

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-123-132>

# Цервикальный канцерогенез, ассоциированный с приёмом комбинированных оральных контрацептивов: есть ли взаимосвязь?

Л.А. Ключкина<sup>1</sup>, Е.А. Соснова<sup>1</sup>, А.А. Ищенко<sup>2</sup>, М.М. Давыдов<sup>1</sup><sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Рак шейки матки — одна из ведущих локализаций рака у женщин репродуктивного возраста. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии онкологических заболеваний известна давно и не вызывает сомнений. Однако ввиду широко распространённого применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) учёные активно изучают возможные механизмы взаимосвязи половых стероидов и вируса папилломы человека (ВПЧ) с точки зрения риска развития рака шейки матки (РШМ).

**Цель работы** — оценить риск развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с учётом приёма КОК различной длительности.

**Материалы и методы.** В исследование включили 411 пациенток репродуктивного возраста, проходивших лечение в Центре гинекологии и репродуктивных технологий НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России и в отделении онкогинекологии Университетской клинической больницы № 4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, госпитализированных в период с января 2015 по декабрь 2021 года. Всех пациенток разделили на две группы: в основную группу включили 291 пациентку с верифицированным РШМ, в группу контроля вошли 120 пациенток без онкологической патологии.

**Результаты.** Пациентки с РШМ достоверно чаще принимали КОК (56, или 19,2%), чем пациентки в группе контроля (11, или 6,5%;  $p=0,018$ ), у пациенток с РШМ также отмечен достоверно более длительный приём препаратов ( $p=0,011$ ).

В группе пациенток с РШМ достоверно чаще выявлена избыточная масса тела (52 пациентки, или 17,9%), чем в контрольной группе (8, или 4,7%;  $p=0,003$ ), и ожирение II степени (11, или 3,8% против 0;  $p=0,03$ ), соответственно. Результат многофакторного анализа показал, что приём КОК оказывает отрицательное влияние на риск развития РШМ ( $p=0,018$ ; odds ratio (OR) 1,230; ДИ 1,064–1,423). По результатам ROC-анализа установлено, что приём КОК обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РШМ ( $AUC=0,742$ ); чувствительность этого предиктора составляет 74,07%, специфичность 72,73%. Оценка влияния длительности приёма КОК на риск развития РШМ показала, что приём КОК суммарно более 7 лет ассоциирован с более высоким риском развития онкологии шейки матки ( $p=0,010$ ; OR 1,68; ДИ 1,1–2,5).

**Заключение.** Назначение КОК у ВПЧ-положительных пациенток требует персонифицированного подхода с целью учёта этиологических факторов рака шейки матки и снижения возможных канцерогенных рисков.

**Ключевые слова:** рак шейки матки; вирус папилломы человека; комбинированные оральные контрацептивы (КОК); эндогенный эстрадиол.

## Как цитировать:

Ключкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А., Давыдов М.М. Цервикальный канцерогенез, ассоциированный с приёмом комбинированных оральных контрацептивов: есть ли взаимосвязь? // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 123–132.

doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-123-132

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-123-132>

# Cervical carcinogenesis associated with the use of combined oral contraceptives: is there a relationship?

Lidiya A. Klyukina<sup>1</sup>, Elena A. Sosnova<sup>1</sup>, Anton A. Ishchenko<sup>2</sup>, Mikhail M. Davydov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Cervical cancer is one of the leading cancers in women of reproductive age. The etiological role of the human papillomavirus (HPV) in cancer development is long known and undisputed. However, owing to the widespread use of combined oral contraceptives (COCs), scientists actively investigate possible mechanisms of interrelation between sex steroids and HPV in terms of cervical cancer risk.

**AIM:** This study aimed to assess the risk of cervical cancer in women of reproductive age, depending on the use of COCs for different durations.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 411 patients of reproductive age who were treated at the Center for Gynecology and Reproductive Technologies of the Russian Ministry of Health and the Department of Oncogynecology at the University Clinical Hospital No. 4 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University between January 2015 and December 2021. All patients were divided into two groups. The study group included 291 patients with verified cervical cancer, and the control group included 120 patients without cancer.

**RESULTS:** The study group was significantly more likely to take COCs (56, or 19.2%) than the control group (11, or 6.5%;  $p=0.018$ ). In addition, the study group had significantly longer treatment durations ( $p=0.011$ ). Overweight ( $n=52$ , or 17.9%) and grade II obesity ( $n=11$ , or 3.8%, vs. 0;  $p=0.03$ ) were significantly more common in the study group than in the control group ( $n=8$ , or 4.7%;  $p=0.003$ ). The result of the multivariate analysis showed that taking COCs negatively affect cervical cancer development ( $p=0.018$ ; odds ratio (OR) 1.230; CI 1.064–1.423). The receiver operating characteristic analysis revealed that the use of COCs has a high predictive value for determining the risk of cervical cancer (area under the curve, AUC=0.742); the sensitivity and specificity of this predictor were 74.07% and 72.73%, respectively. In the assessment on the effect of duration of COC use on the risk of cervical cancer, the results showed that total use of COCs for over 7 years was associated with a higher risk of cervical cancer development ( $p=0.010$ ; OR 1.68; CI 1.1–2.5).

**CONCLUSIONS:** Prescribing COCs in patients with HPV infection requires a personalized approach to consider etiologic factors of cervical cancer and reduce possible carcinogenic risks.

**Keywords:** cervical cancer; human papillomavirus; combined oral contraceptives; endogenous estradiol.

## To cite this article:

Klyukina LA, Sosnova EA, Ishchenko AA, Davydov MM. Cervical carcinogenesis associated with the use of combined oral contraceptives: is there a relationship? *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):123–132. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-123-132

## ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) по-прежнему остаётся проблемой мирового масштаба, несмотря на совершенствование методов скрининга и профилактики. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer — IARC) в 2020 году в мире зарегистрировано 604 127 новых случаев РШМ. Данная локализация рака является ведущей у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на то, что доказана основная этиологическая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии РШМ, выделяют и такие ко-факторы, как иммуносупрессия (особенно ВИЧ), курение, инфекции, передающиеся половым путём, и приём комбинированных оральных контрацептивов (КОК). IARC классифицирует 12 штаммов ВПЧ как канцерогены 1-й группы в развитии РШМ, наряду с КОК, приём которых ассоциирован не только с риском развития преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки, но также раком печени и раком молочной железы [1, 2].

Косвенные доказательства возможной взаимосвязи приёма КОК и риска развития РШМ получены из эпидемиологических исследований, которые показали, что приём КОК повышает риск развития РШМ у женщин с ВПЧ-положительным статусом [3]. В настоящее время существует широкий выбор КОК, но все они состоят из прогестагенного и эстрогенного компонентов. Как эстрогены, так и прогестагены могут регулировать рост и размножение клеток, и вполне вероятно, что это пролиферативное влияние может способствовать канцерогенезу в восприимчивых тканях шейки матки.

Детально изучив результаты проведённых в последние годы работ, мы сформулировали цель нашего исследования, которая заключалась в оценке риска развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с учётом приёма КОК различной длительности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 411 пациенток репродуктивного возраста, проходивших лечение в Центре гинекологии и репродуктивных технологий НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России и в отделении онкогинекологии Университетской клинической больницы № 4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, госпитализированных в период с января 2015 по декабрь 2021 года. Все пациентки были разделены на две группы: в основную группу включили 291 пациентку с верифицированным раком шейки матки, в группу контроля вошли 120 пациенток без онкологической патологии. У всех пациенток выполняли диагностику ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалом для исследования служили соскобы эпителия цервикального канала для цитологического исследования. Соскобы эпителия цервикального канала для ПЦР-анализа собирали дакреновыми

щёточками в пробирки типа Эппендорф объёмом 1,5 мл с транспортной средой. Все послеоперационные препараты удалённых тканей доставляли в патологоанатомическое отделение с лабораторией иммуногистохимических исследований НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России для последующего проведения гистологического исследования с целью верификации диагноза и иммуногистохимического исследования.

Определение стадии РШМ проводили на основании классификации FIGO (2019) и международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание, 2016) [4].

Критерии включения женщин в основную группу: репродуктивный возраст, гистологически верифицированный рак шейки матки. Критерии включения женщин в группу контроля: репродуктивный возраст, отсутствие рака шейки матки в анамнезе и на момент проведения исследования. Критерии невключения: возраст моложе 18 и старше 48 лет, беременность, наличие гормонозависимых заболеваний женских половых органов, отказ женщины от участия в исследовании, указание на использование внутриматочной системы «Мирена».

Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Л.А. Ключиной, и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 11.02.2021 г. № 03-21). Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию полученных данных.

## Статистическая обработка данных

Для статистического анализа данных исследования использовалось программное обеспечение SPSS Statistics 23.0. Достоверность нормальности распределения показателей определяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. В случае нормальности распределения параметра определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего. В противном варианте определяли квартильный интервал (25-й, 50-й и 75-й процентиля). Цифровые результаты описывали с помощью средней арифметической  $M$  и её среднеквадратического отклонения  $\pm \sigma$ . Оценку корреляционных взаимосвязей проводили с помощью методов Спирмана и Пирсона.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различий между качественными показателями оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Достоверным считали результат статистических исследований при вероятности ошибки  $p < 0,05$ , что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. С целью определения влияния приёма гормональных препаратов на развитие событий применяли многофакторный регрессионный логистический анализ. ROC-анализ

проводили для оценки чувствительности и специфичности маркера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток в основной группе составил  $41,55 \pm 9,94$  года, в группе контроля  $42,09 \pm 9,17$  года. В исследуемых группах проводилось изучение клинических и клинико-морфологических данных пациенток (табл. 1).

По данным соматического анамнеза обращают на себя внимание достоверные различия между изучаемыми группами по индексу массы тела — ИМТ ( $p=0,001$ ). У пациенток основной группы достоверно чаще встречалась избыточная масса тела (у 52, или 17,9%), чем в контрольной

группе (у 8, или 6,7%;  $p=0,003$ ), и ожирение II степени (у 11, или 3,8% против 0, или 0%, соответственно;  $p=0,031$ ).

Пациентки изучаемых групп характеризовались достоверными различиями по репродуктивному анамнезу. Паритет пациенток в исследуемых группах достоверно различался ( $p=0,036$ ). Достоверные различия между группами также выявлены при изучении фактора предраковых изменений шейки матки по данным анамнеза. Достоверно чаще дисплазия шейки матки средней и тяжёлой степени встречалась в основной группе — у 16 (5,5%) пациенток, чем в группе контроля — у 1, или 0,8% ( $p=0,031$ ).

В основной группе 127 (43,6%) случаев рака шейки матки были ассоциированы с персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациенток в изучаемых группах

**Table 1.** Clinical characteristics of patients in the study groups

Показатели	Основная группа, абс. (%)	Группа контроля, абс. (%)	<i>p</i>
Число пациенток	291 (100%)	120 (100%)	—
Возраст, годы	$41,55 \pm 9,94$	$42,09 \pm 9,17$	0,334
ВПЧ 16 типа (ПЦР)	61 (21%)	7 (5,8%)	<0,001
ВПЧ 18 типа (ПЦР)	24 (8,2%)	5 (4,2%)	0,142
ВПЧ 31 типа (ПЦР)	17 (5,8%)	5 (4,2%)	0,493
ВПЧ 39 типа (ПЦР)	15 (5,2%)	5 (4,2%)	0,672
ВПЧ 52 типа (ПЦР)	10 (3,4%)	5 (4,2%)	0,720
Tis	57 (19,6%)	—	—
T1a	33 (11,3%)	—	—
T1a1	37 (12,7%)	—	—
T1a2	23 (7,9%)	—	—
T1b	15 (5,2%)	—	—
T1b1	27 (9,3%)	—	—
T1b2	23 (7,9%)	—	—
T2a	24 (8,2%)	—	—
T2a1	16 (5,5%)	—	—
T2a2	11 (3,8%)	—	—
T2b	17 (5,8%)	—	—
T3a	5 (1,7%)	—	—
T3b	4 (1,4%)	—	—
Плоскоклеточный рак	287 (98,6%)	—	—
Аденокарцинома	4 (1,4%)	—	—
G1 (высокая дифференцировка)	254 (87,3%)	—	—
G2 (умеренная дифференцировка)	31 (10,7%)	—	—
G3 (низкая дифференцировка)	4 (1,4%)	—	—
Наследственность отягощена	9 (3,1%)	3 (2,5%)	0,746

Окончание табл. 1

End of the Table 1

Показатели	Основная группа, абс. (%)	Группа контроля, абс. (%)	p
Возраст менархе своевременный	290 (99,7%)	119 (99,2%)	0,517
Регулярность цикла	285 (97,9%)	116 (96,7%)	0,447
Бесплодие	6 (2,1%)	2 (1,7%)	0,792
Беременность, Ме [Q25–Q75]	2,56 [1; 4]	2,81 [2; 4]	0,106
Роды, Ме [Q25–Q75]	1,26 [1; 2]	1,45 [1; 2]	0,036
Аборты, Ме [Q25–Q75]	1,31 [0; 2]	1,35 [0; 2]	0,657
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	23,98 [20,4; 26,1]	22,44 [19,65; 24,3]	0,001
Избыточная масса тела, число пациенток	52 (17,9%)	8 (6,7%)	0,003
Ожирение I степени	19 (6,5%)	4 (3,3%)	0,201
Ожирение II степени	11 (3,8%)	0 (0%)	0,031
Ожирение III степени	1 (0,3%)	0 (0%)	0,521
Эрозия шейки матки	19 (6,5%)	10 (8,3%)	0,517
Лейкоплакия шейки матки	12 (4,1%)	5 (4,2%)	0,984
Разрывы шейки матки в родах	24 (8,2%)	8 (6,7%)	0,587
Дисплазия шейки матки лёгкой степени	13 (4,5%)	3 (2,5%)	0,349
Дисплазия шейки матки средней и тяжёлой степени	16 (5,5%)	1 (0,8%)	0,031
Вирус простого герпеса 1 и 2 типа	10 (3,4%)	3 (2,5%)	0,622
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3 (1%)	1 (0,8%)	0,853
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2 (0,7%)	0 (0%)	0,363
<i>Chlamydia trachomatis</i>	12 (4,1%)	4 (3,3%)	0,707
<i>Mycoplasma genitalium</i>	4 (1,4%)	3 (2,5%)	0,423
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	4 (1,4%)	0 (0%)	0,197
Бронхиальная астма	5 (1,7%)	2 (1,7%)	0,971
Дислипидемия	5 (1,7%)	3 (2,5%)	0,602
Патология печени	4 (1,4%)	2 (1,7%)	0,823
Патология почек	6 (2,1%)	4 (3,3%)	0,447
Жёлчнокаменная болезнь (ЖКБ)	7 (2,4%)	4 (3,3%)	0,597
Хронический гастрит	16 (5,5%)	4 (3,3%)	0,354
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	6 (2,1%)	2 (1,7%)	0,792
Язвенная болезнь желудка	4 (1,4%)	0 (0%)	0,197
Патология щитовидной железы	7 (2,4%)	5 (4,2%)	0,336
Сахарный диабет	4 (1,4%)	1 (0,8%)	0,649
Гипертоническая болезнь	9 (3,1%)	5 (4,2%)	0,586

**Примечание.** ВПЧ — вирус папилломы человека; ПЦР — полимеразная цепная реакция; Ме — среднее значение; Q25, Q75 — 25-й и 75-й квартили; Tis, T1a, T1a1, T1a2, T1b, T1b1, T1b2, T2a, T2a1, T2a2, T2b, T3a, T3b — стадии рака шейки матки; G1, G2, G3 — показатели степени дифференцировки опухоли.

**Note.** ВПЧ — human papillomavirus; ПЦР — polymerase chain reaction; Me — average value; Q25, Q75 — 25th and 75th quartiles; Tis, T1a, T1a1, T1a2, T1b, T1b1, T1b2, T2a, T2a1, T2a2, T2b, T3a, T3b — stages of cervical cancer; G1, G2, G3 — indicators of the degree of differentiation of the tumor.

В зависимости от статуса ВПЧ пациенток с верифицированным РШМ и пациенток группы контроля разделили на тех, кто принимал КОК (41 пациентка), и не принимавших КОК (36 пациенток) (рис. 1).

В группе пациенток, которые принимали КОК, РШМ верифицирован у 29 (70,7%) пациенток, у 12 (29,2%) пациенток РШМ по данным гистологического исследования верифицирован не был, разница статистически достоверна ( $p=0,049$ ). В группе пациенток, не принимавших КОК, РШМ развился у 8 (22,2%) пациенток, у 28 (77,7%) пациенток по данным гистологического исследования РШМ не обнаружен.

В основной группе пациенток ( $n=291$ ) гормональные препараты — КОК принимали 56 (19,2%) пациенток, а в группе контроля ( $n=120$ ) КОК принимали 11 (9,2%) пациенток ( $p=0,018$ ), то есть приём КОК достоверно чаще отмечали в группе пациенток с РШМ. В группе пациенток, принимавших КОК, все пациентки принимали низкодозированные препараты, которые содержат не более 30–35 мкг эстрадиола/сут.

У пациенток основной группы также достоверно выявлен более длительный приём гормональных препаратов —  $3,04 \pm 0,42$  года против  $1,24 \pm 0,25$  года в контрольной группе ( $p=0,011$ ).

В таблице 2 представлены клинико-морфологические особенности пациенток с верифицированным РШМ, принимавших КОК.

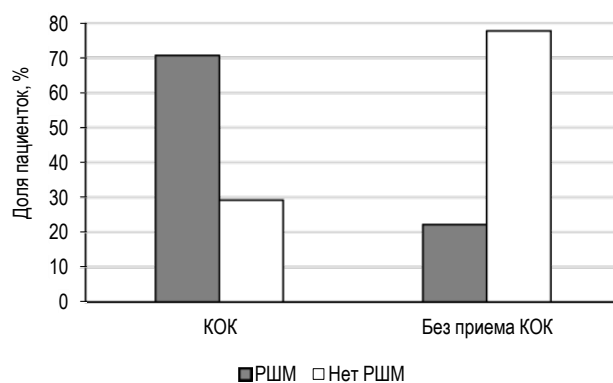
С целью оценки влияния приёма КОК на риск развития РШМ проведён многофакторный анализ, в ходе которого выявлено, что приём КОК оказывает отрицательное влияние, увеличивая риск развития РШМ ( $p=0,018$ ; ОР 1,230; ДИ 1,064–1,423), а также влияет на развитие стадии T1b1 ( $p=0,009$ ).

Для оценки чувствительности и специфичности маркера проведён ROC-анализ, по результатам которого установлено, что приём КОК обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РШМ ( $AUC=0,742$ ); чувствительность этого предиктора составляет 74,07%, специфичность 72,73% (рис. 2).

Оценка влияния длительности приёма КОК на риск развития РШМ позволяет сделать вывод, что приём КОК суммарно более 7 лет ассоциирован с более высоким риском развития онкологии шейки матки ( $p=0,010$ ; ОР 1,68; ДИ 1,1–2,5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основная этиологическая роль в развитии РШМ принадлежит ВПЧ, в частности ВПЧ 16-го и 18-го типов. Стойкая персистенция данных типов ВПЧ ассоциирована с развитием инвазивных форм РШМ в 70% случаев [5]. По данным литературы в 90% случаев плоскоклеточный тип РШМ является ВПЧ-позитивным, в то время как аденокарцинома шейки матки ВПЧ-позитивна в 86% случаев [6]. По результатам нашего исследования

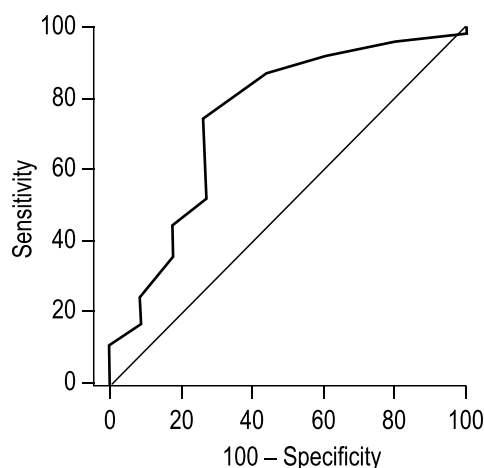


**Рис. 1.** Пациентки исследуемых групп с положительным статусом ВПЧ-инфекции, принимавшие и не принимавшие комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

РШМ — рак шейки матки.

**Fig. 1.** Patients of the study groups with a positive HPV infection status who took and did not take combined oral contraceptives (КОК).

РШМ — cervical cancer.



**Рис. 2.** ROC-кривая риска развития рака шейки матки при приёме комбинированных оральных контрацептивов.

**Fig. 2.** ROC-risk curve for cervical cancer when taking combined oral contraceptives.

43,6% случаев РШМ ассоциировано с персистенцией ВПЧ, при этом 16-й тип встречался у 48%, 18 тип — у 8,2%.

С учётом ведущей роли ВПЧ-инфекции при развитии РШМ, интересными представляются результаты о влиянии приёма КОК на риск инфицирования ВПЧ и вирусную прогрессию. Учёные выдвигают несколько гипотез о возможном взаимовлиянии данных факторов на риск развития РШМ. Во-первых, при приёме КОК увеличивается вероятность инфицирования ВПЧ ввиду особенностей полового поведения. Во-вторых, эпителий шейки матки является гормонозависимым по отношению к эстрогенам и прогестерону и КОК могут способствовать биологической уязвимости шейки матки [7]. Так, в нескольких работах сообщается, что приём КОК в течение 1 года уже приводит к увеличению размеров эктопии шейки матки,



**Таблица 2.** Клинико-морфологические особенности пациенток с верифицированным раком шейки матки, принимавших КОК**Table 2.** Clinical and morphological features of patients with verified cervical cancer who took COC

Клинико-морфологические особенности	Основная группа (n=291), абс. (%)	Из них принимавшие КОК (n=56), абс. (%)
Возраст, годы	41,55±9,94	—
ВПЧ 16 типа (ПЦР)	61 (21%)	20 (36%)
ВПЧ 18 типа (ПЦР)	24 (8,2%)	5 (9%)
ВПЧ 31 типа (ПЦР)	17 (5,8%)	6 (10,7%)
ВПЧ 39 типа (ПЦР)	15 (5,2%)	2 (3,6%)
ВПЧ 52 типа (ПЦР)	10 (3,4%)	2 (3,6%)
Tis	57 (19,6%)	7 (12,5%)
T1a	33 (11,3%)	10 (18%)
T1a1	37 (12,7%)	4 (7,1%)
T1a2	23 (7,9%)	6 (10,7%)
T1b	15 (5,2%)	4 (7,1%)
T1b1	27 (9,3%)	12 (21,4%)
T1b2	23 (7,9%)	5 (9%)
T2a	24 (8,2%)	3 (5,3%)
T2a1	16 (5,5%)	2 (3,6%)
T2a2	11 (3,8%)	2 (3,6%)
T2b	17 (5,8%)	1 (1,8%)
T3a	5 (1,7%)	1 (1,8%)
T3b	4 (1,4%)	1 (1,8%)
Плоскоклеточный рак	287 (98,6%)	56 (100%)
Аденокарцинома	4 (1,4%)	—
G1	254 (87,3%)	47 (84%)
G2	31 (10,7%)	8 (14,3%)
G3	4 (1,4%)	1 (1,8%)

*Примечание.* ВПЧ — вирус папилломы человека; ПЦР — полимеразная цепная реакция; Tis, T1a, T1a1, T1a2, T1b, T1b1, T1b2, T2a, T2a1, T2a2, T2b, T3a, T3b — стадии рака шейки матки; G1, G2, G3 — показатели степени дифференцировки опухоли.

*Note.* ВПЧ — human papillomavirus; ПЦР — polymerase chain reaction; Tis, T1a, T1a1, T1a2, T1b, T1b1, T1b2, T2a, T2a1, T2a2, T2b, T3a, T3b — stages of cervical cancer; G1, G2, G3 — indicators of the degree of differentiation of the tumor.

способствуя тем самым инфицированию эндоцервикальных клеток со скрытыми штаммами ВПЧ-инфекции глубоко в криптах желёз [8, 9].

В-третьих, компоненты КОК способны изменять как метаболическую, так и пролиферативную активность инфицированных клеток шейки матки. R. Samir и соавт.

выявили, что при использовании КОК механизм цервикального канцерогенеза может быть индуцирован сверхпродукцией циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и повышением уровня интерлейкина-10 (ИЛ-10) [10]. При РШМ избыточная экспрессия ЦОГ-2 — плохой прогностический маркер, так как она связана с повышенным риском развития рецидива и метастазирования опухоли [11], поскольку обуславливает подавление апоптоза и усиление инвазии опухоли в лимфатические узлы и параметральную клетчатку [12].

Изучение изменения метаболической активности инфицированных клеток цервикального эпителия под воздействием оральных контрацептивов показало, что один из основных путей малигнизации цервикальных клеток, инфицированных ВПЧ, заключается в том, что вирус модифицирует клеточный метаболизм и клетка приобретает способность обеспечивать конверсию эстрадиола в «агрессивный метаболит» — 16α-гидроксистерон (16α-ОН), который является непосредственным активатором экспрессии онкогена E7, ответственного за злокачественную трансформацию цервикальных клеток [13].

Одним из возможных механизмов развития РШМ может быть синергическое взаимодействие между ВПЧ-инфекцией и экзогенными половыми стероидами, как эстрогенами, так и прогестагенами, которые взаимодействуя с соответствующими рецепторами шейки матки (главным образом это касается рецепторов прогестерона), оказывают влияние на течение ВПЧ-инфекции, а именно, усиливают экспрессию ВПЧ-16 онкобелков E6 и E7, стимулируя деградацию белка-онкосупрессора p53, повышая способность вирусной ДНК трансформировать клетки и индуцировать процесс онкогенной трансформации инфицированных клеток [14, 15].

В нашем исследовании мы получили следующие результаты: РШМ был верифицирован у 29 (70,7%) пациенток с положительным ВПЧ-статусом, принимавших КОК, у 12 (29,2%) пациенток РШМ по данным гистологического исследования не был верифицирован. Эти данные были статистически достоверны ( $p=0,049$ ) и согласуются с результатами исследований других авторов [3, 16].

S. Fischer и соавт. провели первое проспективное исследование влияния половых стероидов на персистенцию высокоонкогенных штаммов ВПЧ [17]. Исследователи выявили, что у женщин с ВПЧ-положительным статусом зафиксирован более высокий уровень утреннего ( $p=0,007$ ; partial  $\eta^2=0,221$ ) и суточного эстрадиола ( $p<0,001$ ; partial  $\eta^2=0,442$ ) по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами. В качестве потенциального объяснения предполагается, что эстрадиол может нарушать врождённые и приобретённые иммунные реакции, тем самым способствуя поддержанию высокого уровня высокоонкогенных штаммов ВПЧ. Действительно, оригинальное исследование у здоровых женщин продемонстрировало, что стимуляция *in vitro* вирусоподобных частиц ВПЧ 16-го типа в сочетании с экзогенным введением эстрадиола

и прогестерона снижали выработку провоспалительных цитокинов при одновременном увеличении противовоспалительных цитокинов и регуляторов транскрипции регуляторных Т-клеток [18].

Доказательства в поддержку этой гипотезы основаны на экспериментах *in vivo* на мышах, трансгенных по онкобелкам E6 и E7, у которых развился рак шейки матки при введении эстрогенов [19]. Таким образом исследователи впервые показали, что эндогенный эстрадиол в совокупности с персистенцией высокоонкогенных штаммов ВПЧ способны увеличивать риск развития РШМ.

Что касается эндогенного эстрадиола, в нашем исследовании установлены достоверные различия между женщинами изучаемых групп по ИМТ ( $p=0,001$ ). У пациенток с верифицированным РШМ достоверно чаще встречались избыточная масса тела (у 52, или 17,9% пациенток), чем в группе здоровых женщин — у 8, или 6,7% ( $p=0,003$ ), и ожирение II степени — у 11 (3,8%) пациенток против 0 ( $p=0,031$ ), соответственно.

Учёные многих стран отмечают, что длительный приём КОК у ВПЧ-положительных женщин представляет особо отрицательный фактор. В недавнем когортном исследовании, проведённом в Дании, изучали почти два миллиона женщин репродуктивного возраста. Повышенный риск РШМ наблюдался у женщин, которые принимали КОК (ОР 1,40; 95% ДИ 1,28–1,53). Авторы отметили, что риск развития РШМ у женщин, принимавших и не принимавших КОК, был сопоставим (анализ проводили как для аденокарциномы, так и для плоскоклеточного РШМ). Этот риск был сильнее выражен при более длительном применении КОК и уменьшался после прекращения его приёма [20].

Аналогичные данные повышения риска развития РШМ получены по результатам метаанализа, в который вошли 24 исследования, включавшие почти 17 000 пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки, и около 36 000 пациенток контрольных групп: риск инвазивного злокачественного новообразования шейки матки был повышен среди постоянных потребителей КОК с длительным периодом использования (ОР  $\geq 5$  лет использования по сравнению с неиспользованием никогда равен 1,90 (95% ДИ 1,69–2,13). Идентичная модель риска выявлена как для инвазивных форм, так и для преинвазивных форм РШМ, а также носителей ВПЧ высокого риска [21].

Корреляция между длительностью приёма КОК и повышением риска развития РШМ у женщин, инфицированных ВПЧ, также подтверждена в крупном исследовании J.M. Gierisch и соавт. [22]. J.S. Smith и соавт. установили, что при наличии ВПЧ-инфекции риск РШМ увеличивался через 5 лет приёма КОК с 0,9 до 1,3, а через 10 лет приёма КОК составлял уже 2,5, в сравнении с группой ВПЧ-негативных женщин, где данный риск увеличивался только через 10 лет приёма КОК с 0,9 до 1,3 [23].

В нашем исследовании мы тоже выявили корреляцию между длительностью приёма КОК и риском развития

РШМ. По нашим данным, приём КОК суммарно более 7 лет ассоциирован с более высоким риском развития онкологии шейки матки ( $p=0,010$ ; ОР 1,68; ДИ 1,1–2,5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам исследований по всему миру приём КОК следует рассматривать как фактор риска канцерогенеза шейки матки, особенно при выявлении повышенных уровней эндогенных эстрогенов и персистенции высокоонкогенных штаммов ВПЧ-инфекции. Дальнейшее изучение механизмов формирования рака шейки матки у ВПЧ-положительных женщин, которые принимали КОК, позволит стандартизировать алгоритм обследования женщин перед назначением препаратов данной группы с целью снижения возможных онкологических рисков.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Этическое утверждение.** Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Л.А. Ключиной и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 11.02.2021 г. № 03-21).

**Ethics approval.** The study was carried out within the framework of L.A. Klyukina's dissertation work and its conduct was coordinated with the Local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (extract from the LEC Protocol No. 03-21 dated February 11, 2021).

**Информированное согласие на публикацию.** Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и использование полученных данных.

**Consent for publication.** All the patients who participated in the study signed the necessary documents on voluntary informed consent to participate in the study and the use of the received data.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007. Vol. 90. P. 1–636.
2. Schottenfeld D., Fraumeni J.F. Cancer Epidemiology and Prevention. Thun M., Linet M.S., Cerhan J.R., Haiman Ch.A., Schottenfeld D., editors. Oxford : Oxford University Press, 2017.
3. Moodley M., Moodley J., Chetty R., Herrington C.S. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review // Int J Gynecol Cancer. 2003. Vol. 13, N. 2. P. 103–110. doi: 10.1046/j.1525-1438.2003.13030.x
4. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы. Рак шейки матки. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2020. Режим доступа: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/537.pdf?ysclid=lfh6zcuo2e322127604> Дата обращения: 20.03.2023.
5. Chiantore M.V., Mangino G., Iuliano M., et al. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles // Cytokine Growth Factor Rev. 2020. Vol. 51. P. 92–98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.009
6. Pirog E.C. Cervical adenocarcinoma: diagnosis of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative tumors // Arch Pathol Lab Med. 2017. Vol. 141, N. 12. P. 1653–1667. doi: 10.5858/arpa.2016-0356-RA
7. Veljkovic M., Veljkovic S. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users // Med Pregl. 2010. Vol. 63, N. 9–10. P. 657–661. doi: 10.2298/mpns1010657v
8. Волков В.Г. Гормональная контрацепция и рак шейки матки // Вестник новых медицинских технологий. Тематический выпуск «Проблемы клинической медицины в аспекте эколого-профессионального риска». 2001. Т. VIII, № 3. С. 96–98.
9. Bright P.L., Turner A.N., Morrison C.S., et al. Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment // Contraception. 2011. Vol. 84, N. 5. P. 512–519. doi: 10.1016/j.contraception.2011.02.002
10. Samir R., Asplund A., Tot T., et al. Oral contraceptive and progestin-only use correlates to tissue tumor marker expression in women with cervical intraepithelial neoplasia // Contraception. 2012. Vol. 85, N. 3. P. 288–293. doi: 10.1016/j.contraception.2011.09.001
11. Young J.L., Jazaeri A.A., Darus C.J., Modesitt S.C. Cyclooxygenase-2 in cervical neoplasia: a review // Gynecol Oncol. 2008. Vol. 109, N. 1. P. 140–145. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.008
12. Ryu H.S., Chang K.H., Yang H.W., et al. High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion // Gynecol Oncol. 2000. Vol. 76, N. 3. P. 320–325. doi: 10.1006/gynto.1999.5690
13. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О., и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Consilium Medicum. Гинекология. 2004. Т. 6, № 4. С. 174.
14. Chiantore M.V., Mangino G., Iuliano M., et al. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles // Cytokine Growth Factor Rev. 2020. Vol. 51. P. 92–98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.009
15. Ramachandran B. Functional association of oestrogen receptors with HPV infection in cervical carcinogenesis // Endocr Relat Cancer. 2017. Vol. 24, N. 4. P. R99–R108. doi: 10.1530/ERC-16-0571
16. Gadducci A., Barsotti C., Cosio S., Domenici L., Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature // Gynecol Endocrinol. 2011. Vol. 27, N. 8. P. 597–604. doi: 10.3109/09513590.2011.558953
17. Fischer S., Kuebler U., Abbruzzese E., et al. Endogenous oestradiol and progesterone as predictors of oncogenic human papillomavirus (HPV) persistence // BMC Cancer. 2022. Vol. 22, N. 1. P. 145. doi: 10.1186/s12885-022-09247-3
18. Marks M.A., Gravitt P.E., Burk R.D., et al. Progesterone and 17beta-estradiol enhance regulatory responses to human papillomavirus type 16 virus-like particles in peripheral blood mononuclear cells from healthy women // Clin Vaccine Immunol. 2010. Vol. 17, N. 4. P. 609–617. doi: 10.1128/CI.00441-09
19. Hellberg D. Sex Steroids and Cervical Cancer // Anticancer Res. 2012. Vol. 32, N. 8. P. 3045–3054.
20. Iversen L., Fielding Sh., Lidegaard Ø., Hannaford Ph.C. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age // Int J Cancer. 2021. Vol. 149, N. 4. doi: 10.1002/ijc.33585
21. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; Appleby P., Beral V., Berrington de González A., et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies // Lancet. 2007. Vol. 370(9599). P. 1609–1621. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5
22. Gierisch J.M., Coeytaux R.R., Urrutia R.P., et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013. Vol. 22, N. 11. P. 1931–1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298
23. Smith J.S., Green J., Berrington de Gonzalez A., et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review // Lancet (London, Engl). 2003. Vol. 361(9364). P. 1159–1167. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12949-2

## REFERENCES

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007;90:1–636.
2. Schottenfeld D, Fraumeni JF. Cancer Epidemiology and Prevention. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman ChA, Schottenfeld D, editors. Oxford: Oxford University Press; 2017.
3. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. Int J Gynecol Cancer. 2003;13(2):103–110. doi: 10.1046/j.1525-1438.2003.13030.x
4. Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian society of specialists in the prevention and treatment

of tumors of the reproductive system. *Cervical cancer. Clinical recommendations*. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. Available from: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/537.pdf?ysclid=lfh6zcuo2e322127604> (In Russ).

5. Chiantore MV, Mangino G, Iuliano M, et al. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;51:92–98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.009

6. Pirog EC. Cervical adenocarcinoma: diagnosis of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(12):1653–1667. doi: 10.5858/arpa.2016-0356-RA

7. Veljkovic M, Veljkovic S. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. *Med Pregl*. 2010;63(910):657–661. doi: 10.2298/mpns1010657v

8. Volkov VG. Hormonal contraception and cervical cancer. *Journal of New Medical Technologies. Thematic issue "Problems of clinical medicine in the aspect of environmental and occupational risk"*. 2001;VIII(3):96–98. (In Russ).

9. Bright PL, Turner AN, Morrison CS, et al. Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment. *Contraception*. 2011;84(5):512–519. doi: 10.1016/j.contraception.2011.02.002

10. Samir R, Asplund A, Tot T, et al. Oral contraceptive and progestin-only use correlates to tissue tumor marker expression in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Contraception*. 2012;85(3):288–293. doi: 10.1016/j.contraception.2011.09.001

11. Young JL, Jazaeri AA, Darus CJ, Modesitt SC. Cyclooxygenase-2 in cervical neoplasia: a review. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):140–145. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.008

12. Ryu HS, Chang KH, Yang HW, et al. High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion. *Gynecol Oncol*. 2000;76(3):320–325. doi: 10.1006/gyno.1999.5690

13. Kiselev VI, Ashrafyan LA, Budarina SO, et al. Etiological role of human papillomavirus in the development of cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms, possibilities of therapy and prevention. *Consilium Medicum. Ginekologiya*. 2004;6(4):174. (In Russ).

14. Chiantore MV, Mangino G, Iuliano M, et al. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication

involving extracellular vesicles. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;51:92–98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.009

15. Ramachandran B. Functional association of oestrogen receptors with HPV infection in cervical carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(4):R99–R108. doi: 10.1530/ERC-16-0571

16. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(8):597–604. doi: 10.3109/09513590.2011.558953

17. Fischer S, Kuebler U, Abbruzzese E, et al. Endogenous oestradiol and progesterone as predictors of oncogenic human papillomavirus (HPV) persistence. *BMC Cancer*. 2022;22(1):145. doi: 10.1186/s12885-022-09247-3

18. Marks MA, Gravitt PE, Burk RD, et al. Progesterone and 17beta-estradiol enhance regulatory responses to human papillomavirus type 16 virus-like particles in peripheral blood mononuclear cells from healthy women. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(4):609–617. doi: 10.1128/0014-0139.00441-09

19. Hellberg D. Sex Steroids and Cervical Cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(8):3045–3054.

20. Iversen L, Fielding Sh, Lidegaard Ø, Hannaford PhC. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age. *Int J Cancer*. 2021;149(4). doi: 10.1002/ijc.33585

21. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609–1621. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5

22. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):1931–1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298

23. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet (London, Engl)*. 2003;361(9364):1159–1167. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12949-2

## ОБ АВТОРАХ

\*Клюкина Лидия Александровна, аспирант;  
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;  
e-mail: [lidiaklyukina@mail.ru](mailto:lidiaklyukina@mail.ru)

Соснова Елена Алексеевна, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;  
eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: [sosnova-elena@inbox.ru](mailto:sosnova-elena@inbox.ru)

Ищенко Антон Анатольевич, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>;  
e-mail: [ra2001\\_2001@mail.ru](mailto:ra2001_2001@mail.ru)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук,  
член-корр. РАН, зав. кафедрой онкологии;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>;  
e-mail: [mihail-davydov@mail.ru](mailto:mihail-davydov@mail.ru)

## AUTHORS' INFO

\*Lidiya A. Klyukina, post-graduate student;  
address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991,  
Russian Federation;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;  
e-mail: [lidiaklyukina@mail.ru](mailto:lidiaklyukina@mail.ru)

Elena A. Sosnova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;  
eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: [sosnova-elena@inbox.ru](mailto:sosnova-elena@inbox.ru)

Anton A. Ishchenko, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>;  
e-mail: [ra2001\\_2001@mail.ru](mailto:ra2001_2001@mail.ru)

Mikhail M. Davydov, MD, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department  
of Oncology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>;  
e-mail: [mihail-davydov@mail.ru](mailto:mihail-davydov@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author