

*В.Ф. Левшин, А.Я. Завельская*

## **Факторы риска и профилактика рака шейки матки**

Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина, Москва

**Проведен аналитический обзор исследований в области эпидемиологии и канцерогенеза рака шейки матки (РШМ) и мер и технологий профилактики этой формы рака. Рассмотрены данные об основных доказанных факторах риска РШМ, которыми являются определенные характеристики сексуального поведения и репродуктивного анамнеза, половые инфекции и инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ), табакокурение и некоторые другие характеристики образа жизни. На данных мировой литературы проведен анализ существующих методов профилактики РШМ, включая адресный санпросвет, вакцинацию от ВПЧ и разные виды скрининга на РШМ. Приведены данные о значимости, эффективности и доступности разных профилактических технологий.**

**Ключевые слова:** рак шейки матки, репродуктивный анамнез, вирус папилломы человека, табакокурение, профилактика, санпросвет, вакцинация, скрининг

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований (ЗН) у женщин. В структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин в мире РШМ занимает соответственно третье и четвертое место, что составляет 9% (529800) от общего количества новых случаев заболевания раком, и 8% (275100) от общей смертности от рака среди женщин в 2008 году [12]. Заболеваемость РШМ заметно различается в разных регионах и странах мира. Наиболее высокие, не ниже 41 на 100 000 населения, стандартизованные показатели заболеваемости РШМ отмечаются в некоторых странах Азии, Южной Америки и Африки к югу от Сахары. Самая низкая заболеваемость РШМ отмечается в Израиле, Китае, Турции, где стандартизованные показатели заболеваемости составляют всего 2-4 случая на 100 000 женского населения. В России стандартизованный (мировой стандарт) показатель заболеваемости РШМ составляет 15,3 на 100 000 женского населения [3, 27]. В структуре заболеваемости ЗН женского населения России в 2013 году РШМ составил 5,3% и занял шестое место. При этом в возрастной группе женщин

до 29 лет в структуре заболеваемости ЗН среди женского населения РШМ занимает первое место, составляя 12,5% [9].

Многолетние и многочисленные исследования в области эпидемиологии и этиологии РШМ выявили комплекс факторов риска, которые в той или иной степени могут участвовать в процессе канцерогенеза РШМ и определять вероятность его развития. Доказанными канцерогенами для человека, в частности, в отношении развития РШМ, являются диэтилstilбестрол (пренатальная экспозиция к гормону в утробе матери), эстроген-прогестогенные контрацептивы, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), генотип 1, вирус папилломы человека (ВПЧ), генотипы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, курение табака [3, 8, 36, 73]. Более многочисленны так называемые факторы риска, которые не являются канцерогенами, но могут играть промоторную роль в развитии РШМ. На основе анализа более 100 аналитических исследований по эпидемиологии РШМ [39] было выделены следующие группы факторов риска, в отношении которых в ряде исследований была показана статистически достоверная связь с риском развития РШМ: социально-демографические (возраст, образовательный уровень); факторы образа жизни (характер диеты, курительный статус, индивидуальная гигиена); сексуальное поведение (число половых партнеров, число замужеств, возраст начала половой жизни, возраст при первом браке); репродуктивный анамнез (возраст первой беременности, общее число беременностей, применение контрацептивов); прохождение скрининговых обследований на РШМ.

Исторически раньше была установлена связь риска развития РШМ с определенными характеристиками сексуального поведения, репродуктивного и гинекологического анамнеза. В ряде аналитических исследований была установлена статистически достоверная связь риска развития РШМ с ранним возрастом начала половой жизни. В частности, показано, что риск развития РШМ возрастает в 2 раза чаще при начале половой жизни женщин ранее 15-лет в сравнении с женщинами, начавшими половую жизнь с 19 лет и позже [13, 56]. По данным еще одного исследования интервал между менархе и первым половым актом < 6 лет приводил к увеличению относительного риска (ОР) развития РШМ в

3-4 раза [57]. По результатам многофакторного анализа данных двух исследований методом случай-контроль проведенных в Израиле авторы делают заключение, что поздний возраст начала половой жизни является защитным фактором в отношении РШМ [23]. Было установлено также, что и отсутствие половой жизни в анамнезе женщины, существенно снижает риск возникновения плоскоклеточного РШМ [14]. В популяционных исследованиях было установлено, что РШМ чрезвычайно редко бывает у девственниц, причем, редкие случаи РШМ у девственниц являются железистым раком и почти никогда плоскоклеточным раком [1]. Этиопатогенетическое значение раннего возраста начала половой жизни объясняется тем, что в возрасте 12-15 лет незрелый эпителий эктоцервикса более чувствителен к воздействию канцерогенов и ко-канцерогенов [14]. Кроме того, было установлено, что начало половой жизни до 16 лет существенно увеличивает вероятность инфицированности ВПЧ, показатель отношения шансов (OR) составил 4.41; 95% доверительный интервал (ДИ): 1.20 -19.33;  $p=0.01$ ) [61].

В нескольких исследованиях установлено существенная связь риска РШМ с увеличением числа половых партнеров, причем, независимо от показателя возраста начала половой жизни [14, 39, 48]. Известно, что большое количество половых партнеров является существенным фактором риска для инфицирования ВПЧ, который в настоящее время признается главным канцерогенным фактором риска в отношении РШМ. Поэтому в специальном метаанализе, проведенном по данным 41 соответствующих исследований была проведена оценка связи фактора числа половых партнеров под контролем фактора наличия инфицированности ВПЧ. Результаты показали, что независимо от наличия инфицированности ВПЧ наличие в анамнезе более 4-7 половых партнеров существенно увеличивало риск РШМ (OR=1.53, 95% ДИ 1.30 - 1.76) [48]. Установлено также, что риск развития РШМ в течение жизни почти в 2 раза выше у женщин, забеременевших в возрасте 17 лет и раньше, по сравнению с женщинами, первая беременность у которых наступила в 25 лет и старше [14, 71]. В других аналитических исследованиях установлено существенное увеличение риска РШМ у женщин с более чем 4 родами в анамнезе, и особенно, если роды сопровождались разрывами шейки матки с последующими рубцовыми изменениями [24, 61, 71].

В ряде исследований показано, что риск развития РШМ увеличивает длительное использование гормональных контрацептивов. В 2007 год Международным агентством по изучению рака был проведен метаанализ 24 исследований

по изучению связи между приемом оральных гормональных контрацептивов (ОК) и риском развития РШМ. Были использованы данные по 16573 пациенткам с диагнозом РШМ и 35509 женщин без онкопатологии. Результаты определенного анализа показали, что риск инвазивного РШМ возрастает с увеличением продолжительности использования ОК. Так, среди женщин, использовавших ОК 5 лет и более, риск РШМ был почти в два раза выше, в сравнении с женщинами никогда не применяющими ОК. При этом относительный риск развития РШМ увеличивается с продолжением и увеличением сроков использования ОК и снижается после их отмены [21]. Для оценки связи приема ОК с риском РШМ, независимо от инфекции ВПЧ, в Корею было проведено обследование 678 женщин, инфицированных ВПЧ. Из них у 367 женщин установлено наличие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) разной степени и у 411 - патологические изменения в шейке матки отсутствовали. Анализ связи развития предопухолевых дисплазий в шейке матки с применением ОК показал существенное увеличение вероятности развития CIN 2-3 у всех когда-либо использовавших ОК, в сравнении с не применявшими ОК, показатель OR= 1.98; 95% ДИ, 1.07-3.69, при этом у женщин, применявших ОК более 20 месяцев, OR =2.71; 95% ДИ, 1.11-6.59, в сравнении с не принимавшими ОК [59]. В другом исследовании при сравнении двух групп женщин, принимавших гормональные контрацептивы 10 лет и более и никогда не принимавших контрацептивов, установлено, что вероятность развития РШМ увеличивалась в первой группе почти в 2,5 раз по сравнению со второй группой женщин, OR=2,42, 95%. ДИ - 1,13-5,15 [51].

В плане влияния гормонов на риск РШМ следует особо отметить, что пренатальная экспозиция к диэтилstilбестролу в результате приема препаратов этого гормона матерями в период беременности также может существенно увеличивать риск развития CIN3 и РШМ, у дочерей, причем в возрасте до 45 лет, в более старшем возрасте наличие этого фактора не увеличивало риск заболевания [73].

Одним из основных доказанных факторов риска РШМ являются половые инфекции, прежде всего, вирусной этиологии [32, 4, 26]. Так, определенную роль в развитии РШМ могут играть вирус простого герпеса (ВПГ) второго типа и цитомегаловируса. Главную роль в процессе канцерогенеза РШМ отводят вирусам папилломы человека (ВПЧ), особенно 16 и 18 типов, а также 31 и 33 типов [10, 54, 65, 66]. Этиологическую связь между ВПЧ и РШМ первым предположил, а позже подтвердил, устано-

вив интеграцию ВПЧ в ДНК клеток при CIN и РШМ, профессор Н. Zur Hausen (1974, 1985). Практически во всех последующих исследованиях методом случай-контроль была также установлена связь между наличием ДНК ВПЧ в клетках шейки матки и риском CIN и РШМ. При этом наличие в клетках ДНК ВПЧ отмечалось в 90% и более всех случаев предрака и РШМ [36]. Результаты другого исследования показали, что среди женщин с CIN2-3 инфекция ВПЧ имела место у 81% женщин, в то время как у женщин с нормальной цитологией в шейке матки – только в 21% [69]. Популяционные и когортные исследования показали, что распространенность ВПЧ всегда коррелирует с увеличением частоты CIN [16]. Суммируя данные соответствующих исследований, можно считать, что носительство ВПЧ инфекции в 10 раз и более повышает риск развития РШМ [7, 57], а инфицированность ВПЧ признано в настоящее время наиболее значимым фактором канцерогенеза РШМ [3, 16, 67]. При исследовании биопсийного материала от женщин с ранними стадиями РШМ инфекция ВПЧ установлена у 95.8% (92/96) больных. Наиболее частые генотипы ВПЧ 16 (59.4%) и ВПЧ 18 (60.4%) [76]. В другом исследовании, включавшем 2507 женщин с диагнозом CIN или РШМ *in situ*, инфицированность разными генотипами ВПЧ установлена в разных группах больных в следующих пределах: с CIN 1 в 43% - 55% случаев, с CIN2 - 70% - 78%, с CIN3 - 85% - 91%, с РШМ *in situ* - 95% - 100% [41]. Таким образом, установлено – с прогрессией неоплазии в шейке матки доля лиц инфицированных ВПЧ заметно возрастает. В последнее время появляются данные, свидетельствующие о менее выраженной этиологической связи инфицированности ВПЧ и развитием РШМ [49]. В частности, в исследовании, проведенном в Иране на наличие инфицированности ВПЧ было обследовано 123 женщины с верифицированным диагнозом плоскоклеточного РШМ и 100 женщин контроля, без патологии в шейке матки. Наличие инфицированности ВПЧ, наиболее часто генотипом 16 и 18, установлено у 34,2% больных РШМ и у 12% лиц в контрольной группе. Авторы отмечают, что хотя распространение ВПЧ в группе больных РШМ было заметно выше, чем в группе контроля, непосредственная связь между РШМ и ВПЧ инфекцией в данном исследовании была существенно слабее, чем во многих других соответствующих исследованиях, что, по мнению авторов, может быть обусловлено более значимой ролью других факторов риска в канцерогенезе РШМ в данном регионе. [22]. В одном из Российских исследований на наличие вируса ВПЧ было обследовано 270 женщин, включавших группы женщин

с различными заболеваниями. Наиболее часто инфицированность разными типами ВПЧ отмечалась в группах больных РШМ (30%) и с CIN 3 степени (33,3%), в других группах больных наличие вируса ВПЧ отмечено существенно реже: при РМЖ – 15%, РЭ – 10%, CIN 1-2 степени – 9%, среди женщин с отсутствием опухолевых заболеваний – 2,5%. Частота выявления ВПЧ у женщин с РШМ и CIN 3 была статистически достоверно выше, чем в других группах женщин,  $p$  составило от 0,05 до 0,001 [5]. В другом исследовании у 462 больных с верифицированным диагнозом РШМ наличие инфекции ВПЧ установлено у 456 (98,7%). Наиболее частыми генотипами были: HPV16 (46.5%), HPV18 (10.4%), HPV45 (6.7%), and HPV31 (4.1%).

Полученные данные показали, что у молодых женщин с РШМ в большинстве случаев выявлялись генотипы ВПЧ высокого канцерогенного риска в то время, как половина пациентов старшего возраста чаще имели генотипы ВПЧ низкого канцерогенного риска, что предполагает влияние других факторов риска РШМ в старших возрастных группах [36]. Американскими исследователями был проведен анализ данных скрининговых обследований на выявление ВПЧ инфекции около 41000 женщин в возрасте  $\geq 25$  лет. Наиболее часто выявлялся генотип ВПЧ 16, в возрастных группах 25-29 и  $\geq 50$  лет, процент инфицированных этим генотипом лиц составил соответственно 3.5% и 0.8%. Среди женщин с  $\geq$ CIN3 наличие ВПЧ 16 и ВПЧ 18 установлено соответственно у 45,6% и 8,4% лиц. Авторы считают, что ВПЧ 16 играет ведущую роль в развитии  $\geq$ CIN3, независимо от возраста. Поэтому идентификация ВПЧ 16 рекомендуется при первичном скрининге всех женщин [54].

Большинством исследователей инфицированность ВПЧ считается неперенным условием для развития РШМ. Однако, одних только повреждений, вызванных вирусом, недостаточно для возникновения РШМ, что может быть связано с существованием дополнительных факторов, которые могут включаться в процесс канцерогенеза [47]. Развитию и закреплению инфицированности способствует снижение иммунного статуса. Оба эти фактора риска РШМ тесно взаимосвязаны. В частности, установлено, что риск развития РШМ заметно повышен у женщин с ослабленным иммунитетом вследствие СПИДа или терапии после трансплантации органов, а также у пациенток с терминальной стадией почечной недостаточности и при некоторых аутоиммунных заболеваниях [30, 34]. Получены данные, что сочетание ВПЧ с бактериальной инфекцией, прежде всего гонорейной и трихоматозной инфекции в шейке матки существенно увеличивает риск развития предраковых и

начальных раковых изменений в шейке матки. Эти данные свидетельствуют о возможной роли бактериальной инфекции как значимого кофактора в ВПЧ опосредованном канцерогенезе [18].

Табак является самым распространенным из доказанных канцерогенов для человека. Доказана прямая причинно-следственная связь табакокурения (ТК) с 15 формами ЗН, включая РШМ [3]. В целом ряде эпидемиологических аналитических исследований было установлено существенное влияние ТК на риск развития РШМ [8, 19, 20, 34]. Прежде всего, было установлено, что распространение ТК среди больных РШМ в два раза и более выше, чем среди женщин в популяции или сопоставимых контрольных группах женщин [5, 23]. Достаточно масштабное исследование методом случай-контроль, проведенное в Финляндии и охватившее 588 больных РШМ и 2861 женщин подобранного контроля, путем многофакторного анализа с учетом других факторов, которые могут влиять на риск развития РШМ, позволило установить, что ТК является независимым фактором риска РШМ, в том числе и в контингенте женщин, инфицированных ВПЧ [43]. Другое исследование включало 609 женщин с CIN 3 и РШМ и 1218 женщин контрольной группы. Все женщины заполняли специальные опросники, а также у них брали кровь для ПЦР-диагностики ВПЧ 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 типов. Многофакторный анализ также показал, что ТК независимо от других факторов, включая инфицированность ВПЧ, существенно увеличивает риск развития РШМ, который нарастает с увеличением интенсивности и длительности ТК. В то же время, при отказе от ТК этот риск снижался [62]. Весьма показательны данные российского исследования, с учетом того, что в России распространение ТК среди населения одно из самых высоких в мире. Исследуемая когорта женщин, общей численностью 378 человек, включала 6 групп, сопоставимых по возрасту и социальному статусу, но с разным диагнозом. Процент курящих лиц составил в группе больных РШМ – 43,8%, в группе больных с CIN 3 степени – 45%, в группе больных с CIN 1-2 степени – 9%, в группе больных раком эндометрия – 4,2%, в группе больных раком молочной железы – 12%, в группе здоровых – 1,9%. Таким образом, процент курящих женщин был в несколько раз выше, среди больных РШМ и CIN 3 степени в сравнении с группой с CIN 1-2 и контрольными группами без патологии шейки матки. Соответствующие различия были статистически достоверны –  $p$  составило от 0,001 до 0,05 [5]. В проспективном исследовании, проведенном в Японии, на контролируемом наблюдении находилась 516 женщин с CIN 1. В процессе наблюдения каждые

4 месяца им проводились цитологическое исследование мазков из шейки матки и кольпоскопия. Средний срок прослеживания составил 39,8 мес. Результаты наблюдения показали, что через два года вероятность регрессии повреждений и восстановление нормальной цитологии была существенно ниже у курящих пациенток в сравнении с никогда не курившими, соответственно 55,0% и 68,8%,  $p=0,004$ . При этом было установлено, что в группе курящих пациенток устойчивость CIN на протяжении наблюдения увеличивалась с увеличением интенсивности и продолжительности ТК, то есть ТК существенно повышает риск развития стойких изменений шейки матки [52]. В Портленде (США) было проведено проспективное в течение 10 лет исследование 1812 женщин, у которых в начале исследования была установлена инфицированность ВПЧ. При наблюдении этой когорты учитывались все случаи выявления CIN 3 степени и РШМ. Заключительный многофакторный анализ с учетом всех факторов, которые могут влиять на риск РШМ, показал увеличение ОР CIN 3 и РШМ. У куривших в прошлом, курящих менее пачки в день и курящих более пачки в день, в сравнении с никогда не курившими, показатели ОР составили соответственно 2,9 (95%ДИ 1,4- 6,1), -3,3 (95% ДИ 1,6-6,7), и 4,3 (ДИ= 2,0- 9,3) [29].

Весьма показательны результаты экспериментального исследования, в котором эпителий шейки матки с интегрированными геномами ВПЧ 16 или 31 типов у экспериментальных животных обрабатывали конденсатом табачного дыма. Экспозиция конденсатом табачного дыма вызывала зависимое от дозы увеличение вирусной репликации генома и, соответственно, более высокую скорость транскрипции генов в клетках, инфицированных ВПЧ [75]. Эти данные предполагают заметную роль табачного дыма в прогрессировании ранних стадий РШМ, связанных с ВПЧ. В другом исследовании было установлено, что соединения табака могут секретироваться железами цервикального канала шейки матки. У курящих женщин никотин присутствует в цервикальной слизи в 100%, а котинин – в 84%, у некурящих женщин эти соединения в цервикальной слизи отсутствовали [53]. В ряде исследований была подтверждена дозозависимая связь риска развития РШМ с ТК, то есть риск развития РШМ нарастал с увеличением интенсивности и продолжительности ТК [20, 33]. В ряде работ исследовалась возможность влияния на риск развития РШМ так называемого пассивного или вторичного курения, то есть пассивной экспозиции к табачному дыму из окружающей среды не куривших людей. Было установлено существенное повышение риска развития РШМ у никогда не куривших женщин, если их мужья,

половые партнеры близких были курильщиками. При этом риск развития РШМ среди некурящих женщин был существенно связан с интенсивностью и длительностью ТК близких им лиц [6, 57]. Показательно, что анализ слизи, взятой из цервикального канала, у женщин, подверженных пассивному ТК, показал существенное повышение уровня содержания в ней неметаболизированного котинина и никотина [74]. Все эти данные свидетельствуют о том, что не только активное ТК, но и пассивная экспозиция к табачному дыму может существенно повышать риск развития РШМ у некурящих женщин.

К факторам риска РШМ следует относить и определенные фоновые или доброкачественные предопухолевые изменения в шейке матки, при которых вероятность развития РШМ существенно повышается. Как правило, фоновые и предраковые изменения в шейке матки предшествуют развитию рака, который редко возникает на неизменном эпителии шейки матки. К фоновым процессам шейки матки относятся полипы, лейкоплакия, истинная эрозия, псевдоэрозия и плоские кондиломы. К предраковым процессам относятся диспластические изменения плоского эпителия шейки матки, в частности, CIN разной степени выраженности [16, 25]. Слабая степень дисплазии (CIN I) в большинстве случаев спонтанно регрессируют, а при умеренной (CIN II) и тяжелой степени (CIN III) дисплазия, соответственно у 5% и 12% больных прогрессируют в инвазивный рак [50, 63]. Риск прогрессирования возрастает, прежде всего, при наличии инфицированности ВПЧ. Поэтому оценка количественной нагрузки, физического статуса вируса, его генотипа может служить маркером для прогнозирования течения CIN [11].

Есть факторы не прямого канцерогенного действия, а кофакторы или промоторы процесса канцерогенеза, которые могут существенно влиять на риск развития определенных форм ЗН. Так исследования методом случай-контроль с применением многофакторного анализа показали, что риск развития CIN3 и РШМ существенно увеличивается с возрастом и при наличии длительной депрессии и тревожности [23]. В некоторых странах отмечается рост заболеваемости РШМ в сельских районах при отсутствии этого роста или уменьшении заболеваемости среди городского населения [26]. Многофакторный анализ, проведенный индийскими исследователями, показал, что такие два фактора, как низкая половая гигиена и низкий социально-экономический статус, могут независимо от других факторов статистически значимо увеличивать риск развития рака шейки матки [71]. В другом исследовании было показано, что среди

женщин, инфицированных ВПЧ и употребляющих алкоголь длительный период и в больших дозах, риск развития и устойчивости предопухолевых дисплазий в шейке матки был существенно выше, чем среди сопоставимых групп мало или совсем не употребляющих алкоголь женщин [58]. Исследование диетического фактора показало, что так называемая «полу-Западная» диета, характеризующаяся высоким содержанием хлеба, молочных продуктов, яиц и жиров, была связана с существенно повышенным риском развития CIN в сравнении с другими более строгими и здоровыми диетами, OR= 3.44, 95% ДИ 1.11-10.7, p = 0.03) [64]. В США было проведено исследование случай-контроль, включившее 128 больных РШМ и подобранный по возрасту контроль - 512 женщин без патологии в шейке матки, у обследуемых женщин оценивалась по специально разработанной методике физическая активность на протяжении жизни. Результаты исследования показали, что женщины с РШМ существенно чаще отмечали отсутствие значимых физических нагрузок и воздержание от физической активности в сравнении с женщинами контрольной группы, OR= 2.43; 95% ДИ, 1.56-3.80 [68].

### Взаимодействие факторов риска РШМ

Многофакторная этиология РШМ объясняет относительную редкость возникновения РШМ при наличии одного фактора риска даже такого, как инфицированность ВПЧ, который обнаруживается у подавляющего большинства уже заболевших больных РШМ. В то же время среди инфицированных ВПЧ здоровых женщин РШМ развивается весьма редко. Более того, у большинства женщин инфекция ВПЧ спонтанно регрессирует, а среди лиц с устойчивой инфекцией ВПЧ только у малой части развивается РШМ [70]. Необходимо действие нескольких факторов канцерогенов или коканцерогенов и промоторов для развития клинической стадии РШМ. При этом сочетание в анамнезе некоторых факторов риска может иметь синергический эффект, то есть их влияние на риск развития заболевания не просто суммируется, а многократно увеличивается. Такие комбинации факторов риска важно учитывать при отборе групп риска, в частности, в отношении РШМ. Так в ряде исследований было показано, что среди инфицированных ВПЧ женщин наличие в анамнезе еще ТК существенно увеличивает риск развития РШМ в сравнении с никогда не курившими женщинами с наличием ВПЧ, т.е. установлен потенцирующий и мультипликативный эффект при сочетанном действии ТК и ВПЧ на риск развития РШМ [5, 38]. В одном из аналитических эпидемиологиче-

ских исследований было показано, что сочетание в анамнезе ТК с диетой, характеризующейся низким уровнем потребления свежих овощей и фруктов, достоверно увеличивало риск развития CIN 3 почти в четыре раза [72]. В другом исследовании установлен синергизм в действии на риск развития предопухолевых изменений в шейке матки таких двух факторов, как ВПЧ инфекция и употребление алкоголя в относительно больших дозах и длительный период [58]. В Корейском исследовании, охватившем 678 ВПЧ инфицированных женщин (411 здоровые, 133 – с CIN 1, and 134 - с CIN 2 -3) было показано, что комбинации таких факторов как ТК и прием ОК дает многократно большую вероятность развития предопухолевых изменений в шейке матки, чем каждый из этих факторов в отдельности. Так, наличие в анамнезе комбинации ТК и приема ОК увеличивало вероятность развития CIN 2 -3 почти в 5 раз (OR 4.91; 95% CI, 1.68-14.4), а при ТК более 8 сигарет в день и приеме ОК более 20 мес. – почти в 12 раз (OR 11.5; 95% CI, 1.88-70.4) в сравнении с не курившими и не принимавшими ОК [59].

Профилактика ЗН и, в частности, РШМ основывается на стратегии определения факторов существенно влияющих на риск возникновения РШМ, оценки возможностей коррекции в отношении этих факторов и внедрение в практику здравоохранения приемлемых методов устранения или нейтрализации этих факторов риска [7]. С целью профилактики РШМ в настоящее время исследованы, апробированы и в том или ином объеме внедрены в практику несколько профилактических технологий, которые показали свою эффективность. Основополагающей технологией, которая в значительной степени определяет «профилактическое поведение» женщин и эффективность внедрения других технологий, является обучение населения знаниям в отношении научно-доказанных факторов риска РШМ и методов их устранения или коррекции, самостоятельно или под контролем врача. Это обучение женщин должно осуществляться врачами первичного звена системы здравоохранения и прежде всего врачами гинекологами и акушерами. В зависимости от условий и возможностей должны использоваться разные формы санитарного просвещения: информация и рекомендации от врача, распространение тематических памяток по профилактике РШМ, проведение тематических бесед и лекций в коллективах и др. Обучение женщин методам профилактики РШМ особенно актуально и первоначально в относительно малоразвитых странах, где низкий уровень знаний в отношении факторов риска и возможностей профилактики РШМ является главным препятствием осуществления

профилактики РШМ среди населения [60]. Но и в более развитых странах, как показывают определенные обследования, существует потребность в соответствующих обучении женского населения. Так, польские исследователи при обследовании женщин для определения их знаний в отношении факторов риска РШМ, установили, что 26% опрошенных не могли назвать ни одного фактора риска РШМ [35]. В другом регионе соответствующее обследование показало, что 68% женщин никогда не слышали о ВПЧ, но из числа тех, кто получил соответствующую информацию, более 90% проявили интерес к вакцинации от ВПЧ [55]. Сегодня РШМ можно эффективно предотвратить существующими эффективными мерами профилактики этого заболевания. Но их эффективное применение и согласие женщин, прежде всего, зависит от осведомленности женщин в отношении этих мер и их возможностей.

На сегодня наиболее эффективным методом профилактики РШМ признается вакцинация против ВПЧ. Однако для определения масштабов охвата женского населения вакцинацией, режимов вакцинаций, в каких группах она наиболее показана следует учитывать особенности распространения инфекции ВПЧ в том или ином регионе и популяции. Распространение ВПЧ инфекции и частота различных генотипов могут существенно варьировать в разных географических и этнических популяциях, а также в разных возрастных группах женского населения. Так, при обследовании 555 женщин в возрасте 18-75 лет в провинции Guangdong (Китай) наличие инфекции ВПЧ установлено у 7,3% обследованных женщин [40], в Бахрейне инфицированность ВПЧ установлена у 9,8% женщин, наиболее частые генотипы ВПЧ -52, -16, -31, -51, -6 [55]. В другом популяционном исследовании, охватившем более 12 тысяч женщин в возрасте 15-45 лет, наличие персистирующей инфекции ВПЧ было установлено в 29% среди женщин в возрастной группе 15-26 лет, в 12% - 24-34 лет и только в 6% - 35-45 [41]. Наиболее распространена инфицированность ВПЧ среди населения в некоторых Африканских странах, а также в Австралии среди туземного населения, где в возрастной группе женщин моложе 21 года наличие ВПЧ установлена у 66,3%, а в возрастной группе после 40 лет – у 15,3% [69]. Считается, что одной из главных причин широкого распространению инфицированности ВПЧ в популяциях является значительное повышение сексуальной активности молодежи, особенно подростков [56].

В результате внедрения данных фундаментальных и эпидемиологических исследований о канцерогенности ВПЧ созданы, тестированы,

лицензированы и рекомендованы для применения три вакцины для профилактики инфицирования ВПЧ и, в конечном счете, профилактики РШМ:

- бивалентная вакцина против HPV16 and HPV18
- квадριвалентная вакцина против HPV 6, 11, 16, 18
- 9-валентная вакцина против HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58.

Наиболее широко используется бивалентная вакцина, которая предохраняет от инфекции ВПЧ 16 и 18 типа, вызывающих более 70% всех случаев РШМ. Вакцины вводятся по 3-разовой или по 2-разовой схеме. В последние годы ВПЧ-вакцины вошли в национальные календари прививок многих стран мира. К середине 2013 года 45 стран, включая Россию, ввели вакцинацию против ВПЧ [3]. Вакцинация от ВПЧ рекомендована всем девочкам-подросткам в возрасте 12-14 лет. Именно ранняя вакцинация (до начала половой жизни) является наиболее эффективной. Однако и в более позднем возрасте вакцина оказывает несомненную пользу. В целой серии исследований в разных странах была убедительно доказана эффективность вакцинации для профилактики предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки [37]. Проведенный китайскими исследователями анализ стоимости и эффективности вакцинации против ВПЧ как метода профилактики РШМ показал безусловную выгоду и эффективность вакцинации при ее стоимости для одной девушки менее US \$50. В сравнении с применением одного скрининга РШМ у взрослых женщин добавление вакцинации в предпубертативном возрасте может снижать заболеваемость РШМ в популяции на 44% [44]. Американские исследователи провели оценку эффективности вакцинации в группе женщин с наиболее низким доходом. Результаты показали, что выявляемость различных цитологических изменений и патологий была существенно ниже среди лиц получивших вакцинацию в сравнении с невакцинированными (показатель OR=0.64; 95% CI, 0.57-0.73). При этом минимальная выявляемость патологии в шейке матки имела место среди тех, кто получил 3 дозы вакцинации, или если вакцинация проводилась в возрастном интервале 11-14 лет (OR= 0.36; 95% CI, 0.16-0.79) [37].

### **Профилактика табакокурения и помощь в отказе от ТК**

Вторым по значимости управляемым фактором риска РШМ является ТК. Установлено, что ТК повышает риск развития РШМ и CIN, особенно, если женщина начала курить в молодом

возрасте и интенсивность ТК была высокой. Поэтому эффективной мерой профилактики РШМ могут быть также действия и программы, направленные на предупреждение начала ТК среди школьников и студентов, так как начало ТК в молодом возрасте наиболее неблагоприятно сказывается на незрелом эпителии шейки матки и в разы увеличивает риск развития РШМ [5]. Как для молодежи, так и для населения в целом, необходимы антитабачные просветительские программы и акции. Также важны и эффективны определенные законодательные и административные меры: повышение цен на табачную продукцию, запрет продажи сигарет несовершеннолетним, запрет рекламы, запрет курения в общественных местах и на рабочих местах [17]. Для прекращения и отказа от ТК уже регулярно курящих лиц, большинство из которых страдает табачной зависимостью, необходимо организация доступной квалифицированной помощи в отказе от ТК. Соответствующие обследования среди российских взрослых курильщиков показывают, что около 60% высказывают желание бросить ТК. Однако, среди тех, кто пытается самостоятельно бросить ТК только 1-5% удается окончательно освободиться от ТЗ [31]. Подавляющему большинству курильщиков не удается самостоятельно преодолеть табачную зависимость. Врачи первичной помощи, в том числе гинекологи женских консультаций должны владеть доступными методами мотивации на отказ от ТК и квалифицированной помощи в отказе от ТК [5].

Одним из наиболее эффективных методов профилактики ЗН, прежде всего, смертности от ЗН, является проведение популяционных целевых скрининговых обследований на раннее выявление лиц с доклиническими стадиями рака или с фоновыми и предопухолевыми заболеваниями с целью их своевременного лечения и устранения [2, 3, 42]. В отношении РШМ уже много десятилетий широко используется достаточно эффективный тест на раннее выявление опухолевых и предопухолевых изменений в шейке матки – это цитологическое исследование мазков из цервикального канала шейки матки по Папаниколау (Pap-тест). Программы скрининга с использованием теста «мазок по Папаниколау» значительно снизили заболеваемость и смертность от РШМ в ряде стран с высоким уровнем дохода. В странах с низким доходом для скрининга РШМ в настоящее время предлагается более дешевый, доступный, но достаточно эффективный метод визуального осмотра с уксусной кислотой. После установление прямой причинной связи между инфицированностью ВПЧ и развитием РШМ было предложено цитологический скрининг дополнять или даже за-

менять скринингом с тестированием на наличие ВПЧ. Высказывается мнение, что тестирование на ВПЧ даже более эффективно, чем Pap-тест для обнаружения неоплазии шейки матки [63]. Разработаны методы для серологического тестирования и выявления ДНК ВПЧ для скрининга предраковых изменений и РШМ. Установлено, что правильное применения методов скрининга предрака и РШМ, основанных на выявлении инфицированности ВПЧ и вакцинация против ВПЧ приводит к снижению заболеваемости РШМ и другими опухолями, этиологически связанных с этим вирусом. Наибольший эффект в плане снижения заболеваемости РШМ от внедрения относительно недорогого ВПЧ скрининга с пятилетним интервалом могут получить страны с высоким уровнем заболеваемости и ограниченными ресурсами [63]. Английские авторы по результатам проведения более 20 лет скрининга на выявление ВПЧ с обследованием всех женщин в возрасте 25-64 года оценили, что с помощью этого скрининга было предупреждено 23.9% (95% CI: 19.3-27.6%) клинических случаев РШМ [28]. Как оптимальная предлагается стратегия профилактического скрининга как для вакцинированных, так и для невакцинированных на ВПЧ женщин. Все женщины в возрасте 25-69 лет проходят скрининг на наличие ВПЧ с генотипированием ВПЧ 16 и 18 раз в 5 лет и цитологическое исследование - раз в 1-2 года. Такой вариант скрининга признан наиболее эффективным и в меру экономичным [45].

### Заключение

Ключевой подход к сокращению онкологических заболеваний основывается на предотвращении болезни, а не на лечении [3]. Это положение возможно наиболее обоснованно и актуально в отношении РШМ. В отношении этой формы рака хорошо изучены этиологические механизмы и факторы риска, что позволило разработать эффективные меры и технологии профилактики этой формы рака. Однако при внедрении тех или иных технологий в практическое здравоохранение следует учитывать их стоимость, эффективность и доступность для конкретных стран, регионов и групп населения. С учетом этих критериев для каждого региона нужно выстраивать свою оптимальную программу профилактики РШМ. В частности могут подбираться вакцины против определенных генотипов ВПЧ, назначаться разные интервалы для проведения скрининговых обследований как цитологических, так и на ВПЧ. Важно подчеркнуть, что ключевой позицией программ профилактики РШМ являются информационные и просветительские меры, направленные на повышения

уровня знаний населения в отношении причин и возможностей профилактики РШМ. Только при достаточной соответствующей осведомленности и подготовленности населения предложенными методами профилактики можно будет охватить около 70% лиц, кому они адресованы. И только при таком охвате населения профилактические технологии дают достаточную эффективность.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 304 с.
2. Гаспарян С.А., Овчинникова О.С. Оптимизация противовирусной терапии инозин пранобексом начальных поражений ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки // Акушерство и Гинекология. – 2015. – № 9. – С. 94-97.
3. Джемал А., Винеис П., Брей Ф., Торре Л., Форман Д. (редакция) Атлас по онкологии. Издание второе. – Атланта, штат Джорджия: Американское онкологическое общество, 2014 г.
4. Евстигнеева Н.П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактики онкогенеза // Дис...докт. мед. наук. – Москва, 2007. – 242 с.
5. Завельская А.Я., Табакокурение как управляемый фактор риска рака шейки матки. Дис...канд. мед. наук. – Москва, 2014. – 157 с.
6. Завельская А.Я., Сырцова Л.Е., Левшин В.Ф. Пассивная экспозиция к табачному дыму из окружающей среды и риск развития рака шейки матки // Наркология. – 2015. – Т. 167. – № 11. – С. 52-56.
7. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. – М.: МА-ПРЕСС, 2009. – 224 с.
8. Заридзе Д.Г. Табак – основная причина рака. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 208 с. – 8 ил.
9. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). / Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2015. – ил. 250 с.
10. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – М., 2004. – 184 с.
11. Киселева В.И., Крикунова Л.И. Мкртян Л.С. и др. Риск трансформации неопластических процессов шейки матки // Вопр. Онкол. – 2014. – Т. 60. – С. 348-351.
12. Мировая статистика здравоохранения 2010 год. ВОЗ. – Женева, 2010. – С. 102-109.
13. Наумкина Т.Н. Папилломавирусная инфекция шейки матки у сексуально активных девушек-подростков (особенности течения, диагностики и лечения): Дис. канд. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 141 с.
14. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкогинекология: Избранные лекции / Под редакцией У.Ф. Урманчеевой, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. – Санкт-Петербург: Центр ТОММ, 2008. – С. 101-115.
15. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и



- гинекологии // Учебно-методическое пособие. – М.: 2007. – 46 с.
16. Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Мзареула Г.М. и др. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки – новое в диагностике // Акушерство и Гинекология. – 2015. – № 9. – С. 20-26.
  17. Федеральный закон № 323, 2013; Постановление Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2009 г. №1157.
  18. de Abreu A.L., Malaguti N., Souza R.P. et al. Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion // *Am. J. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 6 (6). – P. 1371-1383.
  19. Almonte M., Murillo R., Sanchez G.I. et al. New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America // *Salud. Publica Mex.* – 2010. – Vol. 52 (6). – P. 544-559.
  20. Appleby P., Beral V., Berrington de Gonzalez A. et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 118 (6). – P. 1481-1495.
  21. Appleby P., Beral V., Berrington de Gonzalez 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.
  22. Ayatollahi H., Homaei-Shandiz F., Kooshyar M.M. et al. // Human papilloma virus 16/18 genotypes in patients with squamous cell carcinoma of cervix in northeast Iran // *Niger Med. J.* – 2014. – Vol. 55 (6). – P. 495-498.
  23. Bassal R., Schejter E., Bachar R. et al. Risk Factors for Cervical Cancer and CIN3 in Jewish Women in Israel - Two Case Control Studies // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 17 (4). – P. 2067-2073.
  24. Bezabih M., Tessema F., Sengi H., Deribew A. Risk Factors Associated with Invasive Cervical Carcinoma among Women Attending Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia: A Case Control Study // *Ethiop J. Health Sci.* – 2015. – Vol. 25 (4). – P. 345-352.
  25. Boldrini N.T., Freitas L.B., Coutinho A.R. et al. High-grade cervical lesions among women attending a reference clinic in Brazil: associated factors and comparison among screening methods // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (7). – e102169.
  26. Bosch F., Burchell A., Schiffman M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia // *Vaccine.* – 2008. – Vol. 26 (10). – P. 1-16.
  27. Cancer Incidence in Five Continents Vol. 9 // International Agency for Research on Cancer (WHO), 2009.
  28. Castanon A., Landy R., Sasieni P. By how much could screening by primary human papillomavirus testing reduce cervical cancer incidence in England? // *J. Med. Screen.* – 2016. – pii: 0969141316654197.
  29. Castle P.E., Wacholder S., Lorincz A.T. et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – Vol. 94 (18). – P. 1406-1414.
  30. Dugu P.A., Rebolj M., Garred P. et al. Immunosuppression and risk of cervical cancer. // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* – 2013. – Vol. 13 (1). – P. 29-42.
  31. Fiore M.C., Bailey W.C., Cohen S.J. et al. Treat in Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. – Rockville, MD. United States Department of Health and Human Services, Public Health service, 2000.
  32. Franco E., Harper D.M. Vaccination against Human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control // *Vaccine.* – 2005. – Vol. 23. – P. 2388-2394.
  33. Fujita M., Tase T., Kakugava Y. et al. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 216 (4). – P. 297-307.
  34. Gadducci A., Barsotti C., Cosoio S. et al. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – P. 23-27.
  35. Gawdzik D., Chmaj-Wierzchowska K., Jurczyk M.U. Knowledge assessment of women living in the Wielkopolska region concerning risk factors for cervical cancer // *Prz. Menopauzalny.* – 2015. – Vol. 14 (1). – P. 7-12. – doi: 10.5114/pm.2015.48686.
  36. Guardado-Estrada M., Ju rez-Torres E., Rom n-Bassaure E. et al. The distribution of high-risk human papillomaviruses is different in young and old patients with cervical cancer // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (10). – e109406.
  37. Hofstetter A.M., Ompad D.C., Stockwell M.S. et al. Human Papillomavirus Vaccination and Cervical Cytology Outcomes Among Urban Low-Income Minority Females // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170 (5). – P. 445-452.
  38. Jensen K.E., Schmiedel S., Frederiksen K. et al. Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21 (11). – P. 1949-1955.
  39. Jiang Y., SY Hu, Hernandez Donoso L. et al. A Systematic Literature Review on Risk Factors for Cervical Cancer in Chinese Population // *Value in Health.* – 2014. – Vol. 17. – Issue 7. – P. A733-A734.
  40. Jing L., Zhong X., Zhong Z. et al. Prevalence of human papillomavirus infection in Guangdong Province, China: a population-based survey of 78,355 women // *Sex. Transm. Dis.* – 2014. – Vol. 41 (12). – P. 732-738.
  41. Joura E.A., Ault K.A., Bosch F.X. et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2014. – Vol. 23 (10). – P. 1997-2008.
  42. Kaminen A., Weinmann S., Shy K.K. et al. Efficacy of screening in preventing cervical cancer among older women // *Cancer Causes Control.* – 2013. – Vol. 24 (9). – P. 1653-1660.
  43. Kapeu A.S., Luostarinen T., Jellum E. et al. Is Smoking an Independent Risk Factor for Invasive Cervical Cancer? A Nested Case-Control Study Within Nordic Biobanks // *American Journal of Epidemiology.* – 2009. – Vol. 169 (4). – P. 480-488.
  44. Levin C.E., Sharma M., Olson Z. et al. An extended cost-effectiveness analysis of publicly financed HPV vaccination to prevent cervical cancer in China // *Vaccine.* – 2015. – Vol. 33 (24). – P. 2830-2841.

45. Lew J.B., Simms K., Smith M. et al. Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11 (5). – e0151619. – doi: 10.1371.
46. Li W., Wang D.Z., Shen C.F. et al. Incidence trends of cervical cancer in Tianjin, 2007-2013. – 2016. – Vol. 37 (5). – P. 699-701.
47. Lindström A.K., Hellberg D. Immunohistochemical LRIG3 expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell cervical cancer: association with expression of tumor markers, hormones, high-risk HPV-infection, smoking and patient outcome // *Eur. J. Histochem*. – 2014. – Vol. 58 (2). – P. 2227.
48. Liu Z.C., Liu W.D., Liu Y.H. et al. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies // *Asian Pac. J. Cancer Prev*. – 2015. – Vol. 16 (9). – P. 3893-3900.
49. Liu B., Wu Z.N., Liu X.Y. et al. Distribution of human papillomavirus (HPV) among HPV positive cervical adenocarcinoma cases detected by laser capture microdissection(LCM) // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2016. – Vol. 38 (4). – P. 277-282.
50. Louvanto K., Syrjänen K.J., Rintala M.A. et al. Human papillomavirus and predictors of cervical intraepithelial neoplasia among young mothers in a prospective follow-up study // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. – 2011. – Vol. 90 (2). – P. 167-173.
51. Luhn P., Walker J., Schiffman M. et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. // *Gynecol Oncol*. – 2013. – Vol. 128 (2). – P. 265-270.
52. Matsumoto K., Yoshikawa H. Human papillomavirus infection and the risk of cervical cancer in Japan // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. – 2013. – Vol. 39 (1). – P. 7-17.
53. McCann M.F., Irwin D.E., Walton L.A. et al. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. – 1992. – Vol. 1. – № 2. – P. 125-129.
54. Monsonego J., Zerat L., Syrjänen K. et al. Prevalence of type-specific human papillomavirus infection among women in France: Implications for screening, vaccination, and a future generation of multivalent HPV vaccines // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30 (35). – P. 5215-5221.
55. Moosa K., Alsayyad A.S., Quint W. et al. An epidemiological study assessing the prevalence of human papillomavirus types in women in the Kingdom of Bahrain // *BMC Cancer*. – 2014. – Vol. 14. – P.905.
56. Nadarzynski T., Waller J., Robb K.A. et al. Perceived risk of cervical cancer among pre-screening age women (18-24 years): the impact of information about cervical cancer risk factors and the causal role of HPV // *Sex Transm. Infect*. – 2012. – Vol. 88 (6). – P. 400-406.
57. Natphopsuk S., Settheetham-Ishida W., Sinawat S. et al. Risk factors for cervical cancer in northeastern Thailand: detailed analyses of sexual and smoking behavior // *Asian. Pac. J. Cancer Prev*. – 2012. – Vol. 13 (11). – P. 5489-5495.
58. Oh H.Y., Seo S.S., Kim M.K. et al. Synergistic effect of viral load and alcohol consumption on the risk of persistent high-risk human papillomavirus infection // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (8). – e104374. – doi: 10.1371.
59. Oh H.Y., Kim M.K., Seo S.S., Lee J.K. Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women // *J. Epidemiol*. – 2016. – Vol. 26 (1). – P. 22-29.
60. Ports K.A., Reddy D.M., Rameshbabu A. Barriers and facilitators to HPV vaccination: perspectives from Malawian women // *Women Health*. – 2013. – Vol. 53 (6). – P. 630-645. – doi: 10.1080/03630242.2013.809046.
61. Ribeiro AA, Costa MC, Alves RR, et al. HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors // *Infect Agent Cancer*. – 2015. – Vol. 10. – P. 16.
62. Roura E., Castellsagué X., Pawlita M. et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and precancer: results from the EPIC cohort // *Int. J. Cancer*. – 2014. – Vol. 135 (2). – P. 453-466.
63. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer // *J. Natl. Cancer Inst*. – 2011. – Vol. 103 (5). – P. 368-383.
64. Seo S.S., Oh H.Y., Lee J.K. et al. Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia // *Clin. Nutr*. – 2016. – pii: S0261-5614(16)30007-3.
65. Smith J.S., Lindsay L., Hoots B. et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update // *Int. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 121. – P. 621-632.
66. Stanley M. Practitioner's Guide to understanding immunity to human papillomavirus. // *US Obstet. Gynecol*. – 2009. – Vol. 4 (1). – P. 10-15.
67. Syrjänen K., Shabalova I., Sarian L. et al. Covariates of high-risk human papillomavirus (HPV) infections are distinct for incident CIN1, CIN2 and CIN3 as disclosed by competing-risks regression models // *Eur. J. Gynecol. Oncol*. – 2012. – Vol. 33 (1). – P. 5-14.
68. Szender J.B., Cannioto R., Gulati N.R. et al. Impact of Physical Inactivity on Risk of Developing Cancer of the Uterine Cervix: A Case-Control Study // *J. Low Genit. Tract. Dis*. – 2016. [Epub ahead of print].
69. Tabrizi S.N., Brotherton J.M., Stevens M.P. et al. HPV genotype prevalence in Australian women undergoing routine cervical screening by cytology status prior to implementation of an HPV vaccination program // *J. Clin. Virol*. – 2014. – Vol. 60 (3). – P. 250-256.
70. Tan S.C., Ankathil R. Genetic susceptibility to cervical cancer: role of common polymorphisms in apoptosis-related genes // *Tumour Biol*. – 2015. – Vol. 36 (9). – P. 6633-6644.
71. Thakur A., Gupta B., Gupta A., Chauhan R. Risk factors for cancer cervix among rural women of a hilly state: a case-control study // *Indian J. Public. Health*. – 2015. – Vol. 59 (1). – P. 45-48.
72. Tomita L.Y., Roteli-Martins C.M., Villa L.L. et al. Associations of dietary dark-green and deep-yellow vegetables and fruits with cervical intraepithelial neoplasia: modification by smoking // *Br. J. Nutr*. – 2010. – P. 1-9.
73. Troisi R., Hatch E.E., Palmer J.R. et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and high-grade squamous cell neoplasia of the lower genital tract // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2016. – pii: S0002-9378(16)00469-5.
74. Waggoner S.E., Darcy K.M., Fuhrman B. et al. Gynecologic Oncology Group. Association between cigarette smoking and prognosis in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiation: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol*. – 2006. – Vol. 103 (3). – P. 853-858.

75. Wei L., Griego A.M., Chu M., Ozbun M.A. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes // *Carcinogenesis*. – 2014. – Vol. 35 (10). – P. 2373-2381. – doi: 10.1093/carcin/bgu156.
76. Yang X., Xu J., Cheng X. et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in early-stage cervical adenocarcinoma and its clinical significance // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2014. – Vol. 94 (45). – P. 3583-3585.
77. Yörük S., Açıkgöz A., Ergör G. Determination of knowledge levels, attitude and behaviors of female university students concerning cervical cancer, human papilloma virus and its vaccine // *BMC Womens Health*. – 2016. – Vol. 16. – P. 51. – doi: 10.1186/s12905-016-0330-6.

Поступила в редакцию 03.10.2016 г.

*V.F. Levshin, A.Ya. Zavel'skaya*

### **Risk factors and prevention of cervical cancer**

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
Moscow

An analytical review of research in the field of epidemiology and carcinogenesis of cervical cancer and measures and technologies for the prevention of this form of cancer has been carried out. There are considered data on the main proven risk factors for cervical cancer, which are as follows: certain characteristics of sexual behavior and reproductive history, sexual infections and infection with human papillomavirus (HPV), tobacco smoking and some other lifestyle characteristics. According to world reference data the analysis of existing methods of cervical cancer prevention including sanitation, HPV vaccination and various types of screening for cervical cancer was conducted. Data on the significance, effectiveness and availability of various preventive technologies are presented.

**Key words:** cervical cancer, reproductive history, human papillomavirus, tobacco smoking, prevention, sanitation, vaccination, screening