

16. Hart K., Murphy A., Barrett K. et al. Functional expression of pattern recognition receptors in tissues of the human female reproductive tract // J. Reprod. Immunol. – 2009; 8: 33–40.

17. Jefferson K. The bacterial etiology of preterm birth // Adv. Appl. Microbiol. – 2012; 80: 1–22.

18. Morioka I., Fujibayashi H., Enoki E. et al. Congenital pneumonia with sepsis caused by intrauterine infection of *Ureaplasma parvum* in a term newborn: a first case report // J. Perinatol. – 2010; 30 (5): 359–62.

19. Sacco G., Carmagnola D., Abati S. et al. Periodontal disease and preterm birth relationship: a review of the literature // Minerva Stomatol. – 2008; 57 (5): 233–50.

20. Vieira R., Diniz E., Ceccon M. Correlation between inflammatory mediators in the nasopharyngeal secretion and in the serum of children with lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus and disease severity // J. Bras. Pneumol. – 2010; 36: 59–66.

21. Xu J., Holzman C., Arvidson C. et al. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery // Obstet. Gynecol. – 2008; 112 (3): 524–31.

#### INTRAUTERINE FETAL INFECTION: ITS PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS, CONSEQUENCES, WAYS OF PREVENTION

**E. Sirotkina, N. Kan, MD; V. Tyutyunnik, MD**

Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

*The innate immunity factors involved in the development of complications, such as habitual miscarriage, fetal growth restriction, and intrauterine infection, are considered. Their role in the formation of local defense and their interaction with the normal vaginal microflora are covered. An understanding of the role of pathophysiological mechanisms implicated in a local immune response in the development of intrauterine infection will be able to improve diagnostic methods and to timely apply a package of preventive measures to reduce obstetric complications.*

**Key words:** intrauterine infection, innate immunity, cytokines, neutrophils, vaginal microflora.

## ПРЕДРАК ШЕЙКИ МАТКИ: ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

**Т. Клинышкова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Д. Турчанинов**, доктор медицинских наук, профессор  
Омская государственная медицинская академия  
**E-mail:** klin\_tatyana@mail.ru

*По материалам первичной документации за 2002–2012 гг. предпринято описательное наблюдательное эпидемиологическое исследование 535 выявленных случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) у женщин, прикрепленных к женской консультации №1 Омска. Оценивается структура вновь выявленных случаев предрака шейки матки в зависимости от возраста женщин.*

**Ключевые слова:** шейка матки, CIN, возраст, рак шейки матки.

Неуклонный рост частоты рака шейки матки (РШМ), занимающего одно из ведущих мест в структуре онкогинекологической патологии, продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения. Известна обозначившаяся в ряде стран Европы и регионов России тенденция к росту заболеваемости РШМ, в том числе и у молодых женщин [5, 6]. Настораживают данные о распространенности РШМ среди женщин репродуктивного возраста. Так, по данным Росстата за 2010 г., в возрастной группе 15–39 лет максимальна доля именно РШМ (22,4%) среди всех злокачественных новообразований у женщин; у женщин 40–54 лет она ниже в 2 раза – 9,4% (2-е место после рака молочной железы).

Этиологическая направленность исследований последних лет позволила установить типы вируса папилломы человека (ВПЧ) с высоким онкогенным потенциалом в отношении шейки матки [4, 8–10]. Произошло усовершенствование диагностических и лечебных подходов при цервикальном предраке – цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), а также первичной профилактики предрака и РШМ посредством вакцинации. В связи с этим возникла необходимость в уточнении динамики эпидемиологической ситуации в отношении CIN.

Нами оценена структура вновь выявленных случаев CIN в зависимости от возраста женщин. Описательное наблюдательное эпидемиологическое исследование проведено по материалам первичной документации женской консультации №1 Омска за период 2002–2012 гг. Численность обслуживаемых консультацией женщин составила 60 тыс. в 2002 г. и 57 684 – в 2012 г. Материалом для исследования послужили данные о вновь выявленных при обращении за медицинской помощью случаях CIN у женщин, прикрепленных к указанной женской консультации. Диагноз CIN ставили по данным традиционного обследования с гистологической верификацией. За период наблюдения при обращении за медицинской помощью выявлены 535 случаев CIN у женщин в возрасте от 18 до 79 лет. По степени тяжести заболевания пациентки распределились так: 242 – с CIN I степени (CINI); 197 – с CIN II степени (CINII); 96 – с CIN III степени (CINIII).

Накопление и статистический анализ исходной информации и визуализация полученных результатов проводились с применением электронных таблиц MS Excel. Анализ динамических рядов показателей осуществлялся с выравниванием методом наименьших квадратов и расчетом (%) показателей темпа прироста (снижения) заболеваемости. Тенденция могла отсутствовать: Тпр. (сн.) до 1%; быть умеренной: Тпр. (сн.) – до 1,1–5,0%; быть выраженной: Тпр. (сн.) – >5%. Положительная величина показателя свидетельствовала о приросте, отрицательная – о снижении [1].

Для выявления статистических связей использовался корреляционный анализ с вычислением коэффициента Спирмена. Оценка статистической значимости корреляционной связи проводилась по F-критерию Фишера. При статистиче-

ском анализе за критический уровень значимости принимали  $p=0,05$ .

В связи с наметившимися тенденциями к росту заболеваемости РШМ нами проведен сравнительный анализ показателей заболеваемости РШМ женщин Омской области (в сравнении с данными по РФ). Тенденции заболеваемости РШМ в Омской области в основном совпадали с таковыми по РФ в целом (рис. 1). Как в Омской области, так и в РФ в целом отмечен стабильный прирост заболеваемости, но низкими темпами (Тпр.=0,7–0,9%;  $p<0,05$ ), показатели умеренно коррелировали между собой ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ). В первые годы периода наблюдения областные показатели превышали среднероссийские, в последние годы сравнялись с ними.

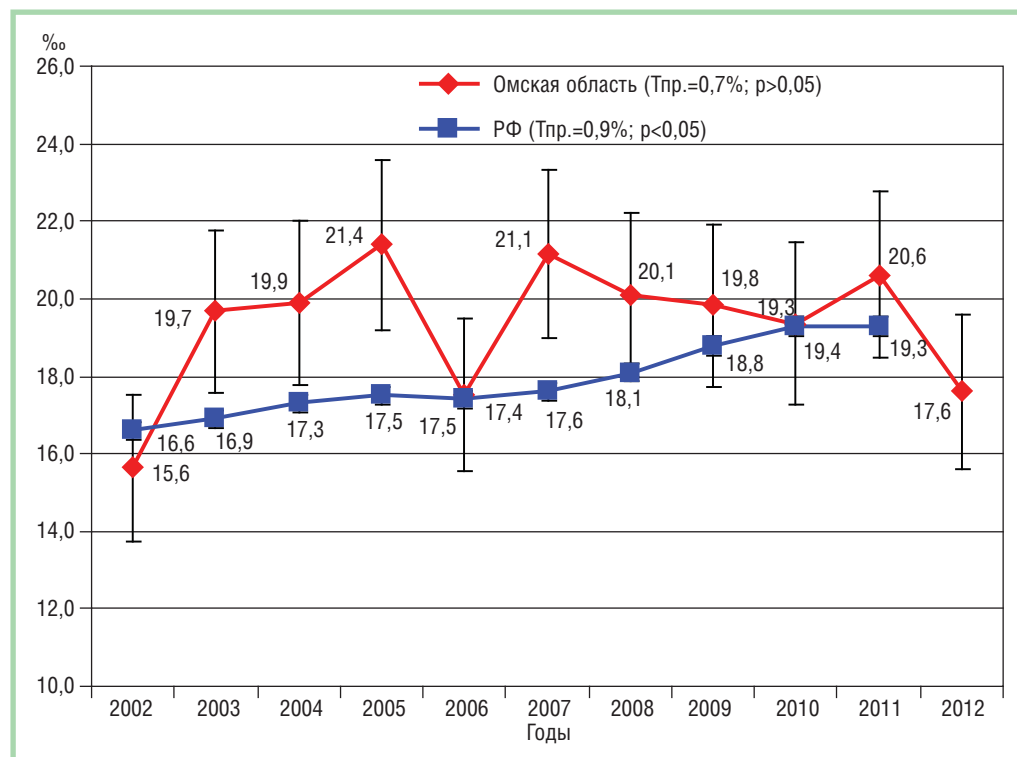


Рис. 1. Динамика РШМ у женского населения Омской области в сравнении с таковой в РФ (по данным 2002–2012 гг., на 100 тыс. женщин)

При изучении структуры CIN за период 2002–2012 гг. установлено, что наиболее велика доля больных с CIN I (45,2±2,2%), на 2-м месте – больные с CIN II (37,0±2,1%), на 3-м – с CIN III (17,8±1,7%) – табл. 1. В динамике происходило значимое изменение структуры CIN: выраженно возрастал удельный вес CIN I (Тпр.=7,4%), прежде всего – за счет снижения доли CIN II; умеренно снижался и удельный вес CIN III. Позитивным фактом является снижение за последнее десятилетие доли больных с высокой степенью цервикального предрака (CIN II+) – рис. 2.

При изучении возраста пациенток с CIN в целом (без деления на степени), обратившихся в женскую консультацию №1 Омска в 2005–2012 гг., отмечена тенденция к резкому омоложению CIN: доля пациенток 18–35 лет резко возросла (Тпр.=11,3%); доля 36–49-летних не изменилась и составила 23,9% (Тпр.=0%);

Структура CIN (по данным обращаемости пациенток в женскую консультацию №1 Омска в 2002–2012 гг.), %

Таблица 1

Патология	Год											В среднем	Тпр. (сн.), %	p
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012			
Структура, %														
CINI	28,0	30,8	50,0	41,1	40,5	28,8	43,2	36,5	47,2	52,7	85,1	45,2	7,4	<0,001
CINII	52,0	64,1	31,3	26,8	38,1	50,0	45,5	46,2	32,1	29,0	10,6	37,0	-7,0	<0,001
CINIII	20,0	5,1	18,8	32,1	21,4	21,2	11,4	17,3	20,8	18,3	4,3	17,8	-3,1	<0,05
Стандартная ошибка, ±m														
CINI	9,0	7,4	8,8	6,6	7,6	6,3	7,5	6,7	6,9	5,2	5,2	2,2	–	–
CINII	10,0	7,7	8,2	5,9	7,5	6,9	7,5	6,9	6,4	4,7	4,5	2,1	–	–
CINIII	8,0	3,5	6,9	6,2	6,3	5,7	4,8	5,2	5,6	4,0	2,9	1,7	–	–

пациенток 50 лет и старше стало существенно меньше (Тсн.=-13,2%) – табл. 2.

Изменение возрастного тренда в отношении CIN можно связать с более частой посещаемостью женских консультаций женщинами раннего репродуктивного возраста для выяснения вопросов контрацепции, из-за необходимости обследования на инфекции, передаваемые половым путем, включая ВПЧ-инфекцию, на фоне снижения активного обращения лиц пери- и постменопаузального возраста. Не менее значимо для изменения возрастного тренда, на наш взгляд, снижение возраста сексуального дебюта (до 18 лет) при высокой вероятности инфицирования ВПЧ, что способствует появлению CIN I.

Изучали зависимость степени CIN от возраста пациенток (рис. 3). CIN I в каждом 2-м случае констатировали у пациенток раннего и зрелого репродуктивного возраста (18–35 лет); при CIN III наблюдалась противоположная тенденция – преобладали (46,3%) больные пери- и постменопаузального возраста (старше 50 лет). Больные позднего репродуктивного возраста (36–49 лет) занимали промежуточное положение. Доля больных репродуктивного возраста среди женщин с CIN I в 2 раза больше, чем пациенток с CIN III. Однако настораживает то, что среди больных с CIN III (тяжелая дисплазия, преинвазивная карцинома) женщины 18–35 лет встречались практически с той же частотой, что и женщины позднего репродуктивного возраста (соответственно 24,4 и 29,3%), что свидетельствует о прогрессировании этапов канцерогенеза у больных до 35 лет. Установлена прямая статистически значимая корреляционная связь между возрастом пациентки и степенью CIN ( $rS=+0,27$ ;  $p<0,001$ ). С помощью процедуры однофакторного дисперсионного анализа установлен показатель силы влияния  $\eta_x^2=6,8\%$  ( $F=15,81$ ;  $F_{теор.}=7,1$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, степень CIN прямо зависит от возраста пациентки.

Известна причинная связь РШМ и CIN с ВПЧ. Активный поиск информативных маркеров детекции ВПЧ (полимеразная цепная реакция, Digene-тест, вирусная нагрузка, E7), их внедрение в практическое здравоохранение, а также своевременная санация папилломавирусной инфекции способны предотвратить заболеваемость CIN и угрозу злокачественной трансформации эпителия шейки матки. В пользу ВПЧ-влияния свидетельствует то, что выраженность кольпоскопических изменений при ВПЧ-ассоциированных CIN II+ объективно выше, чем у неинфицированных пациенток с CIN II+ [2].

В последние годы совершенствуются ВПЧ-диагностика, методики определения маркеров вирусного поражения, введена вакцинация (зачастую – спорадическая). Поэтому небезынтересно выяснить, насколько это повлияло на заболеваемость РШМ и CIN. При наличии немногочисленных эпидемиологических исследований, посвященных РШМ, практически отсутствуют сведения о CIN. Немногочисленны данные о возрастных аспектах CIN. Данные клинич-

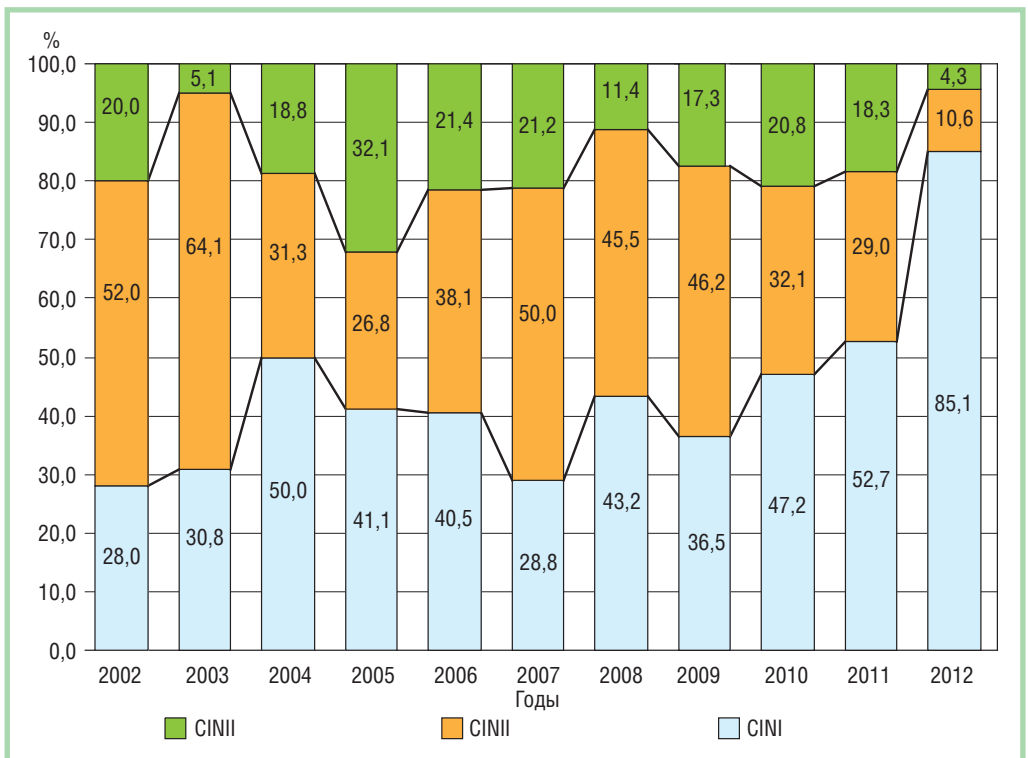


Рис. 2. Структура CIN по степеням (по данным обращаемости пациенток в женскую консультацию №1 Омска в 2002–2012 гг.), %

Таблица 2

Возрастной состав пациенток с CIN (по данным обращаемости за 2005–2012 гг.), %

Возраст, годы	Годы								В среднем	Тпр. (сн.), %
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012		
18–35	1,8	26,2	25,0	27,3	57,7	52,8	71,0	63,8	43,5	11,3
36–49	28,6	23,8	25,0	22,7	21,2	18,9	20,4	34,0	23,9	0,0
≥50	69,6	50,0	50,0	50,0	21,2	28,3	8,6	2,1	32,6	-13,2
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–

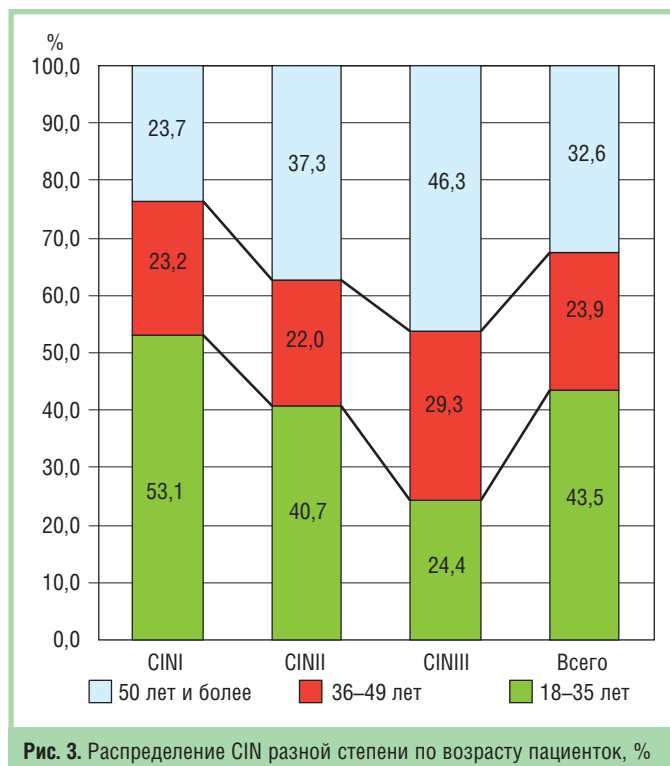


Рис. 3. Распределение CIN разной степени по возрасту пациенток, %

морфологического анализа биоптатов шейки матки указывают на прямую зависимость степени эпителиальных повреждений от возраста женщин и на обратную корреляцию между видимой зоной трансформации (ЗТ) и возрастом. 1-я закономерность отражает естественное течение CIN и РШМ: от момента инфицирования до возникновения CINIII проходит около 5–10 лет, а до развития инвазивного рака – 10–30 лет [7]. 2-я тенденция связана с возрастным смещением в процессе метаплазии переходной зоны вместе с ЗТ внутрь цервикального канала. В группу повышенного риска гиподиагностики попадают больные старше 35 лет [3].

Таким образом, проведенный нами анализ выявил существенное омоложение CIN. Изменение структуры CIN за 2005–2012 гг. проявлялось ростом частоты CINI (Тпр. – 7,4%;  $p < 0,001$ ), относительным снижением частоты CINII (Тсн. = -7,0;  $p < 0,001$ ) и CINIII (Тсн. = -3,1;  $p < 0,05$ ). Несмотря на тенденцию к снижению CINII (Тсн. = -7,0;  $p < 0,001$ ) и CINIII (Тсн. = -3,0;  $p < 0,05$ ) за последнее десятилетие (по данным обращаемости), доля этих форм предрака шейки матки велика среди пациенток всех возрастных групп, что косвенно свидетельствует о неэффективности оппортунистического скрининга. Каждая 4-я пациентка с CINIII – в возрасте до 35 лет, что с учетом нереализованного репродуктивного потенциала повышает актуальность проблемы.

Установлены: существенное изменение возрастной структуры CIN – преобладание среди больных пациенток 18–35 лет (Тпр. – 11,3;  $p < 0,001$ ) в противоположность женщинам позд-

него репродуктивного и постменопаузального возраста; корреляция степени CIN с возрастом ( $p < 0,001$ ); прямая зависимость степени CIN от возраста:  $\eta^2 = 6,8\%$  ( $F = 15,81$ ;  $F_{\text{теор.}} = 7,1$ ;  $p < 0,001$ ).

Несмотря на выявленную прямую зависимость степени CIN от возраста, велика доля женщин активного репродуктивного возраста с высокой степенью цервикального предрака (CINII+): 40,7% при CINII и 24,4% – при CINIII. Полученные данные определяют необходимость углубленного изучения распространенности факторов риска развития CIN и РШМ.

\*\*\*

Статья подготовлена при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда (РГНФ) в рамках научно-исследовательского проекта РГНФ «Социальные факторы риска и перспективы профилактики предрака шейки матки у женщин репродуктивного возраста Омской области», проект №13-16-55011.

### Литература

1. Власов В.В. Эпидемиология / М.: ГЭОТАР-Медицина, 2004; 430 с.
2. Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б. Взаимосвязь кольпоскопических индексов с экспрессией p16ink4 $\alpha$ , Ki67, E7 у больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Акуш. и гинекол. – 2013; 3: 80–4.
3. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вируса папилломы человека при возникновении цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака // Арх. патол. – 2011; 6: 33–7.
4. Назарова Н.М., Бестаева Н.В., Прилепская В.Н. и др. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Акуш. и гинекол. – 2012; 5: 10–6.
5. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. Кулаков В.И., Паавонен Й., Прилепская В.Н. / М.: МЕДпресс-информ, 2008; 54 с.
6. Queros A., Correia L., Santana I. et al. Cervical cancer in young female // Eurogin. – 2011; p. 261.
7. McCredie M., Sharples K., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with intraepithelial neoplasia // Lancet Oncol. – 2008; 9: 425–34.
8. 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; 27, 30 (35): 5215–21.
9. Stanley M. Practitioner's Guide to Understanding Immunity to Human Papillomavirus // US Obstet. Gynecol. – 2009; 4 (1): 10–5.
10. Vinodhini K., Shanmughapriya S., Sanmugham S. et al. Prevalence of high-risk HPV and associated risk factors in cases of cervical carcinoma in Tamil Nadu, India // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2012; 119 (3): 253–6.

### PRECANCER OF THE CERVIX UTERI: AGE-RELATED FEATURES

Professor T. *Klinyshkova*, MD; Professor D. *Turchaninov*, MD  
Omsk State Medical Academy

By using the 2002–2012 primary records, the authors undertook a descriptive observational study of the epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia in 535 women covered by Omsk Antenatal Clinical One. The structure of new cases of precancer of the cervix uteri was assessed in relation to female age.

**Key words:** cervix uteri, cervical intraepithelial neoplasia, age, cancer of the cervix uteri.