

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Захаров И.С.¹, Шмидт А.А.¹, Пронский И.А.¹, Бескровный С.В.¹, Абашин В.Г.²**ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ:
ИМЕЕТСЯ ЛИ КАКАЯ-ТО СВЯЗЬ?**¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

В статье представлен системный анализ научных публикаций, касающихся влияния комбинированных гормональных контрацептивов на риск развития рака шейки матки. Для литературного поиска были использованы следующие базы данных: PubMed, Cochrane, Google Scholar, elibrary.ru. Ключевыми словами и их комбинациями явились «рак шейки матки», «цервикальная интраэпителиальная неоплазия», «вирус папилломы человека», «контрацепция», «комбинированные оральные контрацептивы», «гормональные контрацептивы». Проанализировано 147 научных публикаций, среди которых, используя критерии включения и исключения, было отобрано 10. На основании проанализированной литературы сделан вывод о том, что длительный прием комбинированных оральных контрацептивов на фоне персистенции вируса папилломы человека повышает риск развития рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки; цервикальная интраэпителиальная неоплазия; вирус папилломы человека; контрацепция; гормональные контрацептивы; комбинированные оральные контрацептивы.

Для цитирования: Захаров И.С., Шмидт А.А., Пронский И.А., Бескровный С.В., Абашин В.Г. Гормональная контрацепция и рак шейки матки: имеется ли какая-то связь? Клиническая медицина. 2023;101(4–5):194–97.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-194-197>

Для корреспонденции: Захаров Игорь Сергеевич — e-mail: isza@mail.ru

Zakharov I.S.¹, Schmidt A.A.¹, Pronsky I.A.¹, Beskrovny S.V¹, Abashin V.G.²**HORMONAL CONTRACEPTION AND CERVICAL CANCER: DOES THE CORRELATION EXIST?**¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

The article presents a systematic analysis of scientific publications concerning the effect of combined hormonal contraceptives on the risk of the development of cervical cancer. The following databases were used for literary search: PubMed, Cochrane, Google Scholar, elibrary.ru. Key words and their combinations were: “cervical cancer”, “cervical intraepithelial neoplasia”, “human papillomavirus”, “contraception”, “combined oral contraceptives”, “hormonal contraceptives”. 147 scientific publications have been analyzed, and 10 of them have been selected with the use of I/E criteria. Based on the analyzed literature, a conclusion was made. Long-term use of combined oral contraceptives against the background of persistence of the human papillomavirus increases the risk of developing cervical cancer.

Ключевые слова: cervical cancer; cervical intraepithelial neoplasia; human papillomavirus; contraception; hormonal contraceptives; combined oral contraceptives.

For citation: Zakharov I.S., Schmidt A.A., Pronsky I.A., Beskrovny S.V., Abashin V.G. Hormonal contraception and cervical cancer: does the correlation exist? Klinicheskaya meditsina. 2023;101(4–5):194–197.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-194-197>

For correspondence: Igor S. Zakharov — e-mail: isza@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27.12.2022

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Частота выявления РШМ в России с 2008 по 2018 г. выросла на 22,3% и составила 22,57 случая на 100 000 женщин. Важно отметить, что несмотря на организацию профилактических осмотров, направленных на раннее выявление онкопатологии, удельный вес запущенных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) превышает 30%. В 2021 г. активно выявленный РШМ в России составил лишь 34,7% [1]. В структуре причин смерти от онкопатологии злокачественные новообразования шейки матки занимают 10-е место [2].

Ключевую роль в механизме развития данного заболевания играют высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ). К важным факторам формирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и РШМ относятся табакокурение, незащищенный половой контакт, частая смена половых партнеров и инфекции, передающиеся половым путем. В ранней диагностике патологии шейки матки ведущее место занимают цитологический скрининг и определение ВПЧ методом полимеразной цепной реакции [3].

Необходимо отметить, что пик заболеваемости РШМ приходится на возраст 40–49 лет — период, когда необходима надежная контрацепция. В связи с этим в настоящее

время продолжается дискуссия о влиянии гормональных контрацептивов (ГК) на риск возникновения РШМ.

В медицинских критериях приемлемости использования методов контрацепции, опубликованных Всемирной организацией здравоохранения, в зависимости от определенного заболевания (состояния) основные методы предохранения от нежеланной беременности разделены на четыре категории:

- 1-я категория — состояния, при которых нет ограничений для использования данного метода контрацепции;
- 2-я категория — состояния, при которых преимущества использования метода в целом превалируют над теоретическими или доказанными рисками;
- 3-я категория — состояния, при которых теоретические или доказанные риски, как правило, превалируют над преимуществами использования метода;
- 4-я категория — состояния, при которых применение метода контрацепции представляет собой не-приемлемый риск для здоровья.

В указанном выше руководстве говорится о снижении риска развития рака яичников и эндометрия при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК). В то же время в нем нет однозначной позиции относительно влияния гормональных контрацептивов на риск развития РШМ. С одной стороны, цервикальные интраэпителиальные неоплазии и РШМ при планируемом лечении относятся ко 2-й категории состояний при использовании гормональных методов контрацепции. С другой стороны, отмечено, что существуют теоретические опасения по поводу возможного влияния гормональных контрацептивов на прогноз существующего РШМ. Кроме того, указано, что у женщин с персистирующим вирусом папилломы человека длительный прием комбинированных гормональных контрацептивов (от пяти лет и более) может увеличить риск развития карциномы *in situ* и инвазивной карциномы шейки матки [4]. В отношении только прогестагенсодержащих контрацептивов, в состав которых входят левоноргестрел или этоногестрел, в том числе гормонсодержащих внутриматочных средств и имплантов, подобные риски не отмечены [5].

Таким образом, вопрос рациональности назначения гормональных контрацептивов у женщин, имеющих высокий риск развития РШМ, остается открытым, что определило цель настоящего системного анализа.

Цель исследования — на основании литературного поиска и обобщения полученных данных сформировать современное представление о влиянии гормональных контрацептивов на риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки.

Материал и методы

При проведении исследования было проанализировано 147 научных публикаций в поисковых системах PubMed, Cochrane, Google Scholar и elibrary.ru по ключевым словам и их комбинациям «рак шейки матки», «цервикальная интраэпителиальная неоплазия», «вирус папилломы человека», «контрацепция», «гормональные

контрацептивы», «комбинированные оральные контрацептивы». Критериями включения статей в системный обзор были публикация статьи не ранее 2017 г., импакт-фактор журнала не ниже 2,5, возраст пациенток не менее 18 лет, отсутствие клинически подтвержденных онкологических заболеваний на начало исследований. Критерии исключения были следующими: публикация статьи раньше 2017, импакт-фактор журнала ниже 2,5, изучение других методов контрацепции без сравнения с гормональными, клинически подтвержденные онкологические заболевания у пациентов на начало исследований. Также были исключены статьи с систематическими ошибками, малой выборкой и описанием единичных клинических случаев или серии. В конечном итоге в исследование было включено 10 статей, соответствующих критериям включения и исключения.

Результаты

В настоящее время существуют публикации, демонстрирующие важную роль эстрогенов в патогенезе цервикального рака. Так, S. Fischer и соавт. из Цюрихского университета в исследовании, опубликованном в 2022 г., выяснили, что у женщин, имеющих ВПЧ-положительный тест и принимающих КОК, были более высокие показатели утреннего и суточного эстрadiола по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами. Авторы объясняют подобные результаты тем фактом, что эстрогены влияют на пролиферацию и созревание эпителиальных клеток шейки матки и, возможно, на репликацию вируса, это в свою очередь приводит к большему количеству вирусных копий ДНК, что способствует увеличению частоты положительного результата ВПЧ-теста [6]. В то же время, анализируя дизайн данного исследования, необходимо отметить небольшой объем выборки, которая составила 39 человек.

M. Skorstensgaard и соавт. [7] провели когортное исследование с выборкой более 250 тыс. человек, в котором сравнили риск развития предраковых состояний и РШМ в зависимости от используемого метода контрацепции. Были изучены 3 когорты женщин в возрасте от 26 до 50 лет: 60 551 человек, которые использовали гормонсодержащие внутриматочные контрацептивы (ГВМК), 30 303 женщины, применяющие медьюсодержащий внутриматочный контрацептив (МВМК), и 165 627 обследуемых, предохраняющихся оральными контрацептивами (ОК). В результате были получены следующие данные: статистически значимых различий в риске развития CIN III и РШМ у женщин, использующих гормональные или медьюсодержащие ВМК, выявлено не было: aRR = 1,08, 95% ДИ 0,94–1,22, но отмечен более высокий риск CIN I при применении ГВМК по сравнению с МВМК: aRR = 1,15, 95% ДИ 1,03–1,27. При сравнении лиц, применяющих внутриматочные средства контрацепции, с женщинами, использующими оральные контрацептивы, риск развития РШМ был ниже у предохраняющихся ВМК.

В то же время в метаанализе, проведенном в 2017 г., где было проанализировано 16 исследований случай-

контроль, включивших 15 619 пациентов, авторы делают заключение о том, что прием ОК не влияет на риск развития РШМ ($OR = 1,12$, 95% ДИ 0,90–1,38) [8]. Данные выводы метаанализа получены на основании сравнения показателей отношения шансов (odds ratio – OR) каждого проанализированного исследования. В подгруппах, разделенных по длительности применения ОК (менее 5 лет, 5–10 лет, более 10 лет), также не было выявлено связи между длительностью применения ОК и риском развития РШМ: менее 5 лет — $OR = 0,84$, 95% ДИ 0,68–1,04; 5–10 лет — $OR = 1,06$, 95% CI, 0,66–1,71; свыше 10 лет — $OR = 1,25$, 95% ДИ 0,76–2,06. В то же время авторы отмечают повышенный риск возникновения РШМ при использовании ОК в азиатских популяциях.

H. Xu и соавт. [9] в исследовании случай–контроль, включавшем 4522 человека, изучали влияние ОК и курения на развитие интраэпителиальной неоплазии шейки матки у невакцинированных от ВПЧ женщин в возрасте 30–44 лет. По результатам работы авторы пришли к заключению о том, что женщины, использующие ОК, имели большие риски развития CIN II/III, чем те, которые никогда их не использовали ($OR = 1,50$, 95% ДИ 1,03–2,17). Риск возрастал по мере продолжения применения контрацептивов: менее 10 лет — $OR = 1,13$, 95% ДИ 0,73–1,75; 10–14 лет — $OR = 1,51$, 95% ДИ 1,00–2,72; 15 лет и более — $OR = 1,82$, 95% ДИ 1,22–2,72. У курящих был более высокий риск образования CIN II/III ($OR = 1,43$, 95% ДИ 1,14–1,80), который пропорционально возрастал в зависимости от количества выкуриемых в день сигарет.

S. Asthana и соавт. [10] в своем систематическом обзоре исследовали вопрос влияния ОК на риск развития РШМ. Работа включала в себя 14 исследований случай–контроль и 5 когортных. Общий риск инвазивного рака у женщин с неизвестным ВПЧ-статусом, принимающих ОК, оказался статистически значимо высоким ($OR = 1,51$, 95% ДИ 1,35–1,68). Аденокарцинома, карцинома пещеристых тел и карцинома *in situ* имели связь с приемом оральных контрацептивов ($OR = 1,77$, 95% ДИ 1,4–2,24; $OR = 1,29$, 95% ДИ 1,18–1,42; $OR = 1,7$ 95% ДИ, 1,18–2,44 соответственно).

L. Loopik и соавт. в 2019 г. [11] опубликовали ретроспективное когортное исследование, в котором сравнили риск развития CIN III и РШМ у лиц, использующих ОК и ВМК. Было обследовано 702 037 женщин, которые использовали ОК или ВМК в среднем около 9,7 года. Применение ВМК было ассоциировано с меньшим риском возникновения CIN III и РШМ ($RR = 1,51$, 95% ДИ 1,32–1,74), чем оральных контрацептивов. При применении ОК вероятность развития CIN была $RR = 2,77$, 95% ДИ 2,65–3,00, а РШМ — $RR = 2,06$, 95% ДИ 1,52–2,79.

По данным эпидемиологического исследования R. Hull и соавт. [12], в котором изучалась распространенность РШМ, было проанализировано около 11 млн женщин. Как один из эпигенетических факторов формирования РШМ рассматривались ОК, однако авторы исследования склоняются к мнению о том, что более значимыми факторами риска являются табакокурение, высокая рождаемость и низкая информированность на-

селения о рисках новообразований и методах контрацепции. Также было отмечено, что негроидная раса более склонна к развитию РШМ. Авторы указывают на частую встречаемость ВИЧ и ВПЧ в изучаемых ими популяциях. В свою очередь сочетанное воздействие указанных инфекций усиливает риск развития РШМ.

В поперечном исследовании M. Getinet и соавт. [13] было проанализировано 340 женщин с предраковыми состояниями шейки матки. Средний возраст обследуемых составил $37,11 \pm 9,3$ года. Было определено, что основными факторами развития CIN были длительное (более 5 лет) применение ОК (отношение скорректированных шансов, AOR, составило $9,11$ (95% ДИ 1,14–72,8), трансмиссивные половые инфекции в анамнезе ($AOR = 3,40$, 95% ДИ 1,32–8,78), ВИЧ-положительный статус ($AOR = 4,89$, 95% ДИ 1,54–15,49) и большое количество половых партнеров ($AOR = 9,87$, 95% ДИ 1,38–70,4).

I. Adhikari и соавт. [14] исследовали 2399 женщин Финляндии на предмет влияния ОК на развитие атипии шейки матки. Сравнив группу курящих женщин, которые никогда не использовали ОК, с группой, где испытуемые принимали ОК более одного года, авторы статистически значимых различий не нашли.

D. Pragout и соавт. [15] в своем исследовании делают следующие выводы: комбинированные ГК ассоциированы с увеличением риска образования рака молочной железы, в то же время гормональная контрацепция снижает риск образования рака эндометрия, яичников, лимфатической и кроветворной системы, при этом протективный эффект сохраняется и после прекращения использования ГК. Также ГК уменьшают вероятность образования кишечного рака. Авторы подчеркивают, что информирование о рисках новообразований должно являться частью работы с пациентами, желающими использовать гормональную контрацепцию. Тем не менее данная информация не должна звучать как догма в процессе выбора у женщин, не имеющих предрасположенности к онкологии. По мнению авторов, контрацепция необходима во время и после лечения онкологической патологии у лиц до наступления менопаузы. Специфические тромбоэмбolicкие, иммунологические осложнения, а также рвота и недомогание, возникающие на фоне онкологических заболеваний, должны быть взяты во внимание при выборе метода контрацепции. Все виды ГК противопоказаны при диагностированном раке молочной железы независимо от гистологического вида опухоли. На данный момент в литературе недостаточно информации о ограничении гормональной или негормональной контрацепции при кишечном раке и раке щитовидной железы, а также для выбора метода контрацепции после перенесенного рака шейки матки, рака легкого, меланомы и опухоли центральной нервной системы.

Заключение

В настоящее время в медицинской литературе встречаются две основные точки зрения на вероятность развития рака шейки матки при использовании комбини-

Обзоры и лекции

рованных гормональных контрацептивов. Одна часть исследователей склоняется к мнению, что комбинированные оральные контрацептивы могут вызывать рак шейки матки, другая настаивает на том, что данный способ контрацепции не влияет значительно на развитие цервикальных новообразований. Необходимо продолжать дальнейшее исследование влияния гормональной контрацепции на риск формирования рака шейки матки наряду с другими эпигенетическими факторами, такими как табакокурение, частая смена половых партнеров, возраст начала половой жизни и инфицирование вирусом папилломы человека.

В то же время проведенный нами систематический анализ научных публикаций за последние 5 лет продемонстрировал высокую вероятность развития рака шейки матки при длительном применении гормональных контрацептивов на фоне персистенции вируса папилломы человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Москва, 2022:239. [The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow, 2022:239. (In Russian)].
- Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Москва, 2019:250. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow, 2019:250. (In Russian)].
- Елгина С.И., Золотаревская О.С., Захаров И.С. Цитологический скрининг в диагностике рака шейки матки. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2019;78(3):37–40. [Yelgina S.I., Zolotarevskaya O.S., Zakharov I.S. Cytological screening in the diagnosis of cervical cancer. *Mother and child in Kuzbass*. 2019;78(3):37–40. (In Russian)].
- Smith J.S. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:1159–1167.
- Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015:192.
- Fischer S., Kuebler U., Abbruzzese E., Breymann C., Mernone L., Ehlert U. 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. PMID: 35123443; PMCID: PMC8818138.
- Skorstengaard M., Lyng E., Napolitano G., Blaakær J., Bor P. Risk of precancerous cervical lesions in women using a hormone-

containing intrauterine device and other contraceptives: a register-based cohort study from Denmark. *Hum. Reprod.* 2021;36(7):1796–1807. DOI: 10.1093/humrep/deab066. PMID: 33974685; PMCID: PMC8213448

- Peng Y., Wang X., Feng H., Yan G. Is oral contraceptive use associated with an increased risk of cervical cancer? An evidence-based meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017;43(5):913–922. DOI: 10.1111/jog.13291
- Xu H., Egger S., Velentzis L.S., O'Connell D.L., Banks E., Darlington-Brown J., Canfell K., Sitas F. Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia. *Cancer Epidemiol.* 2018;55:162–169. DOI: 10.1016/j.canep.2018.05.013
- Asthana S., Busa V., Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer-A systematic review & meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;247:163–175. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.014
- Loopik D.L., IntHout J., Melchers W., Massuger L., Bekkers R., Siebers A.G. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study. *Eur. J. Cancer*. 2020;124:102–109. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.009
- Hull R., Mbele M., Makhafola T., Hicks C., Wang S.M., Reis R.M., Mehrotra R., Mkhize-Kwitshana Z., Kibiki G., Bates D.O., Dlamini Z. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncol. Lett.* 2020;20(3):2058–2074. DOI: 10.3892/ol.2020.11754
- Getinet M., Taye M., Ayinalem A., Gitie M. Precancerous Lesions of the Cervix and Associated Factors among Women of East Gojjam, Northwest Ethiopia, 2020. *Cancer Manag. Res.* 2021;13:9401–9410. DOI: 10.2147/CMAR.S338177
- Adhikari I., Eriksson T., Luostarinen T., Lehtinen M., Apter D. The risk of cervical atypia in oral contraceptive users. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2018;23(1):12–17. DOI: 10.1080/13625187.2018.1431214
- Pragout D., Laurence V., Baffet H., Raccah-Tebeka B., Rousset-Jablonski C. Contraception et cancer. RPC Contraception CNGOF [Contraception and cancer: CNGOF Contraception Guidelines]. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2018;46(12):834–844. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.10.010

Поступила 27.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Захаров Игорь Сергеевич (Zakharov Igor S.) — д-р мед. наук, доцент, кафедра и клиника акушерства и гинекологии БМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

Шмидт Андрей Александрович (Schmidt Andrey A.) — канд. мед. наук, доцент, начальник кафедры и клиники акушерства и гинекологии БМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-9848-4714>

Пронский Илья Александрович (Pronsky Ilya A.) — курсант 6-го курса, БМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-7644-5095>

Бескровный Сергей Васильевич (Beskrovny Sergey V.) — канд. мед. наук, доцент, кафедра и клиника акушерства и гинекологии БМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-4346-9170>

Абашин Виктор Григорьевич (Abashin Viktor G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, <http://orcid.org/0000-0002-8199-5315>