

Предикторы цервикальных неоплазий (обзор литературы)

Л. В. Покуль^{1, 2, 3}, Э. В. Матвеева⁴

¹ Клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар

² Институт международного права, экономики, гуманитарных наук и управления имени К. В. Россинского, г. Краснодар

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва

⁴ Клиника «Евромед», г. Краснодар

Цель обзора: рассмотреть основные факторы риска рака шейки матки (РШМ) и обоснование их роли в развитии цервикальных неоплазий.

Основные положения. РШМ — полиэтиологическое заболевание, факторами риска которого выступают раннее начало половой жизни, сексуальная активность, перенесенные травмы шейки матки, дисфункция яичников, ИППП, гиповитаминоз, курение; основная роль, безусловно, отводится ВПЧ. Остается дискуссионным вопрос о влиянии приема оральных контрацептивных препаратов. В обзоре рассматриваются результаты современных исследований по проблемам РШМ.

Заключение. Несмотря на широкое распространение РШМ в мире, и в нашей в стране в частности, факторы риска его возникновения остаются предметом дискуссий.

Ключевые слова: рак шейки матки, факторы риска, вирус папилломы человека, комбинированные оральные контрацептивы.

Predictors of Cervical Neoplasia: Literature Review

L. V. Pokul^{1, 2, 3}, E. V. Matveeva⁴

¹ Clinical Oncologic Dispensary No. 1, Krasnodar

² K. V. Rossinsky Institute of International Law, Economics, Humanities and Management, Krasnodar

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁴ Euromed Clinic, Krasnodar

Ситуация в мире в сфере онкологии, к сожалению, далека от благоприятной: в нем сейчас 12,7 млн онкологических больных, и представленные на сегодняшний день статистические показатели свидетельствуют о том, что среди ежегодно регистрируемых новых случаев злокачественных новообразований на долю впервые выявляемых заболеваний женской половой сферы приходится более миллиона случаев [1].

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний органов репродуктивной системы женщин: его удельный вес колеблется от 12 до 20% всех злокачественных новообразований женской половой сферы [7]. Оставаясь в тройке лидеров в структуре заболеваемости женских репродуктивных органов после рака молочной железы и эндометрия и не уступая своих позиций в структуре смертности, где он занимает второе место среди онкологических заболеваний у женщин, РШМ продолжает наносить невосполнимый ущерб в наиболее активных слоях женского населения [18, 20]. Удручающие показатели свидетельствуют о неуклонном росте его распространенности: если еще в 2011 г., по данным Международного агентства по изучению рака, в мире регистрировали 371 тысячу новых случаев РШМ и 190 тысяч смертей от него, то уже в 2012 г., по данным ВОЗ, в мире фиксировали 529,4 тысячи вновь выявленных эпизодов заболевания, 274,9 тысячи летальных исходов [32].

Наиболее часто РШМ выявляют в старшей возрастной группе (60–70 лет и более), однако в последнее время появляется немало публикаций, описывающих случаи воз-

никновения этого заболевания у женщин репродуктивного возраста [13]. Так, отмечается рост заболеваемости РШМ среди молодых женщин: в возрасте 15–24 лет — в 4 раза; 25–34 лет — в 2,5 раза [14, 15]. В последние десятилетия произошло снижение среднего возраста женщин с впервые установленным диагнозом РШМ, в частности, только с 1996 по 2002 г. этот показатель уменьшился на 3,2 года [19]. К сожалению, приходится констатировать, что у значительной части пациенток РШМ обнаруживают уже на поздних стадиях заболевания (III–IV), когда эффективность современных методов лечения резко снижается [11].

Цель обзора: рассмотреть основные факторы риска РШМ и обоснование их роли в развитии цервикальных неоплазий.

Основными патогенетическими факторами риска развития РШМ являются раннее начало половой жизни, сексуальная активность, перенесенные травмы шейки матки, дисфункция яичников, ИППП, гиповитаминоз, курение; основная роль, безусловно, отводится ВПЧ. Остается дискуссионным вопрос о влиянии приема оральных контрацептивных препаратов.

РАННИЙ СЕКСУАЛЬНЫЙ ДЕБЮТ И МУЖСКОЙ ФАКТОР

В связи с ранним сексуальным дебютом стоит отметить особенности строения экзо- и эндоцервикса шейки матки. Границу между цилиндрическим и многослойным плоским эпителием называют зоной стыка (зоной трансформации, превращения, перехода). В норме зона стыка у девочки до полового созревания расположена на экзоцервиксе. Этот

Матвеева Элеонора Викторовна — врач функциональной ультразвуковой диагностики клиники «Евромед» ООО «Современные диагностические технологии». 350051, г. Краснодар, ул. Лузана, д. 19. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Покуль Лилиана Викторовна — д. м. н., онколог ГБУЗ КОД № 1 МЗ Краснодарского края; профессор кафедры психологии и педагогики ЧОУ ВПО «ИМПЭГНиУ им. К. В. Россинского»; доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН. 350000, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146. E-mail: liliana_v_p@mail.ru

участок является наиболее опасным с точки зрения развития неопластических изменений. Здесь находится резервный эпителий, который в процессе дифференцировки способен развиваться как в плоский эпителий эктоцервикса, так и в призматический эпителий цервикального канала. Менее дифференцированные клетки более подвержены мутациям, а значит, и злокачественному перерождению [14]. В возрасте до 18 лет биологически незрелый эпителий шейки матки и малодифференцированный резервный эпителий зоны трансформации более подвержены действию канцерогенных и коканцерогенных активаторов [10].

По мнению В. И. Новика (2008), фактором риска развития неоплазий является и частая смена половых партнеров. В частности, при пяти партнерах и более возрастает риск развития бластом шейки матки. Повышение сексуальной активности молодежи привело к широкому распространению ВПЧ-инфекции [10]. Данный факт подтвержден в работе А. С. Вишневого и Н. Р. Сафронникова (2008): промискуитет, незащищенный половой акт и половой акт с партнером, имеющим генитальные кондиломы, — это факторы риска как инфицирования ВПЧ, так и развития РШМ [5].

Фактором риска, связанным с половым партнером, может быть, по мнению ряда исследователей, возможное действие смегмы на эпителий шейки матки. В доказательство этой теории приводятся данные, полученные на основании проведенных клинико-статистических исследований. В частности, X. Castellsague и соавт. (2002) пишут о снижении распространенности РШМ у женщин, чьи половые партнеры были подвергнуты циркумизации [24]. При этом существует иное мнение, согласно которому роль в канцерогенезе РШМ играет не смегма, а непосредственно сперма, так как ее белковое содержимое (гистон и протамин) в культуре тканей вызывает атипию многослойного плоского эпителия шейки матки [38].

КУРЕНИЕ И РИСК РАЗВИТИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В ряде эпидемиологических исследований придают значение курению как этиологическому фактору развития неоплазий шейки матки. Влияние табачного дыма исследователи связывают с его возможностью снижать иммунную защиту организма, а также являться коканцерогеном в реализации эффекта вирусной инфекции, поскольку никотин и котинин обладают способностью превращаться в канцерогенные агенты нитрозамины в присутствии специфической бактериальной инфекции [30]. Никотин и другие компоненты дыма (3-4-бензопирен, антрацен) были найдены в цервикальной слизи активных и пассивных курильщиц. Под действием этих веществ в шейке матки уменьшается число клеток Лангерганса, являющихся важнейшей частью Т-лимфоцитарного клеточно-опосредованного иммунитета.

Л. М. Берштейн не исключает, что сочетание эстрогенного компонента КОК с влиянием табачного дыма способно (в том числе за счет генотоксического действия) повышать риск развития РШМ [4]. Возможность влияния курения в сочетании с гормональным воздействием оральных контрацептивов подтвердили М. М. King и соавт., показавшие, что в тканях шейки матки содержание аддуктов ДНК у курильщиц, применявших оральные контрацептивы, статистически значимо выше, чем у курильщиц, не использующих эти препараты [33]. Полагают, что смертность от РШМ возрастает как от прямого контакта составляющих оральных контрацептивов с клетками цервикального эпителия, так и от сочетания эффекта этих препаратов с влиянием других факторов риска, в частности ВПЧ и табачного дыма [2, 6].

РОЛЬ АКУШЕРСКОГО ТРАВМАТИЗМА И ГИПОВИТАМИНОЗА

Остается предметом спора значение посттравматических изменений на шейке матки, перенесенных на ней операций, которые, в свою очередь, обуславливают трофические изменения в строме и эпителии шейки матки. Существует мнение, что они могут стать предикторами РШМ. Имеются данные, показывающие, что относительный риск (ОР) развития РШМ статистически значимо выше у многократно рожавших женщин [37]. Однако противники этой теории не обнаружили прямой корреляционной зависимости частых родов, травмы шейки матки и риска цервикальных неоплазий [8].

На сегодняшний день не существует также и единого мнения о роли диеты в развитии бластом и неоплазий шейки матки. Так, D. A. Grimes и K. E. Ecomomy (1995) выдвинули концепцию, согласно которой диета с повышенным содержанием витамина С снижает риск развития РШМ [29], тогда как L. Kjellberg (2000) обращает внимание на неоднозначность этой позиции и необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Исследователями не получены однозначные подтверждения протекторных свойств диеты с высоким содержанием аскорбиновой кислоты [34].

ЗНАЧЕНИЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Суть инфекционного процесса и жизненного цикла ВПЧ заключается в самовоспроизведении (образовании вирионов, обладающих инфекционной активностью). ВПЧ изменяет программу репликации клеточной ДНК и обеспечивает воспроизведение собственной ДНК и, как следствие, выработку большого числа новых вирионов, обладающих инфекционной активностью [3]. Вирус, попав в эпителиальную клетку через базальную мембрану, высвобождает геном из оболочечных структур, и происходит перемещение нуклеиновых кислот вируса в клеточное ядро. В ядре клетки геном вируса существует в виде интегрированной кольцевидной эписомы, реплицирующейся до 100 копий в каждой клетке. По мере того как делятся инфицированные базальные клетки, осуществляется репликация вирусного генома и происходит его распределение поровну между двумя дочерними клетками, вследствие чего число ВПЧ-инфицированных клеток в данном клеточном слое увеличивается. Необходимо отметить, что выработка новых вирусных частиц в уже инфицированных клетках ингибируется, процесс становится продуктивным только при перемещении данных клеток в вышерасположенные слои, в первую очередь в супрабазальные. При перемещении инфицированных базальных клеток в восходящем направлении происходит нарушение клеточного цикла нормальных эпителиоцитов с перестройкой их клеточных циклов по типу терминальной дифференцировки. Проходя все стадии эпителиальной дифференцировки, геном ВПЧ претерпевает все стадии продуктивной инфекции, и завершается процесс в зрелых кератиноцитах. Такая форма инфекции приводит к цитопатическим эффектам (появлению койлоцитоза, остроконечных кондилом и т. д.) [42].

В дальнейшем в зависимости от иммунологического статуса пациентки, ее преморбидного фона ВПЧ-инфекция может либо регрессировать, либо, наоборот, прогрессировать. В последнем случае ВПЧ-ДНК встраивается в клеточный геном и проявляются характерные для злокачественной трансформации морфологические изменения эпителия. С практической точки зрения этот процесс реализуется в клиническую, субклиническую и латентную формы генитальной

ВПЧ-инфекции [42]. Ее клиническая форма характеризуется четко выраженной картиной поражения эпителия генитального тракта и легко диагностируется при простом визуальном осмотре. К типичным морфологическим проявлениям ВПЧ-инфекции относят злокачественные новообразования, а также остроконечные и гладкие кондиломы, расположенные в области шейки матки, вагины, вульвы или ануса [47]. Субклиническая ВПЧ-инфекция, как правило, не выявляется при визуальном обследовании, однако соответствующие изменения эпителия обнаруживаются посредством цитологического и гистологического исследований [28]. И, наконец, латентная форма ВПЧ-инфекции выявляется только с помощью молекулярно-генетических методов [44].

Из тех ВПЧ, которые являются предикторами возникновения рака аногенитальной зоны, наибольшим онкогенным потенциалом характеризуются ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (примерно 70% всех случаев РШМ). Высоким и средним потенциалом онкогенности обладают также 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 68-й типы ВПЧ. При плоскоклеточном РШМ наиболее часто идентифицируются ВПЧ-16 (более 50% случаев) и ВПЧ-18 (от 15 до 20% случаев). Прослеживается четкая взаимосвязь между инфицированием ВПЧ-18 и вероятностью развития аденокарциномы шейки матки [16].

Поиск прогностической значимости влияния ВПЧ на многослойный плоский эпителий шейки матки позволил отечественным и зарубежным ученым определить его строение и жизненный цикл. В частности, по мнению П. Л. Стерна и соавт., ВПЧ имеет диаметр 55 нм и представлен двухцепочечной кольцевидной молекулой ДНК, состоящей примерно из 8000 нуклеотидных оснований [17]. Оболочечные структуры вируса представлены двумя белковыми молекулами, более крупная из которых имеет название субъединицы L1, а менее крупная — субъединицы L2. Оболочечные протеины формируют структуры, известные под названием капсомеров; сферическая оболочка ВПЧ образована в общей сложности 72 капсомерами. При отсутствии субъединицы L2 субъединица L1 обладает способностью к экспрессии и самопроизвольной организации в виде частиц, напоминающих по структуре и свойствам вирионы [16].

Геномом ВПЧ кодируются восемь белков. Первичные белки E5, E6 и E7 принимают участие в процессах пролиферации и жизнедеятельности клеток, кроме того, белки E6 и E7 играют ключевую роль в ВПЧ-ассоциированном канцерогенезе. Три других первичных белка (E1, E2 и E4) имеют большое значение в системе контроля транскрипции вирусных генов, а также в процессе репликации вирусной ДНК. Два вторичных белка L1 и L2 принимают участие в образовании новых вирусных частиц [3].

Ведущая роль в канцерогенном процессе принадлежит белкам E1, E2, E6 и E7. По-видимому, процесс реализации опухолевого потенциала ВПЧ включает несколько последовательных генетических событий. Вероятно, в качестве иницилирующего фактора выступают мутации в различных участках вирусного гена E1, который в норме отвечает за эписомальный статус ВПЧ-ДНК. В результате повреждения E1 происходит интеграция генома ВПЧ в хромосомы клетки-хозяина. Процесс встраивания генома ВПЧ может сопровождаться инактивацией еще одного вирусного гена — E2. В результате потери функциональной активности гена E2 увеличивается экспрессия генов E6 и E7, которые непосредственно запускают процессы опухолевой трансформации. Онкогенные свойства продуктов E6 и E7 обусловлены их способностью образовывать комплексы с негатив-

ными регуляторами клеточного роста — белками p53 (для E6) и Rb (для E7) [4, 16, 42]. Существенно, что онкобелки E6 и E7 разных типов ВПЧ могут отличаться друг от друга по своим биохимическим свойствам и трансформирующему потенциалу.

Остановимся несколько более подробно на характеристике белков ВПЧ и их роли в канцерогенном действии ВПЧ на клетки эпителия шейки матки [35]. Белок E6 ВПЧ-16 состоит из 151 аминокислоты и инициирует ряд важных процессов, способствующих клеточной иммортализации. Поскольку E6 является одним из наиболее ранних генов, экспрессирующихся в ходе ВПЧ-инфекции, он создает условия для более интенсивной продукции вирусных частиц в клетке. Эти изменения внутриклеточной среды включают подавление апоптоза вследствие деградации белка p53, ингибирование транскрипции ряда клеточных генов, а также удлинение продолжительности жизни клеток за счет активации теломеразы [4, 16].

Белок E7 играет наиболее важную роль в трансформации клеток. E7 представляет собой ядерный белок, состоящий из 98 аминокислот и содержащий два казеинкиназных сайта фосфорилирования сериновых остатков (в 31-м и 32-м положениях). Молекула белка разделена на три домена, различающихся по степени родства к аденовирусному белку E1A. Описаны различные пути взаимодействия E7 с клеточными белками. Многие из этих белков относятся к факторам, регулирующим клеточное деление. E7 ускоряет переход в интерфазе с промежутка G1 (период до начала деления ДНК) до S (период репликации ДНК) и взаимодействует с белками семейства гена-супрессора ретинобластомы и его гомологов (Rb, p107, p130), деацетилазами гистонов, транскрипционным фактором (активирующим протеином 1), циклинзависимыми киназами (CDK) и CDK-ингибиторами. Эти взаимодействия объясняют способность E7 стимулировать пролиферацию клеток, а также вызывать их иммортализацию [4, 16, 37, 42].

Белок E5 ВПЧ-16 невелик по размеру (84 аминокислоты) и представляет собой гидрофосфатную молекулу, локализованную в клеточной мембране. Белки E5, выделенные из клеток человека и животных, различаются по своей трансформирующей активности. Вследствие гидрофобной природы E5 его очистка весьма затруднительна, и это свойство ограничивает возможности создания эффективного антигена против данного белка [4, 16, 37].

Белки E1 и E2 играют существенную роль в репликации вирусных частиц. Именно они определяют число копий вируса в клетке хозяина. Однако механизм транскрипционного контроля синтеза самих E1 и E2 остается невыясненным.

Итак, биологические свойства и молекулярная структура ВПЧ-белков изучены достаточно полно, тем не менее конкретные пути реализации канцерогенного эффекта вируса требуют дальнейшего уточнения [4, 16].

Известно, что как канцерогенные, так и неканцерогенные типы ВПЧ стимулируют клеточную пролиферацию, причем этот эффект осуществляется по весьма сходным, но не идентичным механизмам. Кроме того, степень родства E7 к Rb и E6 к p53 значительно выше у белков, выделенных из канцерогенных типов ВПЧ. Углубленное изучение различий между двумя принципиально разными типами ВПЧ может дать ключ к разгадке механизма канцерогенного действия вирусов данной группы, а также проблемы вирусного канцерогенеза в целом [3].

ИНФЕКЦИОННЫЙ ФАКТОР И ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Многолетние исследования влияния герпесвирусной инфекции на канцерогенез РШМ не позволяют на сегодняшний день однозначно ответить на вопрос, является ли она самостоятельным либо сочетанным фактором риска РШМ. В 70-х годах прошлого столетия было догмой положение об участии герпесвирусной инфекции в генезе РШМ. Однако в дальнейшем исследования в этой области не позволили подтвердить это положение. По мнению В. И. Новика, вирус в ассоциации с простейшими, бактериями может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие интраэпителиальных неоплазий и РШМ [10]. По мнению других исследователей, у респонденток с герпесвирусной инфекцией возможно повышение риска развития РШМ в 2–4 раза. Имеются работы, в которых ВПГ-2, наряду с ВПЧ, характеризуется как индуктор плоскоклеточной карциномы. Присутствие геномного материала ВПЧ и ВПГ-2 предполагает, что оба эти вируса могут являться сочетанными онкогенными факторами [2].

У женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (cervical intraepithelial neoplasia — CIN), по сравнению с не страдающими этим заболеванием, более часто встречаются *Gardnerella vaginalis*, *Candida species*, *Mycoplasma hominis* и *Chlamydia trachomatis* (серотип G). По данным литературы, у 28% пациенток с перечисленными инфекциями выявляются клеточные атипии. Ассоциацию между бактериальным вагинозом и CIN можно объяснить тем, что бактерии продуцируют нитрозамины, которые при взаимодействии с ВПЧ становятся кофакторами неопластической трансформации [2, 6].

В отдельных исследованиях предполагается, что некоторые серотипы *Ch. trachomatis* повышают риск возникновения сквамозно-клеточной карциномы. Так, учеными Хельсинкского университета при обследовании 181 женщины, страдавшей распространенным РШМ, было установлено, что риск развития сквамозно-клеточной карциномы шейки матки наиболее вероятно связан с *Ch. trachomatis* серотипа G [21]. Диагностически подтверждено, что у женщин с РШМ хламидийная инфекция обнаруживается примерно в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин [21].

Однако заметим: результаты других исследований (A. Ferrega и соавт.), напротив, демонстрируют отсутствие такой связи. Показано, что наличие антител ко всем инфекционным агентам, кроме ВПЧ, не связано с риском развития цервикальных неоплазий [27].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Обобщая накопленный в настоящее время обширный мировой опыт по данной проблеме, стоит отметить, что единого мнения нет. Еще в 1992 г. эксперты ВОЗ пришли к выводу, что длительное (в течение 5 лет и более) применение оральных контрацептивов может приводить к некоторому увеличению риска РШМ [46]. Представленные позже данные ВОЗ по вопросам медицинских критериев приемлемости методов контрацепции свидетельствовали, что длительное применение оральной контрацепции увеличивает возможность перехода CIN в микроинвазивную карциному [45]. Публикации результатов исследования V. Beral и соавт. (1999) подтвердили эту гипотезу [22].

Знакомство с результатами исследований Оксфордской ассоциации планирования семьи, с серией публикаций,

посвященных взаимосвязи РШМ с приемом оральных контрацептивов, позволяет прийти к заключению о потенциальном увеличении риска развития цервикальных неоплазий при приеме КОК [39, 43]. При этом особо выделяется как негативный фактор сочетание ВПЧ с длительным использованием КОК. Отмечают также прямую взаимосвязь между частотой РШМ и продолжительностью применения КОК. J. S. Smith и соавт. (2003), обобщившие клинические наблюдения за 12 531 женщиной с верифицированными бластомами шейки матки, доказали, что суммарный ОР для ВПЧ-положительных женщин составляет 0,9 (95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,7–1,2) в случае применения КОК не более 5 лет; 1,3 (95%-й ДИ: 1,0–1,9) и 2,5 (95%-й ДИ: 1,6–3,9) при приеме КОК на протяжении 5–9 лет и более соответственно [39].

Однако надо признать, что авторы исследований не учитывали исходный гинекологический статус пациенток, не оценивали их сексуальную активность и, как следствие, ими не были представлены результаты использования барьерной презервации, а главное, данные об исходном инфицировании ВПЧ, что обуславливает не только статистическую разнородность, но и сложность однозначной интерпретации итоговых данных [12].

Когортное исследование 3187 женщин за период с 1998 по 2002 г., результаты которого были опубликованы в 2006 г. K. Surjānen и соавт., напротив, свидетельствовало о том, что применение КОК не является независимым фактором. В исследовании все респондентки были разделены на три группы: не использовавшие контрацепцию; не использовавшие гормональную контрацепцию; использовавшие КОК. Анализ данных показал, что сексуальное поведение женщин, применяющих негормональные методы контрацепции и КОК, имеет принципиальные различия. И эти различия, независимо от использования КОК, предрасполагают к развитию ВПЧ-инфекций, CIN и РШМ [12, 40].

В ноябре 2007 г. Международное общество эпидемиологических исследований рака шейки матки опубликовало результаты анализа данных о взаимосвязи РШМ и использования оральной контрацепции [31].

На основании результатов 24 эпидемиологических исследований, в которых были проанализированы показатели 35 509 здоровых женщин и 16 573 больных РШМ, установлено следующее. ОР РШМ повышается по мере увеличения продолжительности использования оральных контрацептивов: при их приеме более 5 лет он составляет 1,90 (95%-й ДИ: 1,69–2,13). Риск снижается после прекращения применения КОК. Через 10 лет показатели возвращаются к значениям, характерным для женщин, никогда не использовавших эти препараты [12, 15].

По мнению A. Berrington de Gonzalez и соавт., прием оральных контрацептивов приводит к повышению риска как аденокарциномы шейки матки, так и РШМ [23]. По результатам 10 исследований риска РШМ у ВПЧ-инфицированных пациенток, принимавших КОК в течение 5–9 лет, было установлено, что риск РШМ у них в 4 раза выше, чем у инфицированных ВПЧ женщин, никогда не принимавших данные препараты [36]. Показано, что оральные контрацептивы действуют как промоторы ВПЧ-индуцированного канцерогенеза [26]. Этот вывод подтверждается результатами исследований E. M. de Villiers (2003), показавшими, что при длительном применении КОК пациентками, инфицированными ВПЧ высокоонкогенных типов, повышается 16- α -гидроксигенерация эстрогенов с образованием агрессивного метаболита 16- α -ОН, участвующего в цервикальном канце-

рогенезе [25]. Кроме того, многочисленные исследования *in vitro* продемонстрировали, что стероидные гормоны (эстрогены и прогестерон) повышают уровень экспрессии генов E6 и E7 ВПЧ, а изучение действия КОК *in vitro* выявило их связь с увеличением частоты обнаружения ВПЧ [12, 17, 25].

Вместе с тем имеются как отечественные, так и зарубежные клинические и эпидемиологические исследования, в которых связь между приемом КОК и риском развития цервикальных неоплазий не определена [17, 41]. Результаты проспективного исследования 1070 женщин репродуктивного возраста, проведенного в Таиланде, позволяют сделать вывод, что использование КОК может влиять на увеличение риска ВПЧ-инфекции любого типа (ОР = 1,88; 95%-й ДИ: 1,21–2,90). При этом использование монопрогестагенных контрацептивов, как энтеральных, так и парентеральных, не ведет к повышению риска развития цервикального рака [9].

Разнородность имеющихся данных диктует необходимость проведения дальнейших исследований влияния оральных контрацептивов на многослойный плоский и цилиндрический эпителий шейки матки. В то же время необходимо более широкое внедрение скрининговых программ

и их бóльшая стандартизация для раннего выявления РШМ у женщин, использующих и не использующих оральные контрацептивы [12, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкое распространение рака шейки матки (РШМ) в мире, и в нашей в стране в частности, факторы риска его развития остаются предметом споров, что обусловлено не только разумным консерватизмом, но и, часто, недостаточным обсуждением состояния проблемы.

Причины возникновения и развития заболеваний шейки матки окончательно не установлены, но ряд факторов внешней и внутренней среды имеют существенное значение в патогенезе патологических процессов слизистой оболочки шейки матки. Аналитический обзор публикаций по проблеме этиопатогенеза цервикальных неоплазий свидетельствует о важной роли в данном процессе экзогенных факторов в их совокупности и в сочетании с эндогенными факторами.

В представленном обзоре приводятся данные и результаты современных исследований наиболее значимых факторов риска развития бластом шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // *Онкогинекология*. 2012. № 1. С. 18–23.
2. Андреева Е. Н., Григорян О. Р., Ужегова Ж. А. Современные аспекты этиологии и патогенеза фоновых, предраковых процессов и рака шейки матки (обзор литературы) // *Пробл. репродукции*. 2006. № 5. С. 17–24.
3. Бакшеев С. Н., Руднева О. Д. Распространенность ВПЧ в мире и России // *StatusPraesens*. 2012. № 5 (11). С. 74.
4. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000. 199 с.
5. Вишневский А. С., Сафронникова Н. Р. Дискуссионные вопросы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки // *Практическая онкология: избр. лекции / Под ред. А. Ф. Урманчевой, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко*. СПб.: Центр ТОММ, 2008. С. 127–135.
6. Григорян О. Р., Ужегова Ж. А., Андреева Е. Н. Роль эндогенных половых стероидов в генезе предраковых заболеваний и рака шейки матки при эндокринопатиях // *Пробл. эндокринологии*. 2007. № 53 (2). С. 15–19.
7. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и в странах СНГ в 2008 г. // *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2010. Т. 21. № 2. Прил. 1. 160 с.
8. Иглесиас-Кортис Л., Иглесиас-Гью Дж. Репродуктивное здоровье: в 2 тт. Т. 2. Редкие инфекции / Под ред. Л. Кейта, Г. Бергера, Д. Эдельмана. М.: Медицина, 1998. С. 390–402.
9. Минкина Г. Н. Цервикальный рак и гормональные контрацептивы (обзор литературы) // *ДокторРу. Спец. выпуск № 1*. 2004. С. 56–58.
10. Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // *Практическая онкология: избр. лекции / Под ред. А. Ф. Урманчевой, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко*. СПб.: Центр ТОММ, 2008. С. 115–126.
11. Паяниди Ю. Г., Жордания К. И., Толокнов Б. О. Рак шейки матки // *Онкология для практических врачей / Под ред. С. С. Чистякова*. М., 2009. С. 15–35.
12. Подзолкова Н. М., Роговская С. И., Фадеев И. Е. Папилломавирусная инфекция в акушерстве и гинекологии. Руководство для врачей. М., 2012. 64 с.
13. Покуль Л. В. Постовариоэктомический синдром: особенности патогенеза, диагностики и прогнозирования у больных раком тела и шейки матки после противопухолевого лечения: Дис. ... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2010. 318 с.
14. Радзинский В. Е., Соловьева А. В. Цервикальный скрининг: клинический протокол. М., 2012. С. 9.
15. Роговская С. И., Липова Е. В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. М., 2014. 832 с.
16. Стерн П. Л., Китченер Г. С. Вакцины для профилактики шейки матки / Пер. с англ. под общ. ред. Г. Т. Сухих, В. П. Прилепской. 2-е изд. М., 2011. 192 с.
17. Фролова И. И., Бабиченко И. И., Местергази Г. М. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дискератозы шейки матки. М.: Династия, 2004. 88 с.
18. Чиссов В. И., Старинский В. В., Ковалев Б. Н., Петрова Г. В. Эпидемиология гормонозависимых новообразований в России и результаты научных исследований по их диагностике и лечению // *Сиб. онкол. журн*. 2002. № 3 (4). С. 109–114.
19. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М., 2013. 289 с.
20. Antonsson A., Karanfilovska S., Lindqvist P. G., Hansson B. G. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy // *J. Clin. Microbiol*. 2003. Vol. 41. N 6. P. 2509–2514.
21. Anttila T., Saikku P., Koskela P., Bloigu A. et al. Serotypes of *Chlamidia trachomatis* and risk for cervical squamous cell carcinoma // *JAMA*. 2001. Vol. 285. N 1. P. 47–51.
22. Beral V., Hermon C., Kay C., Hannaford Ph. et al. Mortality associated with oral contraceptives use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study // *BMJ*. 1999. Vol. 318. N 7176. P. 96–100.
23. Berrington de Gonzalez A. B., Sweetland S., Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinoma of the cervix: a meta-analysis // *Br. J. Cancer*. 2004. Vol. 90. N 9. P. 1784–1791.
24. Castellsague X., Bosch F. X., Munoz N., Meijer C. J. et al. Male circumcision, penile human papilloma virus infection, and cervical cancer in female partners // *N. Engl. J. Med*. 2002. Vol. 346. N 15. P. 1105–1112.
25. De Villiers E. M. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma // *Int. J. Cancer*. 2003. Vol. 103. N 6. P. 705–708.
26. Deligeorgiou E., Michalidis E., Creatas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2003. Vol. 997. P. 199–208.
27. Ferrera A., Bay M. F., Herbrink P., Figueroa M. et al. A sero-epidemiological study of the relationship between transmitted agents and cervical cancer in Honduras // *Int. J. Cancer*. 1997. Vol. 73. N 6. P. 781–785.
28. Goodman A. Role of routine human papillomavirus subtyping in cervical screening // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2000. Vol. 12. N 1. P. 11–14.

29. Grimes D. A., Economy K. E. Primary prevention of gynecologic cancers // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 172. N 1. Pt. 1. P. 227–235.
30. Ho G. Y. F., Kadish A. S., Burk R. D., Basu J. et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factor for high-grade cervical intraepithelial dysplasia // *Int. J. Cancer.* 1998. Vol. 78. N 3. P. 281–285.
31. International Collaboration of Epidemiological Studies of ovarian cancer, Beral V., Doll R., Hermon C. et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls // *Lancet.* 2008. Vol. 371. N 9609. P. 303–314.
32. Jemal A. F., Bray F., Centar M. M., Ferlay J. et al. Global cancer statistics // *Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61. N 2. P. 69–90.
33. King M. M., Hollingsworth A., Cuzick J., Garner R. C. The detection of adducts in human cervix tissue DNA using 32P-postlabelling: a study of the relationship with smoking history and oral contraceptive use // *Carcinogenesis.* 1994. Vol. 15. N 5. P. 1097–1100.
34. Kjellberg L., Hallmans G., Ahren A. M., Johansson R. et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection // *Br. J. Cancer.* 2000. Vol. 82. N 7. P. 1332–1338.
35. McMurray H. R., Nguyen D., Westbrook T. F., McAnce D. J. Biology of human papillomaviruses // *Int. J. Exp. Pathol.* 2001. Vol. 82. N 1. P. 15–33.
36. Moreno V., Bosch F. X., Munoz N., Meijer C. J. et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study // *Lancet.* 2002. Vol. 359. N 9312. P. 1085–1092.
37. Munoz N., Franceschi S., Bosetti C., Moreno V. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study // *Lancet.* 2002. Vol. 359. N 9312. P. 1093–1101.
38. Reid R., Stanhope C. R., Herschman B. R., Crum C. P. et al. Genital warts and cervical cancer. IV. A colposcopic index for differentiated subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984. Vol. 149. N 8. P. 815–823.
39. Smith J. S., Green J., Berrington de Gonzalez A., Appleby P. et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review // *Lancet.* 2003. Vol. 361. N 9364. P. 1159–1167.
40. Syrjänen K., Shabalova I., Petrovichev N., Kozachenko V. et al. Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human papillomavirus infections // *Anticancer Res.* 2006. Vol. 26. P. 4729–4740.
41. Thomas D. B., Ray R. M., Qin Q., WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Risk factors for progression of squamous cell carcinoma in-situ to invasive cervical cancer: results of a multinational study // *Cancer Causes Control.* 2002. Vol. 13. N 7. P. 683–690.
42. Tyring S. K. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response // *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2000. Vol. 43. N 1. Pt. 2. P. 18–26.
43. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study 1968–2004 // *Br. J. Cancer.* 2006. Vol. 95. N 3. P. 385–389.
44. Wick M. J. Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections // *Clin. Lab. Med.* 2000. Vol. 20. N 2. P. 271–287.
45. World Health Organization (WHO). *Improving Access to Quality Care in Family Planning. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use.* 2nd ed. Geneva: WHO, 2000. 142 p.
46. World Health Organization (WHO). *Oral Contraceptives and Neoplasia: Report of a WHO Scientific Group.* WHO Technical Report Series 817. Geneva: WHO, 1992.
47. Zur Hausen H. Papillomavirus infection — a major cause of human cancer // *Biochim. Biophys. Acta.* 1996. Vol. 1288. N 2. P. 55–78. **D**