

© Коллектив авторов, 2020

В.И. КРАСНОПОЛЬСКИЙ¹, Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА¹, Л.А. АШРАФЯН², В.И. КИСЕЛЕВ²,
Л.К. ДЖИДЖИХИЯ¹, И.И. БАРАНОВ², М.Г. ДЖАВАХИШВИЛИ¹

CIN II: СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Минздрава Московской области, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Обзорная статья подготовлена для повышения информированности акушеров-гинекологов о возможности консервативной тактики ведения молодых пациенток до 25 лет с цервикальной интраэпителиальной неоплазией II (CIN II), о первичной профилактике заболеваний шейки матки и рака шейки матки (РШМ), ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), о возможностях снижения рецидивов после эксцизионных методов. В информационный материал включены данные зарубежных и отечественных научных статей, имеющих в Pubmed по данной теме и опубликованных за последние 10 лет. Проведен анализ данных, содержащихся в современной литературе, о консервативной тактике ведения молодых пациенток с CIN II. Представлены сведения о распространенности заболевания, методах диагностики и особенностях течения CIN II у молодых женщин до 25 лет, роли ВПЧ в развитии РШМ. Обращено внимание на важность первичной профилактики РШМ, возможности консервативного лечения молодых пациенток с CIN II, а также пути снижения рецидивов заболевания после эксцизионного лечения шейки матки. Следует надеяться, что подготовленная обзорная статья окажется полезной для практической работы врача акушера-гинеколога и будет способствовать повышению знаний по первичной профилактике РШМ, по консервативной тактике ведения молодых пациенток с CIN II для сохранения их репродуктивной функции в будущем.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия II (CIN II), рак шейки матки.

Вклад авторов. Краснополяский В.И., Зароченцева Н.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Джиджихия Л.К., Баранов И.И., Джавахишвили М.Г.: обзор публикаций, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Краснополяский В.И., Зароченцева Н.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Джиджихия Л.К., Баранов И.И., Джавахишвили М.Г.

CIN II: современные направления в диагностике и лечении.

Акушерство и гинекология. 2020; 1(Прил.): 18-25

<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.18-25>

V.I. KRASNOPOL'SKII¹, N.V. ZAROCHENTSEVA¹, L.A. ASHRAFYAN²,
V.I. KISELEV², L.K. DZHIDZHIKHIYA¹, I.I. BARANOV², M.G. DZHAVAKHISHVILI¹

CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CIN II

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology of Minzdrav of Moscow Region, Russia

²V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Minzdrav of Russia, Moscow

This review article is aimed at raising the awareness of obstetrician-gynecologists about the appropriateness of conservative management of patients aged under 25, primary prevention of HPV-associated cervical diseases and cervical cancer, and the possibility of reducing the risk of recurrence after curative treatment. The article summarizes research evidence from relevant international and domestic scientific literature available at PubMed and published over the past 10 years. The authors analyze current literature on the conservative management of young patients with cervical intraepithelial neoplasia II (CIN II) and present data on the prevalence, diagnosis, and features of the course of CIN II in women aged under 25, and the role of human papillomavirus in cancer development. The review addresses the importance of primary prevention of cervical cancer, the feasibility of conservative treatment of young patients with CIN II, and the possibility of reducing the risk of recurrence after curative treatment. This review article should be helpful for obstetrician-gynecologists in increasing their knowledge on the primary prevention of cervical cancer, and strategy for conservative management of young patients with CIN II to preserve their reproductive potential.

Keywords: *human papillomavirus, human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia II (CIN II), cervical cancer.*

Authors' contributions. Krasnopol'skii V.I., Zarochentseva N.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Dzhidzhikhhiya L.K., Baranov I.I., Dzhavakhshvili M.G.: data collection and analysis, review of the relevant literature, manuscript preparation.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study.

For citation: Krasnopol'skii V.I., Zarochentseva N.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Dzhidzhikhhiya L.K., Baranov I.I., Dzhavakhshvili M.G. Current diagnosis and treatment of CIN II. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 1(Suppl): 18-25 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.18-25>

Профилактика онкологических заболеваний является приоритетной государственной задачей. Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), профилактика рака шейки матки (РШМ) включает: первичную профилактику – вакцинацию против ВПЧ, вторичную – цитологический скрининг и лечение предраковых заболеваний шейки матки (ШМ) и третичную – лечение заболевания.

По данным GLOBOCAN, IARC (Международного Агентства по Исследованию Рака), в мире ежегодно у женщин фиксируется 570 000 случаев рака, связанного с ВПЧ [1]. ВПЧ-ассоциированные заболевания ШМ выявляются у большинства женщин: у 22 000 000 женщин выявляют CIN I, у 8 500 000 пациенток – CIN II–III.

В настоящее время плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (LSIL), также известные как CIN I, признаны гистологическим диагнозом доброкачественной вирусной репликации, которая должна наблюдаться консервативно, в то время как CIN III признана истинным прединвазивным предшественником с высоким потенциалом прогрессирования в РШМ [2].

CIN II является неоднородной группой и включает поражения, которые могут являться как морфологическими проявлениями продуктивной ВПЧ-инфекции (LSIL), так и трансформирующей формы, приводящей к развитию предрака (HSIL) [2].

Классификация

В МКБ-10 термин «дисплазия шейки матки» (N87) подразумевает следующие нозологии:

– N87.0 Слабовыраженная дисплазия шейки матки (CIN I);

– N87.1 Умеренная дисплазия шейки матки (CIN II);

– N87.2 Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках (исключена CIN III). CIN III была включена в раздел D06 Карцинома *in situ* шейки матки.

В 2018 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) представила обновленную международную классификацию болезней 11 пересмотра (International Classification of Diseases) – МКБ-11 (ICD-11), в которой пересмотрены некоторые принципы разделения CIN [2]. Термин цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) остался без изменений, однако разделен в зависимости от степени тяжести и находится в разных рубри-

ках. CIN I (2F31.00) включена в раздел «2F31.0 Немеэнхимальное доброкачественное новообразование матки, тела матки», CIN II и CIN III – в раздел «2E66 Карцинома *in situ* шейки матки» [2].

CIN II (2E66.0) обладает повышенной восприимчивостью к инфицированию и описывается как «состояние шейки матки, вызванное хронической инфекцией, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ)», характеризуется предраковыми изменениями и соответствует умеренной дисплазии ШМ (2/3 площади плоского эпителия). CIN III (2E66.1) также ассоциируется с ВПЧ и характеризуется тяжелой дисплазией ШМ (более 2/3 площади плоского эпителия); включены: тяжелая дисплазия ШМ и карцинома *in situ*. Дисплазия шейки матки (GA15.7) отнесена в раздел «GA15 Приобретенные аномалии шейки матки».

Согласно классификации эпителиальных опухолей ШМ ВОЗ, 2014 [3] выделяют:

- плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести (LSIL), код по МКБ – 0 8077/0;
- плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL), включающие CIN II–III, код по МКБ – 0 8077/2.

В гистологической классификации LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) изменения тканей ШМ при предраках также структурированы как LSIL (соответствует CIN I) и HSIL (соответствует CIN II–III) [4]. CIN или дисплазия характеризуются нарушением дифференцировки клеток эпителия в результате пролиферации камбиальных элементов с развитием их атипии, утратой полярности и нарушением гистоструктуры. При CIN II базальные клетки с атипией занимают от 1/3 до 2/3 эпителиальной толщины. При CIN III диспластические клетки занимают более чем 2/3 толщины поверхностного эпителия.

Этиология

Основной причиной развития CIN II–III и инвазивного РШМ является ВПЧ. В настоящее время описано более 200 типов ВПЧ. В зависимости от типа ВПЧ обладает высоким или низким онкогенным потенциалом. Наиболее часто выявляемыми типами ВПЧ являются ВПЧ 16 и 18 типов. В 51% случаев относится к ВПЧ 16/18, в 63% – к ВПЧ 16/18/31/45 [5]. Факторами риска, существенно увеличивающими опасность инфицирования ВПЧ, являются ранний возраст начала половой жизни,

три или более половых партнера, сопутствующие генитальные инфекции, курение, нарушение иммунитета [6].

Кофакторами развития CIN и РШМ на начальных этапах возникновения являются нарушение микробиоты влагалища и наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Особая роль отводится *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma* и *Ureaplasma*, которые поражают цервикальный канал и уретру [7]. Вирус простого герпеса (ВПГ) в сочетании с ВПЧ-инфекцией также повышает риск инвазивного РШМ [8].

Влагалищный дисбиоз в совокупности с онкогенными типами ВПЧ вызывает нарушение механизмов иммунологической защиты и, наряду с другими кофакторами канцерогенеза, способствует персистенции вируса. Кроме того, хронический цервицит активизирует продукцию неспецифических защитных антимикробных оксидов, способных вызывать повреждения ДНК хозяина.

Цитологический метод исследования

Цитологическое исследование ШМ (тест по Папаниколау (ПАП-тест) и жидкостная цитология) являются основой скрининга и профилактики РШМ. Чувствительность и специфичность метода традиционной цитологии остаются невысокими и зависят от информативности и качества полученного материала.

Эффективность ПАП-теста для поражений высокой степени находится в диапазоне 30–87%, чувствительность данного метода для диагностики LSIL составляет 76,9%, тогда как для HSIL – 66,6% [9]. В то же время чувствительность ПАП-теста в исследованиях Padmini S. и соавт. [10] была очень низкой – от 24,3 до 31,5%, что связано с высокой частотой сопутствующей патологии (цервицита, эрозии, гипертрофии ШМ у пациенток). Показатели чувствительности и специфичности метода традиционной цитологии, по данным ВОЗ, варьируют в пределах 40–86% и 62–98% соответственно.

При выявлении цитологического HSIL невозможно точно определить степень поражения – это может быть CIN II или CIN III. В цитологических препаратах, соответствующих CIN II, большинство клеток расположены разрозненно, способность их к дифференцировке нарушена в большей степени, увеличено ядерно-цитоплазматическое соотношение [9, 11]. В то же время при цитологических HSIL инвазивный РШМ может быть выявлен у 8% женщин при проведении гистерэктомии по поводу сочетанной патологии тела матки и у 7% женщин при проведении петлевых эксцизий по поводу CIN II [12].

Кольпоскопия в диагностике интраэпителиальных поражений шейки матки

Одним из информативных, неинвазивных и безопасных методов диагностики, определяющих ано-

мальные кольпоскопические картины, является кольпоскопия. Согласно исследованиям, посвященным эффективности кольпоскопии, доказана низкая чувствительность/специфичность для LSIL – 69%, в то время как при HSIL она гораздо выше и составляет 82% [9, 13]. Показатель позитивного прогноза кольпоскопии в диагностике LSIL составляет 78%, в диагностике HSIL – >91%. Чувствительность обычной методики кольпоскопии для LSIL – 51%, для HSIL – 63% [2, 13]. Следует отметить, что кольпоскопические специфические признаки при CIN II отсутствуют. Кольпоскопия является методом субъективным, зависит от квалификации врача, выполняющего кольпоскопию, и не имеет четкой корреляции с гистологическим исследованием. Несомненным достоинством кольпоскопии является возможность проведения прицельной биопсии ШМ с дальнейшим гистологическим исследованием.

Биопсия шейки матки и гистологическое исследование

Золотым стандартом диагностики CIN и РШМ является гистологический метод, с помощью которого осуществляется верификация диагноза. В то же время Национальный институт рака в США инициировал исследование ASCUS-LSIL (ALTS) – многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, предназначенное для оценки 3 альтернативных методов диагностики: кольпоскопия, цитологическое исследование и ВПЧ-типирование высокого канцерогенного риска (ВКР) [14]. При гистологическом заключении CIN II и пересмотре микропрепаратов несколькими специалистами патоморфологами интерпретации результатов различались. Поражения CIN II были подтверждены у 46% женщин, у 27% пациенток степень поражения была выше и соответствовала CIN III, а у 27% – степень поражения была снижена до CIN I [14].

Имуногистохимические исследования

Имуногистохимические (ИГХ) исследования проводятся для определения степени тяжести поражения. Чувствительность метода для определения CIN II и более варьирует в диапазоне 70–100%, специфичность составляет 34–100% [15].

Согласно LAST, при проведении гистологического исследования биоптатов рекомендовано выполнить ИГХ-исследование с определением p16 для подтверждения или опровержения диагноза HSIL, а также для дифференциального диагноза CIN I или CIN II. При обнаружении CIN II и p16-позитивные поражения ШМ классифицируются как HSIL, p16-негативные – как LSIL [9, 16, 17].

Течение интраэпителиальных поражений шейки матки

Согласно данным исследования Demarco M. и соавт. [18], CIN II и CIN III рассматриваются как

предраковые поражения с высоким риском прогрессирования. При этом скорость регрессии, персистенции и прогрессирования отличаются для этих двух степеней поражения [19]. По данным ВОЗ, CIN II регрессирует чаще (43% против 32%), персистирует реже (35% против 56%) и прогрессирует до инвазивного рака (5% против 12%) [20] (табл. 1).

Таким образом, большая часть поражений CIN не приводит к РШМ, персистируя в предраковых стадиях или регрессируя. При выборе метода лечения надо брать во внимание молодой возраст женщины, и предпочтительно сохранение ее фертильности. В рандомизированном многоцентровом исследовании ALTS в течение 2 лет в группе консервативного наблюдения было на 40% меньше случаев рецидивирования CIN II [14].

В последние годы большинство проведенных проспективных исследований посвящены изучению течения CIN II у молодых женщин. Данные представлены в табл. 2.

При анализе полученных результатов выявлен высокий процент (60–73%) спонтанной регрессии CIN II у женщин моложе 25 лет [21–24].

В то же время следует отметить, что самый высокий риск чрезмерного лечения CIN II был у женщин в возрасте до 25 лет, так как частота встречаемости CIN II достигает пика именно в этой группе. Sasieni и соавт. в работе 2009 г. оценили риск развития РШМ менее чем на 1,5% в возрасте 25 лет у женщин с CIN II или III, диагностированным в возрасте до 25 лет, но без проведения лечения [25–30].

Учитывая риск акушерских осложнений у пациенток после применения эксцизионных методов лечения, таких как преждевременные роды [31], рекомендуется тактика консервативного наблюдения у молодых женщин до 25 лет с гистологически доказанным CIN II [12, 32–36].

Оправданность такой рекомендации у женщин моложе 25 лет была изучена в ретроспективном популяционном когортном исследовании пациен-

ток в течение 4 лет. В 2015 г. проведено ретроспективное когортное исследование Wilkinson и соавт., в котором изучали частоту возникновения рецидивов HSIL после различных методов лечения CIN II [32]. Исследование было направлено на определение частоты рецидивов среди молодых женщин с CIN в анамнезе, которые спонтанно регрессировали в течение 2 лет, в сравнении с женщинами с исходным диагнозом CIN I. Из 683 женщин, включенных в исследование, было 106 пациенток с CIN II со спонтанной регрессией, 299 пациенток с пролеченной CIN II и 278 пациенток с CIN I с консервативным вариантом ведения. Срок наблюдения составил 4 года. Не было значительного различия в риске развития выраженных нарушений через 2 года между группами со спонтанной регрессией CIN II и CIN I. Кроме того, CIN II, которая самопроизвольно регрессировала, имела схожую картину с CIN I. Среди пациенток со спонтанной регрессией риск возникновения CIN II составил 17%, CIN I – 12%, после эксцизии CIN II – 4%. Благодаря результатам исследования было установлено, что консервативное лечение представляется безопасным и оправданным подходом для женщин моложе 25 лет с CIN II [23, 32].

Тактика ведения пациенток с интраэпителиальными поражениями шейки матки

До 2006 г. всем пациенткам при выявлении CIN II применяли эксцизионные методы лечения, такие же, как при CIN II–III. Однако эксцизионные методы лечения (конизация холодным ножом, иссечение большой петли зоны трансформации (LLETZ) и лазерная конизация) увеличивают риск преждевременных родов, низкой массы при рождении у плода, преждевременного разрыва оболочек и перинатальной смертности при последующих беременностях [31, 33, 34].

Таблица 1. Течение CIN I, CIN II, CIN III, %

CIN	Регресс	Персистенция	Прогресс	Прогресс в РШМ
I	57	32	10	1
II	43	35	17	5
III	32	<56		>12

Таблица 2. Регрессия, персистенция и прогрессия CIN II у молодых женщин с консервативным лечением

Автор, год	Число пациенток, возраст	Регрессия, %	Персистенция, %	Прогрессия до CIN III, %
По данным ВОЗ	Средний возраст	43	35	17
Moscicki A.B., 2010 [21]	95, от 18–23 лет	63	22	15
McAllum B. и соавт., 2011 [22]	157, до 25 лет	62	19,1	18,9
Bentley J. и соавт., 2012 [20]	От 25–30 лет	43	35	22
Loopik D. и соавт., 2018 [23]	401, до 25 лет	73,1	12,7	14,2
Tainio и соавт., 2018 [24]	1069, менее 30 лет	60	23	11

В 2006 г. Американское сообщество по кольпоскопии и патологии ШМ опубликовало руководство по клинической практике, в котором было рекомендовано проведение повторного ПАП-теста вместо кольпоскопии для женщин до 21 года и повторной кольпоскопии вместо эксцизионных процедур для лечения умеренной дисплазии. Согласно этим рекомендациям, показано 6-месячное наблюдение с проведением кольпоскопии и цитологического исследования в течение 24 месяцев для HSIL с последующим удалением, если поражение все еще присутствует [12].

В исследовании, проведенном Perkins R.B. и соавт. в 2012 г., продемонстрировано, что благодаря этим рекомендациям уменьшилось использование петлевых электрохирургических процедур для лечения умеренной дисплазии (CIN II) у женщин в возрасте 18–23 лет с 55 до 18% [35].

В 2012 г. в рекомендациях Американского общества по кольпоскопии и патологии шейки матки также было предложено наблюдение длительностью 24 месяца [12]. В руководстве по клинической практике Общества акушеров-гинекологов Канады (SOGC) 2012 г. единогласно рекомендовано перейти от «немедленного» лечения к консервативному ведению молодых женщин с CIN II [36, 37].

Европейские стандарты качества лечения и наблюдения CIN сформулированы в национальной программе скрининга ШМ (NHSCSP-Colposcopy and Programme Management: Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme, 2016) [13, 19]:

– при I типе зоны трансформации (ЗТ) и наличии CIN II эксцизия проводится на глубину 7 мм (95%) и 10 мм у женщин репродуктивного возраста;

– при II типе ЗТ и наличии CIN II эксцизия проводится на глубину 10 мм (95%) и 15 мм у женщин репродуктивного возраста.

При выполнении эксцизии обязательно учитываются внутренняя граница ЗТ (новый стык многослойного плоского и цилиндрического эпителия) и глубина иссечения, особенно при лечении ЗТ 3-го типа. Степень термического повреждения при использовании высокочастотной радиоволновой хирургии 3,8–4,0 МГц в 3 раза меньше по сравнению с традиционным электрохирургическим воздействием и в 2–3 раза меньше по сравнению с большинством лазеров.

Согласно российским клиническим рекомендациям 2017 г., тактика лечения молодых женщин с LSIL, с доказанными в биоптате признаками ВПЧ-инфекции, койлоцитозом, CIN I, CIN II p16-негативные и с удовлетворительной кольпоскопией (ЗТ полностью визуализируется) выжидательная, с проведением цитологического исследования через 6, 12, 24 месяцев [38].

При сохранении повреждений более 18–24 месяцев показано деструктивное или эксцизионное лечение в зависимости от ЗТ. При сохранении CIN II в возрасте моложе 24 лет показана эксцизия. При HSIL (CIN II p16-позитивные, CIN III) показано хирургическое лечение – петлевая эксцизия (ПЭШМ) различной глубины от 7 мм и более, вплоть до конизации, в зависимости от типа ЗТ [38].

В 2018 г. в РФ был зарегистрирован новый лекарственный препарат «Цервикон-ДИМ» для проведения консервативной терапии дисплазии ШМ. Действующим активным компонентом является 3,3-дииндолилметан (ДИМ), который индуцирует апоптоз клеток, инфицированных ВПЧ, а также останавливает ВПЧ-обусловленную пролиферацию инфицированных эпителиальных клеток [39, 40].

Показано, что ДИМ ингибирует в трансформированных клетках активность ядерного фактора транскрипции NF-κB, опосредующего проведение провоспалительных сигналов [41]. ДИМ нормализует обмен эстрогенов, вызывая преимущественное образование антипролиферативного метаболита 2-ОНЕ1 [41]. Кроме того, ДИМ деметилирует гены-онкосупрессоры опухолей женской репродуктивной системы, останавливая трансформацию ткани ШМ [42].

Были проведены многочисленные исследования эффективности препарата «Цервикон-ДИМ» у пациенток с диагнозом CIN I–II степени [42, 43]. Эффективность терапии препаратом «Цервикон-ДИМ» оценивали по результатам гистологического исследования биоптатов пораженных участков ШМ и по данным кольпоскопии. Согласно проведенным исследованиям, эффективность терапии препаратом «Цервикон-ДИМ» составила 90,5% [44].

Цервикон-ДИМ следует применять интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

Профилактика

Основным методом профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в первую очередь цервикальных неоплазий РШМ, является вакцинация против ВПЧ. В России вакцины зарегистрированы и применяются с 2007 г. Квадριвалентная вакцина защищает от РШМ, рака вульвы, рака влагалища, аногенитальных кондилом, цервикальной, анальной, вульварной и вагинальной интраэпителиальных неоплазий и аденокарциномы *in situ* [45, 46]. Рекомендована девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет [45, 46]. По данным клинических исследований [45, 46], эффективность четырехвалентной вакцины против ВПЧ у женщин в возрасте 16–26 лет в отношении профилактики РШМ, CIN, VIN, VaIN и аногенитальных поражений составила от 98 до 100%. У женщин 24–45 лет профилактика CIN различной степени тяжести и аногенитальных поражений, вызванных вакцинными штаммами, составила 88,7%. Было проведено 10 популяционных исследований по оценке эффективности четырехвалентной вакцины в профилактике аногенитальных поражений в 8 странах (Новая Зеландия, США, Канада, Швеция, Австрия, Дания, Англия и Германия).

В 2012 г. Joura и соавт. опубликовали данные анализа большого рандомизированного исследования III фазы, включающего более 17 600 женщин и 1350 конизаций; в исследовании участвовали

587 женщин, которых вакцинировали, и 763 пациентки из группы «плацебо». Частота возникновения рецидивов в группе вакцинации и плацебо очень различалась. Вакцинация была связана со значительным снижением риска любого последующего высококодифференцированного заболевания ШМ на 64,9% [47]. В 2013 г. Kang и соавт. [48] опубликовали ретроспективный анализ данных, оценивающих влияние вакцинации против ВПЧ у пациентов после конизации ШМ по поводу CIN II–III. Количество рецидивов заболевания было достоверно меньше у вакцинированных пациенток: 2,5% пациенток в группе вакцинации против 7,2% пациенток в контрольной группе. Это привело к уменьшению частоты рецидива заболевания на 65%.

Для оценки клинической эффективности вакцинации против ВПЧ после хирургического лечения (ПЭШМ) у женщин с CIN II+ и микроинвазивным РШМ (FIGO A1) также в 2013 г. было проведено клиническое исследование SPERANZA [49]. Данный проект является единственным проспективным с опубликованным результатом оценки клинической эффективности вакцины против ВПЧ в снижении рецидивов заболевания после лечения CIN II и микроинвазивного РШМ (стадия IA1 FIGO). Проводились ВПЧ-типирование, жидкостная цитология, кольпоскопическое исследование в течение 4 лет. В исследовании участвовали 536 вакцинированных пациенток и 344 женщины контрольной группы. Рецидив заболевания развился у 6,4% пациенток контрольной группы и у 1,2% вакцинированных женщин. Клиническая эффективность через 4 года после хирургического лечения, независимо от типа ВПЧ, составила 81,2%.

Заключение

Таким образом, представленные исследования свидетельствуют о том, что при ведении пациенток с CIN II обязательно необходимо учитывать их возраст. В связи с высокой частотой возможной регрессии CIN II, ИГХ-исследование с определением p16 является необходимым для определения степени тяжести поражения и выбора метода лечения. У женщин моложе 25 лет с CIN II допустимо консервативное наблюдение с медикаментозной терапией в течение 2 лет. Консервативное лечение с применением «Цервикон ДИМ» представляется безопасным и оправданным подходом для молодых женщин с CIN I–II. При отсутствии регресса CIN II в течение 18–24 месяцев у женщин моложе 25 лет показано применение эксцизионных методов лечения. Вакцинация против ВПЧ у пациенток после применения эксцизионных методик позволяет профилактировать новое инфицирование ВПЧ и предотвращает развитие рецидивов CIN.

Литература/References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394–424. <https://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. International Classification of Diseases 11th Revision. Available at: <https://icd.who.int>
3. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC; 2014.
4. Wright T.C. Jr, Massad L.S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Lower Genit. Tract Dis.* 2007; 11(4): 201–22. <https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e3181585870>.
5. De Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., Geraets D.T., Klaustermeier J.E., Lloveras B. et al.; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(11): 1048–56. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8).
6. Oakeshott P., Aghaizu A., Reid F., Howell-Jones R., Hay P.E., Sadiq S.T. et al. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papillomavirus infection in sexually active women: community based cohort study. *BMJ* 2012; 344: e4168. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.e4168>.
7. Madeleine M.M., Anttila T., Schwartz S.M., Saikku P., Leinonen M., Carter J.J. et al. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int. J. Cancer.* 2007; 120(3): 650–5. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.22325>.
8. Smith J.S., Herrero R., Bosetti C., Muñoz N., Bosch F.X., Eluf-Neto J. et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94(21): 1604–13. <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/94.21.1604>.
9. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 989 с. [Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskii V.E., Manukhin I.B., eds. *Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 989 p. (in Russian)].
10. Padmini C.P., Indira N., Chaitra R., Das P., Girish B.C., Nanda K.M. Cytological and colposcopic evaluation of unhealthy cervix. *J. Evid. Based Med. Healthc.* 2015; 2: 6920–7. <https://dx.doi.org/10.18410/jebmh/2015/925>.
11. Schmidt D. Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix: Histological-cytological correlation and use. *Pathologe.* 2016; 37(6): 534–41. <https://dx.doi.org/10.1007/s00292-016-0231-3>.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112(6): 1419–44. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318192497c>.
13. Краснопольский В.И., Короленкова Л.И., Зароченцева Н.В., Жрдания К.И., Шуккина Н.А. Обязательные формы предрака и инвазивный рак шейки матки. Руководство для врачей. Краснопольский В.И., ред. М.: СИМК; 2017. 160 с. [Krasnopol'skii V.I., Korolenkova L.I., Zarochentseva N.V., Zhordaniya K.I., Shchukina N.A. *Obligatnyye formy predraka i invazivnyi rak sheiki matki. Rukovodstvo dlya vrachei*. Krasnopol'skii V.I., ed. Moscow: SIMK; 2017. 160 p. (in Russian)].
14. Schiffman M., Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003; 127(8): 946–9. [https://dx.doi.org/10.1043/1543-2165\(2003\)127<946:FTDFTA>2.0.CO;2](https://dx.doi.org/10.1043/1543-2165(2003)127<946:FTDFTA>2.0.CO;2).
15. Klaes R., Friedrich T., Spitzkovsky D., Ridder R., Rudy W., Petry U. et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int. J. Cancer.* 2001; 92(2): 276–84. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.1174>.
16. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W., Killackey M., Kulasingam S.L., Cain J. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012; 137(4): 516–42. <https://dx.doi.org/10.1309/AJCPGTD94EVRJSCG>.
17. Miyamoto S., Hasegawa J., Morioka M., Hirota Y., Kushima M., Sekizawa A. The association between p16 and Ki-67 immunohistostaining and the progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int.*

- J. Gynaecol. Obstet. 2016; 134(1): 45-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jigo.2015.12.005>.
18. Demarco M., Lorey T.S., Fetterman B., Cheung L.C., Guido R.S., Wentzensen N. et al. Risks of CIN 2+, CIN 3+, and cancer by cytology and human papillomavirus status: the foundation of risk-based cervical screening guidelines. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2017; 21(4): 261-7. <https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000343>.
 19. NHCSP Guidelines no.20 (3rd edition). Home/Medical Professionals/ NHCSP Guidelines. Colposcopy and Programme Management: Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme Published March 2016. Available at: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=370275>
 20. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2012; 34(12): 1188-202. [https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35468-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35468-8).
 21. Moscicki A.B., Ma Y., Wibbelsman C., Darragh T.M., Powers A., Farhat S., Shiboski S. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116(6): 1373-80. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181fe777f>.
 22. McAllum B., Sykes P.H.H., Sadler L., Macnab H., Simcock B.J., Mekhail A.K. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205(5): 478. e1-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.069>.
 23. Loopik D.L., Bekkers R.L.M., Massuger L.F.A.G., Melchers W.J.G., Siebers A.G., Bentley J. Justifying conservative management of CIN2 in women younger than 25 years - A population-based study. *Gynecol. Oncol.* 2019; 152(1): 82-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.10.038>.
 24. Tainio K., Athanasiou A., Tikkinen K.A.O., Aaltonen R., Cárdenas J., Hernández. et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018; 360: k499. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k499>.
 25. Sasieni P., Castanon J., Parkin D.M. How many cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women? *Int. J. Cancer.* 2009; 124: 461-4. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.23922>.
 26. Castle P.E., Schiffman M., Wheeler C.M., Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113(1): 18-25. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818f5008>.
 27. Discacciati M.G., de Souza C.A., d'Ottaviano M.G., Angelo-Andrade L.A., Westin M.C., Rabelo-Santos S.H., Zeferino L.C. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 155(2): 204-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.12.002>.
 28. Fuchs K., Weitzen S., Wu L., Phipps M.G., Boardman L.A. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2007; 20(5): 269-74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpog.2007.04.012>.
 29. Moore K., Cofer A., Elliot L., Lanneau G., Walker J., Gold M.A. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(2): 141. e1-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.03.029>.
 30. Guedes A.C., Zeferino L.C., Syrjänen K.J., Brenna S.M.F. Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Res.* 2010; 30(6): 2319-23.
 31. Kyrgiou M., Mitra A., Arbyn M., Stasinou S.M., Martin-Hirsch P., Bennett P., Paraskevaidis E. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 349: g6192. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.g6192>.
 32. Wilkinson T.M., Sykes P.H., Simcock B., Petrich S. Recurrence of high-grade cervical abnormalities following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212(6): 769. e1-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.010>.
 33. Castanon A., Brocklehurst P., Evans H., Peebles D., Singh N., Walker P. et al. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ.* 2012; 345: e5174. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.e5174>.
 34. Janevic T., Stein C.R., Savitz D.A., Kaufman J.S., Mason S.M., Herring A.H. Neighborhood deprivation and adverse birth outcomes among diverse ethnic groups. *Ann. Epidemiol.* 2010; 20(6): 445-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.02.010>.
 35. Perkins R.B., Jorgensen J.R., McCoy M.E., Bak S.M., Battaglia T.A., Freund K.M. Adherence to conservative management recommendations for abnormal PAP test results in adolescents. *Obstet. Gynecol.* 2012; 119(6): 1157-63. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824e9f2f>.
 36. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K., Katki H.A., Kimney W.K., Schiffman M. et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121(4): 829-46. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182883a34>.
 37. Paraskevaidis E., Arbyn M., Sotiropoulos A., Diakomanolis E., Martin-Hirsch P., Koliopoulos G. et al. The role of DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat. Rev.* 2004; 30(2): 205-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.07.008>.
 38. Клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака». М.; 2017. 55 с. [Klinicheskie rekomendatsii «Dobrokachestvennyye i predrakovyye zabolovaniya sheiki matki s pozitsii profilaktiki raka». Moscow 2017. 55 p. (in Russian)].
 39. Zhu J., Li Y., Guan C., Chen Z. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane in human cervical cancer cells. *Oncol. Rep.* 2012; 28(3): 1063-8. <https://dx.doi.org/10.3892/or.2012.1877>.
 40. Sales K.J., Katz A.A. Inflammatory pathways in cervical cancer - the UCT contribution. *South Afr. Med. J.* 2012; 102(6): 493-6. <https://dx.doi.org/10.7196/samj.5532>.
 41. Wu T.Y., Khor T.O., Su Z.Y., Saw C.L., Shu L., Cheung K.L. et al. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. *AAPS J.* 2013; 15(3): 864-74. <https://dx.doi.org/10.1208/s12248-013-9493-3>.
 42. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Аполихина И.А., Мальцева Л.И., Сутурина Л.В., Селиванов С.П., Леонидова Т.Н., Цхай В.Б., Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Бебнева Т.Н., Евтушенко И.Д., Удут В.В., Кулагина Н.В., Баранов А.Н., Хасанов Р.Ш., Гурьева В.А., Шамина И.В., Карахалис Л.Ю., Муйжнек Е.Л. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2). *Акушерство и гинекология.* 2018; 9: 991-8. [Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Maltseva L.I., Suturina L.V., Selivanov S.P., Leonidova T.N., Tskhai V.B., Radzinsky V.E., Ordyanets I.M., Bebneva T.N., Evtushenko I.D., Udut V.V., Kulagina N.V., Baranov A.N., Khasanov R.Sh., Guryeva V.A., Shamina I.V., Karakhalis L.Yu., Muzyzhnek E.L. Investigation of the efficacy and safety of a diindolylmethane-based drug in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 1-2 (CIN 1-2). *Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya.* 2018; (9): 991-8. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.91-98>.
 43. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Друх В.М., Муйжнек Е.Л., Кузнецов И.Н., Пчелинцева О.И., Андрианова Е.А., Барановский П.М. Клиническое исследование по изучению эффективности суппозитория «Цервикон-ДИМ» при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* 2014; 14-3: 6. [Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Drukh V.M., Muzyzhnek E.L., Kuznetsov I.N., Pchelintseva O.I., Andrianova E.A., Baranovskiy P.M. Efficacy of the novel pharmaceutical composition in suppository form comprising DIM in patients with grade 1-2 cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1-2). *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii.* 2014; 14-3: 6. (in Russian)].
 44. Ashrafyan L., Sukhikh G., Kiselev V., Paltsev M., Drukh V., Kuznetsov I., Muzyzhnek E., Apolikhina I., Andrianova E. Double-blind randomized placebocontrolled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer

- prevention. EPMA J. 2015 Dec 21;6:25. <https://dx.doi.org/10.1186/s13167-015-0048-9>.
45. Food and Drug Administration (FDA). Vaccines, blood and biologics. FDA; 2017. Available at: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts>
46. Drolet M., Benard E., Boily M.C., Ali H., Baandrup L., Bauer H. et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15(5): 565-80. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71073-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71073-4).
47. Joura E.A., Garland S.M., Paavonen J., Ferris D.G., Perez G., Ault K.A. et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012; 344: e1401. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.e1401>.
48. Kang W.D., Choi H.S., Kim S.M. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(2): 264-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.04.050>.
49. Ghelardi A., Parazzini F., Martella F., Pieralli A., Bay P., Tonetti A. et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol. Oncol.* 2018; 151(2): 229-34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.033>.

Поступила 19.12.2019

Принята в печать 30.12.2019

Received 19.12.2019

Accepted 30.12.2019

Сведения об авторах:

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии».

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7041-9024.

101000 Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А.

Зароченцева Нина Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии».

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6155-788X, ninazar11@mail.ru

101000 Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А.

Ашрафян Лев Андреевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ.

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Киселёв Всеволод Иванович, член-корреспондент РАМН и РАН, д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ,

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4721-3420

117997 Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Джиджихия Лела Константиновна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии». ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2853-0957, lel3311@yandex.ru

101000 Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А.

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, заведующий организационно-методическим отделом службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», ученый секретарь Российского общества акушеров-гинекологов,

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9813-2823.

117997 Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Джавахшвили Мариам Гугаевна, аспирант поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии».

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-23852850

101000 Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А.

About the authors:

Vladislav I. Krasnopolsky, academician of the Russian Academy of Sciences, doctor of medical sciences, professor, president of GBUZ MO

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7041-9024.

101000 Russia, Moscow, ul. Pokrovka, d.22A.

Nina V. Zarochentseva, MD, professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and

Gynecology. ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6155-788X, ninazar11@mail.ru

101000 Russia, Moscow, ul. Pokrovka, d.22A.

Lev A. Ashrafyan, academician of the Russian Academy of Sciences, MD, professor, director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, FSBI National Medical

Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V. I. Kulakova "of the Ministry of Health of the Russian Federation.

117997, Moscow, st. Academician Oparin, d. 4.

Vsevolod I. Kiselev, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences and RAS, Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director for Research at

the Institute of Oncogynecology and Mammology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named

after Acad. V. I. Kulakova »of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4721-3420

117997 Russia, Moscow, ul. Academician Oparin, d. 4.

Lela K. Dzhidzhikhiya, PhD, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology GBUZ MO Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2853-0957, lel3311@yandex.ru

101000 Russia, Moscow, ul. Pokrovka, d.22A.

Igor I. Baranov, MD, professor, head of the organizational and methodological department of the scientific and organizational support service of the FSBI "V.I. Kulakov

Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology", Scientific Secretary of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists,

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9813-2823.

117997 Russia, Moscow, ul. Academician Oparin, d. 4.

Mariami G. Javakhishvili, graduate student of the outpatient department of GBUZ MO Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-23852850

101000 Russia, Moscow, ul. Pokrovka, d.22A.