Підрахунок цифрових виразів РП ДШМ у інфікованих вірусом папіломи жінок хворих на безпліддя персоналізує тактику ведення. Математична модель РП ДШМ виглядає наступним чином:

$$РП \text{ ДШМ} = 0,011 * Ki-67 - 0,011 * БПНЕ/ОЩК + 0,009 * p63 + 0,018 * вік + 0,032 * вид \text{ безпліддя} - 0,075 * тип \text{ безпліддя} - 0,014 * тривалість \text{ безпліддя} + 1,481 \text{ (константа)}.$$

Індивідуальне значення РП ДШМ інтерпретували згідно величин диференціальних точок розділення:

- [0; 1,5] – ризик прогресії низький;
- [1,5; 2,5] – ризик розвитку помірного ступеня ДШМ;

- [2,5; 3] – ризик розвитку важкого ступеня ДШМ.

На заключному етапі оцінювали загальні критерії ефективності розробленої моделі (табл. 2).

Таблиця 2
Загальні критерії ефективності моделі за оцінкою ризику прогресії ДШМ, що асоціюється з ПВІ у жінок хворих на безпліддя

Показник	Величина
Множинний коефіцієнт кореляції	0,985
Множинний коефіцієнт детермінації (R ²)	0,971
F-критерій	679,04
Р	0,0000000001

Значення коефіцієнту детермінації свідчить про високу значимість відібраних 7 факторів для

визначення величини ризику прогресії ДШМ. Величина коефіцієнту множинної кореляції демонструє «сильний» взаємний вплив факторів, що включені в модель. Розроблена модель множинної регресії дозволяє достовірно оцінити ймовірність ризику можливої прогресії ДШМ у конкретної пацієнтки. Значення F – критерія Фішера, вказує на високу статистичну значимість регресійної моделі.

Якщо значення математичного моделювання РП ДШМ буде в рамках визначеного ступеня важкості ДШМ, то наступним кроком розрахунку ймовірності прогресії ДШМ вираховується за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

де p – ймовірність розвитку (настання) негативного ефекту, e – основа натурального логарифму;

$z = b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_n \cdot X_n + a$, де X_1 – значення незалежних змінних,

b_1 – коефіцієнти математичної моделі, a – константа.

У нашому випадку $z = \text{РП ДШМ}$. Якщо значення p буде менше 0,5, то прогресія ДШМ не

відбудеться.

Нижче наведені клінічні приклади, що демонструють ризик прогресії ДШМ, що асоціювана з ПВІ жінок хворих на безпліддя.

Приклад 1. Пацієнтка В., віком 25 років, з легким ступенем важкості ДШМ хворіє протягом трьох років на вторинне трубне безпліддя, що асоціюється з ПВІ. При морфометричному дослідженні тканини шийки матки показник БПНЕ/ОЩК – 104,62; при імуногістохімічному дослідженні встановлено Ki-67 – 36%, р 63 – 38%. При підставленні даних в запропоновану математичну модель: $0,011 \cdot 36 - 0,011 \cdot 104,62 + 0,009 \cdot 38 + 0,018 \cdot 25 + 0,032 \cdot 2 - 0,075 \cdot 2 - 0,014 \cdot 3 + 1,481$ (константа) отримаємо значення РП ДШМ=1,35. Даний показник відповідає легкому ступеню важкості ДШМ, який діагностовано в даний час у пацієнтки. При використанні формули визначення ймовірної прогресії отримано значення $p=0,79$, що вказує на ймовірність прогресії ДШМ на 79%.

Для автоматичного розрахунку величини ризику прогресії ДШМ на основі табличного процесору Microsoft Excel був створений спеціальний файл, вікно якого представлений на рисунку 3.

Коефіцієнти ^a								Вести показники	
2	Нестандартизованні коефіцієнти		Стандартизованні коефіцієнти		Т	Значимість	Вести	показники	
	В	Стандартная ошибка	Бета						
3	Модель	В	Стандартная ошибка	Бета	Т	Значимість			
4	7	(Константа)	1,481	,174		8,498	,000		
5		%Ki-67	,011	,002	,305	5,555	,000	36	СД= 1,351552
6		БПНЕ/ОЩК	-,011	,001	-,409	-,954	,000	104,62	
7		р63	,009	,001	,280	6,906	,000	38	$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$ 0,794383
8		ВІК	,018	,005	,107	3,523	,001	25	
12		Вид безпліддя	,032	,010	,052	3,324	,001	2	
13		Безпліддя первинне -1; вторинне -2	-,075	,028	-,047	-,2705	,008	2	
14		Тривалість безпліддя	-,014	,007	-,065	-,2153	,033	3	

Рис. 3. Вікно файлу автоматичного розрахунку прогресії дисплазії шийки матки у пацієнтки В.

Приклад 2. Пацієнтка К., віком 29 років з важким ступенем ДШМ, хворіє 9 років на первинне трубне безпліддя. При морфометричному дослідженні тканини шийки матки показник БПНЕ/ОЦК – 28,04; при імуногістохімічному дослідженні встановлено Ki-67 – 78,4%, p 63 – 88%. При підставленні даних в запропоновану математичну модель: $0,011*78,4-0,011*28,04+0,009*88+0,018*29+0,032*2-0,075*1-0,014*9+1,481$ (константа) отримаємо

значення РП ДШМ=3,17. Даний показник відповідає важкому ступеню ДШМ, який діагностований в даний час у пацієнтки. При використанні додаткової формули щодо визначення ймовірної прогресії отримано значення $p=0,96$, що вказує на ймовірність прогресії ДШМ на 96%.

Автоматичний розрахунок величини ризику прогресії ДШМ на основі табличного процесору Microsoft Excel у вигляді спеціального файлу-вікна, представлений на рисунку 4.

Коефіцієнти ^a							Вести показники
Нестандартизованні коефіцієнти			Стандартизованні коефіцієнти		t	Значимість	
В	Стандартна помилка	Бета					
7	(Константа)	1,481	,174		8,498	,000	
	%Ki-67	,011	,002	,305	5,555	,000	78,4
	БПНЕ/ОЦК	-,011	,001	-,409	-9,554	,000	28,04
	p63	,009	,001	,280	6,906	,000	88
	ВІК	,018	,005	,107	3,523	,001	29
	Вид безпліддя	,032	,010	,052	3,324	,001	2
	Безпліддя первинне -1; вторинне -2	-,075	,028	-,047	-2,705	,008	1
	Тривалість безпліддя	-,014	,007	-,065	-2,153	,033	9

SD= 3,169011

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} = 0,959651$$

Рис. 4. Вікно файлу автоматичного розрахунку прогресії дисплазії шийки матки у пацієнтки К.

Висновки

1. Запропонована програма та алгоритм математичного моделювання дозволяє верифікувати ступінь важкості та розрахувати цифровий рівень прогресії ДШМ, що асоціюється з ПВІ у жінок хворих на безпліддя.

2. Математична моделювання визначення ризику прогресії ДШМ, що асоціюється з ПВІ у жінок хворих на безпліддя дозволить сформувати групи диспансерного спостереження, обрати стратегію адекватної лікувальної тактики та вчасно застосувати превентивні методи щодо прогресу захворювання.

Перспективи подальших розробок

Перспективою подальших досліджень є впровадження отриманої моделі визначення ризику прогресії ДШМ, що асоціюється з ПВІ у

жінок хворих на безпліддя в практичну медицину.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Патоморфологія серцево-судинної системи, плаценти, жирової тканини, нирок, головного мозку, регуляторних систем (APUD, імунної) при метаболічному синдромі, гострій ішемії міокарда, облітеруючих захворюваннях судин нижніх кінцівок, хворобах легень, пухлинних процесах і внутрішньоутробних інфекціях у клініці й експерименті» (номер державної реєстрації 0107U002769).

Літературні джерела References

1. Meiqun J, Jing H, Dong H, Jiang J, Wang M, Wei B, et al. HLA-DR is the cervical cancer susceptibility loci among women infected by high-risk human papillomavirus: potential implication for triage of human papillomavirus-positive women. *Tumor Biology*. 2016;37(6):8019-8025. doi: 10.1007/s13277-015-4673-7.
2. Serrano B, Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *European Journal of Cancer*. 2015;51(13):1732-1741. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.001.
3. Danilova NV, Andreeva YuYu, Zavalishina LE, Kekeyeva TV, Mal'kov PV, Frank GA: [Tumors of the cervix uteri. Morphological diagnostics and genetics: manual for doctors]. Moscow: Practical medicine; 2012. 116 p. Russian.
4. Bode-Lesniewska B, Caduff R. News in der aktuell gültigen WHO-Klassifikation der HPV-assoziierten Zervix-Läsionen. *Praxis (Bern 1994)*. 2017;106(6):305-310. doi: 10.1024/1661-8157/a002623.
5. Reich O, Regauer S, Marth C, Schmidt D, Horn L, Dannecker C, et al. Precancerous Lesions of the Cervix, Vulva and Vagina According to the 2014 WHO Classification of Tumors of the Female Genital Tract. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(10):1018-1020. doi: 10.1055/s-0035-1558052.
6. Souho T, Benlemlih M, Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. *PLoS ONE*. 2015;10(5). doi: 10.1371/journal.pone.0126936.

Кіндратів Е.О. Математичне моделювання прогнозування процесу прогресування дисплазії шийки матки, що асоційована з папіломавірусною інфекцією у жінок хворих на безпліддя.

РЕФЕРАТ. Актуальність. В останні десятиріччя з'явилася нова концепція патогенезу раку шийки матки, згідно якої дисплазія шийки матки (ДШМ) легкого ступеня важкості є запальним процесом з розвитком патологічної регенерації, що відповідає продуктивній папіломавірусній інфекції (ПВІ) і, частіше, може бути зворотною. Морфологічні прояви ДШМ помірного та важкого ступеня, обговорюють в контексті неоплазії. **Мета.** Визначити фактори прогнозу та створити математичну модель прогнозування ризику прогресії ДШМ, що асоційована з папіломавірусною інфекцією у жінок хворих на безпліддя. **Методи.** Побудова математичної моделі, регресійний аналіз, значення коефіцієнтів множинної регресії визначали за допомогою програми SPSS. **Результати.** Розроблено математичне моделювання прогнозування ризику прогресії (РП) дисплазії шийки матки (ДШМ), що асоційована з папіломавірусною інфекцією (ПВІ) у жінок хворих на безпліддя з урахуванням виду, типу та тривалості безпліддя: $РП\ ДШМ = 0,011 * K_{i-67} \% - 0,011 * БПНЕ / ОЩК + 0,009 * r_{63} \% + 0,018 * вік + 0,032 * вид\ безпліддя - 0,075 * тип\ безпліддя - 0,014 * тривалість\ безпліддя + 1,481$ (константа), де K_{i-67} – рівень експресії маркера клітинної проліферації, %; r_{63} – рівень експресії протоонкогену, %; БПНЕ/ОЩК – показник співвідношення висоти багат шарового плоского епітелію не зроговілого епітелію (БПНЕ) шийки матки до об'ємної щільності капілярів (ОЩК); вік: кількість років пацієнтки; вид безпліддя: 1 – гормональне, 2 – трубне, 3 – перитонеальне, 4 – поєднане; тип безпліддя: 1 – первинне, 2 – вторинне; тривалість безпліддя: кількість років. Визначені індивідуальні значення РП ДШМ: [0; 1,5] – ризик прогресії низький; [1,5; 2,5] – ризик розвитку помірного ступеня ДШМ; [2,5; 3] – ризик розвитку важкого ступеня ДШМ. **Висновок.** Запропонована програма та алгоритм математичного моделювання дозволяє верифікувати ступінь важкості, розрахувати цифровий рівень прогресії ДШМ, що асоціюється з ПВІ у жінок хворих на безпліддя, сформувати групи диспансерного спостереження, обрати стратегію адекватної лікувальної тактики та вчасно застосувати превентивні методи щодо прогресу цього захворювання.

Ключові слова: прогнозування, дисплазія шийки матки, папіломавірусна інфекція, безпліддя.

Кіндратів Э.А. Математическое моделирование прогнозирования процесса прогрессии дисплазии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией у женщин больных бесплодием.

РЕФЕРАТ. Актуальность. В последние десятилетия появилась новая концепция патогенеза рака шейки матки, согласно которой дисплазия шейки матки (ДШМ) легкой степени тяжести является воспалительным процессом с развитием патологической регенерации, что соответствует продуктивной папилломавирусной инфекции (ПВИ) и, чаще, может быть обратной. Морфологические проявления ДШМ умеренного и тяжелой степени, обсуждают в контексте неоплазии. **Цель.** Определить факторы прогноза и создать математическую модель прогнозирования риска прогрессии ДШМ, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией у женщин больных бесплодием. **Методы.** Построение математической модели, регрессионный анализ, значения коэффициентов множественной регрессии определяли с помощью про-

граммы SPSS. **Результаты.** Разработано математическое моделирование прогнозирования риска прогрессии (РП) ДШМ, ассоциированной с ПВИ у женщин больных бесплодием, с учетом вида, типа и длительности бесплодия: $РП\ ДШМ = 0,011 * Ki-67, \% - 0,011 * МПНЭ/ОПК + 0,009 * p63, \% + 0,018 * \text{возраст} + 0,032 * \text{вид бесплодия} - 0,075 * \text{тип бесплодия} - 0,014 * \text{длительность бесплодия} + 1,481$ (константа), где Ki-67 – уровень экспрессии маркера клеточной пролиферации, %; p63 – уровень экспрессии протоонкогена, %; МПНЭ/ОПК – показатель соотношения высоты многослойного плоского неороговевающего эпителия (МПНЭ) шейки матки к объемной плотности капилляров (ОПК); возраст: количество лет пациентки; вид бесплодия: 1 – гормональное, 2 – трубное, 3 – перитонеальное, 4 – сочетанное; тип бесплодия: 1 – первичное, 2 – вторичное; длительность бесплодия: количество лет. Определены индивидуальные значения РП ДШМ: [0; 1,5] – риск прогрессии низкий; [1,5; 2,5] – риск развития ДШМ умеренной степени; [2,5; 3] – риск развития ДШМ тяжелой степени. **Выводы.** Предложенная программа и алгоритм математического моделирования позволяет верифицировать степень тяжести, рассчитать цифровой уровень прогрессии ДШМ, ассоциированной с ПВИ у женщин больных бесплодием, сформировать группы диспансерного наблюдения, выбрать стратегию адекватной лечебной тактики и вовремя применить превентивные методы относительно прогресса этого заболевания.

Ключевые слова: прогнозирование, дисплазия шейки матки, папилломавирусная инфекция, бесплодие.