

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕДРАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Т. Клинышкова, доктор медицинских наук, профессор,
Т. Каратюк, кандидат медицинских наук,
Д. Турчанинов, доктор медицинских наук
 Омская государственная медицинская академия
E-mail: tkaratuk@mail.ru

Обследованы 384 пациентки с цервикальным предраком (CINI, CINII, CINIII) на фоне инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ) и пациентки без CIN и ВПЧ (n=84). Комплексное обследование включало в себя анализ анамнестических данных (особенности сексуального поведения и применяемых методов контрацепции, состояние репродуктивной функции), а также кольпоскопию, цитологическое, гистологическое исследование цервикобиоптатов, полимеразную цепную реакцию на ВПЧ. Установлено, что социальными факторами риска развития CIN являются раннее начало половой жизни, промискуитет, нерегулярная барьерная контрацепция или ее отсутствие, незначительный интервал между менархе и сексуальным дебютом. Представлены меры первичной профилактики CIN.

Ключевые слова: CIN, вирус папилломы человека, социальные факторы риска.

Широкие эпидемиологические исследования подтвердили причинную связь между папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и большинством случаев предрака шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN) [3, 4]. В настоящее время общепризнано, что рак шейки матки имеет вирусное происхождение [3, 17]. Помимо патогенного воздействия вируса, имеют значение факторы риска (ФР), в том числе и социальные: характер сексуального поведения женщин (возраст начала половой жизни, интервал между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни, число половых партнеров); особенности контрацепции (использование барьерных методов контрацепции, внутриматочных и оральных контрацептивов); курение. Совершенствование профилактических мероприятий, направленных на устранение социальных ФР инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), а также на своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний у женщин, приобретает особую актуальность, поскольку заболеваемость раком данной локализации не имеет тенденции к снижению, несмотря на внедрение современных диагностических технологий (вторичная профилактика). Первичная же профилактика этого заболевания состоит в пропаганде здорового образа жизни, повышении уровня образования населения, борьбе с курением, использовании барьерных методов контрацепции, предупреждении инфицирования ВПЧ и другими инфекциями, передаваемыми половым путем, разработке и внедрении профилактических вакцин [4, 14]. Для реализации не только индивидуальной, но и популяционной стратегии первичной профилактики важно иметь научно обоснованные сведения о распространенности перечисленных ФР в конкретных популяциях и их значимости, так как эти данные на разных территориях и в разных социальных группах населения существенно различаются.

Нами изучены поведенческие ФР формирования CIN, ассоциированной с ПВИ, с целью совершенствования ее

первичной и вторичной профилактики у населения крупного административно-хозяйственного центра Западной Сибири.

В результате скрининга пациенток специализированного приема по патологии шейки матки группу обследования составили 384 пациентки репродуктивного возраста с верифицированной CIN на фоне ПВИ (основная группа); в группу контроля включены 84 пациентки. Критерии включения пациенток в основную группу: возраст от 19 до 45 лет; гистологически подтвержденный диагноз CIN; положительные результаты ВПЧ-теста; согласие пациенток на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 19 и старше 45 лет; преинвазивный и инвазивный рак шейки матки; отрицательные результаты ВПЧ-теста; беременность; лактация; нежелание пациенток участвовать в исследовании.

Критерии включения пациенток в группу контроля: возраст 19–40 лет; отсутствие аномальной кольпоскопической картины; отрицательные результаты ВПЧ-теста; отсутствие CIN по данным цитологического исследования; согласие пациенток на участие в исследовании.

Комплексное обследование включало в себя опрос с помощью анонимного опросника, кольпоскопию, морфологическое исследование, детекцию ВПЧ высокого риска в полимеразной цепной реакции (тест-система Литех, Москва). Выполняли цитологическое исследование (Betesda, 2001), гистологическое исследование биоптатов экзоцервикса, соскобов эндоцервикса (по показаниям). С помощью анонимного опросника уточняли возраст начала половой жизни, интервал между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни, число половых партнеров, характер контрацепции (использование барьерных методов контрацепции), наличие или отсутствие такого ФР, как курение.

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica-6 и возможностей программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро–Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью F-критерия Фишера. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SD$, где M – среднее выборочное, SD – стандартное отклонение. При ненормальном распределении значений в ряду указывались также медиана (P_{50}), 25-й перцентиль (P_{25}) и 75-й перцентиль (P_{75}).

Число пациенток, необходимых для исследования, было рассчитано с помощью приложения StatCalc программы Epi Info (версия 6).

При анализе таблиц сопряженности оценивали значения информационной статистики Кульбака (2I-статистика, для определения связи изучаемых факторов и результативных признаков), которая рассматривается как непараметрический дисперсионный анализ. Для сравнения числовых данных 2 независимых групп использовали критерий Манна–Уитни.

У всех пациенток основной группы ($n=384$) CIN верифицирована по результатам гистологического исследования: CIN I – у 218, CIN II – у 94, CIN III – у 72 больных. При ВПЧ-тестировании больных основной группы ВПЧ высокого риска выявлен у всех пациенток. Из ВПЧ высокого онкогенного риска ВПЧ 16 и 18-го типов обнаружен у 296 (77,6%) пациенток основной группы. При анализе вирусной нагрузки установлено, что высокая вирусная нагрузка (ВПЧ 16 и 18-го типов) встречалась достоверно чаще у пациенток с CIN II–CIN III,

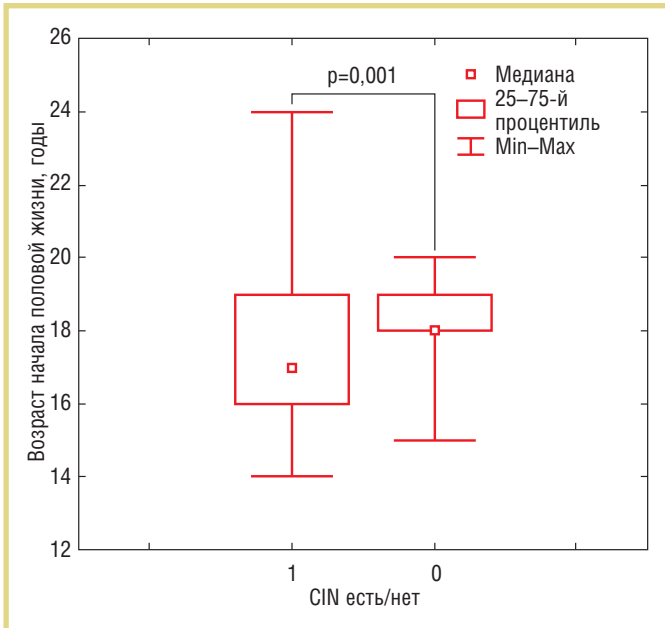


Рис. 1. Средний возраст начала половой жизни у пациенток исследуемых групп; 1 – основная группа (CIN); 0 – группа контроля

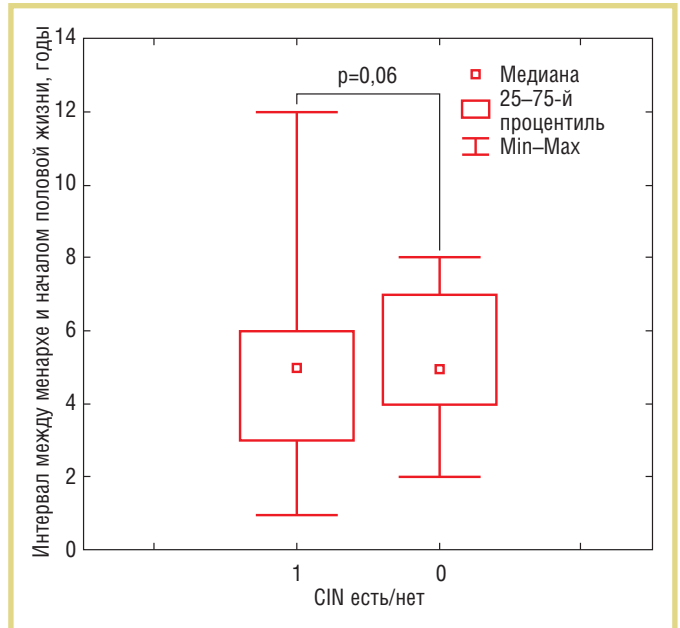


Рис. 2. Интервал между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни у больных с ВПЧ-ассоциированной CIN (1) и в группе контроля (0)

чем у больных с CIN I (79 против 41%; $p=0,0001$), средняя и низкая – чаще у пациенток с CIN I, чем с CIN II–CIN III (21 против 59%; $p=0,0001$).

Средний возраст пациенток с CIN составил 26,0 лет (24,0–30,0), возраст пациенток группы контроля – 29,0 лет (27,0–32,0; $p>0,05$).

Обращал на себя внимание более ранний возраст начала сексуальных отношений в основной группе – 17,0 лет (16,0–19,0), чем в группе контроля – 18 лет (18,0–19,0; $z=-3,73$; $p=0,001$) – рис. 1.

Выявлена лишь тенденция к снижению интервала от менархе до сексуального дебюта в основной группе: 5 лет (3,0–6,0), в группе контроля – 5,0 лет (4,0–6,0; $z=-3,84$; $p=0,06$) – рис. 2.

Число половых партнеров пациенток исследуемых групп варьировало от 1 до 12 в основной группе и от 2 до 8 в группе контроля (рис. 3); при статистическом анализе этого показателя установлено, что он был статистически значимо выше у пациенток основной группы: $3,08 \pm 2,25$ против $2,17 \pm 1,2$ ($z=3,67$; $p=0,0002$). На курение указали 31,4±4,0% больных основной группы, женщины группы сравнения курили в 27,3±3,0% случаев ($p>0,05$).

В основной группе 30,6% больных регулярно использовали барьерную контрацепцию, 35,5% – нерегулярно, 33,9% никогда не пользовались барьерной контрацепцией (5,7% применяли внутриматочный контрацептив – ВМК, 10,3% – оральную контрацепцию, 10% – физиологический метод,

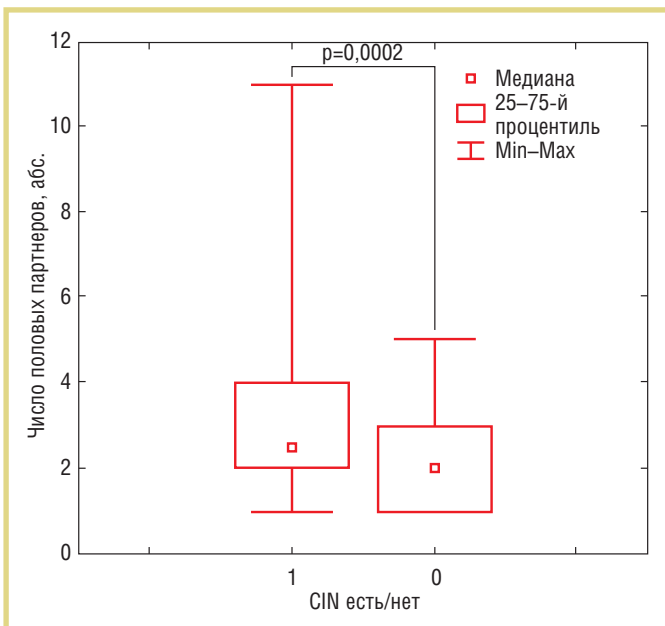


Рис. 3. Число половых партнеров у пациенток исследуемых групп

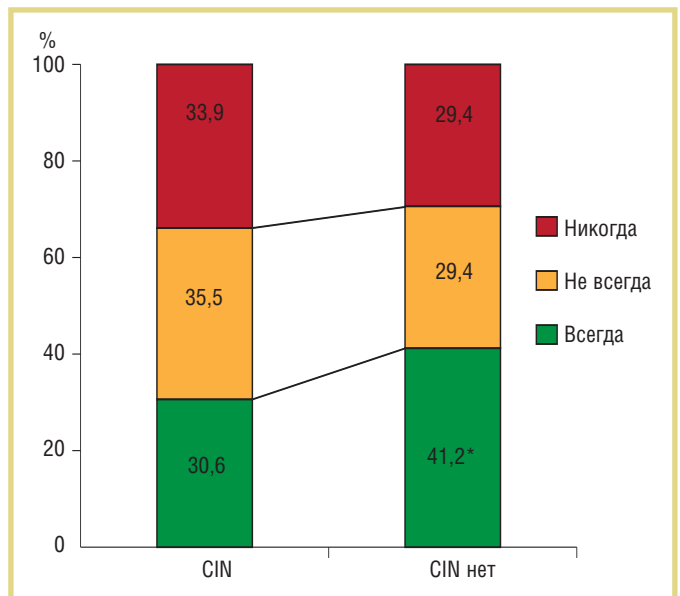


Рис. 4. Частота барьерной контрацепции у пациенток исследуемых групп; $p<0,05$ при сравнении с основной группой

прерванный половой акт, спермициды, 7,9% контрацепцией не пользовались); в группе контроля перечисленные показатели составили соответственно 41,2; 29,4 и 29,4% (ВМК не применялся, 9,7% использовали оральную контрацепцию, 10,8% — физиологический метод, прерванный половой акт, спермициды, 8,9% контрацепцией не пользовались) — рис. 4.

Сопоставление групп по частоте регулярного использования барьерной контрацепции выявило различия: в основной группе — 30,6%, в контроле — 41,2% ($2I=4,27$; $f_{\text{критическая}}=3,84$; $p<0,05$). Нерегулярное применение барьерной контрацепции либо ее отсутствие чаще встречались в основной группе, чем в контроле: соответственно 69,4 и 58,8% случаев ($p<0,05$).

Итак, согласно результатам нашего исследования, для больных с ВПЧ-ассоциированными CIN характерен более ранний возраст начала сексуальных отношений, чем в группе сравнения. Согласно данным литературы, роль раннего начала половой жизни как ФР развития CIN не вызывает сомнений, однако мнения о границах этого возраста противоречивы. Так, по данным J. Núñez и соавт. (2004), ФР развития ВПЧ-зависимого канцерогенеза является сексуальный дебют в возрасте до 20 лет, а по нашим данным — до 18 лет [7, 10, 14].

При изучении такого ФР, как интервал между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни, у больных с ВПЧ-ассоциированными CIN выявлена четкая тенденция к его меньшей величине, чем у здоровых женщин, что согласуется с данными I. Collins и соавт. (чем меньше отрезок времени между менархе и сексуальным дебютом, тем больше риск инфицирования ВПЧ).

Роль промискуитета как ФР доказана многими авторами. По результатам нашего исследования, число половых партнеров было больше у пациенток с CIN, чем у здоровых женщин (различия статистически значимы). Наши данные согласуются с результатами X. Caiyan [5], A. Frega [8], Г. Минкиной [3], В. Головановой [1], установивших связь риска развития CIN с числом сексуальных партнеров.

По данным В. Головановой и соавт., риску инфицирования ВПЧ подвержены девушки-подростки с низким образовательным и экономическим уровнем, имеющие более 3 половых партнеров, не соблюдающие правила половой гигиены, курящие более 5 сигарет в день. ФР развития дисплазии эпителия шейки матки оказались число половых партнеров ≥ 5 , несоблюдение половым партнером-мужчиной правил гигиены, интенсивное курение — 10 и более сигарет в день.

Нашим исследованием установлено, что нерегулярное использование барьерной контрацепции либо ее отсутствие являются ФР развития CIN, что согласуется с мнением X. Caiyan и соавт. [5], установивших связь между возникновением предрака и отказом от использования презерватива.

Нами не получено убедительных данных о роли курения в развитии CIN, что соответствует данным K. Syrjänen [12], R. Zivadinovic и соавт. [15, 16], также не выявивших такой связи. S. Collins [6], напротив, доказывает роль курения как ФР развития неоплазии. Разногласия по данному вопросу указывают на необходимость его дальнейшего изучения. Следует отметить, что роль курения как ФР прогрессирования CIN подтверждена в ряде работ [2, 9, 11, 13].

Таким образом, для развития CIN, ассоциированной с ПВИ, значимы ряд поведенческих факторов. ФР развития ВПЧ-ассоциированной CIN являются такие особенности сексуального поведения, как раннее начало половой жизни (до 17 лет), многочисленные половые партнеры, уменьшение интервала между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни, преобладание нерегулярной барьерной контрацепции

либо ее отсутствие. В связи с этим основными мерами минимизации риска развития цервикального предрака являются начало половой жизни в возрасте старше 18 лет, стабильный характер сексуальных отношений, использование барьерной контрацепции при их нестабильном характере, а также профилактическая вакцинация против ВПЧ.

Литература

1. Голованова В.А., Новик В.И., Гуркин Ю.А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-подростков // Вопр. онкол. — 1999; 45 (6): 623–6.
2. Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Турчанинов Д.В. и др. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования // Гинекология. — 2011; 13 (4): 39–44.
3. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки — М.: Аэрограф-медиа, 2001; 118 с.
4. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Caiyan X. Prevalence and risk factors of lower genital tract infections among women in Beijing, China // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2012; 38 (1): 1447–50.
6. Collins S. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. S. Collins et al. // Eur. J. Cancer. — 2010; 46 (2): 405–11.
7. Duggan M.A. Predictors of co-incident CIN II/III amongst a cohort of women with CIN I detected by a screening Pap test // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 1998; 19 (3): 209–14.
8. Frega A. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence // Cancer Lett. — 2003; 196 (2): 127–34.
9. Kjellberg L. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection // Br. J. Cancer. — 2000; 82 (7): 1332–8.
10. Núñez J. Prostitution and other cofactors in preinvasive and invasive lesions of the cervix // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. — 2004; 44 (3): 239–43.
11. Ștefănescu B. Adenocarcinoma of the uterine cervix—risk factors // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 2007; 111 (1): 155–60.
12. Syrjänen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2008; 29 (3): 205–21.
13. Tolstrup J. The role of smoking and alcohol intake in the development of high-grade squamous intraepithelial lesions among high-risk HPV-positive women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2006; 85 (9): 1114–9.
14. Trottier H. Persistence of an incident human papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. — 2009; 854 (62): 854–62.
15. Zivadinovic R. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasias with negative cone margins: risk factors // J. Buon. — 2011; 16 (3): 498–504.
16. Zivaljevic B. Smoking as risk factor for cervical cancer // Neoplasma. — 2001; 48 (4): 254–6.
17. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer // Virology. — 1991; 184 (1): 9–13.

RISK FACTORS FOR PRECANCER OF THE CERVIX UTERI

Professor **T. Klinyshkova**, MD; **T. Karatyuk**, Candidate of Medical Sciences; **D. Turchaninov**, MD
Omsk State Medical University

Examinations were made in 384 patients with cervical cancer (CIN I, CIN II, CIN III) in the presence of infection with human papillomavirus (HPV) and 84 patients without CIN and HPV. Comprehensive examination involved analysis of anamnestic data (the specific features of sexual behavior and used contraceptive methods, reproductive function), as well as colposcopy, cytological and histological studies of cervical biopsy specimens, polymerase chain reaction for HPV. Early onset of sexual intercourse, promiscuity, irregular barrier contraceptive use or its absence, an insignificant interval between menarche and onset of sexual activity were established to be social risk factors of CIN. Measures for primary prevention of CIN are presented.

Key words: CIN, human papillomavirus, social risk factors.