

При издании руководства использованы средства государственной поддержки, выделенные в качестве гранта Общероссийской общественной организацией «Лига здоровья нации» по итогам конкурса, проведенного в соответствии с распоряжением Президента Российской Федерации № 127-рп от 02.03.2011 года «Об обеспечении в 2011 году государственной поддержки некоммерческих неправительственных организаций, участвующих в развитии институтов гражданского общества».

# Д.Г. Заридзе

# ТАБАК-

# О С Н О В Н А Я ПРИЧИНА РАКА

УДК 616-006.6-02:613.84 ББК 55.6+51.1(2)5 3-34

Д.Г. Заридзе Табак – основная причина рака. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 208 с. – 8 ил.

В книге представлены результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований, в которых убедительно доказана причинная связь между активным курением (сигарет, трубки и сигар), пассивным курением, употреблением бездымных (оральных) форм табака и злокачественными опухолями. Курение является причиной более 30% всех форм злокачественных опухолей: рака легкого, гортани, носа и носовых пазух, полости рта, глотки, пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, ободочной и прямой кишки, шейки матки, яичника, мочевого пузыря, уретры, почки и миелоидного лейкоза. Доказана причинная связь между употреблением бездымных форм табака и раком полости рта, глотки и поджелудочной железы.

Пассивное курение является причиной развития рака легкого, гортани и глотки у никогда не куривших людей. Курение родителей приводит к развитию злокачественных опухолей детского возраста. В частности, получены убедительные данные, указывающие на причинно-следственную связь между курением отца до зачатия ребенка и детскими лейкозами, лимфомами и гепатобластомами.

Курение оказывает отрицательное влияние на эффективность лечения онкологических больных, повышает частоту послеоперационных осложнений, снижает эффективность лучевой и лекарственной терапии, ухудшает выживаемость и качество жизни больных.

Отказ от курения снижает риск развития большинства форм рака даже у людей с длительным стажем курения. Так, у бросивших курить в 50 лет риск развития рака легкого в течение жизни в 2 раза ниже, чем у лиц, продолжающих курить.

Влияние курения на смертность от злокачественных опухолей и общую смертность настолько велико, что распространенность курения определяет ее динамику. Снижение распространенности курения, которое имеет место во многих странах мира, привело к уменьшению смертности от злокачественных опухолей.

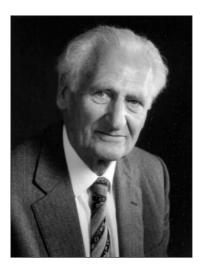
Книга адресована врачам всех специальностей, организаторам здравоохранения, студентам медицинских вузов, законодателям всех уровней, активистам в области пропаганды здорового образа жизни, поскольку в ней представлены основанные на доказательной медицине данные о причинной связи между потреблением табака и злокачественными опухолями, заболеваемость и смертность от которых в России все еще очень высока.



### СОДЕРЖАНИЕ

Профессор сэр Ричард Долл (1912—2005)		
Введени	e	. 9
Глава 1.	Никотиновая зависимость	16
Глава 2.	Курение табака	20
	Химический состав табачного дыма	20
	Распространенность курения в мире и России	
Глава 3.	Курение и злокачественные опухоли	32
	Механизм табачного канцерогенеза	
	Рак легкого	
	Опухоли верхних дыхательных	
	и пищеварительных органов	41
	Рак носа и параназальных пазух	49
	Рак носоглотки	51
	Рак пищевода	52
	Рак желудка	<b>56</b>
	Рак ободочной и прямой кишки	60
	Рак печени	64
	Рак поджелудочной железы	65
	Рак шейки матки	67
	Рак яичника	<b>70</b>
	Почечно-клеточный рак	72
	Переходно-клеточный рак (мочевого пузыря,	
	почечной лоханки и мочеиспускательного канала)	73
	Миелоидный лейкоз	77
	Рак тела матки (эндометрия)	<b>78</b>
	Рак молочной железы	<b>79</b>
	Рак предстательной железы	84
Глава 4.	Курение трубки и сигар	86
	Рак губы, полости рта и глотки	86
	Рак гортани	87
	Рак легкого	88
	Рак пищевода	89
	Рак желудка	89
	Рак поджелудочной железы	89

	Рак мочевого пузыря	
	на риск развития злокачественных опухолей	
	Влияние курения на эффективность лечения онкологических больных	
Глава 5	. Пассивное, или непроизвольное, курение	. 99
	Химический состав побочной струи табачного дыма	
	Распространенность экспозиции к пассивному курению	. 99
	Пассивное курение и злокачественные опухоли у взрослых	101
	Пассивное курение и злокачественные опухоли у детей	107
Глава 6.	. Потребление бездымного (некурительного) табака	112
IVIUDU O	Химический состав	
	Распространенность привычки	
	Бездымный табак и злокачественные опухоли	
Глара 7	. Молекулярная эпидемиология	110
Ілава /		117
	Маркеры экспозиции	
	Маркеры экспозиции	119
	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры	119
	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры	119 120
	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры	119 120
	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры	119 120 126
	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры	119 120 126 127
Гпава 8	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры Маркеры генетической предрасположенности (полиморфизм) Исследования полиморфизма генов с известными функциями (Candidate gene studies) Полногеномные исследования	119 120 126 127 134
Глава 8	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры Маркеры генетической предрасположенности (полиморфизм) Исследования полиморфизма генов с известными функциями (Candidate gene studies) Полногеномные исследования Медицинская помощь в отказе от курения (В.Ф. Левшин)	119 120 126 127 134
Глава 8	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры Маркеры генетической предрасположенности (полиморфизм) Исследования полиморфизма генов с известными функциями (Candidate gene studies) Полногеномные исследования  Медицинская помощь в отказе от курения (В.Ф. Левшин) Обследование лиц, страдающих	119 120 126 127 134 146
Глава 8.	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры Маркеры генетической предрасположенности (полиморфизм) Исследования полиморфизма генов с известными функциями (Candidate gene studies) Полногеномные исследования  Медицинская помощь в отказе от курения (В.Ф. Левшин) Обследование лиц, страдающих табачной болезнью (табакизмом)	119 120 126 127 134 146
Глава 8.	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры Маркеры генетической предрасположенности (полиморфизм) Исследования полиморфизма генов с известными функциями (Candidate gene studies) Полногеномные исследования  Медицинская помощь в отказе от курения (В.Ф. Левшин) Обследование лиц, страдающих табачной болезнью (табакизмом) Методы помощи и лечения при табакизме Общие принципы и тактика	119 120 126 127 134 146 146
Глава 8.	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры Маркеры генетической предрасположенности (полиморфизм) Исследования полиморфизма генов с известными функциями (Candidate gene studies) Полногеномные исследования  Медицинская помощь в отказе от курения (В.Ф. Левшин) Обследование лиц, страдающих табачной болезнью (табакизмом) Методы помощи и лечения при табакизме	119 120 126 127 134 146 146
Глава 8	Канцерогенспецифические молекулярные маркеры Маркеры генетической предрасположенности (полиморфизм) Исследования полиморфизма генов с известными функциями (Candidate gene studies) Полногеномные исследования  Медицинская помощь в отказе от курения (В.Ф. Левшин) Обследование лиц, страдающих табачной болезнью (табакизмом) Методы помощи и лечения при табакизме Общие принципы и тактика	119 120 126 127 134 146 146 148



### Профессор сэр Ричард Долл (1912-2005)

В 2012 г. исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося английского ученого-эпидемиолога профессора сэра Ричарда Долла. Вклад проф. Долла в изучение эпидемиологии и профилактики неинфекционных болезней трудно переоценить. Внедрение в практику результатов его исследований помогло сохранить жизнь многим сотням тысяч
людей во всем мире.

В 1950 г. Ричард Долл вместе с проф. А. Хиллом опубликовал работу, в которой впервые показал, что курение является причиной рака легкого и что эпидемию этого заболевания в Англии можно объяснить высокой распространенностью курения среди английских мужчин. В этом же году Ричард Долл приступил к формированию когорты британских врачей. Были опрошены 36 тыс. практически здоровых британских врачей относительно их привычки курения. Первые результаты появились уже через 3 года. Они подтвердили связь между курением и риском развития рака легкого. Наблюдение за вышеописанной когортой продолжалось 50 лет, и результаты внесли неоценимый вклад в наши знания об отрицательном влиянии курения на здоровье человека, на смертность не только от злокачественных опухолей, но и от других заболеваний: сердечно-сосудистых, болезней легких и т.д. Результаты 50-летнего наблюдения за когортой были опубликованы проф. Доллом в 2004 г., за год до его смерти, в возрасте 93 лет.

Ричард Долл является основоположником всемирно известной монографии «Рак на пяти континентах» (Cancer in Five Continents). Он был автором и редактором первых двух изданий этого международного справочника по заболеваемости злокачественными опухолями в разных частях света и разных популяциях.

При сравнении показателей заболеваемости в разных популяциях установлено, что заболеваемость одной и той же формой рака значительно варьирует. В одних географических регионах (популяциях) та или иная форма рака встречается часто, в других — редко. На основании этого наблюдения проф. Долл сделал вывод, что рак не является результатом старения и что на его генез влияют факторы, встречаемость которых в мире также широко варьирует. Изучение заболеваемости злокачественными опухо-

лями среди мигрантов, в частности переезжающих из Японии в США, показало, что уже в первом поколении среди них снизилась заболеваемость формами рака, характерными для Японии (рак желудка), и выросла заболеваемость злокачественными опухолями, характерными для населения США (рак толстой кишки). В результате этого наблюдения Ричард Долл пришел к заключению, что роль наследственности в этиологии онкологических заболеваний относительно невелика и что рак является результатом взаимодействия факторов окружающей среды, наследственности и случая (chance), и его развитие можно предупредить. Таким образом, Ричардом Доллом была сформулирована концепция профилактики рака.

Оценка вклада разных факторов образа жизни и окружающей среды в развитие злокачественных опухолей, проведенная проф. Доллом и его учеником Ричардом Пето, показала, что доля опухолей, причинно связанных с курением, как минимум в 2 раза превосходит долю опухолей, причиной которых являются другие факторы. В этом исследовании была развенчана гипотеза о том, что главной причиной злокачественных опухолей является загрязнение окружающей среды.

Проф. Долл внес значительный вклад и в другие разделы эпидемиологии злокачественных опухолей. Он изучал влияние на риск развития рака профессиональных факторов, радиации, гормонов. Тем не менее основной целью его научной жизни было изучение влияния потребления табака на заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей, болезней сердца и сосудов, легких и др., количественная оценка влияния роста и снижения распространенности курения на смертность. Меры по контролю курения, предпринятые еще при его жизни, привели к существенному снижению смертности от злокачественных опухолей в Великобритании, США и многих других странах. Примечательно, что это снижение в значительной степени произошло за счет снижения смертности от форм злокачественных опухолей, причиной которых является курение.

Я познакомился с Ричардом Доллом в 1977 г. Будучи молодым доктором медицинских наук с 10-летним стажем учебы и работы в отделе патоморфологии Института экспериментальной и клинической онкологии, которым руководил мой учитель, высоко мною чтимый акад. Н.А. Краевский, я приехал в Оксфорд на стажировку по стипендии ВОЗ. Ричард Долл в это время был профессором королевской кафедры медицины (Regius Professor of Medicine). В Оксфордском и Кембриджском университетах этот титул носят профессора кафедр, которые учреждены английским королем Генрихом VIII. Кроме кафедры, проф. Долл руководил в университете отделом эпидемиологии и клинических исследований, с работы в котором началась моя новая профессиональная карьера.

Все последующие годы я тесно и плодотворно сотрудничал с Ричардом Доллом и продолжаю сотрудничать с его ближайшим соратником и учеником проф. сэром Ричардом Пето, в связи с чем мне было присвоено почетное звание Приглашенного профессора эпидемиологии Оксфордского университета.

### Введение

В 1950 г. были опубликованы результаты двух эпидемиологических исследований, проведенных методом случай-контроль в Великобритании и США, в которых впервые была выявлена канцерогенность курения табака для человека (Doll R., Hill A., 1950; Wynder E., Graham E., 1950). В этих двух статьях были представлены данные о повышенной заболеваемости и смертности от рака легкого среди курящих мужчин по сравнению с некурящими. Они привлекли внимание медицинской общественности, которая в целом отнеслась к ним критически. Основным аргументом критиков была вероятность существования некоего иного фактора, который влияет как на привычку к курению, так и на риск развития рака легкого. Высказывалось предположение о возможной общей наследственной предрасположенности к курению и раку легкого. Рассматривалась и возможная связь между курением и определенными профессиями, которые в свою очередь повышают риск возникновения рака легкого. К критикам исследования, конечно, активно присоединились представители табачной индустрии и их лоббисты. Стала очевидной необходимость новых эпидемиологических исследований, которые бы подтвердили результаты двух пионерских работ, и такие исследования появились.

Огромную роль в подтверждении роли курения в этиологии рака и других заболеваний сыграли проспективные когортные исследования, в частности когортное исследование британских врачей (Doll R., Hill A., 1954) и когортное исследование ветеранов войны США (Hammond E., 1954). В первом исследовании были опрошены 36 тыс. практически здоровых британских врачей относительно их привычки к курению. Через 3 года первые результаты этого исследования были опубликованы. Они подтвердили результаты предыдущих исследований, выполненных методом случай—контроль, и показали, что риск рака легкого повышен у курильщиков по сравнению с некурящими врачами и что величина относительного риска зависит от интенсивности курения (количества выкуриваемых в день сигарет и длительности курения). Наблюдение за вышеописанной когортой продолжалось 50 лет, и результаты внесли неоценимый вклад в наши знания об отрицательном влиянии курения на здоровье человека, на смертность не только от злокачественных опухолей, но и от других заболеваний: сердечно-сосудистых, болезней легких и т. д. (Doll R. et al., 2004).

В дальнейшем этиологическая связь между курением и злокачественными опухолями была подтверждена в тысячах эпидемиологических исследований в разных странах на разных континентах.

В 1962 г. Королевский медицинский совет Великобритании (Royal College of Physicians, 1962) опубликовал отчет, в котором признал существование причинной связи между курением и раком легкого и хроническим бронхитом, а также коронарной болезнью сердца.

В 1964 г. в США был опубликован первый отчет Главного санитарного врача (Report of the Surgeon General), в котором отмечалось отрицательное влияние курения на здоровье человека. По данным отчета, в США смертность среди курильщиков была на 70% выше, чем среди некурящих, а риск рака легкого у курильщиков был повышен как минимум в 10 раз, а у злостных курильщиков (heavy smokers) — в 20 раз.

С 1964 г. в США систематически публикуются отчеты Главного санитарного врача, в которых освещаются различные аспекты влияния курения на здоровье, включая пассивное курение, курение среди женщин и подростков и т. д.

С развитием эпидемиологии неинфекционных заболеваний и ростом количества исследований в этой области возникла необходимость разработки критериев для оценки и подтверждения причинно-следственной связи между неким фактором и болезнью, в частности между гипотетическим канцерогенным фактором и той или иной формой рака.

В 1965 г. британским ученым А. Хиллом (Hill A., 1965) были предложены критерии причинности, которые включают следующий перечень контрольных пунктов (вопросов).

### Сила ассоциации (strength)

- Является ли ассоциация (связь) между фактором и болезнью выраженной, сильной? В эпидемиологических исследованиях сила связи выражается в величине относительного риска и его статистической достоверности. Таким образом, важным критерием причинно-следственной связи между гипотетическим этиологическим фактором и болезнью является высокий и статистически достоверный относительный риск.
- Имеется ли дозозависимая связь между фактором и болезнью? Растет ли величина относительного риска с увеличением «дозы» экспозиции к гипотетическому этиологическому фактору? Является ли тренд роста относительного риска в зависимости от дозы статистически достоверным?

#### **Непротиворечивость результата** (coherence, plausibility)

• Результат не должен противоречить известным и доказанным научным фактам и должен иметь биологическое объяснение.

#### Воспроизводимость результата (consistency)

• Результаты должны быть повторены (воспроизведены) в разных популяциях и странах, при различном уровне экспозиции к гипотетическому причинному фактору, с использованием разных методов исследования.

#### **Временная последовательность** (temporality)

• Причина должна предшествовать следствию (болезни).

Предложенные А. Хиллом критерии направлены на проведение различий между случайными находками и истинными причинными связями. Они широко используются эпидемиологами во всем мире, а также национальными и международными агентствами и комитетами для оценки канцерогенности факторов окружающей среды и образа жизни, включая Агентство по защите окружающей среды США (Environmental Protection Agency — EPA), Международное агентство по изучению рака (МАИР). Эти критерии применяются также в отчетах Главного санитарного врача США.

Проводимая МАИР оценка канцерогенности факторов окружающей среды и образа жизни для человека основана на обзоре опубликованных научных работ по изучению канцерогенности оцениваемого фактора, включая исследования:

- *in vitro*-имортализации или малигнизации клеток в культуре ткани в результате воздействия данного фактора или вещества;
  - *in vivo*-индукции опухоли у лабораторных животных;

• повышенного риска развития той или иной формы рака в результате экспозиции к данному фактору (эпидемиологические исследования).

В зависимости от результатов этих исследований фактор (вещество) классифицируется как:

- доказанный канцероген для человека (группа 1);
- канцерогенность для человека вероятна (группа 2A);
- канцерогенность для человека возможна (группа 2В);
- данных для оценки канцерогенности недостаточно (группа 3);
- не является канцерогенным для человека (группа 4).

Пользуясь вышеуказанными критериями, в 1984 г. рабочая группа МАИР (IARC, 1986) пришла к заключению, что табачный дым является канцерогенным для человека (группа 1) и что перечисленные ниже злокачественные опухоли причинно связаны с курением сигарет:

- 1) рак легкого;
- 2) рак полости рта и глотки;
- 3) рак гортани;
- 4) рак пищевода (плоскоклеточный рак);
- 5) рак поджелудочной железы;
- 6) рак мочевого пузыря (переходно-клеточный рак);
- 7) рак почки (переходно-клеточный рак).

Кроме того, рабочая группа заключила, что **курение сигар и трубки канцероген**но для человека (группа 1) и является причиной развития злокачественных опухолей верхних пищеварительных и дыхательных органов.

В результате анализа данных эпидемиологических исследований, проведенных после 1983 г., следующая рабочая группа МАИР (IARC, 2004) расширила перечень злокачественных опухолей, причинно связанных с курением, и признала доказанной этиологическую (причинную) связь между курением сигарет и следующими злокачественными опухолями:

- 1) рак носа и носовых пазух;
- 2) рак пищевода (аденокарцинома);
- 3) рак желудка;
- 4) рак печени;
- 5) рак почки (почечно-клеточный рак);
- 6) рак шейки матки;
- 7) миелоидной лейкоз.

Анализ результатов эпидемиологических исследований связи между курением и колоректальным раком показал, что несмотря на прослеженную в некоторых эпидемиологических исследованиях связь между курением и риском колоректального рака, имеющихся данных недостаточно для подтверждения причинно-следственной связи.

При анализе результатов исследований, посвященных раку молочной и предстательной железы, установлено, что в большинстве работ связь между курением и раком молочной железы не обнаружена.

В большинстве эпидемиологических исследований было выявлено снижение риска развития рака эндометрия у курящих женщин. Соответственно рабочая группа пришла к заключению о протективном эффекте курения относительно возникновения рака эндометрия.

Рабочая группа изучила данные научных исследований канцерогенности для человека пассивного курения и пришла к выводу, что пассивное курение канцерогенно для человека (группа 1) и что пассивное курение является причиной рака легкого у некурящих мужчин и женщин, супруги которых курят.

В 2004 г. был опубликован отчет Главного санитарного врача США (Report of the US Surgeon General, 2004), в котором суммированы данные о влиянии активного курения на здоровье человека. Перечень злокачественных опухолей, причинно связанных с курением, совпадает с перечнем МАИР (IARC, 2004). Кроме того, представлены данные о причинно-следственной связи между активным курением и другими заболеваниями и состояниями, а именно:

- аневризмой брюшной аорты,
- атеросклерозом,
- болезнью сосудов мозга,
- коронарной болезнью сердца,
- хронической обструктивной болезнью легких,
- пневмонией,
- другими респираторными болезнями подростков и взрослых,
- катарактой.
- низкой плотностью костной ткани,
- переломами бедра,
- пептической язвой,
- преждевременными родами,
- гибелью плода,
- низким весом плода.

В 2005 г. рабочая группа МАИР (IARC, 2007) проанализировала научные данные о канцерогенности потребления бездымного табака и заключила, что оральные формы табачных изделий (бездымный табак) являются канцерогенными для человека (группа 1). Потребление оральных форм табака является непосредственной причиной рака полости рта и поджелудочной железы.

В 2008 г. рабочая группа МАИР (IARC, 2011), основываясь на анализе и обобщении результатов эпидемиологических и экспериментальных исследований, опубликованных после 2004 г., подтвердила, что курение сигарет является канцерогенным для человека (группа 1). Кроме того, перечень злокачественных опухолей, причинно связанных с курением, был расширен. Рабочая группа признала доказанной этиологическую (причинную) связь между курением сигарет и еще тремя формами злокачественных опухолей:

- 1) колоректальным раком;
- 2) раком яичника;
- 3) раком мочеиспускательного канала.

Как и прежде, члены рабочей группы сочли пока недостаточными научные данные о канцерогенности курения для рака молочной и предстательной железы и подтвердили, что курение снижает риск развития рака эндометрия.

Рабочая группа отметила, что с 2004 г. были опубликованы результаты исследований, в которых наблюдалось повышение риска рака молочной железы среди курящих женщин по сравнению с некурящими. Однако она расценила эти данные как недостаточные для признания причинно-следственной связи между курением

и раком молочной железы. Основанием для такого заключения было то, что подобная связь может быть обусловлена другими характеристиками курящих женщин, например репродуктивным анамнезом, который, как известно, влияет на риск рака молочной железы. К аналогичному выводу рабочая группа пришла в отношении связи между курением и раком простаты.

Таким образом, перечень злокачественных опухолей человека, причинно связанных с курением, в настоящее время включает 15 форм таких опухолей:

- 1) рак полости рта и глотки;
- 2) рак пищевода (плоскоклеточный и аденокарцинома);
- 3) рак желудка;
- 4) рак поджелудочной железы;
- 5) рак печени;
- 6) рак ободочной и прямой кишки;
- 7) рак носа и носовых пазух;
- 8) рак гортани;
- 9) рак легкого;
- 10) рак шейки матки;
- 11) рак яичника;
- 12) рак мочевого пузыря;
- 13) рак мочеиспускательного канала;
- 14) рак почки (переходно-клеточный, почечно-клеточный);
- 15) миелоидный лейкоз.

В Советском Союзе и России серьезное внимание к проблеме курения и здоровья впервые было привлечено в **1985** г. В этом году в Москве в Онкологическом научном центре прошла международная конференция «Курение — основная угроза здоровью населения», организованная МАИР.

Председателем конференции был профессор сэр Ричард Долл. В работе конференции участвовали крупные международные эксперты в области эпидемиологии неинфекционных заболеваний. На конференции были представлены результаты эпидемиологических исследований проф. Д.Г. Заридзе и его группы в МАИР и Москве, в которых:

- впервые в России была продемонстрирована высокая заболеваемость и смертность от болезней, этиологически связанных с курением (в частности, от рака легкого), высокая частота курения среди российских мужчин, которая в некоторых городах превышала 70%;
- впервые были продемонстрированы результаты химического анализа табачного дыма сигарет и папирос, реализуемых в СССР, который показал, что некоторые из них содержат крайне высокие концентрации смолы (более 30 мг/сиг) и соответственно канцерогенных полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) и никотина (более 1,8 мг/сиг);
- впервые были представлены результаты эпидемиологических исследований, указывающие на связь между уровнем смолы и заболеваемостью и смертностью от рака легкого и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний.

На этой конференции впервые в СССР и восточноевропейских странах были продемонстрированы данные, указывающие на причинную связь между курением и злокачественными опухолями, сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнями легких. Очень важным результатом конференции был достигнутый среди ее участников консенсус о необходимости снижения в табачном дыме концентраций смолы и никотина. Также впервые были обсуждены вопросы, связанные с влиянием потребления некурительного табака на риск развития рака полости рта и других опухолей головы и шеи.

На конференции были приняты рекомендации, касающиеся снижения распространенности курения в СССР и других странах и необходимости снижения в дыме табачных изделий концентраций смолы и никотина. Конференция широко освещалась в международной и советской прессе.

Результаты конференции были опубликованы в виде монографии МАИР (ВОЗ) в 1986 г. «Товассо: A Major International Health Hazard» D. Zaridze, R. Peto (eds). Русский перевод монографии «Курение — основная угроза здоровью населения» под ред. Д. Заридзе и Р. Пето был опубликован в Москве в 1988 г.

Конференция заложила основу для разработки мер по контролю курения в СССР, а в дальнейшем и в России. Уже в **1988 г.** Санэпиднадзором СССР были приняты предельно допустимые уровни (ПДУ), которые составили для смолы 19 мг/сиг, для никотина — 1,5 мг/сиг. Если учесть крайне высокое содержание смолы и никотина в сигаретах и папиросах, производимых в то время в СССР, это решение было несомненно революционным. В **1994 г.** были приняты новые ПДУ по РФ, которые составили для смолы  $15 \, \text{мг/сиг}$ , а для никотина —  $1,3 \, \text{мг/сиг}$ . С тех пор ПДУ смолы и никотина снижались и приблизились к международным стандартам.

В 1991 г. в Москве в Онкологическом научном центре совместно с Международным противораковым союзом была проведена международная конференция «Профилактика рака в Европе». Конференция проходила под председательством Д.Г. Заридзе и профессора Оксфордского университета Уолтера Бодмера. В ней участвовали представители практически всех вновь образованных независимых государств и стран Восточной Европы, а также крупные международные эксперты в области онкологии. На конференции обсуждались все аспекты первичной и вторичной профилактики рака и в первую очередь профилактики курения в условиях новых политических реалий. Результаты обсуждения были отражены в рекомендациях, принятых участниками конференции. Материалы конференции были опубликованы в журналах «Вопросы онкологии» и «Еигореап Journal of Cancer», а также в виде монографии Международного противоракового союза «Cancer Prevention in Europe» (Walter Bodmer, David Zaridze (eds). Geneva, 1992).

Рекомендации этой конференции заложили фундамент для разработки основанных на доказательной медицине национальных программ по контролю курения в России и независимых государствах, возникших на территории бывшего Советского Союза, и странах Восточной и Центральной Европы.

### Рекомендации по контролю курения Международной конференции «Профилактика рака в Европе», Москва, 1991 г.

Правительства всех государств должны проводить последовательную политику по контролю табака, включая законодательные инициативы. Приоритетными должны быть следующие меры:

- 1) запрет всех форм прямой и непрямой рекламы табачных изделий и соответствующих брендов;
- 2) принятие стандартов Европейского Союза, касающихся предупреждения о вреде курения на пачках табачных изделий;
- 3) для снижения доступа к табаку детей и подростков принятие мер по постепенному повышению цен на табачные изделия;
- 4) принятие мер по снижению содержания в табачном дыме сигарет смолы с целью достижения уровней, принятых в Европейском Союзе (15 мг/сиг);
- 5) запрет на маркетинг новых видов табачных изделий, например некурительного табака и других никотинсодержащих продуктов, кроме препаратов для отказа от курения.

Правительства, следуя рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, должны законодательно закрепить меры по другим направлениям профилактики курения, к которым относятся:

- защита некурящих от табачного дыма;
- разработка и внедрение программ по информированию населения о вреде курения;
- оказание соответствующей помощи лицам, желающим бросить курить.

В **1995 г.** Президент Российской Федерации Б.Н. Ельцин подписал Указ о запрете рекламы табачных изделий в электронных средствах массовой информации. В **2001 г.** был впервые принят Федеральный закон «Об ограничении курения табака». В **2008 г.** Государственной Думой была ратифицирована Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака (см. Приложение).

# Глава 1 никотиновая зависимость

Табак содержит никотин — вещество, которое вызывает наркотическую зависимость. Никотиновая зависимость соответствует ключевым критериям наркотической зависимости. Она характеризуется навязчивой, непреодолимой тягой к потреблению табака, несмотря на желание и повторяющиеся попытки отказаться от него, психоактивные эффекты, развивающиеся при действии вещества на мозг, в особенности поведение, вызванное воздействием психоактивного вещества, включая синдром абстиненции. Важным критерием наркотической зависимости является толерантность, т. е. постоянная тяга увеличивать количество потребляемого вещества для достижения желаемого эффекта.

Никотин — это алкалоид, который содержится в концентрации 1—3% в выращенном для коммерческого использования табаке. Он является мощным агонистом (веществом, которое инициирует физиологический ответ, взаимодействуя с соответствующим рецептором) никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) нервной системы. В результате взаимодействия никотина с рецепторами в мозге стимулируются процессы, которые способствуют развитию симптомов никотиновой зависимости. Влияние никотина на центральную нервную систему многообразно и зависит от структурных и функциональных особенностей никотиновых холинергических рецепторов. Идентификация селективных агонистов и антагонистов никотина имеет огромное значение для разработки фармакологических препаратов для лечения никотиновой (табачной) зависимости (Buchhalter A. et al., 2007; Henningfield J., Benowitz N., 2010).

Никотин влияет и на периферическую нервную систему, вызывая в зависимости от дозы расслабление или сокращение мышц. Высокие дозы никотина могут приводить к снижению мышечной активности, которое может стать причиной остановки дыхания и смерти. Острое попадание в организм 1 г никотина на 70 кг массы тела вызывает учащение сердечных сокращений, влияет на артериальное давление и физическое и психическое состояние человека. Однако курильщики менее чувствительны, т. е. толерантны к никотину, чем некурящие, и это, как было сказано выше, является важным критерием никотиновой зависимости (Buchhalter A. et al., 2007; Henningfield J., Benowitz N., 2010).

Период полураспада никотина в среднем составляет 2 ч, однако время полураспада может быть большим у людей с определенным полиморфизмом (генетическим вариантом) *CYP2A6*, который является основным ферментом, метаболизирующим никотин. Аллельный вариант *CYP2A6*, связанный со снижением метаболической активности, т. е. с низким уровнем или полным отсутствием фермента, встречается чаще среди населения Азии, чем среди белого населения. С этой генетической особенностью выходцев из Азии, по-видимому, связано то, что они курят менее интенсивно, в частности меньше сигарет в день, чем белое население, и соответственно риск развития рака легкого у них ниже, чем у лиц европейского происхождения. Время полураспада метаболита никотина котинина — 16—20 ч. В течение этого времени его можно обнаружить во всех биологических жидкостях (кровь, моча, слюна), в связи с чем котинин используется как маркер

курения как в клинических, так и в популяционных исследованиях (Benowitz N. et al., 2002; Haiman C. et al., 2006).

Несмотря на то что никотин — основной ингредиент табака и табачного дыма, вызывающий зависимость, другие вещества, входящие в состав сигарет, и отдельные особенности (компоненты) их дизайна, такие как бумага, вентиляционные отверстия, фильтры, способствуют усилению наркотического эффекта потребления табака и развитию наркотической зависимости. В сущности современные сигареты являются сложным, до мелочей продуманным и эффективным инструментом для доставки в организм курильщика никотина в дозах, способных преодолеть естественную толерантность к нему и развитию наркотической зависимости. Наркотический эффект (включая зависимость) никотина, доставляемого в организм человека в результате курения сигарет, более выражен, чем наркотический эффект химически чистого никотина (Wayne G., Carpenter C., 2010).

В табачном дыме сигарет содержатся вещества, усиливающие эффект никотина, например уксусный альдегид — метаболит алкоголя. Синергическое действие этих двух компонентов табачного дыма более выражено, чем действие никотина и уксусного альдегида в отдельности. Кроме того, некоторые вещества, такие как ментол и левулиновая кислота, «смягчают» табачный дым, способствуя длительной и глубокой затяжке, в результате чего втянутый дым достигает мелких бронхов и бронхиол, откуда он быстро всасывается и в считанные секунды вызывает наркотический эффект (Заридзе Д.Г., 2009).

Для определения степени никотиновой зависимости предложены и широко используются тесты (вопросники) на никотиновую зависимость и толерантность к никотину (Fagerström test for nicotine dependence and Fagerström tolerance questionnaire). Эти анкеты содержат несколько ключевых вопросов для оценки никотиновой зависимости и толерантности к никотину (Heatherton T. et al., 1991). Ниже представлены вопросники Фагерстрома. В скобках — очки, в результате суммирования которых оценивается степень никотиновой зависимости и толерантности к никотину.

### Вопросник для оценки никотиновой зависимости

- 1. Проснувшись утром, как скоро вы закуриваете первую сигарету?
  - в течение первых 5 мин (3),
  - через 6—30 мин (2),
  - через 31-60 мин (1),
  - через 60 мин (0).
- 2. Трудно ли вам воздерживаться от курения в местах, где курение запрещено?
  - да (1),
  - нет (0).
- 3. От какой сигареты вам труднее всего отказаться?
  - от первой утром (1),
  - от остальных (0).
- 4. Сколько сигарет в день вы выкуриваете?
  - <10(0),

- 10-20 (1),
- 21-30(2),
- >30 (3).
- 5. Курите ли вы больше в утренние часы после пробуждения, чем в течение всего дня?
  - да (1),
  - нет (0).
- 6. Курите ли вы, когда больны и вынуждены придерживаться постельного режима?
  - да (1),
  - нет (0).

### Вопросник для оценки толерантности к никотину

- 1. Проснувшись утром, как скоро вы закуриваете первую сигарету?
  - в течение первых 30 мин (1),
  - позже (0).
- 2. Трудно ли вам воздерживаться от курения в местах, где курение запрещено?
  - да (1),
  - HeT (0).
- 3. От какой сигареты вам труднее всего отказаться?
  - от первой утром (1),
  - от остальных (0).
- 4. Сколько сигарет в день вы выкуриваете?
  - <15(0),
  - 16-25<sub>(1)</sub>,
  - >26(2),
  - >30 (3).
- 5. Курите ли вы больше в утренние часы после пробуждения, чем в течение всего дня?
  - да (1).
  - нет (0).
- 6. Курите ли вы, когда больны и вынуждены придерживаться постельного режима?
  - да (1),
  - **нет** (0).
- 7. Какое содержание никотина в ваших сигаретах?
  - <0.9 MГ/СИГ (0).
  - 1,0-1,2 мг/сиг (1),
  - >1.3 мг/сиг (2).
- 8. Вы затягиваетесь?
  - никогда (0).
  - иногда (1),
  - всегда (2).

Длительная экспозиция к никотину вызывает биологическую адаптацию организма, которая в свою очередь приводит к снижению чувствительности к никотину (толерантность) и симптомам, связанным с отказом от курения (абстиненция). Толерантность у подростков может быть первым признаком никотиновой зависимо-

сти. В то же время у курильщиков со стажем толерантность не является важным критерием никотиновой зависимости. Для них важнейшими критериями зависимости являются тяжесть симптомов абстиненции (депрессия и т. д.) при отказе от курения. Последнее является основной причиной безуспешных попыток бросить курить. Поэтому первый вопрос тестов «как скоро после утреннего пробуждения выкуривается первая сигарета» является ключевым для оценки зависимости. Успешность попыток отказа от курения в значительной степени зависит от интенсивности курения, т. е. от количества выкуриваемых в день сигарет. Никотиновая зависимость — это не только результат фармакологического действия никотина, но и следствие поведенческого привыкания к процессу курения, что должно учитываться при оказании помощи в отказе от курения.

Наследственность играет определенную роль в развитии пристрастия к употреблению табака и никотиновой зависимости. На это указывают исследования предрасположенности к табакокурению у близнецов. Кроме того, получены данные о влиянии полиморфизма никотинметаболизирующих генов (*CYP2A6*) и ацетилхолиновых рецепторов никотина nAChR гена *CHRNA5*, которые взаимодействуют с никотином, на предрасположенность к потреблению табака.

В последние годы в результате полногеномных исследований появились новые данные о генетической предрасположенности к курению — никотиновой зависимости. Открыт участок на хромосоме 15q25, определенный аллельный вариант которого предрасполагает к курению: у лиц, имеющих этот вариант полиморфизма, более выражена никотиновая зависимость, т. е. они курят более интенсивно, чем лица, у которых этот вариант полиморфизма отсутствует. На этом участке хромосомы 15q25 расположены гены ацетилхолиновых рецепторов никотина (*CHRNA5*, *CHRNA3*, *CHRNB4*) (Lips E. et al., 2009), которые участвуют в его метаболизме.

## Глава 2 Курение табака

### Химический состав табачного дыма

В состав табачного дыма, кроме никотина, входит более 10 токсичных веществ, которые оказывают отрицательное действие на органы дыхания и сердечнососудистую систему (табл. 1). Табачный дым также содержит вещества, которые по классификации МАИР являются доказанными канцерогенами для человека (группа 1), вероятно канцерогенными для человека (группа 2A) и предположительно (возможно) канцерогенными для человека (группа 2B). В табл. 2 перечислены 16 веществ, канцерогенность которых доказана как в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, так и в эпидемиологических исследованиях (группа 1). К этим веществам относятся бенз(а)пирен, N-нитрозонорникотин (ННН), 4-N-(метилнитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон (ННК), 2-нафтиламин, 4-аминобифенил, бензол, формальдегид, винилхлорид, этиленоксид, мышьяк, бериллий, никель, хром (6-валентный), кадмий, полоний-210 (IARC, 2004).

Кроме того, в табачном дыме содержатся вещества, канцерогенность которых продемонстрирована в некоторых экспериментальных и эпидемиологических ис-

Таблица 1. Основные токсичные вещества, содержащиеся в табачном дыме

Вещество	Концентрация в сигаретах без фильтра, мг	Токсичность
Углекислый газ	10-23	Связывает гемоглобин, ингибирует дыхание
Аммиак	10-130	Раздражает слизистую оболочку бронхов
Окись азота	100-600	Вызывает воспаление в легких
Хлористый цианид	400-500	Высокоцилиатоксичен, ингибирует клиренс легких
Сероводород	10-90	Раздражает слизистые оболочки респираторного тракта
Акролеин	60-140	Цилиатоксичен, ингибирует клиренс легких
Метанол	100-250	Токсичен при дыхании и потреблении внутрь
Пиридин	16-40	Раздражает слизистые оболочки респираторных органов
Никотин	1,0-3,0	Вызывает привыкание (зависимость), влияет на сердечно-сосудистую и эндокринную системы
Фенол	80-160	Промотор канцерогенеза
Катехол	200-400	Коканцероген
Анилин	360-655	Образует метгемоглобин, ингибирует процесс дыхания
Гидразид малеиновой кислоты	1,16	Мутаген

Таблица 2. Канцерогенные вещества в табачном дыме

Вещества	Концентрация в сигаретах без фильтра, мг	Группа канцерогенности МАИР
ПАУ Бенз(а)пирен	20—40 нг	1
<b>N-нитрозоамины</b> N-нитрозонорникотин (ННН) 4-(метилнитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон (ННК)	130—3700 нг 80—770 нг	1 1
Ароматические амины 2-нафтиламин 4-аминобифенил	1—334 нг 2—5,6 нг	1 1
<b>Альдегиды</b> Формальдегид	70—100 мг	1
Летучие углеводороды Бензол 1,3-бутадион (бутадиен)	20-70 мг	1 1
<b>Органические вещества</b> Винилхлорид Этиленоксид	11—15 нг 7 мг	1 1
Неорганические вещества Мышьяк Бериллий Никель Хром 6-валентный Кадмий Полоний-210	40—120 мг 0,5 нг 0—600 нг 4—70 нг 7—350 нг 0,03—1,0 пКи	1 1 1 1 1

следованиях. Однако в связи с ограниченностью эпидемиологических и экспериментальных данных они классифицируются как вероятно канцерогенные для человека (группа 2A) и возможно канцерогенные для человека (группа 2B) (табл. 3) (IARC, 2012).

Некоторые из перечисленных выше веществ содержатся в табачном листе, другие образуются при его обработке и горении табака. Необходимо подчеркнуть, что температура горения табака в сигаретах очень высока при затяжке и значительно ниже между затяжками, что определяет различия между концентрациями химических веществ в основной и побочной струе табачного дыма.

Большинство канцерогенных и мутагенных веществ содержится в твердой фазе табачного дыма, которая остается на так называемом кембриджском фильтре при прокуривании сигарет на курительной машине в стандартных условиях. Этот метод предусматривает прокуривание со скоростью 1 затяжка в минуту длительностью 2 с и объемом 35 мл. При прокуривании сигарет без фильтра должен оставаться окурок длиной 23 мм, при прокуривании сигарет с фильтром — фильтр + окурок длиной 3 мм.

Смолой принято считать твердую фракцию табачного дыма, задержанную кембриджским фильтром, минус вода, минус никотин. В зависимости от типа сигарет, фильтра, которым они снабжены, сорта табака и его обработки, качества и сте-

Таблица 3. Канцерогены в сигаретном дыме (группы 2A и 2B)

Вещества	Концентрация в сигаретах с фильтром и без фильтра	Группа канцерогенности
Полиароматические углеводороды (ПАУ) Бензантрацен Бензо[ <i>b</i> ]флуорантен Бензо[ <i>j</i> ]флуорантен Бензо[ <i>k</i> ]флуорантен Дибенз[ <i>a</i> , <i>h</i> ]антрацен Бензо[ <i>a</i> , <i>l</i> ]пирен Бензо[ <i>a</i> , <i>e</i> ]пирен Индено[ <i>1</i> , <i>2</i> , <i>3</i> - <i>cd</i> ]пирен Метилхризен-5	20—70 нг 4—22 нг 6—21 нг 6—12 нг 4 нг 1,7—3,2 нг Присутствует 4—20 нг 0,6 нг	2A 2B 2B 2B 2A 2B 2B 2B 2B
Гетероциклические соединения Хинолин Дибенз $[a,h]$ акридин Дибенз $[a,j]$ акридин Дибензо $[c,g]$ карбазол Дибензо $[b]$ фуран Фуран	1—2 нг 0,1 нг 3—10 нг 0,7 нг Присутствует 18—37 нг	2B 2B 2B 2B 2B 2B 2B
Нитрозоамины	2—180 нг 3—13 нг 0—2,8 нг 0—1,0 нг 0—30 нг 3—110 нг 0—9 нг 0—68 нг	2A 2B 2A 2B 2B 2B 2B 2B 2B
Ароматические амины 2-толуидин 2,6-диметиланилин	30—337 нг 4—50 мкг	2B 2B
N-гетероциклические амины AaC 1Q Trp-P-1 Trp-P-2 Glu-P-1 Glu-P-2 PhIP	25—260 нг 0,3 нг 0,3—0,5 нг 0,8—1,1 нг 0,37—0,89 нг 0,25—0,88 нг 11—23 нг	2B 2B 2B 2B 2B 2B 2B 2A
Альдегиды Ацетальдегид	500—1400 мкг	2B
Летучие углеводороды Изопрен Стирол	450—1000 мкг 10 мкг	2B 2B
Органические соединения Ацетамид Акриламид Акрилонитрил ДДТ (1,1,1-трихлор-2,2-ди( <i>n</i> -хлорфенил)этан)	38—56 мкг Присутствует 3—15 мкг 800—1200 мкг	2B 2B 2A 2B

Вещества	Концентрация в сигаретах с фильтром и без фильтра	Группа канцерогенности
ДДЕ (1,1-дихлор-2,2-бис-( <i>n</i> -хлорфенил)-этилен) Пирокатехин Кофейная кислота 1,1-диметилгидразин Нитрометан 2-нитропропан Нитробензол Этилуретан Оксид пропилена Метилэвгенол	200—370 мкг 100—360 мкг <3 мкг Присутствует 0,3—0,6 мкг 0,7—1,2 мкг 25 мкг 20—38 мкг 12—100 нг 20 нг	2B 2B 2B 2B 2B 2B 2B 2B 2B 2B 2B
Неорганические вещества Гидразин Кобальт Свинец	24—43 нг 0,13—0,2 нг 34—85 нг	2B 2B 2B

пени перфорации сигаретной бумаги содержание смолы и никотина в табачном дыме может значительно различаться (Hoffmann I., Hoffmann D., 2010).

За последние 50 лет произошло снижение концентраций смолы и никотина в табачном дыме сигарет, производимых в развитых странах. Например, в США средневзвешенное содержание смолы и никотина снизилось с 38 и 2,7 мг в 1954 г. до 12 и 0,85 мг в 1993 г. (Hoffmann I., Hoffmann D., 2010). До конца 80-х годов XX в. уровни смолы и никотина в табачном дыме сигарет и папирос, производимых и потребляемых в Советском Союзе, были очень высокими. Концентрация смолы в сигаретах и папиросах в стране варьировала в пределах 25—38 мг на сигарету, а никотина — 2,5—3,5 мг на сигарету. Однако в результате Рекомендаций, принятых на международной конференции «Курение — основная угроза здоровью» (Zaridze D., Peto R., 1986), в 1988 г. Санэпиднадзором Министерства здравоохранения СССР были установлены первые ПДУ по содержанию в табачном дыме смолы и никотина, которые для смолы составляли 19 мг/сиг, для никотина — 1,8 мг/сиг. Для того времени эти ПДУ были революционными. В настоящее время российские ПДУ (смола — 14 мг, никотин — 1,3 мг на сигарету), принятые в 1998 г., значительно отстают от нормативов большинства стран. Так, в странах Европейского Союза ПДУ для смолы составляет 10 мг/сиг, для никотина — 1 мг/сиг.

Изучение состава табачного дыма сигарет с одинаковой концентрацией смолы и никотина показало, что содержание в них канцерогенных веществ значительно варьирует. Проведен физико-химический анализ табачного дыма трех брендов сигарет («Malrboro», «Kent» и «Lucky Strike»), купленных в 29 странах мира. Концентрации смолы и никотина внутри каждого из проанализированных брендов примерно одинаковы. Однако содержание в них канцерогенных табакоспецифических нитрозоаминов (TCHA: HHH и HHK) различалось в некоторых случаях в 10–20 раз (рис. 1, 2) (Gray N. et al., 2000). На рис. 1 видно, что концентрация смолы в сигаретах «Магlboro» из Мексики равна 40 нг/сиг, а в сигаретах этой же марки, купленных в США, — 400 нг/сиг, т. е. в 10 раз выше, чем в Мексике. Концентрация ННК с сигаретах «Lucky Strike», купленных в Австралии (230 нг/сиг), в 5 раз выше, чем в той же марке сигарет из Италии (40 нг/сиг) (см. рис. 2) (Gray N. et al., 2000).

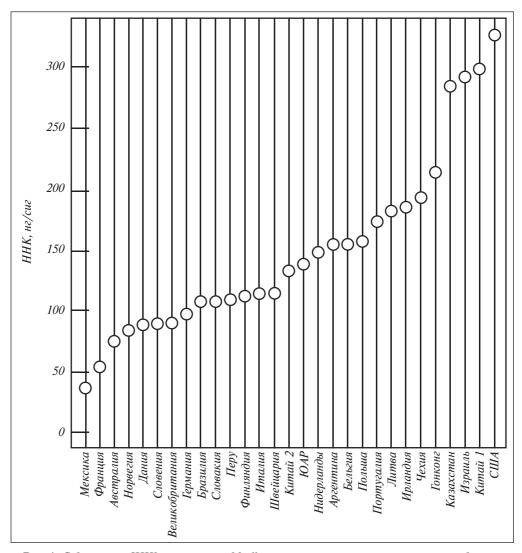
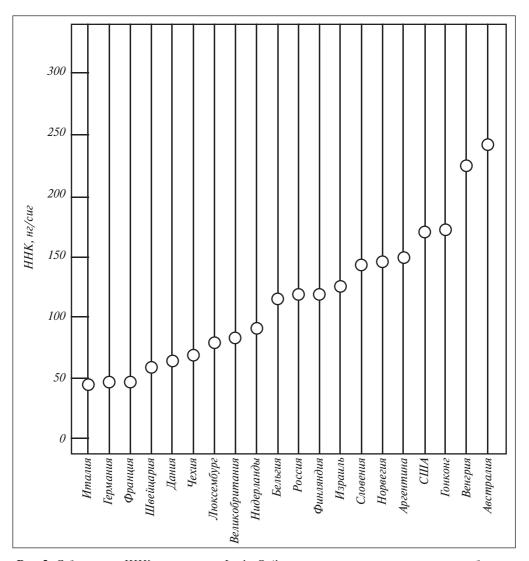


Рис. 1. Содержание ННК в сигаретах «Marlboro» в зависимости от страны-производителя

Изучение уровней ПАУ и табакоспецифических нитрозосоединений (ТСНС) в сигаретах на российском рынке показало, что содержание канцерогенных ПАУ и ТСНА практически не зависит от уровней в сигаретах смолы и никотина. В так называемых легких сигаретах очень высоки концентрации ННН и ННК. В табл. 4 бросаются в глаза очень высокие концентрации ННК (401,5 нг/сиг) и ННН (164,4 нг/сиг) в сигаретах марки «Virginia Slims». Это указывает на то, что эти сигареты являются наиболее канцерогенными из всех представленных в таблице брендов, несмотря на относительно низкое содержание в них бенз(а)пирена. Учитывая, что они «легко курятся», курильщики, а точнее, курильщицы курят много и соответственно вдыхают огромное количе-



Puc. 2. Содержание ННК в сигаретах «Lucky Strike» в зависимости от страны-производителя

ство доказанных канцерогенных веществ, каковыми являются ННК и ННН. В сигаретах «Winston» (112,2 нг/сиг), российских сигаретах «Нева» (180,6 нг/сиг) и «Петр 1» (81,3 нг/сиг) также очень высокая концентрация ННК (см. табл. 4). Все вышесказанное указывает на необходимость введения нормативов на содержание в табачном дыме конкретных канцерогенных веществ, таких как ПАУ и ТСНА (Заридзе Д.Г., 2009).

Показано, что лица, курящие сигареты с низким содержанием никотина, компенсируют его «недостаток», т. е. затягиваются чаще и длительность их затяжки больше по сравнению с лицами, которые курят сигареты с относительно высокими уровнями никотина.

Таблица 4. Содержание канцерогенных веществ в сигаретах (в нг/сиг)

Бренд	Бенз(а)пирен	Табакоспецифичес ННН	ские нитрозоамины ННК
«Virginia Slims»	10,0	164,4	401,5
«Winston»	3,6	89,8	112,2
«Нева 1»	14,8	34,3	180,6
«Нева 2»	27,3	30,6	97,6
«Нева 3»	12,7	35,7	79,8
«Bond»	15,5	97,7	99,4
«Петр 1»	15,1	71,2	81,3
«Salem»	7,9	90,4	69,0
«Союз-Апполон»	23,5	40,4	48,8
«Ява золотая»	13,9	71,0	40,9
«Marlboro»	24,8	19,8	19,0

Табачный дым содержит несколько сотен веществ, которые добавляются в сигареты при производстве. Часть этих добавок раскрыта табачными компаниями. В то же время значительная доля используемых производителями добавок остается неизвестной. Добавки, используемые при производстве табачных изделий, можно разделить на две основные группы: гигроскопические вещества, которые сохраняют влагу и предупреждают высушивание сигарет, и ароматизаторы или вкусовые добавки. Табачные компании утверждают, что они используют 599 вкусовых добавок, безопасность которых якобы была подтверждена группой экспертов. Однако необходимо подчеркнуть, что речь идет о «безопасности» этих соединений как таковых без учета изменений в результате их сгорания (Hoffmann I., Hoffmann D., 2010).

Можно привести много примеров использования табачными компаниями добавок, которые оказывали токсическое и канцерогенное действие. До 1994 г. в качестве гигроскопического компонента использовался этиленгликоль, вещество, которое превращается в канцероген этиленоксид. Однако, как известно, этиленгликоль применялся в табачной промышленности несколько десятков лет. Этиленоксид обнаруживали как в сигаретах, так и в крови курильщиков, как в свободном состоянии, так и в виде аддуктов гемоглобина. В настоящее время в качестве «увлажняющих» веществ используют глицерин и пропиленгликоль. Показано, что глицерин превращается в акролеин, вещество, которое обладает цилеотоксичностью, а пропиленгликоль — в канцероген пропиленоксид. Значительные количества последнего обнаруживаются в американских сигаретах. К сожалению, данных о добавках, используемых на российских табачных фабриках, большинство которых, как известно, принадлежит транснациональным американским компаниям, нет. Таким образом, к свойственной табачным изделиям токсичности и канцерогенности, которую мы пытаемся контролировать, добав-

ляется абсолютно неконтролируемая в нашей стране токсичность и канцерогенность добавок (Заридзе Д.Г., 2009).

Табачный дым сигар содержит практически те же токсичные и канцерогенные вещества, что и табачный дым сигарет. Однако в нем больше смолы, окиси водорода, бенз(а)пирена и ТСНС. Кроме того, рН сигарного дыма выше, чем сигаретного, что является препятствием, хоть и относительным, для его вдыхания. Никотин и другие вещества всасываются через слизистую оболочку полости рта, а если курильщик затягивается, то и через слизистую оболочку бронхов.

### Распространенность курения в мире и России

По данным ВОЗ, в мире в 2009 г. насчитывалось 1,1 млрд курильщиков. Эта цифра составляет почти 1/4 (22%) населения земного шара. На Китай, Индию, США, Россию и Индонезию приходится более половины (52%) всех курильщиков. В мире в среднем курят 36% мужчин и 8% женщин. 56% курящих мужчин живут в 5 странах: Китае, Индии, Индонезии, России и США. Большинство курящих женщин живут в Европе (40%) и Америке (26%) (www.who.int).

В 2009 г., по данным ВОЗ, самый высокий процент курящих мужчин в Западной Европе был зарегистрирован в Греции (63). В остальных западноевропейских странах распространенность курения среди мужчин ниже: в Австрии — 47%, Франции — 40%, Италии — 33%, Германии — 33%, Нидерландах — 31%, Норвегии — 31%, Великобритании —25%. В странах Восточной Европы процент курящих мужчин выше: в Албании — 60, Болгарии — 48, Румынии — 43, Чехии — 43, Венгрии — 43, Польше — 35. В странах постсоветского пространства доля курящих мужчин еще выше: в России — 59%, Грузии — 57%, Армении — 51%, Латвии — 50%, Литве — 50%, Украине — 50%, Беларуси — 49%, Молдове — 43%, Азербайджане — 41%.

В Северной Америке процент курящих мужчин снизился и составляет в Канаде 24 и в США 33. Курящих мужчин в странах Южной Америки тоже меньше, чем в Европе: в Аргентине — 32%, Бразилии — 22%. В Австралии курят всего 22% мужчин.

В Азии самый большой процент курящих мужчин зарегистрирован в Индонезии (61), Китае (51), Южной Корее (49), Монголии (48), Филиппинах (47), Японии (42).

На Африканском континенте курение табака получило распространение не только среди мужчин, но и среди женщин. В ЮАР курят 36% мужчин и 27% женщин, в Уганде — 16% мужчин и 12% женщин, в Тунисе — 58% мужчин и 5% женщин, в Египте — 40% мужчин. Процент курящих женщин в Египте и других арабских странах Северной Африки и Ближнего Востока все еще низок.

География распространенности курения среди женщин несколько отличается от таковой среди мужчин. Чаще курят женщины, живущие в Америке и Европе: в Австрии — 45%, Греции — 41%, Венгрии — 33%, Чехии — 31%, Франции — 27%, Германии — 25%, Болгарии — 27%, Польше — 25%, России — 25%, США — 25%. Процент курящих женщин ниже в Азии: в Японии — 12, Индонезии — 5, Индии — 4, Китае — 2.

В России курят 44 млн человек, т. е. больше 1/3 населения страны. Частота курения среди мужчин в России была достаточно велика уже в середине 80-х годов прошлого столетия. В то же время среди российских женщин курение в 80-х и 90-х годах было довольно редким явлением. По данным опроса «Общенациональный обзор здравоохранения и экономического обеспечения в России», распространенность

Таблица 5. Распространенность курения в России (в %) среди мужчин

Возраст	Барнаул	Томск	Тюмень
25—34 года Никогда не курили Курили в прошлом Курят в настоящее время	24,3 5,1 70,6	23,8 5,5 70,7	22,2 6,5 71,3
35—44 года Никогда не курили Курили в прошлом Курят в настоящее время	21,5 7,0 71,5	22,3 6,9 70,85	23,0 8,0 68,9
45—54 года Никогда не курили Курили в прошлом Курят в настоящее время	21,9 10,1 67,9	24,3 10,9 64,8	26,6 12,0 61,4
55—64 года Никогда не курили Курили в прошлом Курят в настоящее время	26,6 18,9 54,4	29,4 20,1 50,5	28,6 21,4 50,0
≽65 лет Никогда не курили Курили в прошлом Курят в настоящее время	32,7 34,7 34,0	35,8 31,0 32,8	32,3 35,8 32,3
Всего	20 092	16 076	16 929

курения среди мужчин в середине 80-х годов составляла 46—48%, в середине 90-х — 50—55%, а в середине 2000-х — более 60%. Распространенность курения среди женщин в середине 80-х годов составляла 5%, в середине 90-х — 12%, в середине 2000-х — более 20% (Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация, 2009).

Наиболее репрезентативные результаты, основанные на опросе огромной выборки городского населения о распространенности курения в России, получены в многоцентровом эпидемиологическом исследовании, проведенном в 1999-2000 гг. (Zaridze D., 2004). Было опрошено более 130 тыс. человек в возрасте от 25 до 74 лет (53 097 мужчин и 76 968 женщин) – жителей Барнаула, Томска и Тюмени. Данные о привычке к курению, потреблении алкогольных напитков и других факторах образа жизни были получены путем посемейного персонального опроса населения по стандартной анкете. Опрос проводился участковыми врачами и медицинскими сестрами по месту жительства. Результаты представлены в табл. 5 и 6. Самая высокая частота курения была зарегистрирована среди мужчин в возрасте 35-44 и 45-54 лет. Во всех трех городах курильшиками оказались 71% опрошенных мужчин в возрастной группе 35-44 года. Среди опрошенных мужчин в возрасте 45-54 лет в Барнауле курили 72%, в Томске – 71% и в Тюмени – 69%. С увеличением возраста частота курения снижалась и была самой низкой среди мужчин старше 65 лет (32%) (см. табл. 5). Среди женщин наиболее высокая частота курения зарегистрирована в молодых возрастных группах. Курят 18-22% женщин в возрасте 25-34 лет и 13-16% - в

Таблица 6. Распространенность курения в России (в %) среди женщин

Возраст	Барнаул	Томск	Тюмень
25—34 года Никогда не курили Курили в прошлом Курят в настоящее время	79,4 2,5 18,1	72,3 4,0 23,1	75,2 2,6 22,2
35—44 года Никогда не курили Курили в прошлом Курят в настоящее время	84,8 1,8 13,4	78,4 3,8 17,8	82,4 2,0 15,6
45—54 года Никогда не курили Курили в прошлом Курят в настоящее время	89,9 1,3 8,9	84,4 2,8 12,8	88,3 1,5 10,1
55—64 года Никогда не курили Курили в прошлом Курят в настоящее время	96,7 0,5 2,8	95,0 1,3 3,7	96,7 0,9 3,4
≽65 лет Никогда не курили Курили в прошлом Курят в настоящее время	95,4 1,3 1,7	96,1 1,8 2,2	97,8 1,1 1,2
Всего	29 694	22 939	24 335

возрасте 35-44 лет. Частота курения снижается до 1-2% среди женщин пожилого возраста (см. табл. 6).

Россияне очень неохотно отказываются от курения. Среди молодых мужчин (25-34 лет) процент бросивших курить не превышает 5-8, среди мужчин среднего возраста (45-54 лет) -10-12, среди пожилых мужчин (55-64 лет) -19-22. Среди бросивших курить больше всего мужчин старше 65 лет -32-34% (см. табл. 5). Среди женщин частота отказа от курения еще ниже и не превышает 4% (см. табл. 6). Очевидно, у россиян отказ от курения - вынужденная мера, которая связана со множеством возрастных болезней, в том числе тех, причиной которых является курение. В целом низкий процент бросивших курить россиян можно объяснить малой эффективностью мер по контролю курения в нашей стране (Zaridze D., 2004).

По данным Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака (GATS, 2011) в Российской Федерации, который включал анкетирование более 12 тыс. домохозяйств в городе и селе и 11 500 мужчин и женщин, в 2009 г. в нашей стране курили 60% мужчин и 22% женщин. Самый высокий процент курильщиков составляли мужчины в возрасте 25—44 лет (68) и женщины в возрасте 19—24 лет (38). Среди городских и сельских мужчин частота курения примерно одинакова — 60,3 и 59,9% соответственно. В то же время частота курения выше среди жительниц города (24%), чем среди жительниц села (15%). Количество курящих мужчин со средним и высшим образованием больше (64 и 54% соответственно), чем курящих с начальным образованием (50%). Среди женщин

с ростом уровня образования растет и доля курящих: 3, 20 и 27% женщин с начальным, средним и высшим образованием соответственно. Среди курильщиков-мужчин 54% выкуривали 15—25 сигарет в день, 17% — более 25 сигарет. Среди женщин 35% выкуривали 10—14 сигарет, 34% — 15—24 сигареты. 20% мужчин и 11% женщин начали курить в возрасте до 15 лет. Количество бросивших курить в опрошенной выборке очень невелико: 13% мужчин и 4% женщин. Самый высокий процент бросивших курить приходится на возрастную группу старше 65 лет (13).

Изучение распространенности курения в различных профессиональных группах показало, что частота курения очень высока среди молодых чиновников (75 и 38% среди мужчин и женщин в возрасте 20—29 лет и 79 и 38% среди мужчин и женщин в возрасте 30—39 лет). Очень высока распространенность курения и среди врачей. В Москве курят 41% врачей-мужчин и 13% врачей-женщин. Еще больше доля курящих среди будущих врачей, студентов медицинских вузов: курят 44% студентов и 29% студенток московских медицинских институтов. Многие студенты-медики начали курить после поступления в институт. Показательно также, что частота курения среди студентов-медиков увеличивается с не очень высокой (24% среди мужчин и 6% среди женщин) в начале обучения до высокой (44% среди мужчин и 29% среди женщин) в конце обучения в институте (Заридзе Д.Г., 2009).

Курение в России приобретает форму «педиатрической эпидемии». Частота курения среди подростков очень высока и продолжает расти. По данным ВОЗ за 2008 г., распространенность курения табака среди мальчиков (13—15 лет) составила 30%, среди девочек (13—15 лет) — 24%. Исследование распространенности курения среди школьников, проведенное в середине 90-х годов прошлого столетия, показало, что количество курящих мальчиков в возрасте 12—13, 14—16 и 17—18 лет равно 13, 26 и 49% соответственно. Процент курящих девочек также очень высок и равен 7, 24 и 30 в соответствующих возрастных группах. Частота курения еще выше среди учащихся профтехучилищ (75% мальчиков и 31% девочек). В Москве курят 40% мальчиков и 28% девочек в возрасте 15—16 лет.

Курение среди подростков часто связано с потреблением алкогольных напитков и наркотиков. Среди курящих мальчиков 40% потребляли алкоголь, в то время как среди некурящих мальчиков потребление алкоголя не превышало 20%. Частота потребления наркотиков также значительно выше (37%) среди курящих мальчиков, чем среди их некурящих ровесников (6%). Вероятность курения среди подростков гораздо выше, если курят их родители и другие члены семьи.

Таким образом, частота курения в России выросла с 45—50% среди мужчин и 3—5% среди женщин в 1985 г. до 60—65% среди мужчин и 20—25% среди женщин в 2009 г. Повышение распространенности курения среди подростков скорее всего приведет к дальнейшему росту частоты курения среди взрослого населения, особенно среди женщин.

Примечательно, что в большинстве развитых стран распространенность курения среди мужчин снижается. Приведу два примера: в Великобритании и Польше отмечается падение частоты курения не только среди мужчин, но и среди женщин.

Распространенность курения в Великобритании среди мужчин достигла максимума (82%) в 1948 г., а с середины 60-х годов прошлого столетия началось снижение этого показателя. В 2000 г. частота курения среди мужчин в Великобритании составила 30%. Достигнув максимума (41%) в 1974 г., частота курения среди женщин начала снижаться и в 2000 г. составила 25%.

Польша относится к странам, которые достигли значительного прогресса в профилактике курения. В середине 70-х годов XX в. в Польше курили 59% мужчин и 18% женщин. В дальнейшем был отмечен рост частоты курения, особенно среди женщин. Опрос населения в 1982 г. показал, что курят 62—65% мужчин и 30% женщин. В последующем было отмечено снижение частоты курения среди мужчин всех возрастов и среди женщин возрастных групп 20—29 и 30—39 лет. Так, в группах мужчин в возрасте 40—49 лет частота курения снизилась с 75% в 1974 г. до 50% в 1999 г. Среди 30—39-летних женщин этот показатель снизился с 47% в 1982 г. до 35% в 1999 г. Аналогичная динамика распространенности курения наблюдается в большинстве стран Европы, в США, Канаде, Австралии и др. Это подтверждает эффективность комплекса мер по профилактике курения, которые применяются в этих странах.

# Глава 3

### Курение и злокачественные опухоли

### Механизм табачного канцерогенеза

В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных доказана канцерогенность табачного дыма. Контакт с табачным дымом вызывает у лабораторных животных злокачественные опухоли гортани и легких. Однако ввиду невозможности имитации на животных процесса курения трудность проведения подобных экспериментов с вдыханием табачного дыма очевидна. Кроме того, продолжительность жизни лабораторных животных, таких как мыши и крысы, очень невелика, что мешает выполнению долгосрочных экспериментов, имитирующих длительный (20 лет и более) процесс канцерогенеза у человека.

Канцерогенные вещества, содержащиеся в табачном дыме непосредственно или после активации соответствующими ферментными системами, вступают во взаимодействие с ДНК и образуют так называемые аддукты канцероген — ДНК, которые вызывают мутации или другие изменения в ключевых клеточных генах (онкогенах и генах-супрессорах). Последние изменения в свою очередь приводят к нарушению контроля роста и дифференцировки клеток, генетической нестабильности и в итоге к развитию злокачественной опухоли.

В предыдущем разделе мы указали, что в табачном дыме содержатся несколько десятков канцерогенных веществ, которые курильщик вдыхает в процессе курения. Эти вещества в первую очередь воздействуют на эпителиальные клетки крупных и мелких бронхов и бронхиол. Кроме того, они могут проникать в организм через слизистую оболочку полости рта при потреблении некурительного табака, а также у курильщиков трубки и сигар в случае, если курильщик не затягивается. Канцерогенные вещества и их метаболиты, попадая в кровоток, достигают других органов и тканей организма. То, что канцерогенные вещества из табачного дыма попадают в кровоток и таким образом распространяются по всему организму, подтверждается обнаружением их в моче и крови курильщиков. У курильщиков уровни этих веществ значительно выше, чем у некурящих.

Большинство химических веществ в составе табачного дыма не являются прямыми канцерогенами, т. е. нуждаются в активации. Попадая в организм человека (или животного), они подвергаются воздействию определенных ферментов и превращаются в водорастворимые реактивные электрофильные соединения, большая часть которых выводится из организма. Однако они могут связываться с ДНК, в результате чего образуются аддукты ДНК. Образование аддуктов ДНК является ключевым этапом в процессе канцерогенеза. Это подтверждается выявлением аддуктов ДНК в тканях и биологических жидкостях курящих лиц, а также тем, что аддуктов ДНК больше в легком курильщика, чем у некурящего индивида. В связи с этим аддукты ДНК используются как маркеры курения, а также повышенного риска развития рака, поскольку они указывают на то, что в организме курящего, возможно, уже запущен процесс канцерогенеза. Однако поврежденная ДНК (аддукт ДНК) может быть репарирована — «починена» и восстановлена ее нормальная структура (Hecht S., 2010).

К ферментам, влияющим на метаболизм ксенобиотиков, в том числе на метаболизм канцерогенных веществ табачного дыма, относятся ферменты семейства *цитохромов 450 (СҮР)*. Ферменты I фазы (*цитохромы P450*) активируют проканцерогены (ПАУ, гетероциклические амины, афлатоксины, нитрозоамины и др.) в реактивные, т. е. в канцерогенные вещества. Основными изоформами *цитохрома P450*, окисляющими ПАУ и другие ксенобиотики, являются изоформы *СҮР1А1*, *СҮР1А2*, *СҮР2А6*, *СҮР1В1*. Показано, что полиморфизм этих генов влияет на активность фермента, а соответственно и на активность канцерогенного вещества. У человека *СҮР1А1* обнаруживается в значимом количестве только в легких курильщиков. *СҮР1А2* экспрессируется в ткани печени, где его индуцируют те же ксенобиотики, что и *СҮР1А1*. Он необходим для метаболической активации проканцерогенных ариламинов и гетероциклических аминов. *СҮР2А6* активирует некоторые канцерогенные нитрозоамины, в том числе ТСНА.

Ферменты II фазы детоксицируют и удаляют канцерогенные вещества из организма. Наиболее изученными генами II фазы является семейство генов глутатион-S-трансферазы (GST) и N-ацетилтрансферазы (NAT). Активные метаболиты разрушаются в основном в результате взаимодействия с GST. Стационарная концентрация активных метаболитов определяет возможность трансформации клетки и развития опухоли. Канцерогенный эффект — результат взаимодействия метаболических процессов, ведущих к активации или детоксикации канцерогенных веществ.

Ферментная система репарации ДНК также регулируется определенными кодирующими ее генами. Полиморфизм этих генов может влиять на способность ДНК к репарации. Неблагоприятный вариант полиморфизма, приводящий к низкой репарационной способности фермента, может быть маркером повышенного риска развития рака.

При одинаковой «наружной» дозе канцерогенного вещества, содержащегося в табачном дыме, «внутренняя» доза различается и зависит от особенностей метаболизма канцерогенов, способности организма к их активации, детоксикации и репарации ДНК.

Мутации клеточных генов в результате экспозиции к канцерогенным веществам табачного дыма имеют определенную специфику. Например, в опухолях курящих больных раком легкого в гене-супрессоре p53 чаще встречаются мутации двух типов: трансверсии (G:C $\rightarrow$ T:A) и транзиции (A:T $\rightarrow$ G:C), которые локализуются в местах образования аддуктов ПАУ — ДНК. В опухолях некурящих чаще встречаются G:C $\rightarrow$ A:T-трансверсии в сайтах, не содержащих CpG-островков. Этот тип мутации скорее всего является результатом образования промутагенных O<sup>6</sup> — алкиладдуктов ДНК, индуцированных нитрозонорникотином, концентрация которого высока в «побочном» потоке табачного дыма при пассивном курении.

Таким образом, канцерогенные вещества табачного дыма, попадая в организм человека и превращаясь в реактивные электрофильные вещества, соединяются с ДНК и образуют так называемые канцерогенные аддукты ДНК. Аддукты ДНК в свою очередь взаимодействуют с клеточными генами, повреждают их и вызывают в них мутации или другие изменения, которые приводят к нарушению нормальных функций клеточных генов. Накопление подобных повреждений приводит к геномной нестабильности и в итоге к малигнизации клетки и развитию рака.

### Рак легкого

Рак легкого занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями в мире. Ежегодно раком легкого заболевают более 1,3 млн человек в мире и умирают 1,2 млн (www. who.int). В России в 2010 г. раком этой локализации заболели 46 407 мужчин и 10 578 женщин, умерли 42 583 мужчины и 8739 женщин (Чиссов В.И. и др., 2012).

Высокая заболеваемость раком легкого (>60 на 100 тыс. населения) зарегистрирована среди афроамериканцев в США и гавайцев на Гавайских островах, в странах Восточной и Южной Европы. Низкие показатели обнаружены в африканских регистрах (Cancer Incidence in Five Continents, 2007).

Самые высокие показатели смертности от рака легкого среди мужчин (>45 на 100 тыс.) отмечены в странах Восточной и Центральной Европы, в Венгрии, Польше, России (www.who.int). В некоторых регионах России заболеваемость раком легкого у мужчин выше (>80 на 100 тыс.), чем где-либо в мире, например в Еврейском автономном округе и Алтайском крае. Региональные особенности смертности от рака легкого у женщин несколько иные. В целом, как уже говорилось выше, смертность среди женщин значительно ниже, чем среди мужчин (Чиссов В.И. и др., 2012).

Заболеваемость раком легкого и смертность от него среди мужчин снижаются во многих развитых странах в результате снижения распространенности курения. Динамика смертности среди женщин менее благоприятна. В большинстве стран продолжается рост этого показателя за исключением Великобритании, где смертность среди женщин начала снижаться (Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г., 2010).

В России заболеваемость и смертность от рака легкого также уменьшаются (рис. 3). Однако это происходит в результате снижения в российских сигаретах концентрации смолы. Как было отмечено выше, на основании рекомендаций международной конференции, которая была проведена в Москве в 1985 г., Санэпиднадзором был принят новый регламент, в соответствии с которым концентрация смолы в сигаретах не должна была превышать 18 мг. В дальнейшем ПДУ смолы в российских сигаретах прогрессивно уменьшались и к 1993 г. составили 15 мг на сигарету. Хочу напомнить, что содержание смолы в производимых в СССР сигаретах в начале 80-х годов ХХ в. было очень высоким (более 30 мг на сигарету).

За последние годы изменилось соотношение частоты разных гистологических форм рака легкого. В прошлом значительно преобладал плоскоклеточный рак. Однако в результате снижения заболеваемости плоскоклеточным раком и роста заболеваемости аденокарциномой легкого картина изменилась и преобладающей гистологической формой стала аденокарцинома (Spitz M. et al., 2006).

Курение является причиной 85—95% рака легкого у мужчин и 65—80% — у женщин. Заболеваемость определяется влиянием и других факторов окружающей среды, в частности экспозицией на рабочем месте к промышленным канцерогенам. Доля случаев рака легкого, причинно связанных с профессиональными воздействиями, составляет 7—8% всех случаев рака этой локализации среди мужчин. Среди некурящих профессиональные канцерогены являются причиной развития рака легкого лишь у 4% мужчин и 1% женщин (Заридзе Д.Г., 2009; Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г., 2010).

Риск рака легкого повышен у рабочих, занятых в алюминиевой и литейной промышленности, в производственных процессах газификации и коксования угля,

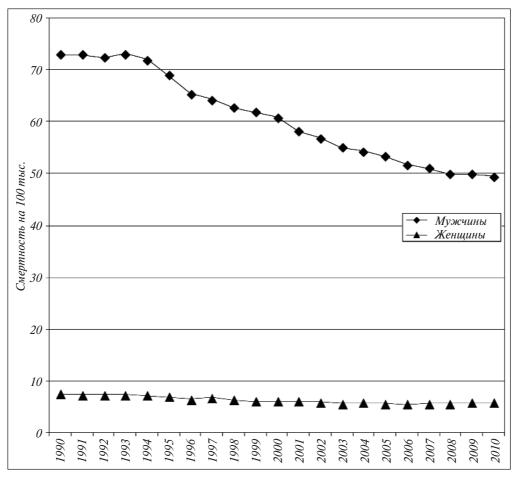


Рис. 3. Динамика смертности от рака легкого в России

цветной металлургии и резиновой промышленности, в производстве асбеста, никеля, хромата, хромовых сплавов, фуксина и изопропилового спирта, мышьяксодержащих инсектицидов и пестицидов, хромового пигмента и в хромировании металлических деталей, у шахтеров (Заридзе Д.Г., 2009; Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г., 2010).

ПАУ, пары хрома, никеля, формальдегида, пыль кристаллического кремния, мышьяк, ароматические амины и растворители, бериллий, кадмий, никель, хром и их соединения канцерогенны для человека, и контакт с этими веществами повышает риск рака легкого. Кроме того, к веществам, которые способствуют его развитию, относятся бис(хлорметил)эфир, винилхлорид, 2,3,7,8-тетрахлородибензо-*пара*-диоксин. Развитию практически всех форм злокачественных опухолей, в том числе рака легкого, безусловно, способствует ионизирующая радиация во всех ее формах, включая инертный газ радон. Загрязнение воздуха помещений продуктами сгорания твердых видов топлива, которые содержат твердые частицы, окись углерода, двуокись азота, окись серы, формальдегид, ПАУ, также повышает риск возникновения рака легкого (Lissowska J. et al., 2005; Заридзе Д.Г., 2009; Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г., 2010).

Таблица 7. Относительный риск смерти от рака легкого в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет, по данным разных исследований

Количество сигарет, выкуриваемых в день	Американское противораковое общество	Ветераны войны США	Британские врачи
Некурящие	1,0	1,0	1,0
Курящие	9,2	11,6	14,9
1–9	4,6	3,7	7,5
10-19	8,6	9,9	14,9
20-39	14,7	16,9	25,4
<i>≥</i> 40	18,8	22,9	

По разным данным, 85–95% случаев рака легкого у мужчин и 65–80% у женщин причинно связаны с курением. Первые эпидемиологические исследования, указывающие на роль курения в происхождении рака легкого и опубликованные в 50-х годах (Doll R., 1951; Wynder E., 1951), показали, что оно статистически достоверно повышает риск развития рака легкого. Данные последующих когортных исследований, таких как исследования британских врачей, ветеранов войны США и Американского противоракового общества, подтвердили эти результаты. Относительный риск рака легкого у когда-либо куривших мужчин, по данным этих исследований, равен 9–15 и зависит от интенсивности курения, в частности от количества сигарет, выкуриваемых в день (табл. 7) (цитирую по IARC, 1984).

Эпидемиологическое исследование, проведенное методом случай—контроль в России и других странах Восточной и Центральной Европы, показало 17-кратное повышение риска рака легкого (OP=17,3; 95% ДИ 14,4—20,5) у курящих российских мужчин. У мужчин, куривших в прошлом, риск рака легкого также был повышен, но показатель относительного риска был значительно ниже, чем у мужчин, продолжавших курить (OP=4,5; 95% ДИ 3,3—6,0). Кумулятивный риск рака легкого, т. е. вероятность заболевания в течение жизни у мужчин, продолжающих курить, равен 14,6. Атрибутивный риск, или доля рака легкого, причиной которого является курение, составляет 90%. В некоторых странах Восточной и Центральной Европы, например в Чехии и Венгрии, риск рака легкого, связанный с курением, выше. Соответственно выше и показатели кумулятивного и атрибутивного риска (табл. 8) (Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г., 2010).

Важным подтверждением причинной связи между фактором риска и болезнью является наличие количественной связи между экспозицией и риском. Величина относительного риска рака легкого зависит от возраста начала курения, длительности курения и количества сигарет, выкуриваемых в день. Например, в эпидемиологическом исследовании в России было показано, что относительный риск рака легкого у мужчин, выкуривающих в день менее 10 сигарет, равен 8,1 (95% ДИ 3,3-12,5), 10-19 сигарет -18,8 (95% ДИ 15,6-22,6), 20-29 сигарет -20,4 (95% ДИ 14,7-2,8), а более 30 сигарет в день -35,2 (95% ДИ 14,7-83,3). Аналогичные результаты получены и в

Относительный риск (ОР) и кумулятивный риск (КР) смерти от рака легкого среди курящих мужчин и женщин в возрасте до 75 лет, стратифицированных по количеству выкуриваемых сигарет, в 6 странах Центральной и Восточной Европы, 1998-2002 гг. Таблица 8.

Страна		Ž	Мужчины	Ş	2020		Ġ	Женщины	5	2010
	случаи/ контроль (п)	0F*	плавающий 95 % ДИ**	ž	95% ДИ	случаи/ контроль (п)		плавающий 95% ДИ**	KF	95% ДИ
Россия Некурящие Бросившие курить Куряшие	9/92 72/151 430/267	1,0 4,5 17,3	0,5–2,0 3,3–6,0 14,4–20,5	0,9 4,0 14,6	0,3–1,5 2,9–5,1 12,4–16,6	63/63 3/3 13/9	1,0 1,2 1,6	0,7-1,5 0,2-6,1 0,7-3,9	0,7 0,8 1,2	0,6-0,8 $0,01-2,2$ $0,3-2,1$
Румыния Некурящие Бросившие курить Курящие	4/50 25/47 110/70	1,0 6,1 24,5	0,4–2,8 3,7–10,1 16,0–37,4	0,6 3,8 14,6	0,01-1,3 2,2-5,4 8,9-19,9	16/65 2/5 22/19	1,0 1,7 5,6	0,6-1,6 0,3-9,8 2,6-12,2	0,6 1,0 3,3	0,4-0,8 $0,01-2,6$ $1,4-5,2$
Чехия Некурящие Бросившие курить Куряшие	5/92 53/108 160/97	1,0 8,2 31,6	0,4–2,5 5,9–11,5 23,5–42,6	0,7 5,8 19,8	0,1-1,4 $4,3-7,3$ $14,9-24,5$	19/101 13/25 36/34	1,0 3,4 6,9	$0,6-1,7\\1,7-7,0\\4,0-11,7$	0,6	0,3-1,0 $0,8-3,6$ $0,6-7,6$
Венгрия Некурящие Бросившие курить Курящие	9/71 70/89 213/85	1,0 6,4 22,5	0,5–2,0 4,6–9,0 16,8–30,1	1,1 6,9 21,9	0,3–1,9 4,8–8,9 16,8–26,6	22/40 7/7 56/15	1,0 2,3 11,6	0,5-1,9 0,7-7,4 5,9-23,2	1,2 2,7 13,2	$0.9-1.5 \\ 0.01-5.9 \\ 6.2-19.7$
Польша Некурящие Бросившие курить Куряшие	11/102 116/202 404/246	1,0 5,2 16,2	0,5–1,9 4,1–6,5 13,4–19,5	1,1 5,4 15,8	0,4-1,7 4,3-6,4 13,2-18,2	28/140 41/35 137/87	1,0 6,7 11,9	0,7-1,5 4,2-10,8 8,9-15,8	0,3 2,1 3,6	0,2-0,4 $1,3-2,9$ $2,0-5,1$
Словакия Некурящие Бросившие курить Курящие	4/93 72/103 194/76	1,0 17,2 82,7	0,4-2,7 12,9-23,1 58,2-117,4	0,4 6,4 28,2	0,01-0,8 4,7-8,0 21,7-34,0	18/39 6/7 31/9	1,0 3,1 14,2	0,6-1,7 $1,0-9,5$ $6,0-33,9$	0,7 1,5 8,8	0,5-0,8 $0,1-2,9$ $1,1-16,0$

*Примечание.* \*ОР и 95% доверительные интервалы рассчитаны с помощью логистической регрессии и скорректированы по возрасту и стране; \*\*ДИ, основанные на плавающей дисперсии.

 Таблица 9.
 Относительный и кумулятивный риск рака легкого у курящих мужчин в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет

Количество выкуриваемых в день сигарет	Случаи/ контроль (п)	OP*	95% ДИ	КР (95% ДИ)
Россия Никогда не курили <10 10—19 20—29 ≥30	9/92 36/46 275/156 98/58 21/7	1,0 8,1 18,8 20,4 35,2	(0,5-2,0) (5,3-12,5) (15,6-22,6) (14,3-22,8) (14,7-83,8)	0,9 (0,3–1,5) 7,2 (6,2–8,1) 15,9 (14,2–17,6) 17,1 (15,1–19,1) 27,7 (23,1–32,0)
Румыния Никогда не курили <10 10−19 20−29 ≥30	4/50 10/9 54/38 37/15 9/8	1,0 19,5 25,7 51,7 20,6	(0,4-2,8) (7,6-50,0) (16,6-39,8) (25,8-103,8) (7,6-15,7)	0,6 (0,01–1,3) 11,1 (11,2–17,5) 14,4 (11,2–17,5) 26,9 (19,8–33,3) 11,7 (7,6–15,7)
Чехия Никогда не курили <10 10−19 20−29 ≥30	5/92 5/9 71/44 59/36 25/8	1,0 14,4 41,3 39,8 88,6	(0,4-2,5) (4,5-45,7) (27,7-61,6) (25,9-61,3) (38,3-205,0)	0,7 (0,1-1,4) 8,3 (5,4-11,0) 21,9 (18,1-27,6) 21,3 (20,3-28,6) 41,2 (32,8-48,6)
Венгрия Никогда не курили <10 10–19 20–29 ≥30	9/71 11/9 104/40 80/30 18/6	1,0 9,4 25,1 26,0 28,9	(0,5-2,0) (3,9-23,0) (16,8-37,4) (16,4-41,3) (10,8-77,4)	1,1 (0,3–1,9) 9,7 (7,5–11,9) 23,8 (19,8–27,6) 24,6 (20,3–28,6) 27,0 (21,0–32,4)
Польша Никогда не курили <10 10−19 20−29 ≥30	11/102 8/16 168/143 184/78 44/9	1,0 4,9 11,8 24,3 50,8	(0,5-1,9) (2,1-11,5) (9,5-14,8) (18,4-32,1) (24,6-105,1)	1,1 (0,4–1,7) 3,6 (2,6–4,7) 8,6 (6,3–10,9) 16,9 (12,7–20,9) 32,0 (27,7–32,0)

Примечание. Здесь и в табл. 10: \*ОР скорректирован по возрасту и центру проведения исследования.

других странах. Однако показатели относительного и кумулятивного риска, связанного с курением, выше в Польше и Чехии (табл. 9) (Brennan P. et al, 2006).

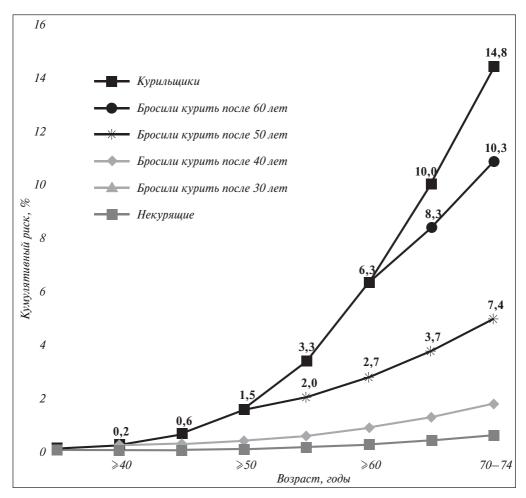
Отказ от курения приводит к постепенному снижению риска рака легкого. При прослеживании когорты британских врачей, ветеранов войны США и когорты мужчин Американским противораковым обществом установлено четкое снижение риска рака легкого по мере увеличения срока, прошедшего после прекращения курения. Прослеживание когорты британских врачей показало, что кумулятивный риск составляет 6% у бросивших курить в 50-летнем возрасте и 10% у бросивших курить в 60-летнем возрасте. В то же время у продолжающих курить врачей кумулятивный риск равен 15%, а у никогда не куривших -0.6%. В США и Великобритании, где высок процент бросивших курить мужчин, значительная доля случаев рака легкого приходится именно на них (Doll R. et al., 2004).

 Таблица 10.
 Относительный и кумулятивный риск рака легкого у мужчин в зависимости от возраста отказа от курения

Возраст отказа от курения, годы	Случаи/ контроль (n)	OP*	95% ДИ	КР (95% ДИ)
Россия Никогда не курили <40 40–49 50–59 ≥60 лет Курят в настоящее время	9/92 11/67 17/32 24/30 20/22 430/267	1,0 1,6 5,4 7,2 8,0 17,3	(0,5-2,0) (0,8-3,0) (3,0-9,7) (4,2-12,3) (4,3-15,0) (14,4-20,5)	0,9 (0,3–1,5) 1,5 (0,5–2,4) 5,4 (2,5–8,1) 7,4 (4,2–10,6) 10,3 (6,8–13,6) 14,6 (12,4–16,6)
Румыния Никогда не курили <40 40–49 50–59 ≥60 лет Курят в настоящее время	4/50 4/7 5/10 6/12 10/8 110/70	1,0 2,7 5,3 6,3 13,8 24,5	(0,4-2,8) (0,9-8,3) (1,8-15,8) (2,3-17,2) (5,2-36,9) (16,0-37,4)	0,6 (0,01–1,3) 1,7 (0,0001–3,7) 3,5 (0,0001–7,1) 5,1 (1,1–8,9) 11,5 (5,8–16,9) 14,6 (8,9–19,9)
Чехия Никогда не курили <40 40–49 50–59 ≥60 лет Курят в настоящее время	5/92 6/41 15/30 18/22 14/15 160/97	1,0 2,7 9,4 13,1 11,6 31,6	(0,4-2,5) (1,1-6,6) (4,9-18,2) (6,9-25,0) (5,3-25,3) (23,5-24,5)	0,7 (0,1-1,4) 1,9 (0,2-3,6) 6,5 (2,4-10,5) 9,9 (4,9-14,5) 11,8 (7,2-16,2) 19,8 (14,9-24,5)
Венгрия Никогда не курили <40 40–49 50–59 ≥60 лет Курят в настоящее время	9/71 10/30 12/23 26/20 22/16 213/85	1,0 2,8 4,5 10,2 11,5 22,5	(0,5-2,0) (1,3-5,9) (2,2-9,3) (5,5-18,9) (5,7-23,2) (16,8-30,1)	1,1 (0,3-1,9) 3,0 (0,7-5,3) 5,1 (1,5-8,6) 12,0 (6,0-17,6) 16,7 (10,8-22,3) 21,9 (16,8-26,6)
Польша Никогда не курили <40 40–49 50–59 ≥60 лет Курят в настоящее время	11/102 7/70 15/44 57/53 37/35 404/246	1,0 0,9 3,3 9,7 8,8 16,2	(0,5-1,9) (0,2-2,1) (1,8-5,9) (6,7-14,1) (5,4-16,5) (13,4-19,5)	1,1 (0,4–1,7) 1,0 (0,2–1,8) 3,5 (1,5–5,5) 10,2 (6,8–13,6) 11,3 (8,1–14,5) 15,8 (13,2–18,2)

У российских мужчин, бросивших курить в возрасте 60 лет и более, кумулятивный риск ниже (10,3), чем у мужчин, продолжающих курить (14,6). Показатель кумулятивного риска снижается по мере уменьшения возраста отказа от курения. У мужчин, отказавшихся от курения в возрасте 50-59 лет, он равен 7,4, в возрасте 40-49 лет -5,4, а у бросивших курить до достижения 40 лет он практически равен риску у некурящих (табл. 10; рис. 4) (Мукерия  $A.\Phi.$ , Заридзе  $Д.\Gamma.$ , 2010).

В первых работах, посвященных изучению роли курения в этиологии рака легкого, объектом исследования, как правило, были мужчины. Практически во всех странах привычка к курению начала распространяться в первую очередь среди мужчин, что безусловно сказалось на огромной разнице в показателях риска рака лег-



**Рис. 4.** Влияние прекращения курения на кумулятивный риск (в %) смерти от рака легкого у мужчин в России в зависимости от возраста

кого между мужчинами и женщинами. Однако десятилетия спустя во многих странах резко возросло число курящих женщин, что в свою очередь не могло не отразиться на показателях риска, которые стали подобны показателям у мужчин. Прослеживание когорты из 600 тыс. жительниц США показало, что относительный риск рака легкого у курящих женщин равен 12,7, а у женщин, выкуривающих в день более 30 сигарет, — 20 (Garfinkel L., Stellman S., 1988). Аналогичные результаты были получены в Великобритании в исследовании когорты женщин-врачей. Выкуривание более 25 сигарет в день повышало риск в 30 раз (Doll R. et al., 1980).

В исследовании, проведенном в странах Восточной и Центральной Европы, наименьшие показатели риска, связанного с курением, были зарегистрированы у российских женщин. В других странах показатели рисков, связанных с курением, были высокими и статистически достоверными. Например, в Венгрии относительный риск рака легкого у женщин, куривших к моменту опроса, составил 12, куму-

лятивный риск -13, атрибутивный риск -64, т. е. причиной 64% всех случаев рака легкого у венгерских женщин является курение (см. табл. 8) (Brennan R. et al., 2006).

Таким образом, в России курение является причиной 90% всех случаев рака легкого у мужчин. Процент случаев рака, причиной которого является курение, среди российских женщин еще очень низкий. Этот факт можно объяснить тем, что женщины по большей части начали курить значительно позже, чем мужчины. Для реализации канцерогенного эффекта требуется 20—25-летний латентный период. Рост процента курящих женщин в нашей стране приведет к росту заболеваемости и смертности от рака этого органа (Заридзе Д.Г., 2009; Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г., 2010).

Курение является основным фактором риска всех гистологических форм рака легкого. Однако влияние курения на риск возникновения рака более выражено для плоскоклеточного и мелкоклеточного рака, чем для аденокарциномы (IARC, 1985, 2002).

За последние 50 лет произошли значительные изменения в уровнях смолы и никотина в сигаретах. Концентрация смолы в табачном дыме снизилась с 35 мг на сигарету в 50-х годах до 10–12 мг в конце прошлого века, что скорее всего привело к снижению риска рака легкого (Gray N. et al., 2000; Hoffmann I., Hoffmann D., 2004).

В работах, в которых сравнивался эффект курения сигарет с низким и высоким содержанием смолы, было обнаружено, что риск рака легкого достоверно ниже у лиц, куривших сигареты с низким содержанием смолы (Kaufman D. et al., 1989). Тем не менее риск рака этой локализации у лиц, куривших сигареты с низким содержанием смолы, по сравнению с никогда не курившими был статистически достоверно повышен (Doll D., Peto R., 1981). Необходимо отметить, что курильщики, привыкшие к сигаретам без фильтра, которые начали курить сигареты с низким содержанием никотина, компенсируют его «недостаток», увеличивая количество выкуриваемых сигарет и/или глубже затягиваясь. Кроме того, снижение в сигаретном дыме уровня смолы привело к снижению содержания бенз(а)пирена и других ПАУ. В то же время в дыме современных сигарет больше ТСНА, таких, например, как ННК. Высказывается предположение, согласно которому снижение в сигаретах уровней ПАУ и повышение ТСНС привело к тому, что доминирующей гистологической формой рака легкого стала аденокарцинома (Gray N. et al., 2000).

# Опухоли верхних дыхательных и пищеварительных органов (ВДПО)

**Рак полости рта и глотки.** Ежегодно в мире раком полости рта и глотки заболевают 220 тыс. мужчин и 90 тыс. женщин. По количеству заболевших в год злокачественные опухоли этих локализаций занимают шестое место (www.who.int). Очень высокая заболеваемость (>20 на 100 тыс.) раком полости рта и глотки среди мужчин зарегистрирована во Франции в провинции Кальвадос, в Бразилии и Индии. Заболеваемость также высока в странах Восточной Европы (>10 на 100 тыс.), в том числе в России (Cancer Incidence in Five Continents, 2007).

Смертность от рака полости рта и глотки наиболее высока (>10 на 100 тыс.) в странах Восточной Европы. Внутри Российской Федерации отмечаются значительные региональные различия этого показателя. В некоторых российских регионах смертность среди мужчин выше, чем в мире (>15 на 100 тыс.) (Чиссов В.И. и др., 2012; www.who.int).

Риск рака полости рта и глотки повышен у представителей некоторых профессий, например у барменов и работников пивоварен, которые имеют доступ к бесплатным алкогольным напиткам. Небольшое повышение риска отмечено у рабочих, экспонированных к асбесту и парам формальдегида. В исследовании, проведенном в России, выявлено повышение риска рака полости рта и глотки в связи с профессиональной экспозицией к органическим пестицидам, цементной и кирпичной пыли, продуктам сгорания керосина, бензина и дизельного топлива, а также у лиц, контактирующих со скотом (работники ферм, мясники) (Shangina O. et al., 2006).

Инфекция вирусом папилломы человека (ВПЧ) скорее всего является одной из причин рака полости рта и глотки. Кроме того, тип питания играет важную роль в этиологии злокачественных опухолей этих локализаций. Риск повышен у лиц, рацион питания которых не содержит или содержит ограниченное количество овощей и фруктов. Наоборот, рацион, богатый свежими фруктами и овощами, снижает риск. Наряду с курением важным фактором риска рака полости рта и глотки является потребление алкоголя. Эти два фактора играют доминирующую роль в этиологии всех форм злокачественных опухолей ВДПО (Заридзе Д.Г., 2009).

Изучению роли курения в этиологии рака полости рта и глотки посвящено огромное количество эпидемиологических исследований. Независимо от их типа (проспективное или ретроспективное, популяционное или госпитальное) и географического района исследования во всех выявлена статистически достоверная связь между курением сигарет и риском рака этих органов. Риск рака полости рта и глотки у мужчин, курящих сигареты, повышен в 3—15 раз. Величина относительного риска зависит от интенсивности курения и растет в зависимости от длительности курения и количества выкуриваемых в день сигарет. Риск выше у лиц, куривших сигареты из темного табака, по сравнению с теми, кто курил светлый табак. Он повышен как у мужчин, так и у женщин. Отказ от курения приводит к быстрому снижению риска. Через 10 лет после того как курильщик бросил курить, относительный риск снижается до уровня риска некурящего (Zheng T. et al., 2010).

В эпидемиологическом исследовании, проведенном методом случай—контроль в Китае, риск рака полости рта и глотки был статистически достоверно повышен у курящих мужчин по сравнению с некурящими (OP=2,4;95% ДИ 1,5-4,0). Риск статистически достоверно повышался (р для тренда <0,001) с увеличением интенсивности курения (включая количество выкуриваемых в день сигарет, длительность курения и количество пачек в год). Аналогичные результаты были получены и для женщин, несмотря на то что их количество в исследовании было небольшим (Zheng T. et al., 1990).

В исследовании, выполненном в Италии, риск рака полости рта и глотки, связанный с курением, оказался более высоким: относительный риск рака языка у курящих по сравнению с некурящими был повышен более чем в 10 раз (OP=10.5; 95% ДИ 3.2-34.1), а рака других отделов полости рта — в 12 раз (OP=11.8; 95% ДИ 3.6-38.4) (Franceschi S. et al., 1992).

Риск рака полости рта и глотки ниже у мужчин, которые курили сигареты с фильтром, по сравнению с мужчинами, курившими сигареты без фильтра. Так, у мужчин, куривших сигареты без фильтра, риск выше, чем у мужчин, куривших сигареты с фильтром, для каждой категории интенсивности курения. У лиц первой категории, выкуривающих 25—35 сигарет в день, риск был в 12 раз выше, чем у не-

курящих (OP=12,34; 95% ДИ 5,3-28,6), а у лиц последней категории, выкуривающих то же количество сигарет в день, риск был повышен всего в 2 раза (OP=1,9; 95% ДИ 0,7-5,0) (Mashberg A. et al., 1993).

В исследовании, проведенном в США методом случай—контроль с участием 1500 больных с гистологически подтвержденным диагнозом рака полости рта и глотки и 3000 контрольных лиц, риск рака полости рта был статистически достоверно повышен как у курящих мужчин (OP=3,3; 95% ДИ 2,4–4,3), так и у женщин (OP=4,3; 95% ДИ 3,2–5,9). Риск был выше у лиц, куривших сигареты без фильтра, по сравнению с курившими сигареты с фильтром. Он возрастал в зависимости от длительности курения и количества выкуриваемых в день сигарет. Отказ от курения приводил к нормализации (снижению до уровня у некурящих) риска уже в течение первых лет (Kabat G. et al., 1994).

В многоцентровом центральноевропейском исследовании, выполненном методом случай – контроль, в котором участвовали эпидемиологи из России, Венгрии, Польши, Румынии и Словакии, была подтверждена доминирующая роль курения в этиологии рака полости рта и глотки. Курение повышало риск развития рака полости рта в 6 раз (OP=6,25; 95% ДИ 4,02-9,73), а рака глотки – в 10 раз (OP=10,11; 95% ДИ 3,15-32,40). Показатели относительного риска были ниже у лиц, бросивших курить. Риск рака глотки у отказавшихся от курения по сравнению с никогда не курившими лицами был повышен в 4 раза (OP=3,68; 95% ДИ 3,15-32,40), а повышение риска рака полости рта у лиц, отказавшихся от курения, было статистически недостоверным (OP=1,58; 95% ДИ 0,91-2,74). Величина относительного риска рака полости рта и глотки зависит от количества сигарет, выкуриваемых в день, и от стажа курения. В частности относительный риск рака глотки у куривших 1—9 сигарет в день равен 4,36 (95% ДИ 10,5-18,14), а у куривших 20-29 сигарет в день -9,56(95% ДИ 2,85-32,11). У курильщиков со стажем курения через 10-19 лет относительный риск повышен лишь в 2 раза, и повышение статистически недостоверно (OP=2,48; 95% ДИ 0,38-16,13), в то время как у курильщиков со стажем 40-49 лет он выше в 11 раз (OP=11,37; 95% ДИ 3,34—38,73; табл. 11) (Hashibe M. et al., 2007a).

Очень важный результат этой работы — выявление снижения риска рака полости рта и глотки после отказа от курения. В частности, относительный риск рака полости рта снижается на 51% ( $\rm OP=0,49;95\%~ДИ~0,17-1,41$ ) уже через 2—4 года после отказа от курения. Статистическая недостоверность этого показателя объясняется крайне малым числом наблюдений. Статистически достоверное снижение риска рака полости рта на 85% ( $\rm OP=0,15;95\%~ДИ~0,05-0,44$ ) происходит, через 10—19 лет после отказа от курения (р для тренда = 0,00). Аналогичное снижение риска после отказа от курения выявлено для рака глотки. В частности, через 20 лет риск снижается на 82% ( $\rm OP=0,18;95\%~ДИ~0,05-0,65;$  р для тренда = 0,01) (см. табл. 11) (Hashibe M. et al., 2007a).

У лиц, которые только курили (но не пили), риск рака полости рта был повышен почти в 2 раза (OP=1,7;95% ДИ 1,1-2,8), а потребление алкоголя не влияло на риск у некурящих. В то же время курение и потребление алкоголя приводят к 5-кратному повышению риска (OP=4,8;95% ДИ 2,6-8,8) рака полости рта. Аналогичные результаты получены для рака глотки. У курящих людей риск этой формы рака повышен на 90% (OP=1,91;95% ДИ 1,4-2,6). Между тем потребление алкоголя не влияет на риск у некурящих лиц. Курение и потребление алкоголя приводят к 5-кратному увеличению риска рака глотки (OP=5,4;95% ДИ 3,2-9,2). Полученные

Курение и риск рака полости рта в странах Центральной и Восточной Европы Таблица 11.

95% ДИ	1,03–13,18 3,15–32,40	10,5–18,14 2,85–32,11 2,44–30,77 1,47–30,39	0,38–16,13 1,52–21,39 2,65–30,19 3,34–38,73 2,14–32,40	0,03-0,32 0,14-2,61 0,17-2,92 0,12-1,31
Рак глотки (п) ОР*	1,00 3,68 10,11	1,00 4,36 9,56 8,67 6,68	1,0 - 2,48 5,76 8,95 11,37 8,32	0,10 1,00 0,61 0,71 0,40
Раі контроль (n)	275 199 379	275 87 298 151 40	275 35 68 1137 176 406 54	275 378 22 42 54
случаи (п)	4 113 87	4 4 6 6 6 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8	4 4 0 0 1 1 8 3 8 3 8 1 3 1 3 1 3 1 3 1 3 1 3 1	4 % % % % 4 %
95% ДИ	0,91–2,74 4,02–9,73	1,96–6,13 3,00–7,43 2,93–7,99 1,71–7,56 0,00	0,67-5,80 0,72-2,97 2,05-5,87 3,32-8,87 4,31-12,34 3,3-12,13 0,00	0,11-0,26 0,17-1,41 0,24-1,31 0,05-0,44
сти рта ОР*	1,00 1,58 6,25	1,00 3,47 4,72 4,84 3,60	1,00 1,97 1,46 3,46 5,43 7,29 6,33	0,16 1,00 0,49 0,56 0,15
Рак полости рта контроль (п) ОР*	318 218 402	318 89 318 170 43	318 35 80 80 115 115 57	318 401 22 40 54
случаи (п)	45 33 265	45 32 166 82 18	45 5 16 63 102 77 35	45 265 5 8 8
Статус курения	Некурящие Бросившие курить Куряшие	Частота курения, сиг/день Некурящие 1—9 10—19 20—29 >30 р для тренда	Длительность курения, годы Некурящие 1—9 10—19 20—29 30—39 40—49 >50 р для тренда	Срок после прекращения курения, годы Некурящие 0–1 2–4 5–9 10–19 > 20

*Примечание.* \*ОР скорректирован по полу, возрасту, уровню образования, индексу массы тела (ИМТ), потреблению алкоголя, овощей и фруктов, а также по странам-участницам.

Таблица <b>12</b> .	Курение и потребление алкоголя и риск развития рака
	полости рта и глотки

Локализация, фактор	Больные, абс. (%)	Контрольная группа, абс. (%)	ОР (95% ДИ)
Полость рта Только пьет Только курит И курит, и пьет	221 (7,4) 191 (6,4) 2354 (78,7)	1587 (9,8) 3653 (22,6) 8574 (63,1)	0,8 (0,6–1,0) 1,7 (1,1–2,8) 4,8 (2,6–8,9)
Глотка Только пьет Только курит И курит, и пьет	247 (6,1) 289 (7,2) 3321 (82,2)	1587 (9,8) 3653 (22,6) 8574 (53,1)	1,3 (0,91–1,8) 1,91 (1,4–2,6) 5,4 (3,2–9,2)

результаты указывают на синергизм влияния курения и потребления алкоголя на риск рака полости рта и глотки (табл. 12) (Hashibe M. et al., 2007a).

В рамках международного консорциума по изучению опухолей головы и шеи был проведен суммарный анализ 15 исследований, выполненных методом случай-контроль в разных странах, в том числе в России, который включал более 10 тыс. больных со злокачественными опухолями полости рта, глотки и гортани и более 15 тыс. контрольных лиц. Большое количество наблюдений позволило стратифицировать участников исследования (больных и контрольных лиц) и изучить эффект курения среди непьющих и эффект потребления алкоголя среди некурящих индивидов. У курящих (но не пьющих) по сравнению с никогда не курившими участниками исследования повышен риск рака полости рта (ОР=1,26; 95% ДИ 1,03-1,54) и глотки (ОР=2,21; 95% ДИ 1,76-2,76). Выявлена дозозависимая связь между интенсивностью курения, т. е. количеством выкуриваемых в день сигарет (р для тренда = 0.003) и длительностью курения (р для тренда < 0.001), и риском рака полости рта. Риск рака глотки также увеличивался по мере увеличения количества выкуриваемых в день сигарет (р для тренда <0,001) и длительности курения в годах (р для тренда <0,001). Риск рака глотки у индивидов со стажем курения от 1 до 10 лет повышен лишь незначительно (OP=1,33;95% ДИ 0,78-2,4), в то время как у лиц со стажем курения более 40 лет он повышен в 6 раз (ОР=5,93; 95% ДИ 4,25-8,26) (табл. 13) (Hashibe M. et al., 2009).

**Рак гортани.** Ежегодно в мире заболевают раком гортани более 160 тыс. человек, умирают — 90 тыс. (www.who.int). Высокие показатели заболеваемости среди мужчин (>8 на 100 тыс. населения) регистрируются в Южной и Восточной Европе. Рак гортани крайне редок у женщин (Cancer Incidence in Five Continents, 2007).

Заболеваемость мужчин раком гортани в России в целом достаточно высокая (7 на 100 тыс.). Однако некоторые региональные показатели значительно выше (13 на 100 тыс.) и превышают самые высокие в мире. Среди женщин заболеваемость раком гортани, как и в других странах, в России очень низка и в большинстве регионов не превышает 1 на 100 тыс. В большинстве стран мира, в том числе в России, показатели заболеваемости раком гортани стабилизировались. В ряде стран отмечается ее снижение (Чиссов В.И. и др., 2012).

Основные этиологические факторы для рака гортани — курение и чрезмерное потребление алкоголя, которые являются причиной 80% всех случаев рака этого ор-

1,06–5,09 1,21–4,60 4,21–10,61 7,31–16,96 12,54–28,93

1,00 2,33 2,36 6,68 111,13 19,05

41/1822 8/149 12/212 41/258 69/239 94/164

> 0,78–2,24 0,54–1,57 0,82–1,94 2,64–5,07 4,25–8,26 <0,001

1,00 1,33 0,92 1,26 3,66 5,93

> 18/177 17/246 28/317 64/288

0,80–1,93 0,50–1,29 0,87–1,75 0,86–1,77 1,50–2,90 <0,001

1,00 1,24 0,80 1,23 1,23 2,08

505/2577 27/178 21/248 45/322 43/292 61/231

Продолжительность курения, годы

Никогда не курили

р для тренда

 $\begin{array}{c}
1-10 \\
11-20 \\
21-30 \\
31-40
\end{array}$ 

68/2530

Курение и риск развития опухолей головы и шеи у лиц, не употреблявших алкоголь (Hashibe M., 2009) Таблица 13.

Статус курения	Рак случаи/ контроль (п)	Рак полости рт ОР*	та 95% ДИ	Рак ротогорт случаи/ контроль (п)	танной части глотки ОР* 95% Д	ги глотки 95% ДИ	Ран случаи/ контроль (п)	Рак гортани ОР*	95% ДИ
Никогда не курили Курили	505/2577 201/1292	1,00	1,03-1,54	168/2530 200/1278	1,00	1,76–2,77	41/1822 226/1042	1,00	5,73–11,57
Частота курения, сиг/день Никогда не курили 1–10 11–20 21–30 31–40 >41 р для тренда	505/2577 67/438 78/542 31/146 15/87 5/52	1,00 1,11 1,49 1,47 1,68 0,70	0,82-1,49 1,12-1,97 0,95-2,29 0,93-3,03 0,27-1,84 0,003	168/2530 66/430 75/537 31/146 15/86 11/52	1,00 2,26 2,03 2,76 2,76 2,96	1,65–3,08 1,50–2,74 1,85–4,41 1,53–4,98 1,47–5,95 <0,001	41/1822 41/322 97/471 43/108 30/76 13/39	1,00 4,60 8,95 14,55 14,84 13,52	2,90–7,29 6,05–13,25 8,89–23,82 8,56–25,73 6,53–27,99 <0,001

*Примечание.* \*ОР скорректирован по возрасту, полу, расовой принадлежности, уровню образования, курению сигар и трубки, центру проведения исследования.

гана. Есть основание полагать, что пищевой рацион, богатый овощами и фруктами, снижает риск рака гортани. Доказана причинная связь между профессиональной экспозицией к парам неорганических кислот, в частности серной кислоты, и риском рака гортани. Результаты эпидемиологических исследований по оценке роли ВПЧ в этиологии рака этого органа противоречивы (Заридзе Д.Г., 2009).

Рак гортани почти исключительно является болезнью курильщиков. Процент некурящих больных раком этой локализации в различных исследованиях колеблется от 1 до 5. Относительный риск рака гортани у курящих повышен в 5—10 раз. В большинстве ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований была выявлена дозозависимая связь между количеством выкуриваемых в день сигарет, длительностью курения и риском рака гортани. Например, в исследовании, проведенном в Китае, показатель относительного риска статистически достоверно повышался в зависимости от длительности курения, т. е. числа лет, прошедших после начала курения. У куривших менее 20 лет относительный риск был равен 1,4 (95% ДИ 0,4—4,6), 20—29 лет — 4,1 (95% ДИ 1,6—11,1), 30—40 лет — 12,0 (95% ДИ 4,8—30,1) и у куривших более 40 лет — 13,2 (95% ДИ 5,6—31,2) (Zheng W. et al., 1992). Риск рака гортани выше у курильщиков темных сортов табака, который курят в Южной Европе и Южной Америке.

В эпидемиологическом исследовании, проведенном в России и других странах Восточной Европы, обнаружена статистически достоверная связь между курением и риском рака гортани. Он повышен почти в 3 раза у курящих мужчин (OP=2,88; 95% ДИ 1,95—4,24). Показатель относительного риска увеличивался в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет. У мужчин, выкуривавших 1—9 сигарет, относительный риск составлял 1,0, 10—19 сигарет в день — 1,87 (95% ДИ 1,08—3,24), 20—29—2,65 (95% ДИ 1,49—4,71) и у мужчин, которые выкуривали 30 и более сигарет в день, — 5,61 (95% ДИ 2,78—11,30) (р для тренда <0,01). Стаж курения также статистически достоверно влияет на риск. У мужчин со стажем курения 1—19 лет риск рака гортани не повышен. Стаж курения 20—29 лет увеличивает риск в 3 раза (OP=3,16; 95% ДИ 1,10—9,91), 30—39 лет — в 5 раз (OP=5,18; 95% ДИ 1,72—15,67), 40—49 лет — почти в 8 раз (OP=7,62; 95% ДИ 2,49—23,34), а 50 лет и более — в 9 раз (OP=8,96; 95% ДИ 2,79—28,81) (р для тренда <0,01). Курение является причиной рака обоих отделов гортани: голосовой щели и преддверия глотки (табл. 14) (Hashibe M. et al., 2007b).

Отказ от курения приводит к нормализации риска рака гортани. Уже через 2-4 года после прекращения курения риск снижается на 30%, через 5-9 лет — на 40%, через 10-19 — на 45%, а через 20 лет приближается к риску, характерному для некурящих (OP=0,10; 95% ДИ 0,04-0,22). Полученные данные позволяют утверждать, что эффект курения одинаков для обоих отделов гортани (см. табл. 14) (Hashibe M. et al., 2007b).

В результате суммарного анализа 15 000 эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, включая Россию и некоторые страны Восточной Европы, выявлена статистически достоверная связь между курением и риском рака гортани. Среди непьющих, но курящих индивидов, по сравнению с непьющими и некурящими индивидами, риск рака гортани повышен в 8 раз (OP=8,14; 95% ДИ 5,73–11,57). Показатель относительного риска повышался в зависимости от количества сигарет, выкуриваемых в день. У лиц, выкуривавших 1–10 сигарет, относительный риск был равен 4,60 (95% ДИ 2,90–7,29), 11–20 сигарет – 8,95 (95% ДИ

Курение\* и риск развития плоскоклеточного рака гортани в странах Центральной и Восточной Европы **Таблица 14**.

Common variables	Топшол		лов жилиотопольтолого	i de la companya de l	шл.		1	Улооп Ц	The state of the s	i i i i i i i i i i i i i i i i i i i
Ciaije njpenna	(u)	случа	осколлеточныя голосовой щел (п) ОР**	ын рак ели 95% ДИ	пред случаи (п)	предлаверия гортани (n) ОР** 95	ын рак ртани 95% ДИ	случаи (п)	гортани ОР**	и рак 95% ДИ
Некурящие Бросившие курить Курящие	275 199 379	10 39 193	0,27 1,00 2,61	0,12-0,58	0 16 92	1,00	1,72–6,42	111 57 303	0,19 1,00 2,88	0,10-0,40
Количество сигарет в день Некурящие 1–9 10–19 20–29 >30 р для тренда	275 87 298 151 40	10 101 84 32	0,28 1,00 1,77 2,72 5,74	0,11-0,67 0,92-3,40 1,38-5,36 2,52-13,08 <0,01	0 8 47 36 17	1,00 1,44 1,94 5,05	0,61–3,35 0,80–4,70 1,80–14,21 <0,01	11 22 160 126 51	0,19 1,00 1,87 2,65 5,61	0,09-0,43 1,08-3,24 1,49-4,71 2,78-11,30 <0,01
Длительность курения, годы Некурящие 1—9 10—19 20—29 30—39 40—49 >>50 р для тренда	275 35 68 137 176 106 54	10 2 3 3 3 46 46	0,80 1,00 0,85 3,99 6,34 8,70	0,16–3,98 0,13–5,54 0,87–18,35 1,43–28,05 1,95–38,71 2,28–48,87 <0,01	0 1 1 8 1 4 1 4 1 4 1 4 1 4 1 4 1 1 4 1 1 4 1 1 4 1 1 4 1 1 4 1 1 4 1 1 4 1 1 4 1 1 4 1	1,00 1,58 3,41 7,67 13,82 14,96	0,15–16,98 0,41–28,51 0,95–61,86 1,63–117,40 1,58–141,33 <0,01	11 6 59 126 101 63	0,45 1,00 0,79 3,16 5,18 7,62 8,96	0,13–1,58 0,20–3,15 1,10–9,91 1,72–15,67 2,49–23,34 2,79–28,81
Срок после отказа от курения, годы Курящие 2.4 59 10-19 ≥20 Некурящие р для тренда	378 22 42 54 81 275	193 9 113 12 5	1,00 0,70 0,60 0,55 0,11	0,29-1,69 0,29-1,27 0,27-1,13 0,04-0,28 0,05-0,21 <0,01	92 6 6 1 1	1,00 0,86 0,50 0,22 0,05	0,30–2,47 0,18–1,35 0,06–0,80 0,01–0,38	303 15 19 16 7	1,00 0,70 0,52 0,47 0,10 0,07	0,33-1,49 0,28-0,99 0,25-0,89 0,04-0,22 0,03-0,13 <0,01
Тип табака Некурящие Только сигареты Только сигары Только трубка	275 436 18 0	10 191 4 0	1,00 7,74 3,91	3,83–15,67	0 99 1 0	1,00	0,05–3,94	311 5 0	1,00 11,11 5,60	5,77–21,42 1,64–19,13

Статус курения	Контроль		Плоскоклеточный рак	ій рак	Плоск	Ілоскоклеточный рак	ій рак	Плоско	лоскоклеточный рак	ій рак
	Ξ	голосовой щели случаи (n) ОР** 95	эсовой ще ОР**	ий %	преддверия го случаи (п) ОР**	преддверия гортани (п) ОР** 95	утани 95% ДИ	гортани случаи (п) ОР**	гортани ОР**	95% ДИ
Сигареты + сигары	108	34	5,98	2,61–3,68	7	99.0	0,23-1,87	43	8,51	3,91–18,52
Сигареты + трубка	13	0			1	0,67	0,08-5,67	1	2,05	0,23-18,03
Сигары + трубка	1	0			0			0		
Сигареты + сигары + трубка	2	0			0			0		

*Тримечание.* \*Выкуриваемый табак всех типов был пересчитан в эквивалентное количество ситарет в день; \*\*ОР скорректирован по возрасту, полу, уровню образования, ИМТ, потреблению фруктов, овощей и алкоголя (число лет × количество граммов спирта в неделю), центру проведения исследования.

6,05-13,25), 21-30 сигарет -14,55 (95% ДИ 8,89-2,82) (р для тренда <0,001). Стаж курения также статистически достоверно влияет на риск. У мужчин со стажем курения 1-10 лет риск рака гортани повышен более чем в 2 раза. Стаж курения 21-30 лет увеличивает риск почти в 7 раз, 31-40 лет - в 11 раз, более 40 лет - в 19 раз (р для тренда <0,001) (см. табл. 13).

В большинстве исследований отмечен синергизм эффекта курения и потребления алкоголя. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в России и других странах Восточной Европы, также выявлен этот феномен. Относительный риск рака гортани растет в зависимости от стажа курения и потребления алкогольных напитков. У мужчин со стажем курения более 40 лет и стажем потребления алкоголя от 1 до 19 лет относительный риск рака гортани составляет 5,11 (95% ДИ 1,00-26,16). У курящих мужчин с таким же стажем курения, но более солидным стажем потребления алкогольных напитков (20-39 лет) относительный риск равен 11,75 (95% ДИ 4,64–29,74), а у мужчин со стажем как курения, так и потребления алкоголя более 40 лет — 14,37 (95% ДИ 5,21-39,65). Риск развития рака гортани повышался и в зависимости от количества потребляемых алкогольных напитков. Риск увеличивался с 9 до 32 у мужчин, выкуривавших 30 и более сигарет в день и потреблявших алкоголь в количестве <140 г/нед и 140-279 г/нед соответственно (табл. 15). Необходимо отметить, что в этом исследовании потребление алкоголя (некурящими) не влияло на риск рака гортани (Hashibe M. et al., 2009).

На основании эпидемиологического исследования, проведенного в России и других странах Восточной Европы, можно утверждать, что в нашей стране курение и потребление алкоголя является причиной 80—85% всех случаев рака гортани, а отказ от курения — это единственная эффективная мера профилактики рака этого органа. В Западной Европе на долю курения и потребления алкоголя также приходится 85% случаев рака гортани (Boffetta P., 2010).

# Рак носа и параназальных пазух

Первые эпидемиологические данные о связи между курением и раком носа и носовых пазух были получены в 1994 г. в Японии. В многолетнем наблюдении за когортой жителей этой страны, переживших атомную бомбардировку, выявлено 26 случаев этой весьма редкой формы

Сочетанное влияние алкоголя и курения на риск плоскоклеточного рака гортани в странах Центральной и Восточной Европы Габлица 15.

Потребление алкоголя	ст: число случаев/ всего курящих	стаж 0–19 лет ОР*	ИТ %56	Таб; стаж число случаев/ всего курящих	Табакокурение стаж 20-39 лет гв/ ОР*	ИТ %56	ста число случаев/ всего курящих	стаж ≽40 лет ′ОР*	ИТ %56
Craж, годы 0-19 20-39 >>40	7/110 6/173 9/97	1,00 0,56 1,44	0,18–1,79 0,44–4,65	31/68 145/211 9/34	4,74 7,92 4,35	1,88–11,98 3,40–18,45 1,28–14,80	4/7 80/81 80/72	5,11 11,75 14,37	1,00–26,16 4,64–29,74 5,21–39,65
Количество, г/нед	0 число случаев/ всего курящих	0—14 сиг/день ОР*	ы 95% ДИ	1: число случаев/ всего курящих	15—29 сиг/дені ОР*	њ 95% ДИ	>30 число случаев/ всего курящих	≽30 сиг/день / ОР*	95% ДИ
<140 140−279 ≥280	40/317 20/64 27/102	1,00 3,21 3,00	1,63–6,33 1,60–5,64	106/156 58/76 69/98	3,99 5,60 5,93	2,50–6,39 3,21–9,76 3,45–10,18	21/18 16/4 14/18	9,01 31,99 9,10	3,92–20,69 9,26–110,47 3,76–22,04
<b>Примечание.</b> *C	<i>Примечание.</i> *ОР скорректирован по возрасту, полу, уровню образования, ИМТ, потреблению фруктов и овощей, центру проведения исследования.	то возрасту,	полу, уровню	образования, ИМ	Т, потреблен	ино фруктов и	овощей, центру п	роведения ис	следования.

рака. Относительный риск, скорректированный по нескольким факторам (включая экспозицию к ионизирующей радиации), был равен для бросивших курить 2,9, а для продолжавших курить — 4,0 (Akiba S., 1994). Аналогичные данные были получены и в когортном исследовании, включавшем британских врачей, но на основании крайне малого числа наблюдений (Doll R. et al., 2004). В большинстве исследований методом случай-контроль была обнаружена связь между курением и раком носа и носовых синусов, а также дозозависимая связь между интенсивностью курения и относительным риском. Однако повышение риска не всегда было статистически достоверным. В некоторых исследованиях была отмечена достоверная дозозависимая связь между интенсивностью курения (т. е. количеством выкуриваемых в день сигарет и длительностью курения) и относительным риском.

В исследовании W. Zheng и соавт. (1993) относительный риск повышался с увеличением количества сигарет, выкуриваемых в день (р для тренда = 0,01), и стажем курения (р для тренда = 0.01). В исследовании L. Caplan и соавт. (2000) риск рака носа у курящих лиц был повышен в 2 раза (ОР=2,4; 95% ДИ 1,1-5,2). Риск был выше у выкуривавших 40 сигарет и более (OP=3,1-7,4), чем y выкуривавших 1–19 (ОР=1,5; 95% ДИ 0.6-3.9) и 20-39 (OP=2.1; 95%ДИ 1,0-4,7) сигарет в день. Величина относительного риска зависела и от длительности курения: у курильщиков со стажем курения более 35 лет риск был повышен в

3 раза (OP=3,1; 95% ДИ 1,2-8,2), у курильщиков со стажем курения менее 15 лет повышение риска было статистически недостоверным (OP=1,4; 95% ДИ 0,5-3,6).

R. Науеѕ и соавт. (1987) в исследовании методом случай—контроль изучали риск рака носа и носовых пазух в зависимости от гистологического строения опухоли. Риск плоскоклеточного рака у курильщиков был в 3 раза выше (OP=3,1;95% ДИ 1,2—9,9), чем некурящих. Вероятность развития рака зависела от количества выкуриваемых в день сигарет (p<0,005). У куривших более 35 сигарет относительный риск составлял 5,1, а у куривших 1—9 сигарет — 1,7. Влияние курения на риск аденокарциномы менее выражено. Относительный риск у курильщиков повышен статистически недостоверно (OP=1,4;95% ДИ 0,5—5,5). С. Strader и соавт. (1988) подтвердили результаты предыдущего исследования и показали, что относительный риск, связанный с курением, выше для плоскоклеточного рака носа и носовых пазух (OP=6,6;95% ДИ 1,7—29,6), чем относительный риск для рака носа и носовых пазух в целом.

В одном исследовании было отмечено снижение риска синоназального рака с увеличением срока (число лет), прошедшего после отказа от курения (р для тренда <0,01). Через 10 лет после прекращения курения риск снижался на 60% (OP=0,4; 95% ДИ 0,2-0,7) (Zheng W. et al., 1993).

#### Рак носоглотки

Рак носоглотки чаще всего встречается в Восточной Азии и Южной Африке и крайне редко в Европе и Северной Америке. Заболеваемость в большинстве регионов мира ниже 1 на 100 тыс. населения. Очень высокие показатели заболеваемости раком носоглотки зарегистрированы в Китае, где в некоторых провинциях она превышает 10 на 100 тыс. населения, а также среди китайцев, проживающих за пределами КНР, например в Сингапуре, США, в частности Калифорнии (Cancer Incidence in Five Continents, 2007). Доминирующим этиологическим фактором рака носоглотки является вирус Эпштейна—Барр (EBV).

Риск рака носоглотки в связи с курением был изучен в двух когортных исследованиях и 9 исследованиях с применением метода случай—контроль. В обоих когортных исследованиях выявлена связь между курением и риском рака носоглотки. В исследовании, которое было проведено в регионе с низкой заболеваемостью этой формой рака (США), курение статистически достоверно повышало относительный риск (ОР=3,9; 95% ДИ 1,5–10,3), однако связь между различными уровнями интенсивности курения (количество выкуриваемых в день сигарет, длительность курения) и величиной относительного риска была статистически недостоверна (Сhow W. et al., 1993). В когортном исследовании на Тайване получены аналогичные результаты. Риск рака носоглотки у курильщиков повышен в 4 раза (ОР=3,9; 95% ДИ 0,9–17,0) (Liaw K., Chen K., 1998).

Исследования методом случай—контроль были проведены в регионах как с высокой, так и с низкой заболеваемостью. Практически все эти исследования подтвердили связь между курением и раком носоглотки. В исследовании М. Yu и соавт. (1990), выполненном в Китае, риск рака носоглотки был повышен у лиц, выкуривавших 20-29 сигарет в день (OP=1,7; p<0,005), и у лиц, выкуривавших 30 и более сигарет в день (OP=4,3; p<0,005). Приведу еще два примера исследований методом

случай—контроль, проведенных в Китае (Ye W. et al., 1995): относительный риск был достоверно выше у выкуривавших 5 и более сигарет в день (OP=1,9; 95% ДИ 1,1-1,4) по сравнению с лицами, выкуривавшими менее 5 сигарет. Риск был также достоверно повышен у курильщиков со стажем 10 лет и более (OP=1,8; 95% ДИ 1,1-3,2). В работе, опубликованной на 5 лет позже, сообщалось, что риск рака носоглотки был повышен у всех курильщиков (OP=1,3; 95% ДИ 1,1-1,6), а также у лиц, куривших в прошлом (OP=1,2; 95% ДИ 0,8-1,8). Как и в предыдущих исследованиях, показатель относительного риска зависел от интенсивности курения, т. е. количества сигарет, выкуриваемых в день, и стажа курения (Yuan J. et al., 2000).

Подтверждения связи между курением и раком носоглотки были получены и в исследованиях типа случай-контроль, проведенных в регионах с низкой заболеваемостью раком этой локализации, в частности в США. В работе К. Zhu и соавт. (1997) риск рака носоглотки был выше в 2 раза у лиц, которые выкуривали 20-39 сигарет в день (OP=1,8; 95% ДИ 1,0-3,3), и в 4 раза у лиц, выкуривавших 30 и более сигарет в день (OP=3,8; 95% ДИ 2,0-7,3). Длительность курения также влияла на риск рака носоглотки. У курильщиков со стажем менее 24 лет повышение риска было статистически недостоверным, в то время как у лиц, куривших 25 лет и более, относительный риск был выше в 3 раза (ОР=3,0; 95% ДИ 1,6-5,6). В исследовании Т. Vaughan и соавт. (1996) риск рака носоглотки, связанный с курением, был также повышен почти в 3 раза (ОР=2,6; 95% ДИ 1,4-4,0). Риск был выше у лиц, куривших более 60 сигарет в день (ОР=4,4; 95% ДИ 1,5-13,4). Важным компонентом этого исследования является результат, указывающий на снижение риска рака носоглотки после отказа от курения. Так, прекращение курения уже через 5 лет приводило к снижению риска, а через 5–14 лет относительный риск снижался на 80% (ОР=0,2; 95% ДИ 0,1-0,7).

## Рак пищевода

Ежегодно раком пищевода в мире заболевают 315 тыс. мужчин и 145 тыс. женщин. Более 80% всех случаев диагностируются в развивающихся странах, где доминирующей гистологической формой является плоскоклеточный рак. Аденокарцинома за редким исключением встречается только в индустриально развитых странах. Для рака пищевода характерна выраженная географическая вариабельность заболеваемости со 100-кратной и большей разницей между высокими и низкими показателями. Самая высокая заболеваемость (>150 на 100 тыс. населения) отмечена в Северном Иране и других странах так называемого Каспийского пояса, а именно в некоторых районах Туркменистана и Казахстана, прилегающих к Каспийскому морю, а также в Китае (Cancer Incidence in Five Continents, 2007).

В России (Санкт-Петербург) заболеваемость раком пищевода относительно невысока и сравнима с показателями в других странах Европы. Однако в некоторых регионах, например в республиках Тыва (м=20 на 100 тыс., ж=9 на 100 тыс.) и Саха (м=16 на 100 тыс.), Сахалинской (м=14 на 100 тыс.) и Камчатской (м=11 на 100 тыс.) областях зарегистрирована высокая заболеваемость (Чиссов В.И. и др., 2012). Очень высокая частота случаев рака этого органа (>150 на 100 тыс. населения) отмечается среди малочисленных народов Севера и Дальнего Востока России (Zaridze D. et al., 1993).

Смертность от рака пищевода коррелирует с показателями заболеваемости и имеет те же географические особенности, что и заболеваемость (www.who.int).

Основные факторы риска плоскоклеточного рака пищевода в развитых странах — курение табака и чрезмерное потребление алкогольных напитков. Они являются причиной подавляющего большинства случаев (более 90% среди мужчин) плоскоклеточного рака в Западной и Восточной Европе и Северной и Южной Америке. Исключение — встречающаяся в некоторых регионах мира эндемическая форма рака пищевода, этиология которого остается неизвестной (Заридзе Д.Г., 2009).

Причинная связь между курением и раком пищевода обнаружена практически во всех когортных исследованиях: на когортах британских врачей, американских ветеранов войны, Американского противоракового общества. Результаты, подтверждающие канцерогенность курения для пищевода, получены и в исследованиях случай-контроль, проведенных практически на всех континентах. Курение повышает риск плоскоклеточного рака и в меньшей степени — аденокарциномы пищевода. Отмечена статистически достоверная связь между интенсивностью и длительностью курения и риском рака пищевода. По данным этих исследований, риск рака этого органа повышен в 3-9 раз и зависит как от интенсивности курения, так и от типа выкуриваемых сигарет. Например, относительный риск рака пищевода у жителей Южной Африки, которые в день выкуривали более 15 сигарет, был равен 6,0. В Швеции риск рака пищевода у лиц, куривших к моменту постановки диагноза, составлял 9,3. У бросивших курить риск значительно ниже (2,5). Отказ от курения приводит к его снижению. Так, у бросивших курить более 10 лет назад относительный риск в 3 раза ниже, чем у тех, кто продолжает курить. У бросивших курить более 20 лет назад относительный риск практически равен риску у никогда не куривших (Negri E., 2010).

Большой интерес представляют данные о синергическом влиянии курения и потребления алкоголя на риск рака пищевода. По сравнению с курившими 1—9 сигарет и выпивавшими менее 100 г 40% спиртного напитка в день у мужчин, которые выкуривали более 30 сигарет и выпивали в день более 300 г водки или другого 40% алкогольного напитка, риск рака пищевода был увеличен в 150 раз (Negri E., 2010).

Курение влияет и на риск аденокарциномы кардиального отдела пищевода, которая часто развивается на фоне эзофагита Барретта. В большинстве исследований показана связь между курением и аденокарциномой пищевода. Однако нужно отметить, что показатели относительного риска для аденокарциномы ниже, чем для плоскоклеточного рака. На основании нескольких исследований, проведенных в США, подсчитано, что курение является причиной 40% всех случаев аденокарциномы пищевода (Negri E., 2010).

Исследование, проведенное в России и других странах Восточной и Центральной Европы, показало, что риск плоскоклеточного рака пищевода повышен в 7,5 раза (OP=7,41; 95% ДИ 3,98–13,79) у лиц, которые курили к моменту опроса. Риск был ниже у лиц, бросивших курить (OP=2,40; 95% ДИ 1,18–3,79). Величина относительного риска зависит от количества сигарет, выкуриваемых в день (р для тренда <0,01), и от длительности курения (р для тренда <0,01). Отказ от курения приводит к снижению риска рака пищевода. Статистически достоверное снижение риска рака пищевода отмечается через 10–19 лет после прекращения курения (OP=0,30; 95% ДИ 0,13–0,72). Однако статистически недостоверное снижение риска наблюдается уже через 2–4 года после отказа от этой привычки (OP=0,32; 95% ДИ

Курение\* и риск развития плоскоклеточного рака пищевода в странах Центральной и Восточной Европы **Таблица 16**.

		•					
Статус курения	Контроль	Пле случаи	Плоскоклеточный рак ОР**	рак 95% ДИ	случаи	Аденокарцинома ОР**	95% ДИ
Некурящие Бросившие курить Курящие	340 242 435	15 26 147	1,00 2,40 7,41	(1,18–4,89) (3,98–13,79)	6 12 14	1,00 2,52 2,38	(0,85-7,42) $(0,80-7,04)$
Количество сигарет в день Некурящие $1-10$ $10-19$ $20-29$ $\geqslant 30$ $p$ для тренда	340 105 335 181 52	15 20 83 52 13	1,00 4,24 5,21 5,86 4,77	(2,01-8,94) (2,77-9,80) (2,98-11,49) (1,94-11,71) <0,01	9 8 6 0 4	1,00 1,93 2,04 3,24 3,04	(0,45–8,32) (0,65–6,38) (1,03–10,22) (0,71–12,93) 0,04
Диительность курения, годы Некурящие 1.9 10–19 20–29 30–39 40–49 >>50 рлля тренда	340 41 81 1157 206 1127 61	15 13 22 22 38 15	1,00 2,57 3,86 7,36 6,15 6,15	(0,78-8,43) (1,67-8,94) (1,75-8,02) (3,82-14,17) (3,06-12,34) (1,55-8,63) <0,01	6 0 0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	1,00 2,09 2,60 3,67 2,91 0,82	(0,46-9,41) (0,64-10,61) (1,2-11,29) (0,82-10,41) (0,09-7,66) 0,12
Количество пачко-лет***  Некурящие 1-9 10-19 20-29 30-39 $\geqslant$ 40 р для тренда	340 104 136 160 123	12 12 30 4 4 2 4 2 4 2	1,00 2,92 5,32 5,25 7,15 5,41	(1,27–6,69) (2,61–10,85) (2,64–10,43) (3,55–14,4) (2,70–10,83) <0,01	000A8F	1,00 1,17 2,85 1,76 4,90 2,37	(0,22-6,23) (0,78-10,46) (0,45-6,95) (1,47-16,35) (0,68-8,20) 0,05
Срок после отказа от курения, годы Курящие 2–4 5–9 10–19	433 26 41 73	147 3 10	1,00 0,32 0,89 0,30	(0,09-1,18) (0,4-1,96) (0,13-0,72)	7 2 2 2	1,00 1,38 1,19 0,60	(0,26–7,30) (0,24–5,81) (0,12–3,03)

Статус курения	Контроль	Пле	Ілоскоклеточный ран ОР**	рак 95% ДИ	случаи	Аденокарцинома ОР**	95% ДИ
>20 Некурящие р для тренда	102 340 340	6 115 115	0,16 0,13 1,00	$\begin{array}{c} (0,07-0,39) \\ (0,07-0,25) \\ (0,001) \end{array}$	, 999	1,19 0,42 1,00	$\begin{array}{c} (0,39-3,61) \\ (0,14-1,24) \\ 0,76 \end{array}$
Тип табака Некурапие							
Только сигареты	530	137	5,62	(3,08-10,28)	24	2,44	(0,90-6,59)
Только сигары	18	_	5,52	(1,71-17,86)	0	I	I
Только трубка	2	0	I	I	0	I	1
Сигареты + сигары	109	29	4,77	(2,18-10,43)	_	2,01	(0,14-28,73)
Сигареты + трубка	15	-	2,50	(0,29-21,65)	_	13,97	(1,22-159,49)
Сигары + трубка	_	0	I	ı	0	ı	I
Сигареты + сигары + трубка	2	0	Ι	ı	0	I	I

Примечание. \* Выкуриваемый табак всех типов был пересчитан в эквивалентное количество сигарет в день; \*\* ОР скорректирован по возрасту, полу, уровню образования, ИМТ, потреблению фруктов, овощей и алкоголя (см. табл. 14), центру проведения исследования; \*\*\* – показатель общего копичества выкуренных сигарет в течение жизни.

0.09-1.2). Влияние курения на риск развития аденокарциномы пищевода менее выражено. Статистически достоверное повышение риска отмечено лишь у людей, которые выкуривали 20 и более сигарет в день (OP=3,24; 95% ДИ 1,03-10,22) или же курили в течение 30-39 лет (OP=3,67; 95% ДИ 1,2-11,29) (табл. 16) (Hashibe M. et al., 2007; Hashibe M. et al., 2007b).

Величина риска плоскоклеточного рака пищевода не зависит от того, что именно курит человек. Она примерно одинакова для сигарет, трубки и сигар. Что касается аденокарциномы, наибольшие показатели риска аденокарциномы были отмечены для людей, которые курили и сигареты, и трубку (см. табл. 16) (Hashibe M. et al., 2007).

Дальнейший статистический анализ показал, что риск плоскоклеточного рака повышен только у тех людей, которые курят и потребляют алкоголь (OP=6.42:95% ДИ 2,03-20,30), в то время как у только курящих, но не пьющих (ОР=0,71; 95% ДИ 0.07-7.00), и только пьющих, но не курящих (ОР=0,96; 95% ДИ 0,28-3,28), относительный риск не повышен. Влияние взаимодействия этих двух факторов на риск рака пищевода имеет мультипликативный характер (p<0,01) (табл. 17). Необходимо отметить, что взаимодействие курения и потребления алкоголя в исследованиях, проведенных в других странах и регионах, имело аддитивный характер. Последнее наблюдение указывает на доминирующую роль курения и чрезмерного потребления алкоголя в этиологии рака пищевода в России и других странах Восточной и Центральной Европы.

Анализ влияния курения на отделы пищевода показал, что риск

Сочетанное влияние алкоголя и курения на атрибутивный риск плоскоклеточного рака пищевода Габлица 17.

Курение	Потребление		Пл	Плоскоклеточный рак	й рак		Аденокарцинома	
	алкоголя	Контроль	случаи	0P*	95% ДИ	случаи	OP*	95% ДИ
Нет	Her	75	4	1,00		1	1,00	
Да	Нет	26	1	0,71	(0,07-7,00)	2	4,34	(0,34–5,86)
Нет	Да	317	12	96'0	(0,28-3,28)	5	1,56	(0,16-15,38)
Да	Да	989	174	6,42	(2,03-20,30)	27	4,27	(0,47–39,10)
OP				9,41	(0,88-100,27)		0,63	(0,04-9,54)
Тест хи-квадрат					7,45		0,11	
р для тренда					<0,01		0,74	
Примечание. * ОР скорректирован по возрасту, полу, уровню образования, ИМТ, потреблению фруктов и овощей, центру проведения исследования.	рректирован по во	зрасту, полу, уров	вню образован	ния, ИМТ, по	греблению фруктов и	овощей, цент	гру проведения и	сследования.

наиболее высок ДЛЯ нижней (ОР=22.56: 95% ДИ 2.9-175.4) и средней трети пищевода (ОР=8,73; 95% ДИ 3,84-19,84). Показатель относительного риска как для нижней, так и для средней трети пищевода растет по мере увеличения количества выкуриваемых в день сигарет (р<0,001). Курение не повышает риск рака верхней трети пишевода (табл. 18). На основании эпидемиологических исследований подсчитано, что курение и потребление алкоголя является причиной более 80% всех случаев плоскоклеточного рака пищевода (Hashibe M. et al., 2007; Hashibe M. et al., 2007b).

## Рак желудка

Очень высокая заболеваемость раком желудка зарегистрирована в Японии (50-80 на 100 тыс. среди мужчин и 20-30 на 100 тыс. населения срели женшин). Заболеваемость также высока в Китае, Бразилии, странах Восточной Европы (Беларусь, Россия, Чехия). Самая низкая заболеваемость зафиксирована среди белого населения США. У японцев и китайцев, проживающих в Калифорнии и на Гавайских островах, заболеваемость раком желудка все еще достаточно высокая, но значительно ниже, чем в Японии и Китае (Cancer Incidence in Five Continents, 2007).

Самая высокая смертность (>20) от рака желудка зарегистрирована в Республике Южная Корея, России и других странах Восточной Европы и Центральной Азии. Самые низкие показатели смертности отмечены в США, а также в странах Западной и Северной Европы. География смертности от рака желудка среди женщин практически повторяет таковую среди мужчин (www.who.int).

Влияние курения\* и потребления алкоголя на риск плоскоклеточного рака пищевода 
 Таблица 18.

(по локализации)	ı n'nn)									
Фактор		Верхня	Верхняя треть пищевода (n=32)	ищевода	Средн	Средняя треть пищевода (n=113)	ищевода )	Нижн	Нижняя треть пищевода (n=43)	щевода
	Контроль	случаи	OP OP	95% ДИ	случаи	OP OP	95% ДИ	случаи	OP OP	95% ДИ
Курение** Некурящие	340	9	1,00		∞	1,00		1	1,00	
Бросившие курить Курапия	242	8 <u>r</u>	1,74	(0.55-5.58)	12	2,18	(0.83-5.73)	2,5	5,66	(0.63-51.07)
ry pauting	CC+	1/	7,17	(0,1,1-0,40)	71	6,13	(2,04—12,04)	20	77,70	(15,5-115,51)
Количество пачко-лет***										
Некурящие	340	9	1,00		∞	1,00		_	1,00	
1–9	104	4	2,39	(0,63-9,61)	S	2,21	(0,68-7,15)	3	9,17	(0.91-92.31)
10-19	136	9	2,54	(0,78-9,93)	18	80,9	(2,42-15,31)	9	14,16	(1,59-126,42)
20–29	160	∞	2,92	(0,90-10,12)	59	6,67	(2,75-16,16)	4	6,89	(0,72-66,23)
30–39	123	4	1,86	(0,49-8,01)	22	7,41	(2,95-18,58)	16	32,80	(3,96-271,59)
>40	150	3	0,72	(0,2-2,97)	24	6,04	(2,42-15,08)	12	18,68	(2,23-156,36)
р для тренда				0,43			<0,01			<0,01
Потребление алкоголя# Нептемпие	101	C	1 00		"	1 00		C	1 00	
Пьющие	999	29	1,54	(0,30-7,74)	101	2,67	(0,75-9,47)	43	1,00	Ī
Кумулятивное потребление, г/нед	101	c	1 16		c	25.0		c		
пеньющие 1—1300	343	۷ ح	1,10	(10, 10, 7, 24)	ر د	1,70	(0.19_3.01)	0	1 0	
1400—2799	162	4	2.34	(0.51-10.80)	2 2	4.08	(1.65-10.07)	01	1,82	(0.60-5.58)
2800-4199	120	7	1,71	(0,26-11,28)	13	3,85	(1,44-10,31)	-	0,26	(0.03-2.35)
4200—5599	58	4	8,31	(1,55-44,55)	9	3,63	(1,11-11,84)	9	2,86	(0,77-0,67)
>>600	316	15	5,62	(1,22-25,95)	28	6,01	(2,40-15,04)	17	2,63	(0.82 - 8.42)
р для тренда				0,01			<0,01			0,02

*Примечание*. \* Выкуриваемый табак всех типов был пересчитан в эквивалентное количество ситарет в день; \*\* скорректировано по возрасту, полу, уровню образования, ИМТ, потреблению фруктов, овощей, алкоголя (см. табл. 14), центру проведения исследования; \*\*\* — показатель общего количества выкуренных в течение жизни сигарет; # скорректировано по возрасту, полу, уровню образования, ИМТ, потреблению фруктов и овошей, центру проведения исследования, показателю количества выкуренных в течение жизни сигарет. В России заболеваемость раком желудка все еще достаточно высока (>50 на 100 тыс. среди мужчин и >20 на 100 тыс. среди женщин), особенно в Чукотском автономном округе и Республике Тыва. Заболеваемость относительно низка на Северном Кавказе (<20 на 100 тыс. населения) (Чиссов В.И. и др., 2012).

В целом в мире, как и в отдельных странах, отмечается снижение заболеваемости и смертности от рака желудка. Однако в ряде развитых стран имеет место рост заболеваемости раком кардиального отдела желудка (Zaridze D., 2010).

На основании данных дескриптивных и аналитических эпидемиологических исследований с включением мигрантов можно с убежденностью говорить о доминирующей роли факторов образа жизни, в большей степени питания, в этиологии рака желудка. Важным доказанным фактором риска рака желудка является инфекция Helicobacter pylori (H. pylori). Подсчитано, что причиной 60% всех случаев рака желудка в Европе является этот микроорганизм. H. pylori вызывает воспаление слизистой оболочки желудка, что влечет за собой увеличение синтеза простагландинов и гиперпролиферацию клеток и ингибирует апоптоз. Наиболее сильное повреждающее действие на слизистую оболочку желудка оказывают цитокинсодержащие линии H. pylori (CaA +). Инфицированность этим типом H. pylori, по-видимому, играет ключевую роль в развитии рака желудка (Zaridze D., 2010).

Прием аспирина и других нестероидных противоспалительных препаратов (НПВП) снижает риск рака желудка (Zaridze D. et al., 1999). Потребление алкоголя приводит к увеличению риска рака желудка как кардиального, так и некардиального отделов. Однако риск повышен только в связи с чрезмерным потреблением крепких спиртных напитков (Zaridze D. et al., 2000).

Курение повышает риск развития рака желудка. Причинная связь между курением и риском рака желудка выявлена в 7 когортных исследованиях, проведенных практически на всех континентах. Это классические и наиболее цитируемые исследования, выполненные в США, Великобритании, Японии, Скандинавских странах. Относительный риск рака желудка, связанный с курением, в этих исследованиях колебался в пределах 1,4—2,6. Отмечена дозозависимая связь между интенсивностью и длительностью курения и относительным риском рака желудка. Статистически достоверный тренд был отмечен между количеством выкуриваемых в день сигарет и относительным риском в когортном исследовании в 6 префектурах Японии (р для тренда <0,01), в результате 20-летнего наблюдения за когортой ветеранов США (р для тренда <0,01) и 40-летнего наблюдения за когортой британских врачей (р для тренда <0,01). Статистически достоверный тренд отмечался также между возрастом начала курения, длительностью курения и риском рака желудка (Zaridze D., 2010; IARC, 2004).

Статистически достоверная связь между курением и риском рака желудка обнаружена в 31 эпидемиологическом исследовании методом случай—контроль. В этих исследованиях также выявлена дозозависимая связь между интенсивностью курения, возрастом начала и длительностью курения и риском рака желудка. Например, в исследовании, проведенном в Китае, риск рака желудка возрастал с увеличением количества выкуриваемых в день сигарет (р для тренда = 0,0002) с наибольшим относительным риском для куривших 20-30 сигарет в день. Показатель относительного риска статистически значимо возрастал с увеличением длительности курения (р для тренда = 0,002). Максимальное значение риска зафиксировано у лиц, которые курили более 40 лет (Zaridze D., 2010; IARC, 2004).

Таблица <b>19</b> .	Курение и рак кардиального отдела желудка у мужчин
	(Zaridze D. et al., 2000)

Статус курения	Случаи	Контроль	OP*	95% ДИ	р для тренда
Некурящие Бросившие курить Курящие	86 52 154	12 12 36	1,0 1,2 2,0	0,5-3,1 0,9-4,5	
Частота курения, сиг/день 1-11 12-19 ≥20	71 46 89	11 11 26	1,2 1,5 2,4	05,-3,0 0,6-4,0 1,0-5,3	0,03
Количество пачко-лет 1-18 19-32 ≥32	83 69 57	11 9 28	1,1 1,2 3,1	0,4-2,8 0,4-3,1 1,3-7,2	0,01
Длительность курения, годы 1-26 27-39	80 69 57	8 19 21	1,0 2,6 1,7	0,4-2,7 1,1-6,1 0,7-4,1	0,08

Примечание. \* ОР скорректирован по возрасту, уровню образования, потребления водки.

В исследовании методом случай—контроль, проведенном в Москве, было выявлено, что курение повышает риск рака кардиального отдела желудка. Относительный риск рака кардии у мужчин, курящих 20 и более сигарет в день, в 2,5 раза выше, чем у некурящих (OP=2,4; 95% ДИ 1,0-5,3; р для тренда <0,031). Кроме того, показатель риска повышался с ростом количества пачек сигарет, выкуриваемых в год (OP=3,1; 95% ДИ 1,3-7,2; р для тренда <0,01) (Tабл. 19) (Zaridze D. et al., 2000).

Как показало московское исследование, курение повышает риск рака желудка только у лиц, инфицированных H. pylori (OP=2,3; 95% ДИ 1,1-4,7), и этот синергический эффект, т. е. эффект взаимодействия двух факторов риска, имеет пограничную статистическую достоверность (p=0,07).

Отказ от курения приводит к постепенному снижению риска. Статистически достоверный тренд отмечен между возрастом отказа от курения (р для тренда = 0,0015), количеством лет, прошедших с момента отказа от курения (р для тренда = 0,0015), и риском рака желудка. В исследовании методом случай—контроль, проведенном в Уругвае, риск рака желудка у лиц, бросивших курить 1—4 года назад, оставался высоким, однако через 10—14 лет после отказа от курения относительный риск снизился до 1,0 (Zaridze D., 2004, 2010; IARC, 2004).

В московское исследование, как и в большинство других работ, было включено мало женщин, что наряду с относительно низкой частотой курения среди российских женщин в 60—80-е годы прошлого столетия объясняет отсутствие данных о связи между курением и риском рака желудка. Однако в других работах, например в США, Польше, Японии, выявлено статистически достоверное повышение риска рака желудка, связанное с курением, как у мужчин, так и у женщин.

На основании эпидемиологических работ, проведенных в разных странах мира, рассчитана доля случаев рака желудка, непосредственной причиной которых является курение. Предполагается, что в развивающихся странах причиной 11% слу-

чаев рака желудка у мужчин и 4% у женщин является курение. В развитых странах этот процент равен 17 и 11 соответственно. В США доля случаев рака желудка, непосредственной причиной которых служит курение, достигает 28% у мужчин и 14% у женщин. Суммируя данные из разных стран, эксперты ВОЗ пришли к выводу, что в мире причиной 90 тыс. всех случаев смерти от рака желудка является курение (Zaridze D., 2010).

## Рак ободочной и прямой кишки

Смертность от рака толстой кишки (ободочной и прямой) высока (>19 на 100 тыс. населения) в странах Центральной и Восточной Европы (Венгрия, Словакия, Чехия, Россия) и низка в Южной Америке и Центральной Азии (www.who.int).

Высокая заболеваемость раком ободочной кишки зарегистрирована в Японии, США, в Восточной и Западной Европе, низкая — в Африке и Азии, кроме Японии, где, как уже говорилось, за последние два десятилетия заболеваемость раком этого органа значительно выросла. В России (Санкт-Петербург) заболеваемость раком ободочной кишки достаточно высокая. Самая высокая заболеваемость раком прямой кишки зарегистрирована в Чехии, Японии, среди японцев, живущих в Калифорнии и на Гавайских островах, в Германии и Шотландии. Низкая заболеваемость отмечается в Африке и Азии, кроме Японии. В России заболеваемость раком прямой кишки достаточно высока (Санкт-Петербург) (Cancer Incidence in Five Continents, 2007).

Несмотря на огромное количество эпидемиологических работ, посвященных изучению факторов риска рака толстой кишки, многие вопросы этиологии этой распространенной формы рака остаются открытыми. Согласно гипотезе о ведущей роли питания в этиологии рака, питание, богатое продуктами животного происхождения и бедное овощами, фруктами и клетчаткой, является основной причиной высокой заболеваемости раком толстой кишки в развитых странах. Эта гипотеза была подтверждена во многих, но не во всех эпидемиологических исследованиях.

Высокая физическая активность, как профессиональная, так и связанная с физическими упражнениями, приводит к снижению риска рака толстой кишки. Ожирение и в меньшей степени чрезмерный вес являются признанными факторами риска рака толстой кишки (Заридзе Д.Г., 2009).

Повышенный риск рака ободочной и прямой кишки, связанный с потреблением алкогольных напитков, был выявлен во многих проспективных и ретроспективных исследованиях. Прием аспирина и других НПВП снижает риск развития рака толстой кишки. Риск рака толстой кишки снижен и у женщин, получавших заместительную гормональную терапию в менопаузе (Заридзе Д.Г., 2009).

Риск развития рака толстой кишки очень высок у больных с некоторыми врожденными синдромами, такими как семейный аденоматозный полипоз, наследственный неполипозный рак толстой кишки, синдром Линча и синдром воспаленной кишки. Причиной возникновения семейного аденоматозного полипоза кишки является герминальная мутация в гене АРС (аденоматозного полипоза коли). У 90% носителей мутированного гена АРС к 45 годам развивается рак толстой кишки. Причиной возникновения наследственного неполипозного рака толстой кишки являются мутации в одном или нескольких генах, отвечающих за репарацию ДНК (DNA mis-

match repair genes). У носителей герминальной мутации в этих генах риск возникновения рака толстой кишки в течение жизни (до 75 лет) равен 80% (Заридзе Д.Г., 2009).

Роль курения в этиологии рака ободочной и прямой кишки представлялась сомнительной. В эпидемиологических исследованиях, проведенных до конца прошлого столетия, причинная связь между курением сигарет и раком ободочной и прямой кишки не была обнаружена. Проанализировав результаты эпидемиологических исследований (всего около 60 работ), рабочая группа МАИР (IARC, 2004) пришла к заключению, что курение не влияет на риск рака ободочной и прямой кишки. Однако необходимо отметить, что такая связь была отмечена для аденом (полипов) толстой кишки, которые, как известно, являются доказанными предшественниками рака в этом органе (IARC, 2004). В связи с этим возникли гипотезы, в соответствии с которыми курение, возможно, влияет лишь на ранние стадии канцерогенеза в толстой кишке и/или латентный период между экспозицией к табачному дыму и развитием злокачественной опухоли в толстой кишке длиннее, чем в других органах. Длительность латентного периода между экспозицией к табачному дыму и развитием рака в других органах исчисляется 2—3 десятилетиями (Giovannucci E., 2010).

В отличие от ранних работ в эпидемиологических исследованиях, проведенных относительно недавно, была выявлена связь между курением и риском рака ободочной и прямой кишки. Практически во всех когортных исследованиях, опубликованных с 90-х годов XX в., было отмечено повышение риска рака толстой кишки у курящих (IARC, 2012). Метаанализ 36 когортных исследований, который включал проспективное наблюдение за 3 млн участников, выявил статистически достоверное повышение риска колоректального рака на 20% у лиц, которые курили к моменту опроса. У куривших в прошлом (т. е. тех, кто отказался от этой привычки) риск был также повышен на 15% (Liang P. et al., 2009). Аналогичные результаты получены и в других метаанализах когортных проспективных исследований (Huxley K. et al., 2009; Tsoi K. et al., 2009; Botteri E. et al., 2008).

В подавляющем большинстве когортных исследований была выявлена статистически достоверная дозозависимая связь между интенсивностью курения (длительность курения, количество сигарет, выкуриваемых в день, возраст начала курения, возраст отказа от курения) и риском колоректального рака. Дозозависимая связь между количеством выкуриваемых в день сигарет была количественно определена в двух метаанализах, и в обоих выявлен статистически достоверный тренд в относительном риске (Liang P. et al., 2009; Tsoi K. et al., 2009). У лиц, выкуривающих 20 сигарет в день, риск колоректального рака был повышен на 17%, а у лиц, выкуривающих 40 сигарет в день, на 38% (Liang P. et al., 2009). С увеличением длительности курения риск колоректального рака также возрастал. Так, у курильщиков со стажем курения 20 лет риск был повышен на 9%, у курильщиков со стажем курения 40 лет — на 20%. В этой же работе на основании 6 когортных исследований был рассчитан риск колоректального рака в зависимости от возраста инициации курения. Риск статистически достоверно возрастал с уменьшением возраста инициации курения. Авторы подсчитали, что риск рака толстой кишки снижается на 2% в результате отсрочки на 5 лет инициации курения и на 4% в результате отсрочки инициации курения на 10 лет. Отказ от курения приводит к снижению риска колоректального рака как у женщин, так и у мужчин (Liang P. et al., 2009).

В одном исследовании выявлен статистически достоверный тренд между снижением риска и количеством лет, прошедших после отказа от курения (Hannan L. et al., 2009). Курение повышает риск рака толстой кишки как у мужчин, так и у женщин.

На основании большинства наблюдений можно заключить, что связь между курением и риском развития рака более выражена для прямой, чем для ободочной кишки. Связь между интенсивностью курения и риском также более значима для рака прямой кишки. В когортных исследованиях, в которых изучалась связь между курением и проксимальным и дистальным раком ободочной кишки, повышение риска было более значимым для рака, локализованного в проксимальном (восходящем), чем в дистальном (нисходящем) отделе толстой кишки (Lü chtenborg M. et al., 2005).

В когортном проспективном исследовании, проведенном в штате Айова, США, у курящих женщин риск рака проксимального отдела ободочной кишки был статистически достоверно повышен на 40%, в то время как риск рака дистального отдела ободочной кишки был равен единице. Отмечен статистически достоверный тренд (p=0,03) в относительном риске рака проксимального отдела ободочной кишки в зависимости от длительности курения (<35 лет, 35–39 лет и 40–44 года) (Limburg P. et al., 2004).

Эти результаты были подтверждены при последующем прослеживании и анализе данных когортного исследования. Обнаружено, что у курящих женщин риск рака проксимального отдела толстой кишки был статистически достоверно повышен (OP=1,36; 95% ДИ 1,15-1,60), в то время как риск дистального рака повышен не был (OP=1,08; 95% ДИ 0,90-1,39) (Limsui D. et al., 2010). Риск проксимального рака был статистически достоверно выше у больных, которые начали курить в возрасте моложе 30 лет (OP=1,36; 95% ДИ 1,15-1,61), по сравнению с больными, начавшими курить в возрасте старше 30 лет (OP=1,27; 95% ДИ 0,84-1,92; р для тренда <0,001). Риск проксимального рака прогрессивно возрастал с увеличением длительности курения, т. е. количества лет с момента инициации курения (р для тренда <0,001), и количества выкуриваемых в день сигарет (р для тренда <0,001). Для дистального рака толстой кишки зависимость между возрастом инициации курения, длительностью курения и количеством выкуриваемых в день сигарет и риском не обнаружена (табл. 20).

Необходимо подчеркнуть, что в большинстве когортных исследований принимались во внимание факторы, которые влияют на риск колоректального рака и в то же время могут коррелировать с курением. К ним в первую очередь относятся потребление алкоголя, фактор, повышающий риск колоректального рака, дефицит потребления овощей, а также, возможно, низкий уровень физической активности и чрезмерный вес. Известно, что потребление алкоголя выше среди курильщиков, чем среди некурящих, как и дефицит потребления овощей и фруктов. В целом курильщики ведут менее здоровый образ жизни, чем некурящие. Статистический контроль (корректировка) по этим факторам, который проводился в большинстве эпидемиологических исследований, не влиял на величину риска колоректального рака, связанного с курением, что явилось дополнительным аргументом в пользу существования причинно-следственной связи между курением и этой формой рака.

Результаты исследований методом случай—контроль в большинстве подтверждают причинно-следственную связь между курением и колоректальным раком. Как и в когортных исследованиях, была выявлена дозозависимая связь между ин-

Курение и риск развития колоректального рака (KPP) (Limsui D. et al., 2010) Таблица 20.

Статус курения	Количество	Все отделы КРР	пы КРР	Проксимальный отдел КРР	ій отдел КРР	Дистальный отдел КРР	идел КРР
	человеко-лет	ОР (95% ДИ)*	ОР (95% ДИ)**	ОР (95% ДИ)*	ОР (95% ДИ)**	ОР (95% ДИ)*	ОР (95% ДИ)**
Никогда	375 486	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
не курившие: Курившие: курящие р для тренда	180 409 104 111 76 297	1,20 (1,07–1,35) 1,18 (1,02–1,36) 1,22 (1,04–1,44) 0,003	1,19 (1,05–1,35) 1,16 (1,00–1,35) 1,23 (1,03–1,46) 0,007	1,36 (1,15–1,60) 1,34 (1,10–1,62) 1,39 (1,11–1,73) <0,01	1,33 (1,11–1,58) 1,32 (1,07–1,62) 1,34 (1,06–1,70) 0,003	1,08 (0,91–1,28) 1,06 (0,86–1,31) 1,10 (0,87–1,39) 0,38	1,08 (0,90–1,29) 1,04 (0,84–1,30) 1,13 (0,88–1,45) 0,34
Возраст начала курения, годы >30 <30 р для тренда	17 795	1,12 (0,82–1,52) 1,21 (1,07–1,36) 0,003	1,12 (0,82–1,53) 1,19 (1,05–1,36) 0,007	1,27 (0,84–1,92) 1,36 (1,15–1,61) <0,001	1,28 (0,85–1,94) 1,33 (1,11–1,59) 0,002	1,03 (0,65–1,63) 1,08 (0,91–1,29) 0,38	1,01 (0,63–1,62) 1,08 (0,90–1,31) 0,41
Продолжительность курения, годы 1—19 20—39 > 40 р для тренда	40 381 87 073 50 848	1,18 (0,95–1,46) 1,04 (0,88–1,23) 1,42 (1,20–1,69) <0,001	1,17 (0,94–1,46) 1,05 (0,88–1,24) 1,40 (1,17–1,68) 0,002	1,38 (1,03–1,85) 1,25 (1,00–1,57) 1,45 (1,14–1,85) <0,001	1,41 (1,05–1,90) 1,24 (0,98–1,56) 1,36 (1,05–1,76) 0,006	1,05 (0,77–1,44) 0,84 (0,65–1,08) 1,46 (1,15–1,87) 0,11	1,00 (0,71–1,39) 0,86 (0,66–1,11) 1,50 (1,16–1,93) 0,085
Частота курения, сиг/день 1–19 20 >20 р для тренда	95 965 54 007 28 561	1,10 (0,95–1,28) 1,30 (1,08–1,56) 1,39 (1,09–1,76) <0,001	1,10 (0,94–1,29) 1,28 (1,06–1,55) 1,32 (1,04–1,69) 0,002	1,22 (0,99–1,50) 1,42 (1,11–1,84) 1,80 (1,32–2,46) <0,001	1,20 (0,97–1,50) 1,38 (1,06–1,79) 1,71 (1,24–2,36) <0,001	1,03 (0,83–1,28) 1,21 (0,93–1,57) 1,02 (0,70–1,49) 0,32	1,04 (0,83–1,31) 1,22 (0,93–1,60) 0,97 (0,66–1,44) 0,44
Количество пачко-лет 1–19 20–39 >40 р для тренда	74 225 59 187 42 566	1,12 (0,95–1,32) 1,13 (0,94–1,36) 1,42 (1,18–1,72) <0,001	1,13 (0,95–1,34) 1,11 (0,92–1,34) 1,39 (1,14–1,70) 0,002	1,31 (1,04–1,64) 1,14 (0,88–1,49) 1,67 (1,29–2,16) <0,001	1,33 (1,05–1,68) 1,08 (0,81–1,43) 1,58 (1,21–2,08) 0,003	0,97 (0,75–1,24) 1,16 (0,89–1,49) 1,20 (0,90–1,60) 0,15	0,96 (0,74–1,25) 1,18 (0,90–1,53) 1,20 (0,89–1,62) 0,15

*Примечание.* \* ОР с поправкой на половую принадлежность; \*\* ОР с поправкой на другие факторы.

тенсивностью курения (длительность курения, возраст инициации курения, количество выкуриваемых в день сигарет) и риском развития рака этой локализации. Курение повышает риск рака как ободочной, так и прямой кишки. В некоторых исследованиях риск, связанный с курением, выше для прямой, чем для ободочной кишки, и выше для рака проксимального отдела, чем для дистального отдела ободочной кишки (Limsui D. et al., 2010).

Курение повышает риск развития аденом и гиперпластических полипов толстой кишки, и эта причинно-следственная связь подтверждена в нескольких мета-анализах, в которые было включено большинство опубликованных эпидемиологических исследований. Так, метаанализ 42 эпидемиологических работ показал статистически достоверную связь между курением и риском колоректальных аденом. Кроме того, отмечен положительный и статистически достоверный тренд в относительном риске колоректальных аденом и гиперпластических полипов в зависимости от различных показателей интенсивности курения: длительности курения, возраста инициации курения, количества выкуриваемых сигарет и возраста отказа от курения (длительности прошедшего после этого срока).

#### Рак печени

Основной, наиболее часто встречающейся формой рака печени является **renaтоцеллюлярный (печеночно-клеточный)** рак. Значительно реже встречается рак печени, который происходит из клеток внутрипеченочных желчных протоков, — **холангиоцеллюлярный** рак.

В подавляющем большинстве случаев (80%) рак печени поражает население развивающихся стран, а именно Западной и Центральной Африки и Юго-Восточной Азии, где на его долю приходится 25% и более в структуре смертности от злокачественных опухолей. Очень высокая заболеваемость отмечается в Китае, Японии, в некоторых странах Африки (Зимбабве). В Европе, за исключением некоторых регионов Южной Европы, в Северной Америке и Австралии заболеваемость раком печени не превышает 10 на 100 тыс. населения (Cancer Incidence in Five Continents, 2007).

Смертность от рака печени очень высокая (>15) в Республике Южная Корея, Гонконге, Японии (www.who.int). В России в целом заболеваемость и смертность от рака печени невысока. Однако отмечается выраженная региональная вариабельность в показателях заболеваемости. Высокая заболеваемость и смертность (>10 на 100 тыс. населения) зарегистрирована в республиках Саха и Тыва (Чиссов В.И. и др., 2012).

Высокая заболеваемость печеночно-клеточным раком коррелирует с высокой заболеваемостью гепатитом В и С и высокой частотой инфицированности вирусом гепатита В (НВV) и вирусом гепатита С (НСV). Результаты эпидемиологических исследований показали, что хроническая инфекция НВV в 100 раз и более повышает риск развития гепатоцеллюлярного рака. В проспективных когортных исследованиях обнаружено, что наличие антител к НСV, т. е. инфицированность, является маркером повышенного риска печеночно-клеточного рака. Высокий риск рака печени связан с потреблением продуктов, загрязненных афлатоксином В1. Афлатоксин является микотоксином гриба Aspergilis flavus, который в результате длительного и неправильного хранения поражает зерно и некоторые другие продукты питания, например земляной орех. Чрезмерное потребление алкоголя является важным

фактором риска развития цирроза и первичного рака печени. Более того, показано, что влияние потребления алкоголя на риск гепатоцеллюлярного рака наиболее выражено у людей, инфицированных HBV и HCV. Однако роль алкоголя в этиологии рака печени более значительна в регионах с низкой заболеваемостью, например в Европе и Северной Америке (Заридзе Д.Г., 2009).

Курение является фактором риска рака печени. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в разных странах, выявлено повышение риска рака печени у курильщиков. Повышенный риск гепатоцеллюлярного рака у курильщиков был отмечен как в исследованиях методом случай—контроль, так и в когортных исследованиях. Метаанализ, который включал 38 когортных исследований и 58 исследований методом случай—контроль, показал повышенный риск гепатоцеллюлярного рака. Относительный риск, скорректированный по потреблению алкоголя у курильщиков, равен 1,5 (95% ДИ 1,4–1,7), у куривших в прошлом — 1,1 (95% ДИ 0,8–1,6). Риск гепатоцеллюлярного рака оказался повышенным практически во всех исследованиях, включенных в метаанализ независимо от размера выборки, страны, в которой проводилось исследование, времени публикации, у мужчин и женщин. Риск был увеличен также у непьющих мужчин (OP=1,3; 95% ДИ 0,9–1,9) и женщин (OP=1,3; 95% ДИ 0,7–2,4) (Lee Y. et al., 2009).

Анализ результатов 50-летнего наблюдения за когортой британских врачей показал, что ежегодная смертность от гепатоцеллюлярного рака в когорте составила для некурящих врачей 4,4 на 100 тыс., для куривших 1-14 сигарет в день -10,7 на 100 тыс., 15-25 сигарет в день -16 на 100 тыс., для куривших более 25 сигарет в день -31,3 на 100 тыс. (Doll R. et al., 2004). Связь между курением и риском гепатоцеллюлярного рака в когортном исследовании 17 363 служащих Лондона со сроком наблюдения около 40 лет (Whitehall study) менее выражена. У курильщиков относительный риск равен 1,4 (95% ДИ 0,7-3,0), а у бросивших курить -1,0 (IARC, 2012).

В некоторых исследованиях было отмечено статистически достоверное сочетанное влияние (interaction) курения и потребления алкоголя на риск развития рака печени (Kuper H. et al., 2000).

Риск гепатоцеллюлярного рака повышен как у курильщиков, инфицированных вирусами гепатита В и С, так и у неинфицированных курильщиков. Включение в статистическую модель фактора инфицированности не снижает относительный риск первичного рака печени у курящих. По некоторым данным, риск выше у НВV-положительных курильщиков, чем у НВV-отрицательных. Кроме того, выявлено статистически достоверное сочетанное влияние (interaction) курения и инфицированности вирусами гепатита В и С на риск гепатоцеллюлярного рака (Chuang S. et al., 2010).

# Рак поджелудочной железы

Заболеваемость раком поджелудочной железы высокая в развитых странах и низкая в большинстве стран Африки и Азии, кроме Японии. Самые высокие показатели зарегистрированы среди афроамериканцев в США и в некоторых странах Восточной Европы, например Чехии и России (Санкт-Петербург). Заболеваемость высока и среди аборигенов на Гавайских островах. У женщин этот показатель ниже. Тем не менее его географические особенности аналогичны таковым у мужчин (Cancer Incidence in Five Continents, 2007).

Ввиду крайне неблагоприятного прогноза рака поджелудочной железы показатели смертности практически не отличаются от показателей заболеваемости (www.who.int).

В России заболеваемость и смертность от рака поджелудочной железы высокая, в некоторых регионах показатели заболеваемости превышают самые высокие в мире (Чиссов В.И. и др., 2012).

Этиология рака поджелудочной железы изучена недостаточно. Скорее всего на риск этого рака влияют особенности питания. Показано, что питание, богатое продуктами животного происхождения (мясо и масло), повышает риск, а пища растительного происхождения, содержащая клетчатку, его снижает. Кроме того, возникновение рака в поджелудочной железе связывают с гетероциклическими аминами, которые образуются на поверхности мяса и рыбы при жарке. Риск рака поджелудочной железы увеличивается параллельно росту потребляемых калорий. Избыточный вес связан с небольшим повышением риска. Низкая физическая активность также, по-видимому, связана с повышенным риском. На основании эпидемиологических данных подсчитана доля этих двух факторов в этиологии рака поджелудочной железы (атрибутивный риск), которая составляет 19% для европейской популяции и 27% для населения США (Заридзе Д.Г., 2009).

Курение является основной доказанной причиной рака поджелудочной железы. Причинная связь курения с риском развития рака поджелудочной железы показана во всех известных когортных исследованиях, а именно в когортах британских врачей, американских ветеранов, Американского противоракового общества и др. Риск рака поджелудочной железы у курящих мужчин повышен в 2—3 раза.

Наблюдение за когортой британских врачей выявило, что смертность на 100 тыс. человек от рака поджелудочной железы для некурящих членов когорты составляет 16, для бросивших курить -23, а для курильщиков -35. Этот показатель повышался в зависимости от количества сигарет, выкуриваемых в день: для куривших 1-14 сигарет он был равен 30, для куривших 15-24 сигареты -29, для куривших более 25 сигарет -49 (р для тренда <0,001). Смертность на 100 тыс. человек среди бросивших курить была равна 1,4, среди продолжающих курить менее 25 сигарет в день -1,8 и среди продолжавших курить более 25 сигарет в день -3,1 (Doll R. et al., 1994).

Анализ двух больших американских когортных исследований, включавших когорты медсестер и медработников, показал, что риск рака поджелудочной железы увеличен в 3 раза у курящих мужчин (OP=3,0; 95% ДИ 1,6-6,3) и в 2,5 раза у курящих женщин (OP=2,4; 95% ДИ 1,6-3,6). У бросивших курить мужчин и женщин риск не был повышен. Показатель относительного риска повышался параллельно увеличению количества выкуриваемых в год сигарет (р для тренда = 0,004 для мужчин и р для тренда = 0,01 для женщин) (табл. 21) (Fuchs C. et al., 1996).

Результаты исследований методом случай—контроль подтверждают данные когортных исследований и указывают на доминирующую роль курения в этиологии рака поджелудочной железы. Метаанализ 46 исследований методом случай—контроль и 35 когортных исследований показал, что риск рака этого органа у когда-либо куривших мужчин и женщин равен 1,7 (95% ДИ 1,6—1,9). Риск повышался с ростом интенсивности курения, т. е. с увеличением количества выкуриваемых в день сигарет (для куривших 20 сигарет и более OP=1,62;95% ДИ 1,51—1,75), и длительности курения (для куривших более 10 лет OP=1,16;95% ДИ 1,12—1,19). Относи-

Таблица <b>21</b> .	Курение и рак поджелудочной железы. Когортное исследование
	медсестер и медработников в США (Fuch C. et al., 1996)

Характеристика	Статус курения		ОР (95% ДИ)*	
исследования		мужчины	женщины	все
Исследование здоровья медсестер				
(1976—1992) и исследование	Экс-курильщики Курящие	1,3 (0,7–2,3) 3,0 (1,6–6,3)	1,1 (0,7–1,7) 2,4 (1,6–3,6)	1,2 (0,8–1,7) 2,5 (1,7–3,6)
по прослеживанию здоровья медработ-				
ников (1986–1994)	1-10 пачко-лет	0,9 (0,3–2,6)	1,1 (0,6–1,9)	1,0 (0,6–1,6)
	11-25 пачко-лет	1,3 (0,7–2,7)	1,6 (1,0-2,7)	1,5 (1,0-2,3)
49 428 человек	26-50 пачко-лет	1,5 (0,7-3,1)	2,1 (1,4–3,3)	1,9 (1,3–2,8)
186 случаев	>50 пачко-лет	2,8 (1,3–5,7)	1,3 (0,7–2,7)	1,8 (1,1-3,0)
2 116 229 человеко-лет				
		р для тренда = 0,004	р для тренда = 0,01	р для тренда = 0,04

Примечание. \* ОР с поправкой на пол, возраст, ИМТ и наличие сахарного диабета.

тельный риск рака поджелудочной железы оставался неизменным в течение 10 лет после отказа от курения, однако впоследствии он начинал постепенно снижаться. Исходя из результатов этого метаанализа авторы заключили, что в популяции, в которой процент курящих составляет 30, на долю рака поджелудочной железы, причиной которого является курение (атрибутивный риск), приходится 20% (Iodice S. et al., 2008; Maisonneuve P., 2010).

В этиологии рака поджелудочной железы важную роль играет наследственность. У кровных родственников больных раком поджелудочной железы риск в 2 раза повышен. Имеются эпидемиологические данные, указывающие на то, что у курящих родственников больных раком поджелудочной железы риск рака этого органа повышен в 8 раз (Maisonneuve P., 2010). Это свидетельствует о том, что курение усиливает влияние наследственности на риск рака поджелудочной железы и еще раз подтверждает роль взаимодействия наследственности и факторов окружающей среды в этиологии злокачественных опухолей.

## Рак шейки матки

Доля рака шейки матки среди злокачественных опухолей у женщин в развивающихся странах составляет 15%, а в развитых странах — 4%. Самая высокая заболеваемость раком шейки матки регистрируется в Южной Африке, Латинской Америке, Индии. В развитых странах заболеваемость низкая. Смертность от рака шейки матки колеблется между самым высоким показателем (>8 на 100 тыс. населения) в Южной Африке и Южной Америке и низким (<2 на 100 тыс.) в Западной Европе (Cancer Incidence in Five Continents, 2007).

В России существуют значительные региональные различия в заболеваемости и смертности от рака шейки матки. Очень высока заболеваемость (>20 на 100 тыс.) в республиках Тыва, Бурятия, Алтай, в Читинской и Сахалинской областях. Значи-

тельные региональные различия отмечаются и в смертности от рака шейки матки (Чиссов В.И. и др., 2012).

Заболеваемость и смертность от рака шейки матки значительно снизились за последние десятилетия и продолжают снижаться (www.who.int). В России снижение заболеваемости и смертности в середине 90-х годов XX в. приостановилось, более того, отмечен рост заболеваемости среди молодых женщин (Заридзе Д.Г., 2009).

Основной причиной рака шейки матки является инфекция ВПЧ. ВПЧ 16-го и 18-го типов (а также другие типы ВПЧ) обнаруживаются в подавляющем большинстве случаев этого рака. Сексуальный анамнез женщины, большое количество сексуальных партнеров (промискуитет) — также доказанный фактор риска рака шейки матки. Кроме того, риск развития интраэпителиального и инвазивного рака шейки матки повышен у женщин, применявших оральные противозачаточные средства (Заридзе Д.Г., 2009).

В исследованиях, проведенных до 1984 г., обнаружена связь между курением и раком шейки матки. Однако поскольку сексуальное поведение женщины, большое количество сексуальных партнеров и инфицированность ВПЧ коррелируют с привычкой курения, эти результаты вызвали сомнения. Повышенный риск рака шейки матки у курящих женщин объясняли особенностями их сексуального поведения и инфицированностью ВПЧ, в результате чего рабочая группа МАИР (IARC, 1985) сочла связь между курением и раком шейки матки недоказанной. Между тем дальнейшие эпидемиологические исследования, в которых учитывались факторы, способные повлиять на результаты, подтвердили существование этой связи.

Несколько десятков эпидемиологических, когортных исследований и исследований типа случай—контроль были посвящены изучению связи между курением и риском инвазивного рака шейки матки. Здесь и далее в этой главе для описания связи между курением и риском рака и предрака шейки матки используются данные метаанализа, проведенного М. Almonte и соавт. (2010). В 7 из 10 когортных исследований обнаружена связь между курением и раком шейки матки. В трех из них была выявлена статистически достоверная связь между курением и заболеваемостью (суммарный OP=1,5; 95% ДИ 1,3-1,8; p<0,001), в четырех — между курением и риском смерти (суммарный OP=1,7; 95% ДИ 1,4-2,0; p<0,001) от рака шейки матки (Almonte M. et al., 2010).

Например, в когортном исследовании в Швеции L. Nordlund и соавт. (1997) выявили статистически достоверное повышение риска рака шейки матки у курящих женщин ( $OP=2,5; 95\% \ ДИ 1,7-3,7$ ). Риск был выше у женщин, которые курили более 16 сигарет в день ( $OP=4,0; 95\% \ ДИ 2,0-8,1$ ), чем у женщин, выкуривавших 1-7 сигарет в день.

В когортных исследованиях, в которых изучали связь между курением и интраэпителиальной неоплазией (CIN), также было обнаружено статистически достоверное повышение риска возникновения этой патологии (суммарный OP=1,6; 95% ДИ 1,4-1,7). В когортном исследовании, проведенном с учетом фактора инфицированности ВПЧ, обнаружено, что курение приводило к повышению риска CIN шейки матки (OP=1,94; 95% ДИ 1,3-2,9). Была отмечена дозозависимая связь между количеством выкуриваемых в день сигарет и относительным риском (Ylitalo N. et al., 1999).

Однако в этих исследованиях не учитывалась инфицированность ВПЧ, поэтому их результаты справедливо подвергались критике. В то же время в исследованиях методом случай—контроль этот фактор учитывался (Almonte M. et al., 2010).

Практически во всех (около 40) опубликованных исследованиях методом случай—контроль было выявлено повышение риска рака шейки матки у курящих женщин, однако не во всех из них повышение риска было статистически достоверным. Суммарный относительный риск рака шейки матки у курящих женщин в этих исследованиях равен 1,6 (95% ДИ 1,5-1,74; p<0,001) (Almonte M. et al., 2010).

Приведу несколько примеров тех исследований случай—контроль, в которых учитывались так называемые мешающие факторы, а именно сексуальный анамнез или инфицированность ВПЧ. В исследовании случай—контроль в США относительный риск рака шейки матки, скорректированный по возрасту, количеству сексуальных партнеров, возрасту начала половой жизни, у курящих женщин был повышен в 1,5 раза (OP=1,5; 95% ДИ 1,2-2,0). Увеличение стажа курения повышало относительный риск, который был равен 1,1 (95% ДИ 0,7-1,7) у женщин со стажем курения менее 10 лет и 2,2 (95% ДИ 1,2-4,2) у женщин, которые курили более 40 лет. Риск зависел и от количества сигарет, выкуриваемых в день: у женщин, куривших меньше 10 сигарет, риск не был повышен, у женщин, куривших более 40 сигарет, был более чем в 2 раза выше, чем у некурящих женщин (OP=2,4; 95% ДИ 1,4-4,1; p<0,001) (Brinton L. et al., 1986).

Р. Nishan и соавт. (1988) в исследовании случай—контроль, которое было проведено в Германии, обнаружили дозозависимую связь между курением и риском рака шейки матки. Относительный риск, скорректированный по количеству сексуальных партнеров, возрасту начала половой жизни, количеству беременностей, участию в программах скрининга, был значительно выше у женщин со стажем курения 30 лет и более (OP=2,7), чем у женщин со стажем курения 10-19 лет (OP=1,3) и 20-29 лет (OP=1,7; p<0,05).

В многоцентровом исследовании случай—контроль, в которое были включены женщины из нескольких латиноамериканских стран (Коста-Рика, Панама, Колумбия, Мексика), риск рака шейки матки не был повышен у женщин, не инфицированных ВПЧ, в то же время курение значительно повышало риск у женщин, положительных по ВПЧ (OP=6,3; 95% ДИ 4,3-8,3). Риск был выше у женщин, которые курили более 10 сигарет в день (OP=8,4; 95% ДИ 4,4-16,2) и которые начали курить в возрасте до 30 лет (OP=13,1; 95% ДИ 5,7-29,0), чем у женщин, начавших курить позже (OP=5,1; 95% ДИ 3,4-7,8) (Herrero R. et al., 1989).

Еще в одном исследовании случай—контроль на Филиппинах было выявлено значительное и достоверное повышение риска рака шейки матки у курящих женщин. Относительный риск, скорректированный по ВПЧ-статусу и другим факторам, связанным с сексуальным анамнезом, был повышен в 11 раз (OP=11,2; 95% ДИ 3,9–32,0) (Ngelangel C. et al., 1998).

Во всех (более 20) исследованиях случай—контроль выявлено статистически достоверное повышение риска карциномы in situ (CIS) и CIN 3 у курящих женщин (суммарный OP=2,5; 95% ДИ 2,3–2,7). Риск выше для CIN 3 (OP=1,7; 95% ДИ 1,3–2,3), чем для CIN 1 (OP=1,2; 95% ДИ 0,8–1,6) (Almonte M. et al., 2010).

Связь между курением и раком шейки матки подтверждена в работах, в которых относительный риск рассчитывался с учетом других известных факторов риска, а именно сексуального анамнеза и применения оральных контрацептивов. Многочисленные работы посвящены изучению влияния курения на риск развития рака шейки матки и его предшественников, CIN, с учетом инфицированности

ВПЧ. В большинстве исследований относительный риск, связанный с курением без учета инфекции ВПЧ, был выше (суммарный OP=1,9; 95% ДИ 1,7-2,0), чем при статистическом контроле инфицированности ВПЧ (суммарный OP=1,5; 95% ДИ 1,3-1,7), однако сохранялась статистическая достоверность показателя относительного риска. В некоторых исследованиях после контроля инфицированности ВПЧ показатель относительного риска снижался и терял статистическую достоверность (Almonte M. et al., 2010).

Очень важным аргументом в пользу причинной связи между курением и раком шейки матки является обнаружение в опухолевых клетках, а также в эпителии шейки матки курящих женщин аддуктов табакоспецифических нитрозоаминов с ЛНК.

Учитывая тот факт, что инфицированность ВПЧ является доказанной причиной рака шейки матки, можно сказать, что курение скорее всего играет роль коканцерогена процесса канцерогенеза в шейке матки, инфицированной ВПЧ.

#### Рак яичника

Заболеваемость раком яичника высокая в развитых странах. В России (Санкт-Петербург) заболеваемость раком яичника также высока. Низкая заболеваемость отмечается среди арабского населения Израиля, в Китае (Cancer Incidence in Five Continents, 2007). Смертность от рака яичника высока (>7) в Ирландии, Северной Ирландии, Эстонии, Чехии, Польше, Англии и Уэльсе и низка (<3) в Восточной и Центральной Азии и Южной Америке (www.who.int).

В большинстве регионов России показатели заболеваемости раком яичника на 100 тыс. населения высокие (>10) или очень высокие (>12). Высокие показатели смертности от рака яичника, зарегистрированные в некоторых регионах России, превышают аналогичные показатели смертности в большинстве стран мира (>7) (Чиссов В.И. и др., 2012).

Заболеваемость и смертность в большинстве развитых стран стабильны или снижаются, а в странах с низкой заболеваемостью отмечается рост этих показателей. В России заболеваемость раком яичника растет (Заридзе Д.Г., 2009).

Подавляющее большинство опухолей яичника относится к эпителиальным. Опухоли герминальной природы составляют не более 5% всех опухолей яичника. Мезенхимальные опухоли встречаются еще реже. Эпителиальные новообразования редки у девочек и молодых женщин. Заболеваемость с возрастом растет и достигает максимума среди женщин в возрасте 60—65 лет.

В этиологии рака яичника важную роль играет наследственность. Риск рака яичника повышен у женщин с герминальными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Однако доля рака яичника с наследственной этиологией не превышает 10%. Беременность и прием оральных противозачаточных средств снижают риск рака яичника. Другие репродуктивные факторы, особенности питания, потребление алкоголя могут модифицировать риск (Заридзе Д.Г., 2009).

За последние годы получены эпидемиологические данные, указывающие на возможную связь между курением и раком яичника. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в 80-х годах прошлого столетия, за исключением британского когортного исследования (Doll R. et al., 1980), не выявлено повышение риска

рака яичника у курящих женщин. На основании этих исследований рабочая группа МАИР (IARC, 1985) пришла к выводу, что курение не является фактором риска рака этого органа. Однако последующие исследования внесли коррекцию в наше представление о роли курения в его этиологии.

Высказано предположение, что различные гистологические формы эпителиальных опухолей яичника имеют разную этиологию. Например, у женщин с герминальными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* развивается исключительно муцинозная форма рака. Выяснилось также, что репродуктивные факторы влияют на риск всех гистологических форм рака яичника (серозного и эндометриоидного), кроме муцинозного (слизистого) рака. Например, протективный эффект беременностей и приема оральных противозачаточных средств не распространяется на муцинозный рак.

Эпидемиологические исследования, в которых изучалась роль курения в этиологии рака яичника в зависимости от гистологической формы, показали, что курение повышает риск муцинозного, но не других гистологических форм рака яичника. А. Frank и соавт. (1987) не обнаружили связь между курением и раком яичника в целом. Однако в результате анализа тех же данных с учетом гистологического строения опухоли, проведенного более чем через 10 лет, было установлено, что риск повышен для опухолей муцинозного строения (OP=2,9; 95% ДИ 1,7-4,9), но не для других гистологических форм рака яичника (Marchbanks P. et al., 2000).

В исследовании методом случай—контроль также выявлено повышение риска муцинозного рака яичника у курящих женщин по сравнению с некурящими (OP=3,2; 95% ДИ 1,8-5,7), а также у женщин, куривших в прошлом (OP=2,3; 95% ДИ 1,3-3,9) (Green A. et al., 2001). Аналогичные результаты были получены в большинстве других эпидемиологических исследований (Holic C., Risch H., 2010).

Метаанализ 10 исследований с помощью метода случай—контроль, включавший 250 случаев муцинозного и 1580 случаев немуцинозного рака, показал статистически достоверное повышение риска муцинозного рака у курящих женщин по сравнению с некурящими (OP=2,4; 95% ДИ 1,5–3,8). Риск немуцинозного рака у курящих женщин не был повышен (Kurian A. et al., 2005).

В результате метаанализа 51 эпидемиологического исследования (28 000 женщин, больных раком яичника) обнаружено, что риск муцинозного рака яичника у курящих женщин по сравнению с некурящими женщинами повышен, причем повышение риска более выражено для пограничных по злокачественности форм муцинозного рака (OP=2,25; 95% ДИ 1,91–2,65) и в меньшей степени для злокачественных муцинозных раков (OP=1,49; 95% ДИ 1,28–1,73). На риск других форм рака яичника курение не влияет (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2012).

Муцинозный рак отличается длительным и благоприятным течением от других форм рака яичника: серозного и эндометриоидного. Он развивается из доброкачественной опухоли, и в некоторых случаях опухоль имеет смешанное строение, состоит из доброкачественных и злокачественных участков. Скорее всего канцерогенные вещества, содержащиеся в табачном дыме, воздействуют на опухолевый процесс в стадии малигнизации доброкачественной муцинозной опухоли и ее прогрессии.

## Почечно-клеточный рак

Большинство опухолей почки представляют собой почечно-клеточный рак. Процент переходно-клеточного рака лоханки крайне низок.

Самая высокая заболеваемость на 100 тыс. населения (>10) почечно-клеточным раком зарегистрирована в Чехии и других странах Восточной Европы, включая Россию (Cancer Incidence in Five Continents, 2007). К странам с высокой смертностью от рака почки как у мужчин, так и у женщин относятся Чехия, Словакия, Польша, Венгрия (www.who.int). В России во многих регионах смертность от рака почки довольно высокая (>7) (Чиссов В.И. и др., 2012).

Ожирение, чрезмерный вес и гипертония являются доказанными факторами риска почечно-клеточного рака. Влияние ожирения более выражено у женщин, хотя отрицательный эффект этого фактора отмечается и у мужчин. Результаты изучения роли питания в этиологии рака почки также не очень убедительны. Некоторые из них (но не все) свидетельствуют о том, что питание, богатое животными жирами, в частности мясом и молоком, и бедное овощами и фруктами, приводит к повышению риска почечно-клеточного рака. Применение мочегонных средств, фуросемида и гидрохлортиазида, также повышает риск почечно-клеточного рака. Многофакторный анализ с учетом других факторов, включая гипертонию, подтвердил связь между приемом мочегонных средств и раком почки. Профессиональный контакт с трихлоэтилом и другими пестицидами повышает риск почечно-клеточного рака. Вклад в заболеваемость раком этого органа других профессиональных факторов незначительный (Заридзе Д.Г., 2009).

Рак почки имеет семейное распространение и является компонентом генетического синдрома фон Хиппеля—Линдау (von Hippel—Lindau — VHL), для которого характерны герминогенные мутации в гене VHL. На долю наследственных форм приходится не более 5% всех случаев почечно-клеточного рака.

Основным фактором риска является курение. Причинная связь между курением и риском рака почки выявлена как в ретроспективных, так и в проспективных исследованиях. Величина относительного риска зависит от длительности и интенсивности курения. В когортном исследовании ветеранов США риск почечно-клеточного рака был в 1,5 раза выше у курильщиков, чем у никогда не куривших мужчин и женщин (OP=1,5; 95% ДИ 1,2-1,8). Риск ниже у лиц, бросивших курить (ОР=1,14; 95% ДИ 0,9-1,4). Величина относительного риска зависела от количества сигарет, выкуриваемых в день: 1-9 сиг/день - OP=1,3 (95% ДИ 0,9-1,8), 10-20 сиг/день – ОР=1,4 (95% ДИ 1,1-1,7), 21-39 сиг/день – ОР=1,6 (95% ДИ 1,2-2,1) и >40 сиг/день — OP=2,1 (95% ДИ 1,3-3,3) (McLaughlin J. et al., 1990). Последующий анализ этой когорты фактически повторил предыдущие результаты (McLaughlin J. et al., 1995). Большинство проспективных (когортных) и ретроспективных (исследований случай-контроль) подтверждают представленные выше результаты и указывают на дозозависимую связь между интенсивностью курения и риском почечноклеточного рака. Последнее же, как известно, является основным критерием причинной связи между фактором и болезнью (Doll R. et al., 1994; Engeland A. et al., 1996; Nordlund L. et al., 1997).

Среди исследований случай—контроль наиболее показательна работа С. la Vecchia и соавт. (1990), выполненная в Италии. Риск почечно-клеточного рака повышался с ростом интенсивности курения, а именно с увеличением количества

сигарет, выкуриваемых в день (р для тренда <0,02), и длительности курения (р для тренда <0,01). Статистически достоверный тренд в относительном риске в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет (р для тренда <0,001) был выявлен и в многоцентровом исследовании (Австралия, Дания, Германия, Швеция и США) (McLaughlin J. et al., 1995а).

В нескольких работах выявлен статистически достоверный тренд в относительном риске в связи с длительностью срока, прошедшего после отказа от курения. Так, показатель относительного риска снизился с 2,1 (95% ДИ 1,2—3,8) до 1,3 (95% ДИ 0,8—02,21) у бросивших курить 1—4 года и >20 лет назад соответственно (Kreiger N. et al., 1993). Риск почечно-клеточного рака был ниже у лиц, бросивших курить 10 и более лет назад (OP=1,3; 95% ДИ 0,6—3,0) по сравнению с бросившими курить менее 10 лет назад (OP=2,6; 95% ДИ 1,1—5,7) (La Vecchia C. et al., 1990).

Результаты эпидемиологических исследований, в которых учитывались другие факторы риска (избыточный вес, ожирение, гипертония, питание), показал, что включение этих факторов в статистическую модель не влияет на риск, и это является еще одним доказательством причинной связи между курением и данной формой рака почки (IARC, 2004).

# Переходно-клеточный рак (мочевого пузыря, почечной лоханки и мочеиспускательного канала)

Мужчины болеют раком мочевого пузыря чаще, чем женщины. Заболеваемость раком мочевого пузыря высока в большинстве стран Европы и в США (Cancer Incidence in Five Continents, 2007).

По данным ВОЗ (www.who.int), к странам с высокой смертностью от рака мочевого пузыря у мужчин (>6 на 100 тыс. населения) в первую очередь относятся страны Восточной и Центральной Европы, включая Россию, а также Испания и Греция. Смертность низка в Восточной и Центральной Азии и Южной Америке.

Контакт на производстве с красителями, ароматическими аминами, 2-нафтиламином, 4-аминобифенилом и бензолом повышает риск рака мочевого пузыря. Риск также повышен у рабочих на производстве фуксина и сафранина, у маляров и рабочих красильных цехов в текстильной промышленности. Профессиональные водители грузовых автомобилей, автобусов, такси болеют раком мочевого пузыря чаще, чем население в целом. Предполагается, что причина этого заключается во влиянии выхлопных газов, которые содержат ПАУ и другие канцерогенные вещества. Риск повышен у рабочих алюминиевой промышленности, экспонированных к ПАУ. Повышенный риск рака мочевого пузыря наблюдался и у представителей ряда других профессий, например рабочих, занятых обработкой металла, работников химчистки и у рабочих, контактирующих на производстве с формальдегидом и асбестом. Прием препаратов, содержащих фенацетин, связан с 2-3-кратным повышением риска рака мочевого пузыря. Предположение о том, что сахарин является канцерогеном и вызывает рак мочевого пузыря, не было подтверждено эпидемиологическими исследованиями. По данным американских исследователей, заболеваемость раком мочевого пузыря в 1,5-2 раза выше в населенных пунктах, жители которых в течение длительного времени (40-60 лет) потребляли хлорированную воду из поверхностных источников. Роль питания в этиологии рака мочевого пузыря остается неясной, несмотря на достаточно большое число эпидемиологических исследований, посвященных этой проблеме. В Северной Африке и Западной Азии основной причиной высокой заболеваемости раком мочевого пузыря является паразит *Schistosoma haematobium*. В эндемических по распространению этого паразита регионах чаще встречается плоскоклеточный рак, в то время как в неэндемичных районах более 90% приходится на долю переходно-клеточного рака (Заридзе Д.Г., 2009).

В современных условиях после запрета на применение производственных канцерогенных веществ, таких как 2-нафтиламин, бензол, 4-аминобифенил, основной причиной рака мочевого пузыря является курение.

Несколько десятков эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, в том числе в России, подтвердили причинно-следственную связь между курением и риском рака мочевого пузыря. В исследовании, которое было проведено в Москве, показано статистически достоверное повышение риска рака мочевого пузыря у курящих (OP=4,2; 95% ДИ 1,80-9,84) по сравнению с никогда не курившими индивидами. Риск был повышен и у куривших в прошлом (OP=3,3; 95% ДИ 1,42-8,47). Показатели относительного риска повышались в зависимости от длительности курения (р для тренда <0,001). Отказ от курения приводил к снижению риска рака мочевого пузыря (р для тренда <0,001) (табл. 22) (Заридзе Д.Г. и др., 1992).

Таблица 22. Рак мочевого пузыря и курение

Статус курения	Относительный риск (95% ДИ)	р для трендов**
Никогда не курившие	1	
Курившие в прошлом	3,5 (1,42–8,47)	
Курящие в настоящее время	4,2 (1,80–9,84)	<0,001
Длительность курения, годы* $<20$ $20-39$ $>40$	1 5,9 (1,56–22,41) 1,9 (0,76–4,83) 6,0 (2,34–15,22)	<0,001
Срок после прекращения курения, годы <1 1-5 5-10 ≥11	4,4 (1,82–10,58) 3,3 (1,39–8,13) 1,3 (0,33–5,06) 1 (0,9–1,10)	<0,001

*Примечание*. \* Относительно никогда не куривших; \*\* тренды только для курящих.

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в разных странах, установлено, что риск рака мочевого пузыря зависит от длительности курения и возраста начала курения, а также от количества выкуриваемых в день сигарет. Связь между длительностью курения и возрастом начала курения и риском рака мочевого пузыря выявлена в двух когортных исследованиях и нескольких исследованиях методом случай—контроль. Максимальный показатель относительного риска рака

мочевого пузыря был зафиксирован у членов когорты американцев, которые курили более 15 лет (OP=4,2; 95% ДИ 2,1-8,4; р для тренда = 0,0006) (Mills P. et al., 1991). Статистически достоверный тренд между длительностью курения и риском рака мочевого пузыря (р для тренда = 0,001) был выявлен в исследованиях методом случай-контроль, проведенных в Уругвае (De Stefani E. et al., 1991), Испании (р для тренда <0,0001) (Lopez-Abente G. et al., 1991), США (р для тренда <0,001) (МсLaughlin J. et al., 1992), во Франции (р тренда <0,0001) (Мотав І. et al., 1994), Англии (р для тренда <0,001) (Sorahan T. et al., 1994). Максимальные показатели относительного риска в этих исследованиях варьировали в пределах 2-9.

Статистически достоверные тренды выявлены при изучении влияния возраста начала курения на риск рака мочевого пузыря. Риск был выше у индивидов, которые начали курить в подростковом возрасте, по сравнению с начавшими курить позже. Например, по данным исследования в Германии, риск рака мочевого пузыря был наиболее высок у мужчин, которые начали курить до 15 лет (OP=6,2;95% ДИ 3,4-11,1). Риск был ниже у начавших курить в возрасте 16-20 лет (OP=2,6;95% ДИ 1,8-2,6) и еще ниже (OP=2,2;95% ДИ 1,6-3,2) у мужчин, начавших курить после 20 лет (Kunze E. et al., 1992).

Р. Вгеппап и соавт. (2000, 2001) показали, что при одинаковом количестве выкуриваемых в день сигарет риск зависит от длительности курения. Так, у мужчин, выкуривавших 1-9 сиг/день, которые курили менее 9 лет, риск не был повышен (OP=1,3; 95% ДИ 0,8–1,9). В то же время у мужчин, которые курили 1-9 сиг/день более 40 лет, риск был в 3 раза выше (OP=3,2; 95% ДИ 2,6-4,1). У мужчин, куривших 20-29 сиг/день, но имеющих короткий анамнез курения (1-9 лет), относительный риск не был повышен, но у мужчин с длительным анамнезом курения (>40 лет) он был выше в 6 раз (OP=5,7; 95% ДИ 4,4-7,4).

Во многих эпидемиологических исследованиях изучалась связь между курением и риском переходно-клеточного рака всех локализаций, т. е. рака почки, мочевого пузыря и уретры. Повышение риска переходно-клеточного рака у курильщиков было выявлено практически во всех когортных эпидемиологических исследованиях. Как и для других форм рака, связанных с курением, относительный риск переходно-клеточного рака зависит от длительности и интенсивности курения и варьирует в пределах 2—5. В когортном исследовании ветеранов США был выявлен статистически достоверный тренд в показателях относительного риска в зависимости от количества сигарет, выкуриваемых в день: 1—9 сиг/день — OP=1,1 (95% ДИ 0,8—1,5), 10—30 сиг/день — OP=2,3 (95% ДИ 1,9—2,7), 31—39 сиг/день — OP=2,7 (95% ДИ 2,2—3,3) (р для тренда <0,01) (Mc Laughlin J. et al., 1995).

Дозозависимая связь между количеством сигарет, выкуриваемых в день, и риском переходно-клеточного рака был отмечена как у мужчин, так и у женщин в когортном исследовании, проведенном в Норвегии (Engeland A. et al., 1996). У мужчин, выкуривающих 1-4 сиг/день, относительный риск был равен 2,3 (95% ДИ 1,5-4,0), 5-9 сиг/день -2,7 (95% ДИ 1,6-4,5), 10-14 сиг/день -3,4 (95% ДИ 2,1-5,4), >15 сиг/день -5,1 (95% ДИ 3,1-8,4). У женщин соответствующие показатели составляли 1,5 (95% ДИ 0,7-3,2), 2,2 (95% ДИ 1,0-4,7), 5,4 (95% ДИ 2,8-11,0) и 7,9 (3,3-19,0).

В когортном исследовании, проведенном в 6 префектурах Японии, относительный риск переходно-клеточного рака, скорректированный по профессии, так-

же зависел от дозы, т. е. от количества выкуриваемых в день сигарет, и увеличился от 1,4 у мужчин, которые выкуривали 1-14 сиг/день, до 2,1 у мужчин, выкуривавших более 35 сиг/день (р для тренда = 0,005) (Akiba S., Hirayama T., 1990).

В когортном исследовании британских врачей смертность от переходно-клеточного рака также зависела от интенсивности курения: среди некурящих смертность от переходно-клеточного рака на 100 тыс. населения составляла 13, среди куривших 1-14 сиг/день -29, 15-24 сиг/день -29 и >25 сиг/день -37 (р для тренда <0,01) (Doll R. et al., 1994).

В некоторых исследованиях, проводившихся методом случай—контроль, были рассчитаны показатели относительного риска для различных локализаций почечно-клеточного рака. Например, в исследовании J. McLaughlin и соавт. (1983) изучена связь между курением и риском рака почечной лоханки в зависимости от интенсивности курения (низкая, средняя и высокая). Относительный риск рака лоханки у мужчин с низкой интенсивностью курения по сравнению с никогда не курившими мужчинами равен 5.5, со средней интенсивностью курения -9.6, с высокой интенсивностью курения -10.7. Соответствующие показатели относительного риска у женщин -4.9, 7.6 и 11.1.

По данным тех же авторов, риск рака лоханки у выкуривавших <20 сиг/день равен 3.2, 20-39 сиг/день -3.8, >40 сиг/день -5.1. Показатели относительного риска у женщин, выкуривавших <20, 21-39 и >40 сиг/день, были 1.4, 2.7 и 3.4 соответственно. В этом же исследовании подсчитан риск рака уретры у мужчин и женщин, куривших <20, 21-39 и >40 сиг/день. Показатели относительного риска составили 5.6, 5.4 и 7.7 и 2.4, 4.2 и 7.7 для мужчин и женщин соответственно (McLaughlin J. et al., 1992).

Риск, связанный с курением сигарет из черного табака, выше. Это объясняется присутствием в табачном дыме этих сигарет ароматических аминов, включая бензидин, 4-аминобифенил и 2-нафтиламин. Отказ от курения приводит к достаточно быстрому снижению риска.

По некоторым данным, относительный риск рака мочевого пузыря снижается до риска у некурящих людей через 15-20 лет после отказа от курения. Риск ниже у лиц, куривших в прошлом или бросивших курить, по сравнению с лицами, продолжающими курить, но он выше, чем у никогда не куривших. В исследовании методом случай—контроль, которое было проведено в США, показано, что риск рака мочевого пузыря выше у мужчин, продолжающих курить (OP=3,6), чем у куривших в прошлом (OP=1,7), при этом риск у последних зависит от количества лет, прошедших после отказа от курения: <10 лет -OP=2,3  $(95\% \ ДИ \ 1,5-2,5)$ , 10-19 лет -OP=1,9  $(95\% \ ДИ \ 1,5-2,5)$  и >20 лет -OP=1,1  $(95\% \ ДИ \ 0,9-1,5)$  (р для тренда <0,001). У продолжающих курить женщин риск повышен почти в 5 раз (OP=4,6), а у женщин, бросивших курить, - в 1,5 раза (OP=1,5). Связь между количеством лет, прошедших после отказа от курения, и относительным риском такая же, как у мужчин: <10 лет -OP=2,7  $(95\% \ ДИ \ 1,5-4,8)$ , 10-19 лет -OP=1,1  $(95\% \ ДИ \ 0,6-2,1)$  и >20 лет -OP=1,1  $(95\% \ ДИ \ 0,6-2,0)$  (Castelao J. et al., 2001).

Курение является доказанной причиной переходно-клеточного рака, включая рак мочевого пузыря. Оно вызывает примерно 60% всех случаев рака мочевого пузыря у мужчин и 30% у женщин (IARC, 2004).

#### Миелоидный лейкоз

Основными доказанными факторами риска лейкозов, в том числе миелоидного лейкоза, являются ионизирующее излучение, контакт на производстве с бензолом и другими растворителями (Заридзе Д.Г., 2009).

В большинстве эпидемиологических исследований, в которых изучалась роль курения в этиологии лейкозов, показано, что курение повышает риск развития миелоидного лейкоза, и это заболевание пополнило длинный список злокачественных опухолей, связанных с курением. В шести из восьми когортных исследований, в которых изучалась связь между курением и острыми лейкозами, выявлено статистически достоверное повышение риска миелоидного, но не лимфоидного лейкоза. Отмечается дозозависимая связь между интенсивностью курения (количеством выкуриваемых в день сигарет) и относительным риском. Например, в одном когортном исследовании в США относительный риск миелоидного лейкоза был равен 1,9 (95%  $\Pi$ И 0,6-6,3) у мужчин и женщин, выкуривавших 1-14 сиг/день, и 3,6 (95%  $\Pi$ И 1,1-11,1) у мужчин и женщин, куривших более 25 сиг/день (Mills P. et al., 1990). В другом американском когортном исследовании относительный риск острого миелоидного лейкоза был статистически достоверно повышен у всех мужчин-курильщиков независимо от интенсивности курения (ОР=2,8; 95% ДИ 1,2-6,4) и у мужчин, бросивших курить (OP=2,34;95% ДИ 0,9-5,7). В этом исследовании связь между курением и острым лимфобластным лейкозом не обнаружена (Friedman G. et al., 1993).

В когортных исследованиях по оценке смертности также была выявлена связь между курением и риском смерти от миелоидного лейкоза у мужчин. В исследовании R. Paffenberger и соавт. (1978) у мужчин, куривших 10 и более сигарет в день, обнаружено повышение риска миелоидного лейкоза (OP=3,6; p<0,05). В исследовании американских ветеранов войны также выявлено достоверное повышение риска у курящих мужчин (OP=1,6; p<0,05). С увеличением количества сигарет, выкуриваемых в день, увеличивался и показатель относительного риска с 1,5 у куривших менее 10 сигарет до 2,0 (p<0,5) у куривших более 20 сигарет в день (McLaughlin J. et al., 1989).

Связь между курением и смертностью от миелоидного лейкоза выявлена и в американских когортных исследованиях Cancer Prevention Study I и Cancer Prevention Study II. В первом риск миелоидного лейкоза был повышен как у мужчин, куривших на момент опроса (OP=2,5; p<0,05), так и у мужчин, куривших в прошлом (OP=2,2; p<0,05). Риск выше у куривших 20 и более сигарет (OP=2,9; p<0,05), чем у куривших менее 20 сигарет в день (OP=2,3; p<0,05) (Garfinkel L., Boffetta P., 1990).

При прослеживании когорты британских врачей в течение 40 лет также выявлено повышение риска миелоидного лейкоза у врачей, куривших на момент опроса (OP=1,8), и у врачей, куривших в прошлом (OP=2,0). Была также отмечена дозовая зависимость между количеством сигарет, выкуриваемых в день, и риском миелоидного лейкоза (р для тренда <0,05) (Doll R. et al., 1996).

Результаты исследований случай—контроль также указывают на связь между курением и миелоидным лейкозом. В результате суммарного анализа 8 исследований случай—контроль было выявлено повышение риска миелоидного лейкоза, но не других форм лейкоза у курильщиков: все лейкозы — OP=1,1 (95% ДИ 1,0-1,2), хронический лимфоидный лейкоз — OP=0,9 (95% ДИ 0,8-1,1), хронический мие-

лоидный лейкоз — OP=1,2 (95% ДИ 0,9-1,5) и острый миелоидный лейкоз — OP=1,2 (95% ДИ 1,1-1,5) (Brownson R. et al., 1993).

В последующих исследованиях случай—контроль также обнаружена связь между курением и миелоидным лейкозом. Так, в исследовании, проведенном в Англии, у курильщиков статистически достоверно был повышен риск миелоидного (OP=1,4; 95% ДИ 1,1–1,8), но не лимфоидного лейкоза (OP=1,3; 95% ДИ 0,7–2,3) (Капе Е. et al., 1999). Еще в одном исследовании случай—контроль, выполненном в Швеции, выявлено небольшое повышение риска миелоидного лейкоза, связанное с курением. Риск был статистически достоверно повышен у курильщиков со стажем курения 20 лет и более, куривших более 10 сигарет в день (OP=1,6; 95% ДИ 1,0–2,4), но не у куривших менее 10 сигарет в день (OP=1,1; 95% ДИ 0,7–1,9) (Björk J. et al., 2001).

Связь между курением и миелоидным лейкозом можно объяснить наличием в составе табачного дыма бензола, канцерогенного вещества, профессиональная экспозиция к которому вызывает лейкоз.

#### Рак тела матки (эндометрия)

Высокая заболеваемость раком тела матки отмечается в США у белых женщин и в большинстве европейских стран и низкая в Китае и Японии. В России заболеваемость раком тела матки, как и в других восточноевропейских странах, достаточно высока (Cancer Incidence in Five Continents, 2007; Чиссов В.И. и др., 2012).

Высокая смертность от рака тела матки регистрируется в странах Южной Америки и некоторых странах Восточной и Центральной Европы (Румыния, Литва, Молдова, Украина). Низкая смертность отмечается в Северной и Западной Европе. В России смертность от рака тела матки невысокая (www.who.int).

Заболеваемость и смертность от рака тела матки снижается в большинстве развитых стран, однако в развивающихся странах отмечается рост этого заболевания.

Риск развития рака эндометрия связан с гормональными и репродуктивными факторами. Он чаще встречается у незамужних и никогда не рожавших женщин. С увеличением количества родов риск рака эндометрия снижается. Поздняя менопауза является признанным фактором риска. К значительному повышению риска рака тела матки приводит гормонозаместительная терапия в менопаузе. Распространение гормонозаместительной терапии в США вызвало рост заболеваемости от рака этого органа. В то же время применение современных противозачаточных средств, содержащих эстрогены и прогестерон, снижает риск рака эндометрия на 50%. Прием тамоксифена для профилактики и лечения рака молочной железы повышает риск рака этого органа. Ожирение и чрезмерный вес являются доказанными факторами риска рака эндометрия. В противоположность избыточному весу физическая активность снижает риск. Питание, богатое продуктами животного происхождения и бедное овощами и фруктами, также связывают с высокой заболеваемостью раком эндометрия в Северной Америке и Европе в отличие от большинства стран Азии и Африки (Заридзе Д.Г., 2009).

Рак эндометрия является одной из немногих злокачественных опухолей, для которой курение не является фактором риска. Более того, риск этого заболевания у курящих женщин снижен. Это продемонстрировали большинство эпидемиологических исследований, как когортных, так и проведенных методом случай—конт-

роль. Примечательно, что снижение риска не отмечается у женщин, куривших в прошлом, т. е. у женщин, которые бросили курить.

Показатели интенсивности курения (длительность курения, количество выкуриваемых в день сигарет, возраст инициации курения) влияют на степень снижения риска. В одном из когортных исследований относительный риск рака эндометрия прогрессивно снижался параллельно росту количества выкуриваемых в день сигарет от 0,9 (95% ДИ 0,7-1,2) у женщин, которые выкуривали 1-4 сигареты в день, до 0,7 (95% ДИ 0,5-0,9) у женщин, выкуривавших 15-24 сигареты в день. В том же исследовании была отмечена связь между длительностью курения и снижением риска. У женщин со стажем курения 0-10 лет относительный риск был равен 0,8 (95% ДИ 0,6-1,0), а у женщин, которые курили более 40 лет, - 0,6 (95% ДИ 0,4-0,8). Величина относительного риска зависит еще от одного показателя интенсивности курения - количества пачек в год. С ростом этого показателя относительный риск снижается от 0,8 (95% ДИ 0,6-1,0) до 0,5 (95% ДИ 0,3-0,7) (Viswanathan A. et al., 2005).

Эпидемиологические исследования, в которых изучалось влияние отказа курения на риск рака эндометрия, показали, что относительный риск возрастает в зависимости от сроков, прошедших после прекращения курения. Например, относительный риск рака эндометрия у бросивших курить менее 5 лет назад остается низким (OP=0,6; 95% ДИ 0,4-0,9), а у женщин, которые бросили курить 20 и более лет назад, риск выше и приближается к единице — OP=0,8 (95% ДИ 0,6-1,0) (Viswanathan A. et al., 2005).

Курение влияет на риск постменопаузального, но не пременопаузального рака эндометирия. Риск пременопаузального рака в большинстве исследований был равен единице, а риск постменопаузального рака варьировал в пределах 0,9—0,2.

Гормонозаместительная терапия не влияет на протективный эффект курения. В эпидемиологических исследованиях, посвященных изучению риска рака эндометрия в связи с курением, не обнаружена значимая разница в снижении риска у женщин с избыточным весом по сравнению с женщинами с нормальным весом.

Учитывая гормональную зависимость рака эндометрия, была изучена связь курения с риском рака этого органа в зависимости от уровней стероидных гормонов в крови и моче. В этих исследованиях не выявлена связь между курением и концентрацией эстрогенов (эстрадиола, эстрона) в крови и моче как у молодых женщин, так и у женщин в менопаузе, не получавших гормонозаместительную терапию. Однако у курящих женщин выше концентрация мужского полового гормона андростендиона. Это предполагает влияние курения на превращение андростендиола в эстрадиол — процесс, который происходит в жировой клетчатке у женщин в менопаузе.

Таким образом, курение снижает риск рака эндометрия. Механизм этого феномена не до конца ясен.

#### Рак молочной железы

Заболеваемость раком молочной железы высока практически во всех развитых странах мира. Самая высокая заболеваемость раком молочной железы зафиксирована в США у белых женщин (>90 на 100 тыс. населения). К странам с высокой за-

болеваемостью относят практически все страны Западной Европы и Скандинавии (Cancer Incidence in Five Continents, 2007).

В России заболеваемость раком молочной железы, по данным за 2010 г., составляет 46 на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями рак молочной железы вышел на первое место, оставив позади рак легкого. В 2010 г. раком молочной железы в России заболела 57 241 женщина, а раком легкого — 56 985 мужчин и женщин. В 2010 г. от рака молочной железы умерли 23 282 женщины. Заболеваемость раком молочной железы в большинстве регионов европейской части России превышает 45 на 100 тыс. (Чиссов В.И. и др., 2012).

Заболеваемость раком молочной железы растет в большинстве стран мира. В то же время смертность от рака этого органа во многих странах Запада начала снижаться. В России отмечается рост как заболеваемости, так и смертности от рака молочной железы (Заридзе Д.Г., 2009).

Рак молочной железы представляет собой гормонозависимую опухоль. Скорее всего он развивается в результате повышенной гормональной стимуляции молочной железы. Фактор, определяющий уровень эстрогенной стимуляции, или суммарный уровень эстрогенной стимуляции, в течение жизни зависит от возраста наступления менархе, менопаузы и от количества овуляций, последнее же в свою очередь определяется количеством беременностей. Беременность, как и оральные контрацептивы, содержащие прогестерон, приводят к супрессии овуляции и соответственно снижению эстрогенной стимуляции гормонозависимых органов. Синтез и метаболизм стероидных половых гормонов в значительной степени определяются типом питания, в частности потреблением жира. Однако роль потребления жиров и продуктов животного происхождения в этиологии рака молочной железы остается недоказанной, так же как и роль потребления овощей и фруктов. В то же время избыточный вес и ожирение — доказанные факторы риска рака молочной железы, в то время как повышенная физическая активность (занятия физкультурой) снижает риск (Заридзе Д.Г., 2009).

Изучение роли эндогенных стероидных половых гормонов показало, что у женщин, больных раком молочной железы, концентрации в крови общего и свободного эстрадиола выше, чем у здоровых женщин соответствующего возраста. Эта разница в концентрации эстрадиола наиболее выражена для женщин в менопаузе. Мужские половые гормоны повышают риск рака молочной железы. Тестостерон и другие мужские половые гормоны, превращаясь в жировой клетчатке в эстрогены, усиливают пролиферацию клеток молочной железы. Репродуктивный анамнез играет важную роль в этиологии этого рака. Ранний возраст начала менструации (менархе) и поздняя менопауза повышают риск. Роды снижают риск рака молочной железы. По сравнению с никогда не рожавшей женщиной у женщины, которая родила одного ребенка, риск снижен на 50%. Ранние роды также являются фактором, снижающим риск рака молочной железы. Применение комбинированных оральных контрацептивов в меньшей степени и гормонозаместительная терапия в менопаузе в большей степени повышают риск развития рака этого органа. Однако после завершения приема этих препаратов риск снижается (Заридзе Д.Г., 2009).

Положительная и статистически достоверная связь между потреблением спиртных напитков и риском рака молочной железы выявлена более чем в 20 когортных и ретроспективных эпидемиологических исследованиях (Заридзе Д.Г., 2009).

Риск рака молочной железы в 1,5-3 раза выше у женщин, родственницы которых страдали этим заболеванием. Молекулярные исследования показали, что наследственный рак молочной железы у молодых женщин этиологически связан с герминогенными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Наследуемые герминогенные мутации в этих генах являются причиной 5% всех опухолей данной локализации (Заридзе Д.Г., 2009).

В отношении связи между курением и раком молочной железы существуют две противоположные гипотезы. Первая: курение снижает риск рака молочной железы; вторая: курение повышает риск рака молочной железы. Обе гипотезы достаточно хорошо аргументированы. Первую гипотезу подтверждают научные данные, указывающие на антиэстрогенный эффект курения. Например, показано, что у курящих женщин в моче и крови снижена концентрация женских половых гормонов. У курящих женщин раньше наступает менопауза и курение влияет на метаболизм эстрогенов, в частности, в крови курящих женщин выше концентрация андрогенов и ниже уровень свободного эстрадиола. Курящие женщины реже страдают избыточным весом и у них выше риск остеопороза, чем у некурящих женщин. Наконец у некурящих женщин снижен риск рака эндометрия (MacMahon B. et al., 1982).

Вместе с тем табачный дым, как известно, содержит несколько десятков канцерогенных веществ (ПАУ, гетероциклические амины, ароматические амины, нитрозоамины, ариламины и нитрозоарены), в том числе жирорастворимых, которые вызывают рак молочной железы у экспериментальных животных. Эти химические вещества в молочной железе активируются ферментами СҮР1А1 и СҮР1В1, связываются с ДНК и образуют канцерогенные ДНК-аддукты, которые можно обнаружить в ткани молочной железы курящих женщин (Morabia A. et al., 1996).

Однако результаты эпидемиологических исследований, в которых изучалась причинная связь между курением и раком молочной железы, противоречивы. Высказывается мнение, согласно которому противоречивость результатов можно объяснить тем, что в самом деле курение может как повышать, так и снижать риск рака молочной железы. Кроме того, очень важно разделить влияние на риск двух коррелирующих между собой факторов: курения и потребления алкоголя. Потребление алкоголя, как известно, повышает риск рака молочной железы, а среди пьющих женщин больше курящих, чем среди непьющих. Поэтому при анализе эпидемиологических исследований влияния курения на риск рака молочной железы необходимо статистически контролировать влияние потребления алкоголя на риск, а лучше изучать влияние курения на риск среди непьющих женщин.

Проблеме курения и рака молочной железы посвящены более 150 эпидемиологических исследований, а также несколько метаанализов и аналитических обзоров. Авторы первых аналитических обзоров пришли к заключению, что существующие эпидемиологические данные недостаточны для подтверждения протективного или, наоборот, повышающего риск рака молочной железы эффекта курения (Palmer J., Rosenberg L., 1993; Terry P., Rohan T., 2002). Однако было высказано предположение, что риск рака молочной железы может быть повышен у женщин, которые начали курить до первой беременности, а также у женщин с длительным стажем интенсивного курения (Terry P., Rohan T., 2002).

Большинство последующих аналитических обзоров и метаанализов не подтвердили канцерогенное влияние курения на молочную железу. В результате анали-

тических обзоров, проведенных Главным санитарным врачом США в 2004 и 2006 гг. (Report of the US Surgeon General, 2004, 2006), был сделан вывод о том, что на основании имеющихся эпидемиологических данных не представляется возможным подтвердить причинно-следственную связь между курением и риском рака молочной железы. Однако в последнем отчете высказано предположение, что подобную связь нельзя и исключить.

Эксперты — участники рабочей группы МАИР пришли к выводу, что активное курение не влияет на риск рака молочной железы у женщин (IARC, 2004). Однако две другие экспертные группы (Californian Environmental Protection Agency, 2005; Canadian Expert Panel, 2009) заключили, что курение причинно связано с раком молочной железы. С их точки зрения, такое заключение основано на результатах эпидемиологических исследований и подтверждается наличием в табачном дыме более 20 химических веществ, введение которых экспериментальным животным приводит к развитию рака молочной железы.

Вывод о причинно-следственной связи между курением и раком молочной железы канадская экспертная группа обосновала тем, что в большинстве когортных эпидемиологических исследований риск рака этого органа повышен у женщин с длительным стажем курения (более 40 лет), ранним возрастом начала курения, а также началом курения до первых родов. Главным аргументом в критике предшествующих аналитических обзоров, в том числе наиболее известного метанализа, проведенного группой экспертов Оксфордского университета (Натајіта N., Hirose K., 2002), было то, что в них проводилось сравнение только между женщинами, которые курили, и женщинами, которые никогда не курили. По мнению канадских экспертов, необходимо учитывать и косвенные показатели «дозы», такие как длительность и интенсивность курения. Канадская экспертная группа заключила, что результаты эпидемиологических исследований и токсикологические данные указывают на наличие причинно-следственной связи между активным курением и раком молочной железы.

В 2008 г. рабочая группа МАИР (IARC, 2012) проанализировала все работы, посвященные связи между курением и раком молочной железы, опубликованные после 2002 г. Рассматривались также работы, включенные в предыдущие аналитические обзоры, в частности в обзор канадской экспертной группы. Однако в отличие от последней рабочая группа МАИР не сочла существующие научные данные достаточными для того, чтобы считать причинную связь между курением и раком молочной железы доказанной (IARC, 2012).

Эксперты отметили повышение риска рака молочной железы у женщин с длительным стажем курения и началом курения в раннем возрасте до первой беременности, выявленное во многих эпидемиологических исследованиях. Вместе с тем они также обратили внимание на отсутствие статистически достоверного тренда в относительном риске в зависимости от длительности курения и возраста начала курения, что с их точки зрения снижает значимость этих результатов.

В 2011 г. опубликованы результаты еще одного эпидемиологического проспективного когортного исследования, в котором выявлена статистически достоверная дозозависимая связь между курением и риском рака молочной железы (Luo J. et al., 2011). В основу работы положено наблюдение за когортой из 80 тыс. женщин в возрасте 50—79 лет. В течение 10 лет наблюдения среди этих женщин было выяв-

лено 3500 случаев заболевания раком молочной железы. У курящих женщин риск рака молочной железы был повышен на 24% (OP=1,24; 95% ДИ 1,0-1,5), у женщин с 50-летним и более длительным стажем курения — на 35% (OP=1,45; 95% ДИ 1,1-2,0), причем показатель относительного риска статистически достоверно увеличивался с увеличением длительности курения (р для тренда = 0,002). Возраст начала курения влиял на риск рака молочной железы (р для тренда = 0,04). У женщин, которые начали курить в возрасте от 15 до 19 лет, риск повышен на 21% (OP=1,21; 95% ДИ 1,0-1,44). Риск также был на 28% выше у женщин, начавших курить в раннем возрасте до первой беременности (OP=1,1-1,6) (табл. 23).

 Таблица 23.
 Риск развития инвазивного рака молочной железы у курящих женщин в менопаузе

Статус курения	n	ОР (95% ДИ)*	ОР (95% ДИ)**
Некурящие	1692	1,00 (референсная группа)	-
Бросившие курить Курящие	1619 209	1,09 (1,02–1,17) 1,16 (1,00–1,34)	1,16 (0,98–1,38) 1,24 (1,00–1,54)
Возраст начала курения, годы <15 15—19 20—24 25—29 ≥30 р для тренда	112 940 581 110 80	1,12 (0,92–1,36) 1,13 (1,04–1,23) 1,09 (0,99 –1,20) 1,02 (0,84–1,24) 0,94 (0,75–1,18) 0,002	1,19 (0,93-1,53) 1,21 (1,01-1,44) 1,16 (0,97-1,40) 1,09 (0,85-1,40) 1,00 (0,76-1,32) 0,04
Количество полных лет после начала курения <5 5-9 10-19 20-29 30-39 40-49 ≥50 р для тренда	220 182 401 387 341 178 56	0,97 (0,84-1,11) 1,05 (0,90-1,22) 1,09 (0,98-1,22) 1,09 (0,97-1,22) 1,21 (1,07-1,36) 1,14 (0,98-1,34) 1,35 (1,03-1,77) 0,0002	1,03 (0,86-1,28) 1,12 (0,90-1,40) 1,17 (0,96-1,42) 1,16 (0,96-1,41) 1,29 (1,06-1,58) 1,22 (0,98-1,53) 1,45 (1,06-1,98) 0,002
Количество полных лет после прекрашения курения <10 10—<20 20—<30 ≥30 р для тренда	295 416 391 414	1,15 (1,01–1,31) 1,14 (1,02–1,27) 1,08 (0,96–1,21) 1,06 (0,95–1,18) 0,005	1,19 (0,96–1,47) 1,17 (0,96–1,43) 1,11 (0,91–1,36) 1,08 (0,89–1,32) 0,08

**Примечание.** \* Референсная группа — никогда не курившие в течение жизни; \*\*\* референсная группа — никогда не курившие в течение жизни и не экспонировавшиеся к пассивному курению.

Полиморфизм генов, кодирующих ферменты, ответственные за активацию и дезактивацию канцерогенных веществ, модифицирует влияние курения на риск развития рака молочной железы. Риск повышен на 30-50% у женщин с длительным стажем курения, имеющих определенный вариант гена N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2), характеризующийся медленным ацетилированием.

Таким образом, роль курения в этиологии рака молочной железы остается неясной и требует дальнейшего изучения. В будущих эпидемиологических исследова-

ниях должны учитываться и контролироваться коррелирующие с курением факторы, такие как алкоголь, а также полиморфизм генов, кодирующих ферменты (*CYP1A1*, *CYP1B1*, *NAT2*), участвующие в активации и дезактивации канцерогенных веществ, содержащихся в табачном дыме.

#### Рак предстательной железы

Рак предстательной железы встречается в основном у мужчин пожилого возраста и крайне редок у мужчин моложе 60 лет. В развитых странах 82% случаев рака простаты диагностируется у мужчин старше 65 лет. Самая высокая заболеваемость регистрируется в США, где рак простаты занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями мужского населения. Низкие показатели заболеваемости раком простаты зарегистрированы в некоторых странах Восточной Азии. В России (Санкт-Петербург) заболеваемость раком простаты ниже, чем в большинстве стран Европы, но выше, чем в странах Восточной Азии (Сапсег Incidence in Five Continents, 2007).

Самые высокие показатели смертности (>20) от рака предстательной железы зарегистрированы на Кубе, в Южной Африке, Исландии, Швеции. В США, где зафиксирована самая высокая заболеваемость раком простаты, смертность от рака этого органа относительно низкая. Смертность в России практически такая же, что и в США (10 на 100 тыс.), при том что заболеваемость в США более чем в 3 раза выше, чем в России (20 на 100 тыс.). Заболеваемость раком простаты растет практически во всех регионах мира. В то же время в мире наблюдается стабилизация смертности, а в России растут и заболеваемость и смертность (www.who.int; Чиссов В.И. и др., 2012).

Гормональный статус играет важную роль в этиологии рака простаты. Функциональная активность предстательной железы взрослого мужчины зависит от уровня в крови тестостерона. В предстательной железе фермент 5-альфа-редуктаза превращает тестостерон в дигидротестостерон (ДГТ), гормон, который регулирует рост и развитие железы. Высококалорийное питание, богатое животными жирами и мясом, скорее всего повышает риск, а питание, которое преимущественно состоит из продуктов растительного происхождения и содержит больше витаминов и микро-элементов, снижает риск. Показано, что раком простаты чаще заболевают мужчины, которые неоднократно болели венерическими заболеваниями, а соответственно вели беспорядочную половую жизнь. Роль генетической предрасположенности подтверждается данными, согласно которым рак простаты чаще встречается у кровных родственников, страдающих этим заболеванием. Риск рака простаты в 8 раз выше у мужчин, кровные родственники которых болели раком простаты. Семейной формой рака простаты заболевают в молодом возрасте (Заридзе Д.Г., 2009).

Связь между курением и риском рака простаты была изучена в 37 исследованиях методом случай—контроль, из которых только в четырех были получены положительные результаты (Levi F., La Vecchia C., 2010). В исследовании, которое включало немногим более 200 больных раком простаты и столько же контрольных мужчин, показано, что риск рака простаты почти в 2 раза выше у курильщиков по сравнению с некурящими мужчинами (OP=1,9; 95% ДИ 1,2—3,0) (Honda G. et al., 1988). Аналогичные результаты получены в другом исследовании методом случай—конт-

роль. Однако, учитывая малое количество наблюдений, этот результат вряд ли можно рассматривать как доказательный (Schuman L. et al., 1977).

Еще в двух исследованиях с достаточно большим числом больных и контрольных лиц была обнаружена связь между курением и риском рака простаты. В первом исследовании относительный риск был равен 1,0 у куривших в прошлом и 1,4 у продолжающих курить мужчин. Наблюдалась также дозозависимая связь между некоторыми показателями интенсивности курения и риском (Plaskon L. et al., 2003).

Из 23 проспективных когортных исследований в четырех была выявлена связь между курением и риском рака этой локализации. Положительная связь между курением и раком простаты обнаружена в трех когортных исследованиях в США и в одном в Норвегии. В когортном исследовании ветеранов войны США риск у курильщиков был статистически достоверно повышен. Наиболее высокий показатель риска отмечен у курильщиков, выкуривающих более 40 сигарет в день (OP=1,5). Еще в одном когортном исследовании была продемонстрирована связь между курением (OP=1,8; 95% ДИ 1,1–1,9) и потреблением некурительного табака (OP=2,1; 95% ДИ 1,1–4,1) и риском рака простаты. Однако в других аналогичных работах, в том числе в исследовании британских врачей, повышение риска рака простаты у курильщиков не было обнаружено. Небольшое повышение риска было выявлено лишь у мужчин, куривших более 40 сигарет в день.

На основании анализа опубликованных работ, посвященных причинной связи между курением и раком простаты, можно заключить, что курение скорее всего не является причинным фактором этой формы рака. Подобная оценка соответствует заключению рабочих групп МАИР (IARC, 2004, 2012).

## Глава 4 Курение трубки и сигар

Данных о влиянии курения трубки и сигар на риск развития злокачественных опухолей меньше, чем для сигарет, в первую очередь ввиду относительной редкости этих привычек по сравнению с курением сигарет. Кроме того, привычка курить сигары и трубку часто сочетается с курением сигарет. Последнее создает трудности в изолированной оценке влияния (независимо от эффекта сигарет) на риск развития рака. В данной главе проанализированы лишь те исследования, в которых изучался риск развития злокачественных опухолей у лиц (в основном мужчин), курящих только трубку или сигары.

#### Рак губы, полости рта и глотки

В двух исследованиях обнаружена связь между курением трубки и сигар и раком губы (Keller A., 1970; Spitzer W. et al., 1975). В когортном исследовании в США (Cancer Prevention Study I) относительный риск рака полости рта и глотки у курильщиков сигар равен 7,9 (95% ДИ 5,1-11,7). У лиц, которые курили 5 и более сигар в день, относительный риск рака полости рта и глотки был в 16 раз выше, чем у некурящих (OP=15,9; 95% ДИ 8,7-26,8). В этой же когорте риск рака полости рта и глотки у курильщиков сигарет был повышен в 8 раз (OP=8,24; 95% ДИ 7,2-9,4) (Shanks T., Burns D., 1998).

В другом когортном исследовании в США (Cancer Prevention Study II) риск рака полости рта и глотки был повышен почти в 7 раз у мужчин, которые курили более 3 сигар в день (OP=7,6; 95% ДИ 2,9–19,6), и почти в 5 раз у мужчин, которые курили сигары 25 лет и более (OP=4,6; 95% ДИ 1,6–13,0) (Shapiro J. et al., 2000).

Еще в одном когортном исследовании, проведенном в США (Kaizer Permanente Medical Care Program Cohort), риск рака полости рта и глотки у мужчин, куривших только сигары и никогда не куривших сигареты, был повышен почти в 3 раза (OP=2,6; 95% ДИ 1,2-5,8). Риск был значительно выше у мужчин, куривших 5 и более сигар в день (OP=7,2; 95% ДИ 2,4-21,2) (Iribarren C. et al., 1999).

Практически во всех исследованиях типа случай—контроль курение трубки было связано с повышенным риском рака полости рта и глотки. В исследовании, проведенном в Пекине, выявлено повышение риска рака полости рта у курильщиков трубки. Относительный риск рака полости рта у мужчин был равен 5,7 (95% ДИ 2,4-13,3), у женщин — 4,9 (95% ДИ 1,5-16,0). Показатели относительного риска, связанного с курением сигарет, были ниже: 1,6 (95% ДИ 1,0-2,6) для мужчин и 2,0 (95% ДИ 0,9-4,4) для женщин (Zheng T. et al., 1990).

В исследовании случай—контроль в США относительный риск рака полости рта и глотки у куривших 40 и более сигар в неделю был в 17 раз выше, чем у некурящих (OP=16,7; 95% ДИ 3,7—78,7), а у куривших 40 и более трубок в неделю — в 3 раза (OP=3,1; 95% ДИ 1,1—8,7) (Blot W. et al., 1988). По данным из Италии, курение сигар или трубки повышало риск развития рака полости рта в 20 раз (OP=20,7; 95% ДИ 5,6—76,3) (Franceschi S. et al., 1992). В исследовании, проведенном на Кубе, риск рака этой локализации у куривших сигары также был увеличен в 20 раз (OP=20,54; 95% ДИ 4,7—89,7) (Fernandez Garrote L. et al., 2001).

В самом большом исследовании случай-контроль, которое включало 5621 больного раком полости рта и глотки и 7255 лиц контрольной группы из Италии, Германии и Швеции, обнаружено 8-кратное повышение риска у куривших только трубку (ОР=7,9; 95% ДИ 5,3-11,8) и 6-кратное повышение риска у куривших только сигары или сигариллы (OP=5,6; 95% ДИ 2,9-10,6). У курильщиков трубки относительный риск рака полости рта и глотки зависел от стажа курения (р для тренда <0.001) и в меньшей степени от количества выкуриваемого табака и возраста начала курения. У курильщиков трубки со стажем курения менее 20 лет риск не был повышен  $(OP=1,3;95\% \, \text{ДИ} \, 0,4-4,5);$  у курильщиков трубки со стажем курения 20-32 года относительный риск был повышен в 3 раза (ОР=3,4; 95% ДИ 1,4-8,0), 32-44 года – в 13 раз (ОР=13,3; 95% ДИ 7,2-24,9), более 44 лет – в 19 раз (ОР=19,1; 95% ДИ 10,4-35,1). У курильщиков сигар и сигарилл на риск развития рака полости рта и глотки влияла длительность курения (стаж) (р для тренда = 0,0003). У курильщиков со стажем курения менее 13 лет относительный риск был повышен в 3 раза (OP=3,1; 95% ДИ 1,0-9,4), у курильщиков со стажем курения 13-26 лет — в 4 раза (OP=4,3; 95% ДИ 1,6–11,9), 26–39 лет – в 10 раз (OP=10,3; 95% ДИ 4,7–22,9) и более 39 лет – в 21 раз (ОР=20,7; 95% ДИ 10,5-41,1). Количество сигар/сигарилл (выраженное в граммах табака/в день) также влияло на риск (р для тренда = 0,01). У лиц, выкуривавших менее 5 г табака в день, относительный риск был повышен в 3 раза (ОР=3,4; 95% ДИ 1,3-9,5), 5-12 г - в 6 раз (ОР=6,2; 95% ДИ 2,8-13,7), 12-15 г - в 8 раз (OP=7,8; 95% ДИ 2,6-23,4) и более 15 г – в 21 раз (OP=21,1; 95% ДИ 1,7-41,7). Наиболее высокому риску рака полости рта и глотки подвергались курильщики сигар/сигарилл, начавшие курить до 20 лет (OP=17,0; 95% ДИ 8,6-33,4). Риск был ниже у начавших курить в возрасте 20–26 лет (OP=10,5; 95% ДИ 5,3–21,1) и старше 27 лет (OP=3,3; 95% ДИ 1,5-8,0) (р для тренда = 0,002). Риск рака полости рта и глотки у курильщиков сигар/сигарилл зависит также от того, затягивается ли он или нет. Если затягивается, риск повышается в 28 раз (ОР=9,5-83,6), если нет, риск повышается в 5 раз (OP=5,24; 95% ДИ 2,7-10,0) (Boffetta P. et al., 1999).

Отказ от курения снижает риск развития рака полости рта и глотки как у курильщиков трубки, так и у курильщиков сигар. Если риск развития рака полости рта у лиц, продолжающих курить трубку, повышен почти в 13 раз по сравнению с некурящими (OP=12,5; 95% ДИ 7,7-20,2), то у бросивших курить 1-14 лет назад он повышен в 10 раз, а у бросивших курить более 15 лет назад риск приближается к риску некурящих (OP=1,4; 95% ДИ 0,5-4,0). Отказ от курения сигар/сигарилл в меньшей степени влияет на риск рака полости рта и глотки. Риск у продолжающих курить по сравнению с некурящими повышен в 11 раз (OP=10,6; 95% ДИ 5,9-19,1), у бросивших курить 1-14 лет назад - в 9 раз (OP=8,8; 95% ДИ 4,0-19,5) и у бросивших курить более 15 лет назад - в 7 раз (OP=6,7; 95% ДИ 3,1-15,1) (Boffetta P. et al., 1999).

#### Рак гортани

Связь между курением трубки и сигар и риском развития рака гортани была подтверждена во всех эпидемиологических исследованиях. Риск был повышен в 10 раз у членов когорты ветеранов войны США, которые курили только сигары (OP=10,3; 95% ДИ 2,6–41,3) (Kahn H., 1966). В когортном исследовании в США

(Cancer Prevention Study I) риск рака гортани был повышен в 10 раз у курильщиков сигар (OP=10,0; 95% ДИ 4,0-20,6), у лиц, которые курили более 5 сигар, - в 26 раз (OP=26,0; 95% ДИ 8,4-60,7), а у курильщиков, которые затягивались (умеренно или сильно), - в 53 раза (OP=53,3; 95% ДИ 0,7-296) (Shanks T., Burns D., 1998). Аналогичные результаты получены в результате дальнейшего наблюдения за когортой Cancer Prevention Study II (Shapiro J. et al., 2000).

#### Рак легкого

По данным большинства эпидемиологических исследований, курение сигар или трубки было связано с повышенным риском развития рака легкого. Риск рака легкого был повышен у британских врачей, куривших трубку или сигары (Doll R., Peto R., 1976). Он возрастал с увеличением количества сигар, выкуриваемых в день, длительности (стажа) курения, а также зависел от глубины затяжки. В Cancer Prevention Study I относительный риск рака легкого у куривших 1-2 сигары в день был равен  $0.9 (95\% \, \text{ДИ} \, 0.5-1.7)$ , 3-4 сигары  $-2.4 (95\% \, \text{ДИ} \, 1.5-3.5)$ , более 5 сигар  $-3.4 (95\% \, \text{ДИ} \, 2.3-4.8)$ . Риск был выше у людей, которые глубоко затягивались  $(OP=4.9; 95\% \, \text{ДИ} \, 1.8-10.7)$ , по сравнению с теми, которые не затягивались  $(OP=2.0; 95\% \, \text{ДИ} \, 1.5-2.6)$  (Shanks T., Burns D., 1998).

Как показало Cancer Prevention Study II, курение 1-2 сигар не приводило к статистически достоверному росту относительного риска рака легкого (OP=1,2; 95% ДИ 0,7-2,4), в то время как курение более 3 сигар в день повышало риск рака легкого почти в 8 раз (OP=7,8; 95% ДИ 5,9-10,3). У лиц со стажем курения 25 лет и более риск рака легкого был в 6 раз выше, чем у некурящих (OP=5,9; 95% ДИ 4,5-7,7), а у куривших менее 25 лет риск по сравнению с некурящими был повышен только в 2 раза (OP=2,1; 95% ДИ 1,0-4,2). Одиннадцатикратное повышение риска рака легкого был обнаружено у лиц, которые затягивались (OP=11,4; 95% ДИ 7,9-16,1), и трехкратное у тех, которые не затягивались (OP=3,3; 95% ДИ 2,3-4,7) (Shapiro J. et al, 2000).

В исследованиях случай—контроль, посвященных изучению влияния курения трубки на риск рака легкого, было установлено, что у куривших только трубку риск повышен в 2,5 раза (OP=2,5; 95% ДИ 1,8—3,7). Отмечалось повышение риска с увеличением длительности (стажа) курения трубки: у куривших трубку менее 30 лет риск не повышался, курение в течение 30—39 лет было связано более чем с 2-кратным повышением риска (OP=2,5; 95% ДИ 1,3—4,9). У лиц со стажем курения трубки более 40 лет риск был повышен в 4 раза (OP=4,44; 95% ДИ 2,7—7,4) (р для тренда <0,01). Количество трубок, выкуриваемых в день, также влияло на относительный риск (p<0,01). Отказ от курения трубки приводил через 5 лет к снижению риска до уровня у некурящих (Lubin J. et al., 1984).

В этой же работе было изучено влияние курения сигар на риск развития рака легкого. Курение сигар повышало риск почти в 3 раза (OP=2,9; 95% ДИ 2,0—4,3). Показатель относительного риска повышался с увеличением стажа курения сигар (р для тренда <0,01) и количества выкуриваемых в день сигар (р<0,01). У куривших 1—3 сигары в день повышение риска было статистически недостоверным (OP=1,6; 95% ДИ 0,7—3,3), у куривших 4—6 сигар риск был повышен более чем в 2 раза (OP=2,2; 95% ДИ 1,2—4,1), а у куривших более 7 сигар в день он возрастал в 9 раз (OP=8,9; 95%

ДИ 4,7-16,8). У лиц, глубоко затягивающихся, риск значительно выше (OP=9,5), чем у лиц, которые затягиваются умеренно (OP=2,7; p<0,01) (Lubin J. et al., 1984).

#### Рак пищевода

Связь между курением трубки и сигар и развитием рака пищевода выявлена в нескольких эпидемиологических исследованиях. В когортном исследовании ветеранов войны США курение сигар повышало риск рака пищевода (OP=5,5; 95% ДИ 2,4—12,1). Риск был выше и у ветеранов, бросивших курить, однако показатель риска был в 2 раза ниже, чем у ветеранов, продолжающих курить (OP=2,4; 95% ДИ 0,5—10,9) (Kahn H., 1966).

В шведском когортном исследовании риск рака пищевода был повышен у членов когорты, курящих как трубку (OP=3,64; 95% ДИ 1,1-11,8), так и сигары (OP=6,5; 95% ДИ 1,3-33,5) (Cartensten J. et al., 1987).

Риск рака пищевода был повышен у включенных в Cancer Prevention Study I членов когорты, куривших сигары, по сравнению с никогда не курившими ее членами (OP=3,6; 95% ДИ 2,2-5,6) (Shunks T., Burns D., 1998). У членов когорты в Cancer Prevention Study II, куривших сигары, повышение риска по сравнению с никогда не курившими членами когорты было недостоверно как для продолжающих курить (OP=1,8; 95% ДИ 0,9-3,7), так и для бросивших курить членов когорты (OP=1,3; 95% ДИ 0,6-2,8) (Shapiro J. et al., 2000).

Ни одно из исследований случай—контроль не содержит достаточное количество наблюдений рака пищевода, отдельных его локализаций и гистологических форм. В связи с этим результаты исследований по оценке влияния курения сигар и трубки на риск отдельных локализаций и гистологических форм рака пищевода недостоверны.

#### Рак желудка

В большинстве исследований было установлено, что курение сигар и трубки повышало риск рака желудка, однако ввиду малого количества наблюдений показатели относительного риска были недостоверны. Только в одном когортном исследовании выявлено статистически достоверное повышение риска рака желудка среди лиц, куривших сигары (OP=2,3; 95% ДИ 1,5–3,5). Относительный риск был в 4 раза выше у мужчин, которые курили 5 и более сигар в день (OP=4,2; 95% ДИ 2,3–7,6), и у мужчин, которые глубоко затягивались (OP=3,9; 95% ДИ 1,9–8,0) (Chao A. et al., 2002).

#### Рак поджелудочной железы

Риск развития рака поджелудочной железы, связанный с курением трубки и сигар, был повышен в большинстве эпидемиологических исследований. В самом крупном когортном исследовании, проведенном в США (Cancer Prevention Study II), риск рака этого органа был статистически достоверно повышен у курильщиков сигар (OP=1,6;95% ДИ 1,2-2,1). Показатель риска увеличивался с ростом количества выкуриваемых в день сигар и интенсивности затяжки. У мужчин, куривших 1-2 или 3-4 сигары в день, повышение риска было статистически недостоверным (OP=1,2;95% ДИ 0,7-1,9 и OP=1,5;95% ДИ 0,9-2,5). В то же время у мужчин, ку-

ривших 5 и более сигар в день, риск был статистически достоверно повышен в 2 раза (OP=2,2;95% ДИ 1,4-3,2) (Shanks T., Burns D., 1998). Повышение риска рака поджелудочной железы у курильщиков сигар было также обнаружено в шведском когортном исследовании (OP=2,8;95% ДИ 1,5-5,2) (Carstensen J. et al., 1987). Статистически недостоверное повышение риска у курильщиков сигар выявлено и в других когортных исследованиях (Iribarren C. et al., 1999; Shapiro J. et al., 2000).

По данным исследований методом случай—контроль, относительный риск рака поджелудочной железы у курильщиков сигар и трубки повышен в 2-3 раза. Как показало одно из этих исследований, риск был повышен у мужчин, куривших только сигары (OP=3,1; 95% ДИ 1,4-6,9), и у мужчин, куривших только трубку (OP=1,8; 95% ДИ 0,9-5,3) (Muskat J. et al., 1997). Результаты метаанализа, проведенного S. Iodice и соавт. (2008), свидетельствовали о почти 2-кратном повышении риска рака поджелудочной железы у курильщиков сигар или трубки (OP=1,6; 95% ДИ 1,3-1,9).

#### Рак мочевого пузыря

В шведском когортном исследовании было установлено, что курение только трубки повышало риск рака мочевого пузыря в 4 раза (OP=4,0; 95% ДИ 1,9–8,6) (Carstensen J. et al., 1987). Риск повышен у мужчин, куривших в день более 3–4 сигар (OP=1,7; 95% ДИ 0,8–3,2) или 5 сигар и более (OP=2,0; 95% ДИ 1,0–3,7) (Shanks T., Burns D., 1998). В другом американском когортном исследовании риск рака мочевого пузыря был повышен у мужчин, которые затягивались (OP=3,6; 95% ДИ 1,3–9,9) (Shapiro J. et al., 2000).

#### Другие злокачественные опухоли

Роль курения сигар и трубки была изучена в связи со злокачественными опухолями других локализаций, в частности рака толстой кишки, печени, желчного пузыря, простаты, гемопоэтической системы. Результаты этих исследований не дают основания судить о причинно-следственной связи между курением сигар и трубки и этими опухолями (IARC, 2004, 2012).

Таким образом, имеющиеся научные данные являются убедительным доказательством существования причинно-следственной связи между курением трубки и сигар и раком полости рта, глотки, гортани, пищевода и поджелудочной железы. Величины относительного риска у курящих трубку и сигары сопоставимы с величинами относительного риска, связанного с курением сигарет. Курение трубки и сигар причинно связано с раком легкого. Кроме того, имеются научные данные, указывающие на причинную связь между курением трубки и сигар и раком желудка и мочевого пузыря (IARC, 2004, 2012).

#### Влияние взаимодействия курения и других факторов на риск развития злокачественных опухолей

Человек подвержен влиянию различных факторов образа жизни и окружающей среды. В связи с этим возникает вопрос, как те или иные факторы влияют на риск, связанный с курением, т. е. модифицирует ли, например, экспозиция к профессиональным канцерогенам риск развития рака у курящих людей.

Асбести и курение. Производственный контакт с асбестом при его добыче, в текстильной промышленности, на верфях, в производстве цемента связан с повышенным риском развития рака легкого и мезотелиомы. Асбест является доказанным канцерогенным фактором для человека (группа 1 по классификации МАИР) (Заридзе Д.Г., 2009). Взаимодействие курения и экспозиции к асбесту имеет мультипликативный характер, т. е. относительный риск является производным умножения величины относительного риска одного фактора на величину относительного риска второго фактора. Так, если риск рака легкого у некурящих рабочих, экспонированных к асбесту, повышен в 5 раз (OP=5,17), а риск рака легкого у курящих, но не экспонированных к асбесту рабочих — в 11 раз (OP=10,85), то риск рака легкого у курящих и экспонированных к асбесту рабочих повышен более чем в 50 раз (OP=53,24). Примечательно, что риск еще выше у рабочих, которые выкуривают более одной пачки сигарет в день (OP=87,36) (Lee S. et al., 2001).

**Мышьяк и курение.** Мышьяк является доказанным канцерогенным веществом для человека (группа 1 по классификации МАИР) (Заридзе Д.Г., 2009). Основной источник экспозиции к мышьяку — пестициды, а в некоторых регионах и питьевая вода. Риск рака легкого статистически недостоверно повышен у некурящих лиц, экспонированных к мышьяку (ОР=2,2; 95% ДИ 0,7–6,9). В то же время у заядлых курильщиков (heavy smokers), экспонированных к мышьяку, отмечается 11-кратное статистически достоверное повышение риска (ОР=11,1; 95% ДИ 3,3–37,2) (Chen C. et al., 2004). В регионах с высокой концентрацией мышьяка в питьевой воде у населения повышен риск рака мочевого пузыря. Риск рака этого органа у людей, потребляющих воду, загрязненную асбестом, также зависит от привычки курения. Риск выше у курящих лиц по сравнению с некурящими. У курильщиков рак мочевого пузыря развивается в более раннем возрасте, чем у некурящих (Lowenfeld A. et al., 2010).

**Радон и курение.** Экспозиция к радону также канцерогенна для человека (группа 1 по классификации МАИР) (Заридзе Д.Г., 2009). У шахтеров в результате воздействия радона повышен риск рака легкого. Однако, как известно, человек подвержен воздействию радона и в помещениях, в которых концентрация этого радиоактивного газа значительно ниже. Риск рака легкого у лиц, экспонированных к радону в помещениях, повышен на 20%. У курящих этот показатель, по разным данным, выше в 10-25 раз (Darby S. et al., 2005).

Алкоголь и курение. Потребление алкоголя наряду с курением является фактором риска развития многих форм злокачественных опухолей, а именно рака полости рта, глотки и гортани, пищевода и печени. Поэтому в странах, где обе эти привычки распространены, влияние курения на риск вышеперечисленных форм рака нельзя рассматривать в отрыве от потребления алкоголя. Вопроса взаимодействия между курением и потреблением алкоголя мы уже касались в главе, посвященной опухолям верхних дыхательных и пищеварительных органов (см. «Рак полости рта и глотки», «Рак гортани» и «Рак пищевода»).

В большинстве эпидемиологических исследований получены результаты, указывающие на синергизм влияния курения и потребления алкоголя на риск рака полости рта и глотки. Наиболее наглядным примером является исследование, проведенное в Италии, в котором было установлено, что у лиц с наиболее высоким потреблением табака и алкоголя риск рака полости рта повышен более чем в 200 раз

 $(OP=227,8; 95\% \, ДИ \, 545,6-950,7)$  (Franceschi S. et al., 1999). В исследовании, проведенном в США, риск рака полости рта у лиц с самой высокой интенсивностью курения и потребления алкоголя был еще выше (OP=305) (Baron A. et al., 1993).

Как было отмечено выше (см. «Опухоли верхних дыхательных и пищеварительных органов»), нами также был отмечен синергизм эффекта курения и потребления алкоголя в исследовании, проведенном в России и других странах Центральной и Восточной Европы. У лиц, которые только курили (но не пили), риск рака полости рта был в 2 раза выше, чем у некурящих (OP=1,7). В то же время у курящих и пьющих лиц отмечено 5-кратное повышение риска (OP=4,8). Аналогичные результаты были получены для рака глотки. У непьющих курильщиков риск был повышен в 2 раза (OP=1,91). Курение и потребление алкоголя также приводило к 5-кратному увеличению риска (OP=5,4) (см. табл. 12) (Hashibe M. et al., 2007b).

Риск рака гортани зависит от длительности (стажа) курения и потребления алкоголя. У мужчин с длительным стажем курения (более 40 лет) и относительно небольшим стажем потребления алкоголя (1–19 лет) риск рака гортани повышен в 5 раз (OP=5,11). У курящих мужчин с таким же стажем курения, но с более солидным стажем потребления алкогольных напитков (20–39 и  $\geqslant$ 40 лет) относительный риск был выше в 12 раз и более (OP=11,75 и OP=14,37 соответственно). Риск рака гортани повышался и в зависимости от количества потребляемых алкогольных напитков. Он вырос с 9 до 32 у мужчин, курящих 30 и более сигарет в день и потребляющих алкоголь в количестве менее 140 и 140–279 г/нед соответственно (см. табл. 15). Необходимо отметить, что в этом исследовании потребление алкоголя (у некурящих) не влияло на риск рака гортани (Hashibe M. et al., 2009).

Ученые США на основании результатов эпидемиологических исследований пришли к заключению, что причиной 75% случаев рака полости рта является курение, а курение и потребление алкоголя ответственны за 97% всех случаев рака полости рта (Zheng T. et al., 2010). В Европе в целом курение и алкоголь являются причиной 61% случаев рака полости рта и 80% случаев рака глотки. В России и других странах Восточной и Центральной Европы эти показатели еще выше (Заридзе Д.Г., 2009).

Представляют интерес данные о синергическом влиянии курения и потребления алкоголя на риск рака пищевода. Первые исследования по этой проблеме были проведены во Франции. Они показали, что риск рака пищевода зависит как от количества табака, выкуриваемого в день, так и от дозы крепкого алкоголя (г/день). Так, у курильщиков, выкуривавших в день 10-19 г табака и выпивавших менее 40 г/день, относительный риск равен 3,4. У курильщиков, выкуривавших такое же количество табака, но выпивавших 41-80 г/день, относительный риск составлял 8,4, у выпивавших 81-120 г/день -12.4 и у выпивавших более 120 г/день -64.0. У курильщиков, которые курили более 30 г табака в день и пили менее 40 г/день крепкого спиртного напитка, относительный риск рака пищевода был равен 7,8. Риск рака этого органа увеличивался с ростом потребления алкоголя: у выпивавших 41-80 г/день - 35,6, 81-120 г/день -87,1, более 120 г/день -149,3. Авторы сделали заключение, что влияние курения и потребления алкоголя на риск рака пищевода имеет мультипликативный характер, т. е. относительный риск является производным умножения величины относительного риска одного фактора на величину относительного риска второго фактора. Необходимо отметить, что в этом исследовании референсной группой служили лица, курившие менее 10 сигарет в день и пьющие менее 40 г алкоголя в день, а не вообще некурящие и непьющие (Tuyns A. et al., 1977).

Эпидемиологические исследования, проведенные в странах Восточной и Центральной Европы, показали, что риск плоскоклеточного рака повышен только у тех людей, которые курят и потребляют алкоголь (OP=6,42), в то время как у только курящих, но не пьющих (OP=0,74), и у только пьющих, но не курящих, относительный риск не повышен (OP=0,96). Влияние взаимодействия этих двух факторов на риск рака пищевода имеет также *мультипликативный характер* (p<0,01) (см. табл. 17).

В некоторых исследованиях было отмечено статистически достоверное сочетанное влияние (interaction) курения и потребления алкоголя на риск развития рака печени (Kuper H. et al., 2000).

#### Влияние снижения распространенности курения на смертность от злокачественных опухолей

Влияние курения на смертность от злокачественных опухолей и общую смертность настолько велико, что распространенность курения (процент курящих мужчин и женщин в стране) определяет ее динамику. Приведем несколько примеров. Исторически курение раньше всего распространилось в Великобритании во время Первой мировой войны. Частота курения достигла максимума в 50-е годы прошлого столетия. Открытие канцерогенного влияния курения и соответствующие меры по профилактике курения привели к снижению его частоты.

В 1950 г. в Великобритании курили 83% мужчин, а в 2010 г. — 25%. Среди женщин распространенность курения достигла максимума в 1974 г. (41%). В 2010 г. частота курения среди женщин снизилась до 25%. Снижение частоты курения привело к снижению смертности от форм рака, причинно связанных с курением, которое началось в середине 60-х годов. Смертность от форм злокачественных опухолей, не связанных с курением, оставалась относительно стабильной (рис. 5).

Снижение частоты курения в США в 80-е годы XX в. также привело к снижению смертности от форм рака, связанных с курением. Как и в Великобритании, снижение смертности от других форм рака было менее выраженным.

Показательным примером влияния на смертность снижения частоты курения является Польша. Польшу можно отнести к странам, успешно борющимся с курением. В стране частота курения росла до начала 90-х годов, а затем начала стремительно снижаться. В 1974 г. в Польше курили 75% мужчин и 47% женщин. К 2010 г. частота курения снизилась до 47% среди мужчин и до 35% среди женщин. За снижением распространенности курения последовало снижение смертности от злокачественных опухолей, причинно связанных с курением, но не от других форм опухолей (рис. 6). Необходимо подчеркнуть, что динамика (рост и снижение) смертности от опухолей, причинно связанных с курением, определяется раком легкого, смертность от которого составляет 30—35% всей смертности от злокачественных опухолей и 75—80% смертности от опухолей, причинно связанных с курением.

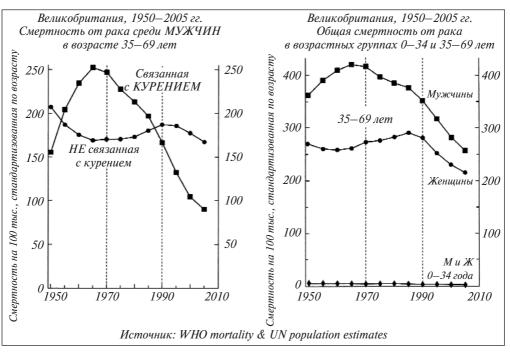


Рис. 5. Динамика смертности от причин, связанных с курением, в Великобритании

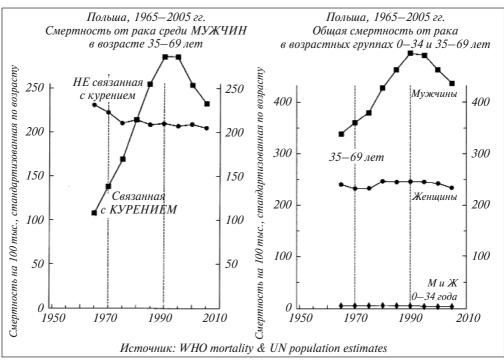


Рис. 6. Динамика смертности от причин, связанных с курением, в Польше

Аналогичные тренды имеют место практически во всех европейских странах. Однако перелом от роста к снижению смертности от форм рака, причинно связанных с курением, в этих странах наступал в разное время и зависел от динамики распространенности курения, а точнее, от того, когда в этих странах произошел перелом от роста к снижению распространенности курения.

#### Влияние курения на эффективность лечения онкологических больных

**Рак верхних дыхамельных и пищеваримельных органов**. Первые работы, указывающие на отрицательное влияние курения на эффективность лечения онкологических больных, появились в начале 80-х годов прошлого столетия. По данным М. Stevens и соавт. (1983), прогноз у больных с опухолями головы и шеи, которые продолжали курить после постановки диагноза, хуже, чем у больных, бросивших курить.

G. Browman и соавт. (1993) изучали эффект отказа от курения 115 больных раком полости рта, глотки и гортани, которые были включены в рандомизированное исследование (флуорацил/плацебо). Всем больным проводилась лучевая терапия (200 рад в день, 5 раз в неделю в течение 5 нед). Из 115 больных 65 не курили во время лечения: 4 никогда не курили, 26 бросили курить более 1 года назад, 32 отказались от курения менее чем 12 нед назад. Разница в смертности и выживаемости между продолжавшими курить во время лечения и бросившими курить была статистически достоверна (р=0,005) и зависела от длительности интервала между отказом от курения и началом лечения. По сравнению с продолжавшими курить у некурящих больных риск смерти за 18 мес от начала лечения был ниже на 60% (OP=0,4; 95% ДИ 0,2-0,7). У больных, бросивших курить более чем за 1 год до начала лечения, риск смерти был ниже на 70% (OP=0,3; 95% ДИ 0.1-0.7), а у больных, бросивших курить менее чем за 12 нед, – на 40% (ОР=0,6; 95% ДИ 0,3-1,0). В результате многофакторного регрессионного анализа с включением таких факторов прогноза, как возраст, стадия заболевания, лечение (флуорацил/плацебо) и курение, установлено, что курение – единственный фактор, статистически достоверно влияющий на выживаемость (ОР=2.5; 95% ДИ 1,4-4,4; p=0,002). Авторы пришли к заключению, что курение снижает эффективность лучевого лечения у больных с опухолями головы и шеи.

Работы, опубликованные за последние годы, подтверждают представленные выше результаты. Трехлетняя безрецидивная выживаемость некурящих больных плоскоклеточным раком полости рта и глотки, которые получали лучевую терапию, была статистически достоверно выше, чем у больных, которые курили (86 и 69%; p<0.05). Частота осложнений также была ниже среди некурящих больных (10%) по сравнению с курящими (29%; p=0.01) (Chen A. et al., 2011).

Среди курящих больных с опухолями головы и шеи, которые получали лучевую терапию, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость была достоверно ниже, чем среди некурящих: 22 и 58% по сравнению с 42 и 65%. У некурящих больных реже встречались региональные рецидивы: 58% по сравнению с 69% (p<0,05) (Chen A. et al., 2011).

В еще одном исследовании доказано отрицательное влияние курения на эффективность лучевой терапии у больных раком полости рта, глотки и гортани. У курильщиков вероятность развития региональных рецидивов почти в 2 раза выше, чем у некурящих (OP=1.84; 95% ДИ 1.14-2.96; p=0.01) (Hoff C. et al., 2012).

Известно, что гипоксия вызывает резистентность (устойчивость) к лучевой терапии, а курение в свою очередь приводит к снижению оксигенизации опухоли и гипоксии опухолевых клеток за счет нарушения подачи (поступления) кислорода в опухоль. Курение, а именно экспозиция к углекислому газу (СО) в табачном дыме приводит к превращению гемоглобина в карбоксигемоглобин (HbCO). Афильность моноксида углерода (СО) к гемоглобину намного выше (почти в 500 раз), чем кислорода. В результате у курильщиков уровни карбоксигемоглобина значительно выше (15-20%), чем у некурящих (1-2%).

**Рак легкого.** Общая выживаемость и выживаемость при раке легкого статистически достоверно ниже у курильщиков (39 и 56%; p=0,0004), чем у некурящих больных (66 и 77%; p=0,003). Частота региональных рецидивов также статистически достоверно выше (p=0,001) у курящих (65%), чем у некурящих (44%).

По данным исследований, проведенных в начале 80-х годов прошлого столетия, прогноз у больных, которые продолжали курить после постановки диагноза, был значительно хуже по сравнению с некурящими больными. Так, среди получавших комбинированную терапию по поводу мелкоклеточного рака прогноз зависел от статуса курения и был лучше у больных, отказавшихся от курения, по сравнению с больными, которые продолжали курить (Johnston-Early A. et al., 1980).

Отказ от курения не только улучшает выживаемость, снижает риск послеоперационных осложнений, побочных эффектов лучевой терапии и повышает эффективность химиотерапии, но и улучшает качество жизни больных раком легкого. У больных, продолжавших курить после постановки диагноза рака легкого, средний показатель симптомов рака легкого (Lung cancer symptom scale — LCSS) был статистически достоверно (p<0,0001) ниже у бросивших курить (17,6), чем у продолжающих курить (28,7) (Garces Y. et al., 2004).

Отказ от курения улучшает вентиляцию легких, снижает артериальное давление, положительно влияет на иммунную систему, когнитивные функции, повышает аппетит и улучшает сон. Все вышеперечисленные изменения в общем состоянии больного раком легкого способствуют улучшению его психологического состояния и в конечном счете — качества жизни (Cataldo J. et al., 2009).

Анализ 237 больных с I—II стадией немелкоклеточного рака, которые получали лучевое и лекарственное лечение, показал, что 2-летняя выживаемость (41%) и медиана выживаемости (13,7 мес) были ниже у курящих больных, чем 2-летняя выживаемость (56%) и медиана выживаемости (27,9 мес) у больных, которые не курили (Fox J. et al., 2004). В другой работе, в которой было проанализировано 5229 больных немелкоклеточным раком легкого, была выявлена статистически достоверная связь (p<0,01) между статусом курения и медианой выживаемости, которая составила 1,4, 1,3 и 1 год соответственно у некурящих, бросивших курить и никогда не куривших больных (Ebbert J. et al., 2003).

Курение является независимым фактором, снижающим выживаемость больных мелкоклеточным раком легкого. Скорректированный по основным факторам прогноза (возраст, пол, стадия, гистологическое строение, применяемый химиопрепарат) риск смерти в течение 3 лет после постановки диагноза был на 40% выше у курящих больных, чем у больных, которые не курили (OP=1,37; 95% ДИ 1,18-1,59; p<0,001) (Tammemagi C. et al., 2004).

На основании своего исследования С. Dressler и соавт. (2004) пришли к заключению, что отказ от курения больше влияет на выживаемость, чем химиотерапия.

У больных немелкоклеточным раком легкого весьма высок риск развития метахронного рака легкого. Риск повышен в 13 раз у больных, которые подвергались облучению грудной клетки, и в 7 раз у больных, которым облучение грудной клетки не проводилось. Наиболее высокий риск метахронного рака был связан с курением и облучением грудной клетки (OP=21). Курение больных, которых лечили алкилирующими препаратами, также было связано со значительным повышением риска вторых опухолей (OP=19). Исследователями был отмечен синергизм влияния курения и лучевой терапии на риск развития метахронного рака легкого (Tucker M. et al., 2004).

Для оценки влияния курения на прогноз рака легкого I—IIIA стадии был проведен метаанализ эпидемиологических исследований, посвященных этой проблеме и опубликованных с 1996 по 2006 г. В метаанализ были включены 10 эпидемиологических проспективных и ретроспективных исследований. Во всех работах, посвященных влиянию курения на выживаемость при немелкоклеточном раке легкого, смертность была выше у курильщиков по сравнению с некурящими. После корректировки по основным прогностическим факторам суммарный относительный риск общей смертности был в 3 раза выше у продолжавших курить больных, чем у некурящих больных (ОР=2,94; 95% ДИ 1,15–1,54). Скорректированный по основным факторам прогноза суммарный относительный риск рецидивов также статистически достоверно был выше у курильщиков, чем у некурящих (ОР=1,86; 95% ДИ 1,1–3,41). Риск смерти больных мелкоклеточным раком легкого выше у курильщиков, чем у некурящих больных (суммарный, скорректированный по основным факторам прогноза ОР=1,86; 95% ДИ 1,33-2,59). У курильщиков чаще возникают рецидивы (суммарный скорректированный по основным факторам прогноза OP=1,26;95% ДИ 1,06-1,50) и в 4 раза чаще развиваются вторые опухоли (суммарный, скорректированный по основным факторам прогноза ОР=4,31; 95% ДИ 1,09–16,98), чем у некурящих (Parsons A. et al., 2010).

Курение влияет на эффективность некоторых химиопрепаратов. Канцерогенные вещества в табачном дыме — ПАУ, ариламины, гетероциклические амины — индуцируют фермент семейства *цитохромов 450 (СҮР) СҮР1А2*, который экспрессируется в ткани печени. Субстратом для *цитохромов 450 (СҮР)* являются не только канцерогенные вещества, содержащиеся в табачном дыме, но и другие ксенобиотики, каковыми являются большинство противоопухолевых препаратов. Таким образом, индукция канцерогенными веществами *СҮР1А2* может приводить к изменению метаболизма противоопухолевых препаратов, что в свою очередь может изменить (снизить) их активность (Cataldo J. et al., 2010). Кроме того, исследования in vivo показали, что экспозиция к табачному дыму способствует развитию лекарственной устойчивости и экспансии опухолевых стволовых клеток, что способствует прогрессированию опухолевого процесса (Yi A. et al., 2012).

Для достижения достаточного для лечебного эффекта уровня эрлотиниба в крови (циркуляции) необходимо давать больным дозу препарата, в 2 раза превышающую обычно используемую (Hudhes A. et al., 2009). Анализ клинических наблюдений показал, что безрецидивная выживаемость достоверно повышена у больных немелкоклеточным раком легкого, которых лечили эрлотинибом (p<0,001), и у больных, которые никогда не курили (p<0,01). Лечение эрлотинибом и статус куре-

ния являются наиболее надежными факторами прогноза мелкоклеточного рака легкого (Shepard F. et al., 2005).

Курение влияет и на послеоперационные осложнения. В нескольких работах было установлено, что среди курящих больных, которым проводилась лобэктомия по поводу немелкоклеточного рака легкого, была значительно выше частота послеоперационных осложнений, включая инфекционные, чем у некурящих больных. Больные с первичными или метастатическими опухолями легкого, которым была проведена операция анатомической резекции легкого, были разделены на 4 группы в зависимости от статуса курения: никогда не курившие (21%), бросившие курить менее 2 мес назад (62%), бросившие курить более 2 мес назад (13%) и продолжающие курить (4%). Послеоперационные легочные осложнения были диагностированы у 8% никогда не куривших больных, у 19% бросивших курить более 2 мес назад, у 23% бросивших курить менее 2 мес назад и у 23% продолжающих курить более 2 мес назад, у 23% бросивших курить менее 2 мес назад и у 23% продолжающих курить. Разница в частоте осложнений между курящими и никогда не курившими больными была статистически достоверна (р<0,03). Частота пневмонии была выше у курильщиков (11%), чем у некурящих (3%; р<0,05) (Вагтега R. et al., 2005).

**Рак мочевого пузыря.** В исследовании была получена информация о статусе курения у 2043 больных с поверхностным раком мочевого пузыря (без инвазии в мышечный слой), которым была проведена трансуретральная резекция опухоли, и некоторые из них получили внутрипузырную инстилляцию BCG (Rink M. et al., 2012). На основании статуса курения больные были классифицированы как продолжающие курить к моменту постановки диагноза (24%), бросившие курить (47%) и никогда не курившие (29%), а также как курившие: а) <19 сиг/день в течение <19 лет; б) <19 сиг/день − >20 лет; в) >20 сиг/день - <19 лет и >20 сиг/день - >20 лет. Больные находились под наблюдением в среднем 49 мес. У когда-либо куривших больных (т. е. которые продолжали курить или бросили курить) кумулятивный показатель прогрессирования заболевания был выше, чем у никогда не куривших (р=0,003). У когда-либо куривших больных опухоль чаще рецидивировала (p<0,001), опухолевый процесс чаще прогрессировал (p<0.001) и была выше общая смертность (p<0.001). Наихудший прогноз наблюдался у больных, которые курили >20 сиг/день в течение >20 лет, наилучший прогноз (среди курильщиков) — у больных, куривших < 19 сиг/день, со стажем курения менее 19 лет. Отказ от курения более 10 лет назад снижал риск рецидивов (ОР=0,66; 95% ДИ 0.52-0.84; p<0.001) и прогрессирования (OP=0.42; 95% ДИ 0.22-0.83; p=0.036). Это исследование указывает на наличие дозозависимой связи между курением и прогнозом локализованного поверхностного рака мочевого пузыря, а также на то, что отказ от курения оказывает благоприятное влияние на прогноз рака мочевого пузыря.

Онкологическим больным, особенно тем, у которых диагностирована форма рака, в развитии которого курение играет доминирующую роль (плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого, пищевода, поджелудочной железы, мочевого пузыря и т. д.), лечащий врач-онколог должен настоятельно рекомендовать отказаться от курения. В 2000 г. Департаментом здравоохранения США было разработано клиническое руководство по лечению табачной зависимости, дополненное в 2008 г. (Fiore M. et al., 2008).

Онкологическому больному необходимо разъяснить, что курение не только ухудшает его общее состояние, но и снижает эффективность терапии, будь то хирургическое, лучевое лечение или химиотерапия. Если рекомендаций окажется недостаточно, такому больному необходимо пройти курс лечения от табачной (никотиновой) зависимости (см. раздел «Медицинская помощь в отказе от курения»).

# Глава 5

### Пассивное, или непроизвольное, курение

#### Химический состав побочной струи табачного дыма

Табачный дым образуется в результате сгорания табака, различных добавок и бумаги. При затяжке температура горения очень высока — около 1000 °C. Температура горения значительно ниже при тлении сигареты, между затяжками. При активном курении в результате затяжки образуется основная струя табачного дыма, которую вдыхает курильщик. Пассивный курильщик вдыхает побочную струю, которая состоит из выдыхаемой курильщиком основной струи и дыма, который образуется между затяжками при тлении сигареты. На уровни токсических и канцерогенных веществ в побочной струе не влияют ни наличие фильтра, ни пористость бумаги, ни другие применяемые меры по снижению концентраций вредных веществ в основной струе табачного дыма. Концентрация некоторых токсичных и канцерогенных веществ в побочной струе табачного дыма выше, чем в основной. Например, концентрация аммиака в побочной струе в 147 раз выше, чем в основной струе, бенз(а)пирена — в 3 раза, формальдегида — в 15 раз, кадмия и свинца — в 1,5 раза, углекислого газа — в 1,8 раза (IARC, 2007).

В побочной струе содержится более десятка канцерогенных веществ, входящих, по классификации МАИР, в группы: 1 — доказанных канцерогенов для человека, 2А — скорее всего канцерогенных и 2В — возможно канцерогенных веществ для человека (табл. 24) (IARC, 2007).

Побочная струя быстро смешивается с воздухом, и концентрация токсичных и канцерогенных веществ в ней снижается. Тем не менее пассивное курение является основным источником загрязнения воздуха помещений. Концентрация табачного дыма в помещении зависит от размера помещения и степени его вентиляции, а уровень экспозиции к побочной струе или пассивному курению — от длительности пребывания в накуренном помещении. В настоящее время в арсенале исследователей имеются современные приборы для измерения в воздухе помещения различных компонентов табачного дыма. Они показали, что концентрация канцерогенных веществ в прокуренном помещении может быть очень высокой — выше, чем на главных уличных магистралях большого города в час пик.

#### Распространенность экспозиции к пассивному курению

Для изучения распространенности экспозиции к пассивному курению применяются прямые и непрямые методы оценки экспозиции. К прямым методам относятся измерения различных компонентов табачного дыма в помещении, будь то жилище, учебное заведение, рабочее или общественное место. Непрямые методы — это опросы относительно наличия в семье или трудовом коллективе курящих лиц. Кроме того, непрямым методом могут служить опросы относительно распространенности курения среди населения.

Получены данные о распространенности экспозиции к табачному дыму в результате непроизвольного курения в различных географических регионах и странах.

 Таблица 24.
 Средние уровни токсичных и канцерогенных веществ в побочной струе табачного дыма (ПСТД) и их соотношение со средними уровнями в основной струе (ОСТД)

Вещество	Единица измерения		
Аммиак	мг/сиг	4,0-6,6	147,00
4-аминобифенил	нг/сиг	28,0-42,2	7,10
Бенз(а)пирен	нг/сиг	51,8-94,5	3,22
Формальдегид	мкг/сиг	540,4-967,5	14,78
Акролеин	мг/сиг	342,1-522,7	2,53
Хлористый цианид	мг/сиг	0,19-0,35	0,77
Ртуть	нг/сиг	5,2-13,7	1,09
Кадмий	нг/сиг	122–265	1,47
Мышьяк	нг/сиг	3,5–26,5	1,51
Свинец	нг/сиг	2,7-6,6	0,09
Азотная кислота	мг/сиг	1,0-1,6	2,79
Углекислый газ	мг/сиг	31,5-54,1	1,87
«Смола»	мг/сиг	10,5-34,4	0,91
Никотин	мг/сиг	1,9-5,3	2,31
Пиридин	мкг/сиг	195,7-320,7	16,08
Фенол	мкг/сиг	121,3-323,8	9,01
Катехол	мкг/сиг	64,5-107,0	0,85
ннн	нг/сиг	69,8-115,2	0,43
ннк	нг/сиг	50,7-95,7	0,40
HAT*	нг/сиг	38,4-73,4	0,26
НАБ**	нг/сиг	11,9-17,8	0,55
1,3-бутадиен	мкг/сиг	81,3-134,7	1,30
Изопрен	мкг/сиг	743,2-1162,8	1,33
Оксинитрил	мкг/сиг	24,1-43,9	1,27
Бензол	мкг/сиг	70,7-134,3	1,07
Толуол	мкг/сиг	134,9-238,6	1,27
Стирен	мкг/сиг	23,2-46,1	2,60
. *	3.7	E 31	

*Примечание.* \* HAT - N-нитрозоанатабин; \*\* HAE - N-нитрозоанабазин.

Очень важной является информация об экспозиции детей и подростков к побочному потоку табачного дыма. В Европе наиболее часто к побочному табачному дыму экспонированы дети моложе 13 лет и подростки (61%) в возрасте 13—15 лет. У 78% подростков в возрасте 13—15 лет, живущих в Европе, родители (или один из родителей) курят. Наиболее высок процент подростков, экспонированных к побочной струе табачного дыма дома, в странах Южной и Восточной Европы: на Кипре (88), в Черногории (77), Боснии и Герцеговине (77), Сербии (77), Российской Федерации (74), Хорватии (73), Армении (71), Болгарии (64), Грузии (63). Процент подростков, которые экспонированы к табачному дыму в результате непроизвольного курения вне дома, в этих странах также высок. Например, в России этот показатель равен 89, на Кипре — 88, в Боснии и Герцеговине — 84, Хорватии — 83, Армении — 78. Для сравнения приведу соответствующие цифры по другим, более благополучным с точки зрения пассивного курения странам. В США дома к побочному табачному дыму экспонированы всего 36% подростков, вне дома — 43%.

В мире около 1/3 взрослого населения экспонированы к табачному дыму в результате пассивного курения. Процент взрослых, экспонированных к пассивному курению, наиболее высок в Восточной Европе (66), в Америке этот показатель колеблется в пределах 13—20. Наиболее высок процент взрослого населения, экспонированного к табачному дыму в результате пассивного курения, в Египте (80), Вьетнаме (75), Китае (69), Индии (55), Польше (48). В России к пассивному курению экспонированы 40% мужчин и 38% женщин (IARC, 2007).

#### Пассивное курение и злокачественные опухоли у взрослых

Рак легкого. Проблеме влияния пассивного курения на риск развития злокачественных опухолей посвящены многие десятки эпидемиологических исследований. Необходимо отметить, что оценка риска болезни, связанного с пассивным курением, крайне сложна. Некоторые участники исследования (пробанды), которые в результате опроса были классифицированы как «некурящие», могли в действительности, хоть и нерегулярно, но курить. Тем не менее в большинстве эпидемиологических исследований, в которых принимались во внимание все возможные методические проблемы, отмечено повышение риска рака легкого у некурящих мужчин и женщин, которые были экспонированы к табачному дыму, образующемуся в результате курения членов семьи и коллег на работе, т. е. к пассивному курению. Кроме того, пассивное курение рассматривается и как профессиональный канцерогенный фактор, поскольку представители некоторых профессий экспонированы к табачному дыму, загрязняющему помещение, на рабочем месте. К этой категории профессий относятся, например, бармены и официанты.

В 1981 г. впервые почти одновременно были опубликованы результаты двух исследований, проведенных в Японии (Hirayama T., 1981) и Греции (Trichopoulos D. et al., 1991), указывающие на то, что риск рака легкого статистически достоверно повышен у некурящих жен мужей-курильщиков. В дальнейшем эти результаты были подтверждены во многих эпидемиологических исследованиях, как проспективных, так и ретроспективных.

Риск развития рака легкого в результате пассивного курения ниже, чем вследствие активного курения, и колеблется, по результатам различных исследований, в

пределах 1,2-2,6. В некоторых исследованиях была выявлена дозозависимая связь между экспозицией и риском. Например, в когортном исследовании в Японии риск рака легкого у некурящих жен зависел от интенсивности курения мужей: показатели относительного риска рака легкого соответствовали 1,4,1,4,1,6 и 1,9 для женщин, мужья которых бросили курить или курили 1-14,15-19 и 20 и более сигарет в день (р для тренда = 0,002) (Нігауата Т., 1984). Аналогичные результаты получены еще в одном когортном исследовании в США. Относительный риск рака легкого у некурящих жен зависел от интенсивности курения их мужей и увеличивался от 2,1 у женщин, мужья которых курили 1-19 сигарет в день до 2,3 при выкуривании мужьями 20 сигарет и более (Samet J., 2010).

Из 40 исследований методом случай—контроль в 25 была выявлена связь между пассивным курением и риском рака легкого у некурящих жен курящих мужей. Однако статистически достоверно риск был повышен только в 7 исследованиях. В нескольких работах обнаружена дозозависимая связь риска с уровнем экспозиции к пассивному курению, т. е. количеством сигарет, выкуриваемых партнером в день, или количеством лет, прожитых с курящим партнером (IARC, 2004).

Исследования влияния пассивного курения на рабочем месте менее убедительны. В некоторых из них выявлена позитивная дозозависимая связь между уровнем экспозиции на рабочем месте и раком легкого. Однако статистически достоверное повышение риска в большинстве исследований связано с высоким уровнем экспозиции (IARC, 2004).

Влияние пассивного курения на риск развития рака легкого было изучено и в России. В результате исследования методом случай—контроль, проведенного в Москве, показано, что у некурящих женщин, мужья которых курят, риск развития рака легкого статистически достоверно повышен и равен 1,7. Риск развития рака легкого повышен и у женщин, которые подвергались воздействию пассивного курения на рабочем месте (Zaridze D. et al., 1995).

Метаанализ эпидемиологических исследований подтвердил причинную связь между пассивным курением и риском рака легкого у некурящих женщин, мужья которых курят, и у некурящих мужчин, жены которых курят. Риск рака легкого у некурящих женщин, связанный с курением мужа дома и с экспозицией к табачному дыму на работе, повышен на 22% (OP=1,22; 95% ДИ 1,12–1,32; p<0,001) и 15% (OP=1,15; 95% ДИ 1,05–1,26; p=0,002) соответственно. Риск рака легкого у некурящих мужчин, связанный с экспозицией к пассивному курению дома и на работе, также был статистически достоверно увеличен (OP=1,36; 95% ДИ 1,2–1,82; p=0,04). Статистически недостоверное повышение риска было отмечено для некурящих мужчин, экспонированных к пассивному курению на работе (OP=1,28; 95% ДИ 0,88–1,84; p=0,19). Однако с увеличением длительности экспозиции риск возрастал до 1,3 с четко прослеживаемой дозозависимой связью, что является дополнительным доказательством причинной связи между вышеуказанным фактором и раком легкого (табл. 25) (Brennan P. et al., 2004).

Необходимо отметить, что в некоторых эпидемиологических исследованиях связь между пассивным курением и риском рака легкого не была подтверждена. Эти противоречия в результатах можно объяснить особенностями жилых или других помещений, разницей в их размере, степенью проветривания, а также частотой и длительностью контакта с курящим членом семьи или сослуживцем. В эпидемио-

Таблица <b>25</b> .	Метаанализ эпидемиологических исследований,				
	посвященных изучению влияния пассивного курения на риск				
	развития рака легкого				

Источник пассивного курения	Количество исследований	Пол	Относительный риск	p
Супруги	40	Ж	1,22 (1,12–1,32)	<0,001
Супруги	9	M	1,36 (1,02–1,82)	0,04
На работе	17	Ж	1,15 (1,05–1,26)	0,002
На работе	5	M	1,28 (0,88–1,84)	0,19

логических исследованиях связи между пассивным курением и здоровьем необходимо принимать во внимание возможность ошибочной классификации активных курильщиков как пассивных. Особенно это касается женщин. На результаты исследования могут повлиять мешающие факторы, экспозиция к которым коррелирует с пассивным курением, такие как профессия, особенности питания и т. д. Концентрация токсичных и канцерогенных веществ в побочном потоке табачного дыма ниже по сравнению с основным потоком, поэтому отрицательное влияние пассивного курения на риск развития рака менее выражено. Выявление относительно небольших рисков значительно труднее (IARC, 2004).

На основании результатов нескольких десятков эпидемиологических исследований, как когортных проспективных, так и ретроспективных, опубликованных до 2002 г., рабочая группа МАИР пришла к выводу, что пассивное курение канцерогенно для человека и является причиной рака легкого у никогда не куривших людей. Рабочая группа сочла недостаточными данные для доказательства причинно-следственной связи между пассивным курением и другими формами злокачественных опухолей, в частности раком молочной железы и детскими опухолями (IARC, 2004).

После 2002 г. опубликованы новые работы, которые позволили подтвердить причинную связь между пассивным курением и раком легкого. В частности, метаанализ 55 эпидемиологических исследований показал, что риск рака легкого статистически достоверно повышен у некурящих жен курящих мужей (OP=1,27;95% ДИ 1,17-1,37). Это исследование дало возможность подсчитать относительный риск для населения Северной Америки (OP=1,15;95% ДИ 1,03-1,28), Азии (OP=1,31;95% ДИ 1,16-1,48) и Европы (OP=1,31;95% ДИ 1,24-1,52) (Taylor R. et al., 2007).

В другой работе был проведен метаанализ 22 исследований, в которых изучалось влияние на риск рака легкого экспозиции к пассивному курению на работе. Суммарный относительный риск был равен 1,2 (95% ДИ 1,2-1,3), а у лиц с наиболее высоким уровнем экспозиции риск был повышен в 2 раза (OP=2,0; 95% ДИ 1,3-2,6) (Stayner L. et al., 2007).

Согласно результатам Европейского когортного исследования, риск развития рака легкого в зрелом возрасте в результате экспозиции к пассивному курению в детстве повышен в 2 раза (OP=2,0; 95% ДИ 0,9-4,3). У детей, родители которых много и часто курили, и они соответственно непроизвольно дышали табачным дымом по много часов в день, риск развития рака легкого в зрелом

возрасте увеличивался почти в 4 раза (OP=3,6; 95% ДИ 1,2-11,1). Пассивное курение на работе у женщин повышало риск более чем в 2 раза (OP=2,13; 95% ДИ 1,6-3,4) (Vineis P. et al., 2007).

Убедительные данные получены в нескольких эпидемиологических исследованиях, проведенных в Азии: в Японии, Китае и других странах. В Китае пассивное курение на работе ассоциировано с повышением риска на 80% (OP=1,79; 95% ДИ 1,09-2,93). Однако риск не был повышен у некурящих жен курящих мужей. Другое эпидемиологическое исследование, проведенное в Китае, показало, что экспозиция к пассивному курению дома и на работе повышала риск аденокарциномы легкого (OP=1,68; 95% ДИ 1,00-2,38), но не рака легкого вообще (OP=1,14; 95% ДИ 0,74-1,67) (Samet J., 2010).

Риск рака легкого был выше у японок — жен курящих мужей, чем у женщин, которые были замужем за некурящими мужчинами (OP=1,34; 95% ДИ 0,81-2,21). Риск развития аденокарциномы легкого у этих женщин был выше (OP=2,03; 95% ДИ 1,07-3,86). Отмечался статистически достоверный рост относительного риска по мере увеличения интенсивности курения мужей (р для тренда = 0,02) и общего количества выкуренных сигарет (р для тренда = 0,03). Пассивное курение на работе было связано со статистически недостоверным повышением риска рака легкого (OP=1,32; 95% ДИ 0,85-2,04) (Kurahashi N. et al., 2008).

По данным исследования, проведенного в госпитале Массачусетса, США, экспозиция ко всем видам пассивного курения (дома, на работе, на отдыхе) повышала риск развития рака легкого только в том случае, если она имела место до достижения человеком 25 лет (OP=1,30;95% ДИ 1,08-1,57), но не в более старшем возрасте (OP=0,66;95% ДИ 0,21-1,57). В двух когортных исследованиях в Калифорнии и Новой Зеландии связь между пассивным курением и риском рака легкого обнаружена не была. Проводившие эти исследования ученые объясняют отрицательные результаты недостатками в оценке экспозиции к пассивному курению и малым сроком наблюдения за когортой для выявления достаточного количества случаев рака легкого (Samet J., 2010).

Рабочая группа МАИР (IARC, 2012) подтвердила, что экспозиция к пассивному курению дома и на работе является причиной рака легкого как у мужчин, так и у женщин.

Опухоли верхних дыхательных и пищеварительных органов. В исследовании методом случай—контроль, проведенном в США, в которое были включены только некурящее лица, обнаружено повышение риска развития опухолей головы и шеи (рак полости рта, глотки, гортани и пищевода) у лиц, которые когдалибо были подвержены пассивному курению как дома, так и на работе. Риск, связанный с экспозицией к пассивному курению дома, был выше у женщин (OP=7,3; p<0,001), чем у мужчин (OP=1,1; p<0,79). В то же время риск, связанный с экспозицией к пассивному курению на работе, был выше у мужчин (OP=11,6; p<0,001), чем у женщин (OP=8,9; p<0,002). Еще в одном эпидемиологическом исследовании выявлено статистически недостоверное повышение риска опухолей головы и шеи в связи с пассивным курением  $(OP=2,4; 95\% \ ДИ 0,9-6,8)$ . Дальнейший анализ показал, что риск возрастал с увеличением интенсивности экспозиции (нет экспозиции, низкая, умеренная, выраженная экспозиция) (p=0,025) и повышался почти в 4 раза при выраженной экспозиции  $(OP=3,64; 95\% \ ДИ 1,1-11,5)$  (Samet J., 2010).

До 2002 г. количество эпидемиологических исследований, посвященных связи между пассивным курением и опухолями верхних дыхательных и пищеварительных органов, было весьма ограниченным.

В связи с этим рабочая группа МАИР сочла недостаточными научные данные, для того чтобы считать причинную связь между пассивным курением и опухолями верхних дыхательных и пищеварительных органов доказанной (МАИР, 2004).

Однако впоследствии появились еще несколько работ, которые были проанализированы рабочей группой МАИР в 2008 г. (IARC, 2012). Остановлюсь на суммарном анализе, который включил все исследования, проведенные к тому времени в Европе, Латинской Америке и США (Lee Y. et al., 2008). Анализ проводился раздельно для двух групп: некурящих и некурящих и непьющих. Пассивное курение не влияло на риск опухолей головы и шеи в группе некурящих. В то же время с экспозицией к табачному дыму было связано статистически недостоверное повышение риска опухолей головы и шеи среди некурящих и непьющих лиц (ОР=1,3; 95% ДИ 0,94-1,8). Анализ риска для отдельных локализаций выявил повышение риска рака гортани, но не для других локализаций опухолей головы и шеи. Риск достоверно повышался в группе некурящих и непьющих участников исследования (ОР=2,9; 95% ДИ 1,09-7,73) и в группе некурящих (OP = 1,7; 95% ДИ 1,98-3,00). Анализ интенсивности и длительности воздействия табачного дыма в результате непроизвольного курения дома и на работе показал, что риск развития опухолей головы и шеи растет с повышением интенсивности и длительности экспозиции, т. е. был отмечен дозозависимый эффект, что, как уже неоднократно отмечалось, является подтверждением причинной связи. Выявлена статистически достоверная дозозависимая связь между интенсивностью экспозиции к пассивному курению и риском рака гортани и глотки.

Рабочая группа МАИР пришла к заключению, что получены убедительные данные о связи между пассивным курением и раком верхних дыхательных и пищеварительных органов, в частности раком гортани и глотки (IARC, 2012).

Рак молочной железы. Результаты эпидемиологических исследований влияния пассивного курения на риск рака молочной железы проанализированы во многих публикациях и отчетах национальных и международных экспертных комитетов. Рабочая группа МАИР, изучив и проанализировав результаты эпидемиологических исследований, опубликованных до 2002 г., заключила, что имеющиеся данные о влиянии пассивного курения на риск рака молочной железы противоречивы, и на их основании не представляется возможным судить о причинной связи между пассивным курением и раком молочной железы (IARC, 2004).

В опубликованных в 2001 и 2004 гг. отчетах Главного санитарного врача США (US Surgeon General Reports) высказывается мнение, что данных о влиянии пассивного курения на риск рака молочной железы недостаточно. Однако в его отчете за 2006 г. сделано заключение, что имеющиеся данные свидетельствуют о возможной связи между пассивным курением и раком молочной железы, однако их недостаточно, для того чтобы говорить о наличии причинно-следственной связи. Это заключение было основано на метаанализе 11 эпидемиологических исследований. Суммарный относительный риск рака молочной железы у женщин, когда-либо экспонированных к пассивному курению, был равен 1,64 (95% ДИ 1,25–2,14).

В 2005 г. Калифорнийский экспертный комитет агентства по охране окружающей среды (США) проанализировал результаты 14 эпидемиологических исследова-

ний, в которых была изучена связь между пассивным курением и раком молочной железы. Суммарный относительный риск рака молочной железы у молодых, никогда не куривших женщин до менопаузы, связанный с регулярной экспозицией к пассивному курению, был равен 1,68 (95% ДИ 1,31–2,15). Проанализировав результаты других имеющихся к тому времени эпидемиологических исследований, а также приняв во внимание тот факт, что побочный поток табачного дыма содержит более 20 канцерогенных для молочной железы веществ, комитет счел имеющиеся научные данные достаточными, для того чтобы считать причинной связь между пассивным курением и пременопаузальным раком молочной железы. Данные о влиянии пассивного курения на риск постменопаузального рака молочной железы экспертный комитет расценил как недостаточные для вынесения суждения о причинно-следственной связи (Californian Environmental Protection Agency, 2005).

Канадская национальная экспертная комиссия (Collishaw N. et al., 2009) также сочла связь между пассивным курением и пременопаузальным раком молочной железы доказанной. Оценка экспертной комиссии в значительной степени была основана на результатах отчетов Главного санитарного врача США и Калифорнийского экспертного комитета. Кроме того, экспертная комиссия обратила внимание на вновь опубликованные статьи о результатах двух исследований случай-контроль и одного когортного исследования. Однако только в одном исследовании из трех была выявлена положительная связь между пассивным курением и риском рака молочной железы у молодых женщин до менопаузы. Показатель относительного риска увеличивался с ростом уровня экспозиции, но тренд был статистически недостоверным (Lissowska J. et al., 2006; Roddam A. et al., 2007; Pirie K. et al., 2008). По данным британского когортного исследования, включавшего 1 млн женщин (British Million Women Cohort Study) (Pirie K. et al., 2008), пассивное курение не повышало риск рака молочной железы независимо от времени экспозиции — в детстве или во взрослом возрасте. В результате проведенного той же группой британских ученых метаанализа опубликованных эпидемиологических исследований также не выявлено повышение риска рака молочной железы в связи с пассивным курением в когортных исследованиях и отмечено небольшое повышение риска в исследованиях случай-контроль. Авторы высказали предположение, что положительные результаты ретроспективных исследований случай-контроль (в отличие от проспективных когортных исследований) можно объяснить дифференцированной памятью на события в прошлом у больных и здоровых контрольных лиц. Для первых характерна обостренная память на события, которые они считают вредными, повлиявшими на развитие у них болезни.

Канадская экспертная комиссия (Collishaw T. et al., 2009) пришла к выводу, что пассивное курение повышает риск рака молочной железы у молодых женщин до менопаузы. Относительно связи между пассивным курением и риском постменопаузального рака молочной железы экспертная комиссия высказала мнение, что данных для суждения о причинно-следственной связи недостаточно.

Рабочая группа МАИР (2012) проанализировала все научные статьи, опубликованные в 2002—2008 гг. Среди проанализированных публикаций безусловно было большинство работ (если не все), которые вошли в отчет Канадской экспертной комиссии. Однако заключение рабочей группы МАИР отличается от заключения этой комиссии.

Особое внимание рабочая группа МАИР обратила на крупные когортные исследования, в которых не была выявлена связь между пассивным курением и раком молочной железы (Reynolds P. et al., 2004; Hanaoka T. et al., 2005; Pirie K. et al., 2008). В двух из этих исследований обнаружено, что риск рака молочной железы был повышен у молодых женщин (Reynolds P. et al., 2004; Hanaoka T. et al., 2005). При этом в одном из них повышение риска было статистически недостоверно (OP=1,27;95% ДИ 0,84-1,92) (Reynolds P. et al., 2004), а в другом повышение риска оказалось статистически достоверным (OP=2;95% ДИ 1,3-5,2), однако группа сравнения (референсная группа) включала только 9 неэкспонированных женщин (Hanaoka T. et al., 2005).

Рабочая группа МАИР (2012) пришла к заключению, что данные о причинно-следственной связи между пассивным курением и риском рака молочной железы неубедительны.

В 2012 г. опубликованы результаты еще одного эпидемиологического проспективного когортного исследования, в котором выявлена статистически достоверная дозозависимая связь между курением и риском рака молочной железы (Luo J. et al., 2011). Работа основана на наблюдении за когортой из 80 тыс. женщин в возрасте 50—79 лет. В течение 10 лет наблюдения среди входящих в когорту женщин было выявлено 3500 случаев заболевания раком молочной железы. У женщин, которые подвергались интенсивному и длительному (10 лет и более в детстве, 20 лет и более во взрослом возрасте и 10 лет и более на работе) воздействию пассивного курения, был статистически достоверно повышен риск рака этой локализации (OP=1,32; 95% ДИ 1,04—1,67). Однако не было отмечено статистически достоверного тренда с ростом экспозиции к табачному дыму в результате пассивного курения, как и повышения риска рака молочной железы при более низких уровнях экспозиции.

#### Пассивное курение и злокачественные опухоли у детей

Влияние пассивного курения на риск развития злокачественных опухолей у детей изучено как в когортных, так и в исследованиях методом случай—контроль. В большинстве работ проанализирована связь между курением родителей и риском развития опухолей у детей. Из четырех когортных исследований только в одном выявлено статистически достоверное повышение риска злокачественных опухолей у детей, матери которых во время беременности курили 5 или более сигарет в день (OP=2,5; 95% ДИ 1,2-5,1) (Golding J. et al., 1990; IARC, 2004).

Метаанализ, включавший все когортные и большинство исследований методом случай—контроль, показал незначительное и статистически недостоверное повышение риска злокачественных опухолей у детей, матери которых во время беременности курили (OP=1,1; 95% ДИ 1,0-1,2) (Boffetta P. et al., 2000).

В большинстве исследований методом случай—контроль обнаружена связь между курением отца до зачатия ребенка и риском развития опухолей у детей. В Оксфордском исследовании методом случай—контроль (1550 больных детей и столько же детей в контрольной группе) риск детских опухолей был повышен в связи с курением отца до зачатия ребенка, но не с курением матери. С ростом интенсивности курения отца повышался относительный риск (р для тренда >0,001) (Sorahan T. et al., 1995). Последующий анализ этого исследования подтверждает полученные ранее результаты и указывает на то, что риск развития детских опухолей повышен в связи с курением отца до зачатия ребенка, но не матери (Sorahan T. et al., 1997 — a, b).

D. Pang и соавт. (2003) (UK Childhood Cancer Study) выявили статистически достоверный тренд в риске развития детских опухолей с повышением интенсивности курения отца (до зачатия больного ребенка) и снижение риска в связи с курением матери до и во время беременности.

В исследовании, проведенном в Китае, риск развития злокачественных опухолей также был повышен у детей, отцы которых курили (OP=1,3; 95% ДИ 1,0-1,7). Величина относительного риска в этом исследовании зависела от интенсивности курения отцов, т. е. от длительности курения (р для тренда = 0,007) и количества выкуриваемых в день сигарет (р для тренда = 0,07) (цитирую по IARC, 2004).

Ранние эпидемиологические исследования были почти исключительно посвящены изучению связи между детскими опухолями и курением матери, однако ни в них, ни в последующих работах эта связь подтверждена не была. Связь между курением отца, особенно в период перед зачатием ребенка, и риском развития детских опухолей была выявлена во многих, но не во всех эпидемиологических исследованиях. Таким образом, связь между курением родителей и детскими опухолями нельзя считать доказанной, хотя большее количество положительных результатов свидетельствует о влиянии на риск курения отца (IARC, 2012).

**Лейкозы и лимфомы**. Метаанализ 30 эпидемиологических исследований, опубликованных до 1999 г., не выявил связь между пассивным курением и риском развития опухолей гемопоэтической системы у детей (Boffetta P. et al., 2000).

Результаты эпидемиологических исследований влияния курения матери на риск развития детских лейкозов и лимфом неоднозначны, в некоторых из них отмечается повышение риска, в других — его снижение или отсутствие эффекта. В то же время курение отца до зачатия ребенка повышало риск (IARC, 2012).

Как показало одно когортное исследование, курение матери ассоциировалось со сниженным риском острого лейкоза, повышенным риском острого миелоидного лейкоза и небольшим избыточным риском лимфомы Ходжкина (Mucci L. et al., 2004).

В большинстве исследований случай—контроль, в которых изучалось влияние курения родителей на риск лейкозов и лимфом, курение отца, особенно до зачатия ребенка, но не матери, было фактором риска развития детских лейкозов и лимфом. Вместе с тем результаты этих исследований, как будет показано ниже, достаточно противоречивы.

В Британском исследовании методом случай—контроль выявлена связь курения отца с повышенным риском лейкозов и лимфом (Pang D. et al., 2003). Аналогичные результаты получены и в других эпидемиологических исследованиях, проведенных указанным методом. Т. Sorahan и соавт. (2001) обнаружили статистически недостоверное повышение риска острого лимфобластного лейкоза в связи с курением отца до зачатия ребенка, а также статистически недостоверное снижение риска острого лимфобластного лейкоза в связи с курением матери до беременности.

В исследованиях F. Мепедаих и соавт. (2005, 2007) связь между курением родителей после рождения ребенка и риском острого лимфобластного лейкоза и курением матери и риском развития острого нелимфобластного лейкоза не была выявлена. Однако курение отца повышало риск острого нелимфобластного лейкоза. J. Chang и соавт. (2006) не обнаружили связь между курением матери как до беременности, во время беременности, так и после беременности и риском развития у

ребенка острого лейкоза вообще и острого лимфобластного лейкоза и острого миелобластного лейкоза в частности. Однако курение отца до зачатия ребенка значительно и статистически достоверно повышало риск острого миелоидного лейкоза. Курение отца было связано со статистически достоверным повышением риска лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза и неходжкинской лимфомы. Величина относительного риска зависела от количества сигарет, выкуриваемых отцом, и других показателей интенсивности курения.

Курение матери во время беременности ассоциировалось со статистически недостоверным повышением риска острого лимфобластного лейкоза и неходжкинской лимфомы (Rudant J. et al., 2008). Повышение риска острого лимфобластного лейкоза и острого миелоидного лейкоза в связи с курением матери как до беременности, так и во время и после беременности было выявлено в исследовании А. МасArthur и соавт. (2008). Связь между курением отца и риском развития лейкозов в этом исследовании не была обнаружена.

К. Lee и соавт. (2009) провели метаанализ 12 эпидемиологических исследований, посвященных изучению влияния курения отца на риск детского лейкоза. Анализ показал, что курение отца до зачатия ребенка повышает риск развития у него острого лейкоза ( $OP=1,12; 95\% \ ДИ \ 1,04-1,21; p=0,002$ ), в частности острого лимфобластного лейкоза ( $OP=1,17; 95\% \ ДИ \ 1,04-1,30; p=0,07$ ). В то же время курение отца после рождения ребенка было связано со статистически недостоверным повышением риска развития острого лейкоза ( $OP=1,12; 95\% \ ДИ \ 0,96-1,32; p=0,16$ ) и острого лимфобластного лейкоза ( $OP=1,15; 95\% \ ДИ \ 0,94-1,30; p=0,17$ ).

Известно, что дети с синдромом Дауна предрасположены к развитию острого лейкоза. Исследования, включавшие детей с этим синдромом, показали, что у детей, отцы которых курили до или после их рождения, риск развития острого лейкоза выше, чем у детей, отцы которых не курили (Mejia-Arangure J. et al., 2003).

Получены убедительные научные данные, указывающие на причинно-следственную связь между курением отца до зачатия ребенка и детскими лейкозами и лимфомами. Комбинированный эффект курения до и после зачатия ребенка более выражен. Курение матери во время беременности в большинстве исследований не влияло на риск или незначительно и статистически недостоверно его повышало (IARC, 2012).

*Опухоли мозга и центральной нервной системы*. Метаанализ эпидемиологических исследований, проведенных до 1999 г., не выявил связь между курением родителей и риском развития опухолей мозга и центральной нервной системы (Boffetta P. et al., 2000). Результаты последующих исследований неоднозначны.

В ходе метаанализа, который включал одно когортное исследование и 11 исследований методом случай—контроль, не обнаружена связь между курением матери во время беременности и опухолями мозга и центральной нервной системы у детей (Hunchareck M. et al., 2002). Противоположные результаты получены в когортном исследовании в Швеции, которое показало, что курение матери во время беременности повышало заболеваемость опухолями мозга у детей. Риск был повышен как для доброкачественных, так и злокачественных опухолей мозга. Однако повышение риска было наиболее выражено для астроцитом (Brooks D. et al., 2004).

Результаты эпидемиологических исследований в основном отрицательны. Только в одном исследовании, проведенном в нескольких странах Европы, отмечена связь между курением отца до зачатия ребенка и риском развития опухолей моз-

га, особенно астроцитомы. Курение матери во время беременности на риск не влияло (Plichard M. et al., 2008).

В эпидемиологических исследованиях случай—контроль в Германии и Англии связь между курением матери и отца и риском развития опухолей мозга и центральной нервной системы не была обнаружена (Schü z J. et al., 1999; Sorahan T. et al., 2001). Отрицательны и результаты международного исследования МАИР (Filippini G. et al., 2002).

Результаты эпидемиологических исследований противоречивы и не могут служить доказательством того, что курение отца или матери приводит к развитию опухолей мозга или центральной нервной системы у детей (IARC, 2012).

**Гепатобластомы.** Как известно, гепатобластома у детей представляет собой фетальную (эмбриональную) опухоль и часто диагностируется у новорожденных в течение первого года жизни. Она продуцирует эмбриональный белок альфа-фетопротеин, который в норме продуцируют эмбриональные клетки, что еще раз подтверждает ее фетальное происхождение. В связи с этим представляется, что на риск развития гепатобластомы должны влиять факторы, связанные с канцерогенным воздействием на плод, а также с экспозицией родителей к канцерогенным факторам до зачатия ребенка, до и во время беременности.

К сожалению, эпидемиологических исследований, посвященных изучению влияния на риск развития гепатобластомы курения родителей, мало и в связи с редкостью этого заболевания количество наблюдений в исследованиях ограничено. Только в двух эпидемиологических исследованиях изучалось влияние на риск развития гепатобластомы курения как матери, так и отца (Pang D. et al., 2003; Sorahan T., Lancashire R., 2004). В двух других работах было изучено влияние на риск этого типа рака курения матери (McLaughlin C. et al., 2006; Pu C. et al., 2009).

Курение матери до зачатия ребенка повышало риск развития гепатобластомы  $(OP=2,68;\ 95\%\ ДИ\ 1,16-6,21;\ p=0,02)$  с признаками дозозависимого эффекта (p=0,058). Повышение риска в связи с курением отца было особенно выражено, если курили оба родителя  $(OP=4,74;\ 95\%\ ДИ\ 1,68-13,35;\ p=0,003)$  (Pang D., Birch J., 2003). В исследовании Т. Sorahan и R. Lancashire (2004) обнаружено, что курение отца или матери в отдельности не влияло на риск гепатобластомы. Однако у детей, у которых курили как отец, так и мать, риск рака был значительно и статистически достоверно повышен.

В двух исследованиях, в которых изучалось влияние курения матери на риск развития гепатобластомы, были получены положительные результаты. В одном из них курение матери повышало риск в 2 раза (OP=2,1; 95% ДИ 1,0-4,2). Относительный риск был выше у детей, которым диагноз гепатобластомы был поставлен в возрасте старше 2 лет (OP=6,0). Так как гепатобластома часто сочетается с низким весом плода при рождении, исследователи подсчитали относительный риск в зависимости от его веса и выяснили, что влияние курения матери на риск развития гепатобластомы более выражен у детей с нормальным весом при рождении (McLaughlin C. et al., 2006).

В исследовании, проведенном в Китае, риск гапатобластомы у детей курящих матерей был повышен почти в 3 раза (OP=2,9; 95% ДИ 1,1-4,2). Вес плода при рождении, так же как и в предыдущем исследовании, влиял на риск развития гепатобластомы. У детей с нормальным весом при рождении риск рака это-

го типа, связанный с курением матери, был выше, чем у детей с низким весом (Pu C. et al., 2009).

Эпидемиологические исследования убедительно показали причинную связь между курением отца до зачатия ребенка и развитием гепатобластом у детей (IARC, 2000).

Другие детские опухоли. Опубликованы работы, посвященные связи между курением родителей и риском развития невробластомы, нефробластомы, опухолей костей, опухоли Вильмса, опухолей мягких тканей и других опухолей детского возраста. Однако количество этих исследований и случаев развития изучаемых опухолей весьма ограничено и не может быть использовано для оценки влияния курения родителей на риск развития этих и других детских опухолей (IARC, 2012).

Как видно из представленных выше данных, наиболее веские доказательства связи между курением родителей и детскими опухолями (лейкозами, лимфомами и гепатобластомами) получены для курения отца до зачатия ребенка. Этот эффект можно объяснить мутагенным влиянием курения на половые клетки. Мутагенность табачного дыма доказана на половых клетках мышей (IARC, 2012).

## Глава 6

### Потребление бездымного (некурительного) табака

Кроме курения, известны и другие формы потребления табака. Некурительный (non-smoking) или бездымный (smokeless) табак обычно закладывают в рот или вдыхают через нос (нюхают). При пероральном употреблении сухой или влажный, измельченный или нарезанный, с добавками или без добавок табак закладывают под язык, под губу, за щеку и сосут (snuff) или жуют (chewing tobacco).

Например, в Индии табак и различные его смеси (табак с известью или порошком измельченных ракушек, завернутых в лист бетеля) закладывают за щеку и под язык или жуют. В странах Центральной Азии распространен нас (нос) — смесь табака с известью и золой. Нас также закладывается под язык или за щеку.

В США производят и потребляют различные типы некурительного табака. В Швеции распространен табачный продукт снюс, который также предназначен для перорального употребления.

#### Химический состав

В отличие от табачного дыма некурительные табачные изделия не содержат канцерогенные вещества (или содержат их в малых концентрациях), которые образуются в результате горения табака при высоких температурах. Однако в их состав входят в высоких концентрациях другие канцерогенные вещества, например канцерогенные табакоспецифические нитрозоамины, а именно N-нитрозонорникотин (ННН), 4-N-(метилнитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон (ННК). В некурительных табаках обнаружено более 20 канцерогенных веществ и радиоактивных элементов, среди которых 10 являются доказанными канцерогенами для человека (группа 1). К ним относятся бенз(а)пирен, формальдегид, ННК, мышьяк, соединения никеля, полоний-210, уран-235, уран-238 и бериллий (табл. 26). Кроме того, в состав табаков входят пестициды. Концентрации (уровни) компонентов некурительных табаков варьируют в разных брендах и в зависимости от производителей. Наибольшие различия касаются в первую очередь содержания никотина и табакоспецифических нитрозоаминов. По данным американских исследователей, концентрация никотина в американских брендах жевательного табака в 2003 г. варьировала от 4 до 40 мг/г.

Химическое содержание некурительных табаков в значительной степени зависит от сорта табака, из которого этот продукт производится, его генетических свойств, а также от почвы, применяемых удобрений, методов обработки и сушки: выдерживания на воздухе (air-curing), сушки горячим воздухом (flue-curing) или сушки на огне (fire-curing). От содержания в табачном листе нитратов (а соответственно и применения азотсодержащих удобрений) и метода обработки и сушки листа зависит содержание в нем нитрозоаминов. Источником ПАУ скорее всего является окружающая среда. Кроме того, ПАУ могут образовываться при обработке и сушке на огне табачного листа. Содержание этих и других ингредиентов некурительного табака можно регулировать, и табачные компании, по всей видимости, знают, как это делать. Например, известно, что низкое содержание табакоспецифи-

Таблица 26. Доказанные и предполагаемые канцерогены в бездымном табаке

Вещество	Концентрация, нг/г	Группа канцерогенности
Бенз[а]пирен	>0,1-90	1
Этилуретан	310-375	2A
Летучие альдегиды Формальдегид Ацетальдегид	1600—7400 1400—27 400	1 2B
Летучие N-нитрозоамины N-нитрозодиметиламин N-нитрозопирролидин N-нитрозопиперидин N-нитрозоморфолин N-нитрозодиэтаноламин	<270 <860 <110 <690 40-6800	2A 2B 2B 2B 2B 2B
Табакоспецифические N-нитрозоамины N-нитрозонорникотин 4-N-(метилнитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон 4-(метилнитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанол N-нитрозоанабазин	400—3 085 000 <7 870 000 0,07—22 900 Следы— 2 370 000	$\frac{1}{\frac{1}{3}}$
Неорганические компоненты Мышьяк Никель Бериллий	500—900 180—2700 Нет данных	1 1 1
Радиоактивные элементы Полоний-210 Уран-235 Уран-238	0,16-1,22 пКи/г 2,4 пКи/г 1,912 пКи/г	1 1 1

ческих нитрозоаминов в шведском бренде (снюс) достигнуто путем использования табаков с низким содержанием нитратов, а также совершенствования методов обработки и сушки табачного листа. Процесс напоминает пастеризацию молока. Табак сушат в обогреваемом закрытом пространстве, что исключает наличие бактерий, которые способствуют образованию нитрозоаминов. В результате в снюсе самое низкое содержание табакоспецифических и других нитрозоаминов и бенз(а)пирена (по сравнению с другими брендами) (IARC, 2007).

Анализ концентрации двух табакоспецифических нитрозоаминов также показал значительную разницу в их концентрации в разных типах некурительного табака. Самые высокие концентрации этих веществ были обнаружены в кустарных сортах, производимых в Индии, высокие — в некоторых американских брендах, самые низкие — в Швеции (IARC, 2007).

Анализ сортов некурительного табака на российском рынке также выявил значительную разницу в содержании в них табакоспецифических и летучих N-нитрозоаминов и бенз(а)пирена. Из табл. 27 и 28 видно, что концентрации основных канцерогенных веществ, входящих в состав табаков, — бенз(а)пирена, летучих N-нитрозоаминов и табакоспецифических N-нитрозоаминов — значительно варьируют между образцами разных сортов (брендов) некурительного табака.

Содержание табакоспецифических N-нитрозоаминов (ТСНА) в бездымных табачных продуктах Таблица 27.

racouring 1	coorparanac	coorporation made accounting the management of the control made and a proportion and a properties and a prop	namposoamanoo (1011)	o occommuna mu	onthood when
Шифр образца		HAT	ТСНА, нг/г ННН	ннк	Суммарное содержание ТСНА, нг/г
№ 1 (5 образцов)	3)	1474–2096	271–615	н.о.	1745–2507
№ 2 (1 образец)		1665	136	82	1801
№ 3 (2 образца)		1173–1572	122–285	52–97	1392–1857
№ 4 (8 образцов)	(8	361–2986	9—455	н.о. – 83	375–3932
№ 5 (2 образца)		2324—2907	354–382	н.о.	2706–3261
Примечание. Зд	есь и в табл. 28: н.	<i>Примечание.</i> Здесь и в табл. 28: н.о. — не обнаружено.			

в бездымных табачных продуктах

Содержание бенз(а)пирена (БП) и летучих N-нитрозоаминов (НА)

Шифр образца	Бенз(а)пирен, нг/г	НДМА*	Исследованные соединения Летучие N-нитрозоамины, нг/г НДЭА**	соединения зоамины, нг/г НПИР***	HMOP#	Суммарное содержание НА, нг/г
№ 1 (5 образцов)	2,7-3,7	н.о. – 1,8	н.о.	4,8–7,1	11,0-19,1	4,9–20,5
№ 2 (1 образец)	2,0	66'0	0,71	н.о.	Н.О.	1,7
№ 3 (2 образца)	2,2–2,6	н.о.	н.о.	н.о.	Н.О.	н.о.
№ 4 (8 образцов)	1,2-5,7	0,4-1,3	н.о. — 0,8	н.о. — 12,1	H.0 2,2	2,0-12,8
№ 5 (2 образца)	1,1	0,6-0,7	н.о.	4,5-5,1	4,1-4,4	9,2–10,2
H-N - AMTH* outnownth	TANTE OCCURRENCE OF THE PROPERTY OF THE PROPER	$N = A E \Pi H^*$ :	$\frac{1}{2} \text{ The continuous man} \cdot \text{ **H} \Pi A = N_{\perp} \text{ the continuous man} \cdot \text{ **H} \Pi A = N_{\perp}  the cont$	«НПИР — N-нитрозоп	тропешин. #НМОР	- М-нитрозоморфонин

Таблица 28.

#### Распространенность привычки

Привычка к потреблению бездымного табака имеет довольно широкое распространение. Традиционно потребление различных форм такого табака распространено в Южной Азии (Индии, Пакистане, Бангладеш и т. д.) и Южной Америке. На этом континенте привычка скорее всего сохранилась с доколумбовых времен у аборигенов, а в дальнейшем распространилась на пришлое население европейского происхождения. В США и Канаде некурительные табаки довольно популярны. В Европе в целом эта привычка встречается довольно редко. Исключением являются Скандинавские страны (Швеция, Норвегия и Дания), где доля мужчин, потребляющих некурительные табаки местного производства (например, снюс), довольно высока.

Потребление некурительного табака выросло в Швеции с 393 г на душу населения в 1990 г. до 922 г в 2004 г. и в меньшей степени в Норвегии с 107 г на душу населения в 1970 г. до 140 г в 2004 г. В Швеции доля мужчин, потребляющих снюс, довольно высока и составляет более 30% среди мужчин в возрасте 24—44 лет.

В США потребление некурительных табаков также растет. Однако частота потребления значительно ниже, чем в Скандинавских странах. В США доля мужчин, потребляющих бездымные табаки, не превышает 5-10% среди мужчин старше 60 лет.

В XX в. в России бездымные табаки практически не производились и не употреблялись. Однако с недавнего времени на российском рынке имеется широкий выбор некурительных табаков американского и шведского производства, а также кустарно производимый среднеазиатский нас (насвай). Кустарные сорта некурительного табака (насвай, нас) традиционно употребляют в Центральной Азии, Узбекистане и Таджикистане.

#### Бездымный табак и злокачественные опухоли

Рак полости рта и глотки. В эпидемиологических проспективных когортных исследованиях, проведенных в США, была выявлена связь между потреблением оральных форм бездымного табака и раком полости рта и глотки. Так, у ветеранов войны в США, которые потребляли жевательный табак, в 3 раза был повышен риск развития рака полости рта (OP=3,0; 95% ДИ 2,0–4,0) и в 9 раз – рака глотки (OP=8,7; 95% ДИ 4,1–18,3). Частое употребление оральных типов бездымного табака повышало в 11 раз риск развития рака глотки (OP=11,2; 95% ДИ 5,0–25,0). У ветеранов, которые начали употреблять табак в возрасте до 14 лет, риск рака гортани был повышен в 21 раз (OP=20,7; 95% ДИ 8,0–53,7) (Zheng T. et al., 2010).

Исследования случай—контроль подтвердили результаты когортных исследований. Так, в США D. Winn и соавт. (1986) показали, что у белых женщин, потребляющих бездымный табак, в 4 раза повышен риск рака полости рта и глотки. С увеличением длительности курения повышался показатель относительного риска. У женщин, которые пристрастились к табаку 1—24 года назад, относительный риск рака десны и слизистой оболочки щек был равен 13,8 (95% ДИ 1,9—98,0). У женщин со стажем употребления некурительного табака более 50 лет относительный риск был равен 47,5 (95% ДИ 9,1—249,5). Во всех остальных исследованиях

случай—контроль, проведенных в США, было выявлено повышение риска рака полости рта и глотки, связанное с употреблением бездымного табака. Во Флориде у потребляющих некурительные формы табака был повышен риск развития рака полости рта и десны (OP=11,2; 95% ДИ 4,1–30,7), глотки (OP=4,1; 95% ДИ 0,9–18,0) и опухолей слюнных желез (OP=5,3; 95% ДИ 1,2–23,4) (Stockwell H., Lyman G., 1986). М. Spitz и соавт. (1988) в исследовании, проведенном в Техасе, выявили 3-кратное повышение риска рака полости рта, глотки и гортани у лиц, употреблявших жевательный табак (OP=3,4; 95% ДИ 1,0–10,9). Шестикратное повышение риска рака полости рта и глотки в связи с потреблением некурительного табака выявлено в исследовании в Атланте (OP=6,2; 95% ДИ 1,9–19,8) (Вlot W. et al., 1988). В многоцентровом исследовании, которое включало 1560 больных со злокачественными опухолями различных отделов полости рта и глотки, выявлено 35-кратное повышение риска опухолей этих органов у женщин, употреблявших бездымные табаки (Каbat G. et al., 1994).

В Европе, ввиду того что распространенность употребления бездымного табака значительно ниже, чем в Америке, результаты эпидемиологических исследований случай—контроль неубедительны. Однако в этих исследованиях отмечено статистически недостоверное повышение риска рака полости рта и глотки у лиц, потребляющих некурителный табак (IARC, 2007).

В большинстве исследований, проведенных в Индии и Пакистане, где эта привычка очень распространена, выявлено повышение риска в связи с потреблением некурительного табака. В Индии потребление жевательного табака было связано с 11-кратным повышением риска «орофарингеального» рака (OP=11,4;95% ДИ 4,4-29,6) (Wasnik K. et al., 1998), а в Пакистане риск рака полости рта был повышен в 10 раз (OP=9,5;95% ДИ 1,7-53,5) (Merchant A. et al., 2000).

У лиц, потребляющих некурительные табаки, чаше встречаются предопухолевые изменения в слизистой оболочке рта. Частота встречаемости таких предопухолевых изменений, как лейкоплакии, значительно и статистически достоверно выше у людей, употребляющих бездымный табак, причем эти изменения встречаются в тех отделах полости рта, куда обычно закладывается табак: под языком, под губой, на десне, за щекой. Отмечалась выраженная дозозависимая связь с интенсивностью употребления табака, выраженной в количестве грамм табака, используемого в день, частотой и длительностью потребления табака в день, возрастом начала и стажем потребления и т. д. Например, М. Wolfe и J. Carlos (1987) в исследовании в Мексике установили, что у 25% лиц, употребляющих табак, развивается лейкоплакия. В то же время частота лейкоплакий значительно ниже (3,5%) среди лиц, не имеющих этой привычки. С ростом частоты потребления табака в день и длительности (стажа) потребления росла и частота лейкоплакий. Они встречались у 15% лиц с 2-летним стажем употребления некурительного табака, у 39% лиц – с 3-летним и у 63% лиц – с 4-летним стажем. Лейкоплакия была обнаружена у 12% лиц, которые употребляли табак не более 1 дня в неделю, и у 43% употреблявших табак 3—4 дня в неделю.

Потребление некурительного табака было распространено среди спортсменов в США, которым нельзя было курить. Кроме того, жевать табак можно и во время спортивных игр, что и делали многие спортсмены. Исследование, проведенное в США среди профессиональных бейсболистов, показало, что у 46%

спортсменов, которые имели эту привычку, были выявлены лейкоплакии (OP=60,0; 95% ДИ 27,8—129,6). Лейкоплакии и эритроплакии были обнаружены у 33% спортсменов со стажем потребления табака 3 года и менее (OP=33,2; 95% ДИ 14,2—77,9) и у 52% со стажем 4 года и более (OP=75,1; 95% ДИ 33,4—169,0). Для оценки суммарной интенсивности экспозиции к некурительному табаку исследователи использовали показатель длительности (в часах) потребления табака или, точнее, длительности нахождения табака во рту в день. Частота обнаружения лейкоплакии и эритроплакии росла с повышением этого показателя с 24,5% (0—0,5 ч) (OP=22,6; 95% ДИ 9,5—53,7) до 83% (>4 ч) (OP=361; 95% ДИ 107—1215) (Grady D. et al., 1990). Аналогичные результаты получены в других эпидемиологических исследованиях, большинство которых было проведено в США, а также в Индии и других регионах Азии.

Нашей группой было выполнено обследование населения 9 деревень в Самаркандской области Узбекистана. Были опрошены и обследованы 1570 мужчин, проживающих в этих деревнях. У 127 (8%) опрошенных была обнаружена лейкоплакия (всего 144 лейкоплакий). Лейкоплакии чаще (21%) встречались у мужчин, которые потребляли нас (насвай), местный тип некурительного табака, и реже (2,2%) – у мужчин, которые не имели этой привычки. Исследование случай-контроль, проведенное в этой популяции, показало, что относительный риск лейкоплакий, скорректированный по факторам курения и потребления алкоголя, был в 4 раза повышен у мужчин, когда-либо употреблявших нас (ОР=3,8; 95% ДИ 2,6-5,6). У потреблявших нас в прошлом риск был повышен в 3 раза (OP=3.0; 95% ДИ 1.1-8.3), а у продолжавших его употреблять — в 4 раза (OP=3,9; 95% ДИ 2,6-5,5). Отмечена статистически достоверная дозозависимая связь между риском и возрастом начала потребления наса (р для тренда = 0.027), длительностью привычки (р для тренда <0.001), частотой употребления в день (р для тренда <0,001) (Zaridze D. et al., 1985, 1986; Evstifeeva T., Zaridze D., 1992).

*Рак поджелудочной железы.* Анализ норвежского когортного исследования выявил повышение риска рака поджелудочной железы у лиц, когда-либо потреблявших оральные формы некурительного табака (OP=1,67;95% ДИ 1,12-2,50). Риск был статистически достоверно повышен у лиц, которые употребляли табак в прошлом (OP=1,80;95% ДИ 1,04-3,09) (Boffetta P. et al., 2005). В когортном эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, также обнаружено статистически недостоверное повышение риска рака поджелудочной железы в связи с пероральным употреблением бездымного табака (Zheng W. et al., 1993).

В двух исследованиях случай—контроль, выполненных в США, обнаружено повышение риска рака поджелудочной железы у лиц, потребляющих некурительный табак. В одном исследовании риск был повышен почти в 4 раза (OP=3,6; 95% ДИ 1,0-12,8) у некурящих, но потребляющих бездымный табак (Muskat J. et al., 1997). В другом также было выявлено 4-кратное повышение риска у лиц, потребляющих более 3,5 унций табака (OP=3,6; 95% ДИ 1,1-10,6; р для тренда = 0,04) (Alguacil J., Silverman D., 2004).

В эпидемиологических исследованиях, посвященных оценке роли оральных форм бездымного табака в развитии опухолей других локализаций, связь между привычкой к его потреблению и риском развития этих опухолей не выявлена.

Таким образом, эпидемиологические исследования показали, что потребление **оральных форм** табачных изделий повышает риск развития рака полости рта, глотки и поджелудочной железы. Кроме того, выявлена связь между потреблением оральных форм табака и появлением лейкоплакий — патологических образований слизистой оболочки полости рта, которые обычно предшествуют развитию рака.

Повышение риска злокачественных опухолей десны, языка и слизистой оболочки щек у лиц, употреблявших бездымные табаки, вдыхаемые через нос (Zheng T. et al., 2010), обнаружено лишь в 3 исследованиях случай—контроль в Индии. Других эпидемиологических данных о канцерогенности этого типа бездымного табака нет.

Рабочая группа МАИР заключила, что оральные формы бездымных табачных изделий являются канцерогенными для человека (группа 1) и что потребление оральных форм бездымного табака является причиной развития рака полости рта, глотки и поджелудочной железы. Научных данных для доказательства канцерогенности табаков, вдыхаемых через нос, недостаточно (IARC, 2007).

В 2008 г. опубликована статья, посвященная метаанализу эпидемиологических исследований влияния потребления бездымных табаков на риск развития рака (Boffetta P. et al., 2008). Суммарный относительный риск рака полости рта и глотки, связанный с потреблением бездымного табака, равен 1,8 (95% ДИ 1,1–2,9). Однако дальнейший анализ результатов в зависимости от географии исследования показал, что повышение риска было отмечено лишь в американских работах, но не в исследованиях, проведенных в Швеции и Норвегии. Потребление бездымного табака также повышало риск рака пищевода (OP=1,6; 95% ДИ 1,1–2,3). Эти данные были основаны на 4 исследованиях в Северной Европе. Суммарный анализ 6 исследований, посвященных раку поджелудочной железы, показал 60% повышение риска этой формы рака у лиц, потребляющих бездымный табак (OP=1,6; 95% ДИ 1,1–2,2).

# Глава 7

### Молекулярная эпидемиология

Молекулярная эпидемиология рака изучает молекулярные детерминанты — маркеры распространенности злокачественных опухолей в популяции и их связь с индивидуальным риском развития заболевания. Молекулярные маркеры характеризуют индивидуальную экспозицию к канцерогенным факторам, биологический эффект (результат) экспозиции, генетическую предрасположенность к развитию болезни и конечный результат процесса канцерогенеза, т. е. опухоль. Для молекулярной характеристики опухоли и подтверждения этиологии очень важна идентификация специфических для конкретных канцерогенных факторов соматических молекулярно-генетических изменений, так называемых отпечатков пальцев (Заридзе Д.Г., 2008).

#### Маркеры экспозиции

Маркеры экспозиции характеризуют уровень внешнего фактора в тканях и биологических жидкостях человека. Таковыми могут быть химические вещества, в том числе входящие в состав табачного дыма (диоксины, полихлорбифенилы, ароматические амины, ПАУ, афлатоксины, тяжелые металлы), и продукты их метаболизма. Маркеры экспозиции чаще всего расцениваются как дополнение к гигиеническим данным или информации, полученной с помощью анкетирования, а иногда при отсутствии последних — и как независимый источник информации (Заридзе Д.Г., 2008; Garcia-Closas M. et al., 2006).

К молекулярным маркерам экспозиции к канцерогенным веществам относятся макромолекулярные аддукты канцероген — белок, канцероген — ДНК. Аддукты канцероген — ДНК характеризуют биологический ответ на экспозицию, в частности отражают процессы метаболизма канцерогенных веществ, их активацию и детоксикацию, репарацию ДНК и в результате — биологически эффективную дозу. Появление и персистенцию аддуктов канцероген — ДНК можно считать ранним признаком (ранним маркером) процесса канцерогенеза (Вагг D. et al., 2002).

Цель большинства работ в этой области — изучение белковых и ДНК-аддуктов канцерогенных веществ, содержащихся в табачном дыме, в частности аддуктов табакоспецифических нитрозоаминов (ТСНА) и ПАУ. Изучение аддуктов метаболита ТСНА 4-гидрокси-1-(3-пиридил)-1-бутанона с гемоглобином показало, что их уровень (концентрация) статистически достоверно выше у курящих, чем у некурящих (Atawodi S. et al., 1998). Эти результаты в дальнейшем использовались для оценки экспозиции к табачному дыму в воздухе помещений, т. е. в качестве доказательства феномена пассивного курения. Для оценки экспозиции к табачному дыму исследовались аддукты и других канцерогенных веществ, например 4-аминобифенила. Эти аддукты имеют достаточно длинный период полураспада, что очень важно для идентификации экспозиции к ним в прошлом (Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., 2010).

#### Канцерогенспецифические молекулярные маркеры

*Рак легкого*. Наиболее ярким примером канцерогенспецифических молекулярных маркеров являются различия в характере мутаций p53 в разных опухолях, которые, по всей видимости, отражают эффекты канцерогенов с различным механизмом действия. Например, для гепатоцеллюлярного рака, этиологически связанного с афлатоксином-В, характерны трансверсии G:C→T:A в кодоне 249 (Заридзе Д.Г., 2008; Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., 2010; Le Calvez F. et al., 2005).

В молекулярно-эпидемиологическом исследовании, проведенном нашей группой, обнаружена связь между курением и мутациями в генах p53, KRAS, EGFR при раке легкого. В опухолях курящих больных раком легкого частота мутаций в p53 была достоверно выше (77,4%), чем в опухолях больных, куривших в прошлом (55,6%) и никогда не куривших (47,5%). Частота мутаций также зависела от количества сигарет, выкуриваемых в год, и составляла 80% и более у лиц, куривших 40 и более пачек сигарет в год. Мутации чаще встречались в опухолевых клетках плоско-клеточного рака (76,9%) и реже в аденокарциноме (42,6%) (Le Calvez F. et al., 2005; Заридзе Д.Г., 2008; Заридзе Д.Г., Мукерия 2000, 2000

В опухолях курящих больных встречаются мутации двух типов: трансверсии  $(G:C \rightarrow T:A)$  и транзиции  $(A:T \rightarrow G:C)$ , которые локализуются в местах образования аддуктов  $\Pi AV - \mathcal{H}K$ . В опухолях некурящих чаще встречаются  $G:C \rightarrow A:T$ -трансверсии в сайтах, не содержащих CpG-островков (p=0,02). Этот тип мутации скорее всего является результатом образования промутагенных  $O^6$  — алкиладдуктов  $\mathcal{H}K$ , индуцированных  $\mathcal{H}HH$ , концентрация которого высока в побочном потоке табачного дыма при пассивном курении. Таким образом, характер и локализация мутаций в p53 могут быть маркерами экспозиции к  $\Pi AV$  и TCHA, а также активного и пассивного курения.

У когда-либо куривших больных мутации в p53 обнаружены в кодонах 157, 158, 179, 205, 215, 220, 236, 237, 242, 248, 266, 273. У никогда не куривших больных ни одна мутация не была локализована в этих кодонах (рис. 7) (Le Calvez F. et al., 2005; Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., 2010).

Частота мутации в p53 также зависит от воздействия канцерогенов на рабочем месте, хотя в значительно меньшей степени, чем от курения. Относительный риск мутаций в p53 в опухолевых клетках больных раком легкого, которые подвергались воздействию ПАУ на рабочем месте, повышен в 2 раза, однако это повышение статистически недостоверно.

Мутации в онкогене *KRAS* (кодон 12) обнаружены только в 15% всех исследованных случаев рака легкого и только в 12,5% случаев рака легкого у курящих больных. *KRAS* был мутирован в 10% опухолей у никогда не куривших и в 29,6% у больных, куривших в прошлом. Мутации *KRAS* чаще встречались при аденокарциноме (21%) и реже при плоскоклеточном раке (9%) (Le Calvez F. et al., 2005; Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., 2010).

Мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) были изучены в опухолях 116 больных (85 мужчин, 32 женщины). Из 116 опухолей мутации EGFR были обнаружены в 20 опухолях, или в 17% всех исследованных случаев рака легкого. Мутации чаще встречались при аденокарциноме (75%), чем при плоско-клеточном раке (15%) и смешанной форме рака (10%). Была отмечена обратная

корреляция между этими мутациями и статусом курения. Мутаций в EGFR не было ни у одного из 45 больных, которые курили к моменту постановки диагноза. У 4 (10%) из 38 больных, куривших в прошлом, были обнаружены муташии в *EGFR*. Наиболее часто (48%) мутации в этом гене встречались в опухолях больных, которые никогда не курили (16 из 33). Из этих 16 опухолей 13 имели строение аденокарциномы. Среди больных, в опухолях которых имели место мутации в *EGFR*, было 15 женшин и 5 мужчин. Мутации в *EGFR* были обнаружены в 48% (15 из 31) опухолей у женщин и в 6% (5 из опухолей y мужчин (Mounavar M. et al., 2007; 3aридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., 2010).

Таким образом, в опухолях больных, куривших на момент постановки диагноза, мутации в EGFR не были обнаружены. Однако в них часто был мутирован *р53* (77,4%) и реже *KRAS* (10%). Ни в одной из опухолей не были обнаружены мутации во всех трех генах (EGFR, p53, *KRAS*). В опухолях с мутацией EGFR мутации KRAS всегда отсутствуют независимо от статуса курения (Mounavar M. et al., 2007; Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., 2010).

Выявленная нами специфичность характера мутаций в гене-супрессоре *p53* в опухолевых клетках курильщиков, отличная от мутаций у

u o рака легкого в зависимости Относительный риск мутаций р53 в клетках 
 Габлица
 29.

ния и гистоло	ния и гистологической формы опухоли	н опухоли					
Характеристика больных	Общее число		p53			0P***	95% ДИ
	больных	мутированный п*	.нный %**	r *u	дикий %**		
Статус курения Никогла не курили Курили в прошлом	40	19	47,5	21	52,5 44,4	1,0	0,3–9,2
Курят в настоящее время	64	48	77,4	14	22,6	5,2	1–27
Интенсивность курения, пачек/год							
0	40	19	47,5	21	52,5	1,0	ı
<30	22	6	40,9	13	59,1	1,2	0,2-6,7
30-40	16	11	73,3	4	26,7	7,6	1,0-61
40-50	31	24	80,0	9	20,0	8,5	13–56
>50	22	19	86,4	3	13,6	13,0	1,7-101
Гистологическая форма							
Аденокарцинома		20	42,6	27	57,4	1,0	I
Плоскоклеточный рак		40	6,92	12	23,1	3,0	0,3-9,2
Смешанная форма		12	75,0	4	25,0	3,4	0,9-13

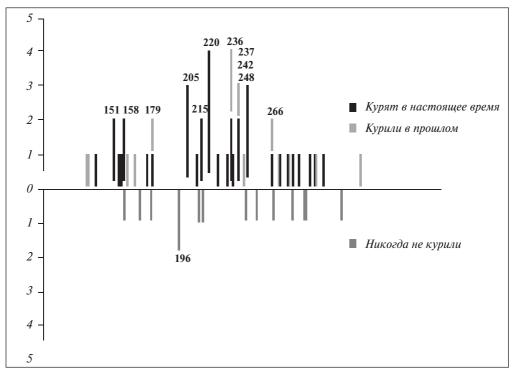


Рис. 7. Мутации в кодонах p53, характерные для рака легкого

некурящих, и то, что для разных компонентов табачного дыма характерны разные типы мутаций, подтверждают гипотезу о мутагенном влиянии табачного дыма на p53. Частота мутаций была достоверно выше в опухолевых клетках курильщиков, чем у куривших в прошлом и никогда не куривших. Она также зависела от количества сигарет, выкуриваемых в год. Эти данные опровергают мнение, что повышенная частота мутаций p53 в клетках рака легкого является результатом клонального отбора клеток со случайными мутациями и что курение (экспозиция клеток легкого к канцерогенным веществам в табачном дыме) лишь стимулирует процесс клональной экспансии опухолевых клеток с мутированным p53. Эти результаты еще раз указывают на важность молекулярных исследований механизма канцерогенеза, связанного с тем или иным экзогенным воздействием, для подтверждения причинной связи между этим воздействием и развитием заболевания (Заридзе Д.Г., 2008).

Мутации в гене EGFR имели место исключительно у некурящих лиц, встречались значительно чаще у женщин, чем у мужчин, и чаще при аденокарциноме, чем при плоскоклеточном раке. Таким образом, от статуса курения зависит и мутация в другом ключевом в процессе канцерогенеза гене — EGFR. Соответственно более высокую частоту мутаций в EGFR у женщин по сравнению с мужчинами можно объяснить не гендерными различиями в механизме канцерогенеза, а тем, что среди женщин больше некурящих, чем курящих. Фактором курения можно объяснить и высокую частоту мутаций EGFR в аденокарциноме — форме рака легкого, в этиологии которого курение имеет меньшее значение, и соответственно среди больных

Таблица **30**. Мутации EGFR в опухолевых клетках рака легкого в зависимости от статуса курения, пола и гистологической формы опухоли

<b>Характеристика</b> больных	Оба (n=1 мута	116)	Женц (n=3 мута	31)	Мужч (n={ мута	35)
	да	нет	да	нет	да	нет
Статус курения: никогда не курили курили в прошлом курят в настоящее время	16 4 0	17 34 45	14 1 0	15 1 0	2 3 0	2 33 45
Гистологическая форма: аденокарцинома плоскоклеточный рак смешанный тип	15 3 2	33 48 15	12 1 2	10 1 5	3 2 0	23 47 10

аденокарциномой легкого больше некурящих, чем среди больных плоскоклеточным раком (табл. 30) (Mounavar M. et al., 2007; Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., 2010).

Рак толстой кишки. В разделе, посвященном влиянию курения на риск развития рака толстой кишки, было отмечено, что курение скорее всего повышает риск рака восходящих отделов толстой кишки и не влияет на риск рака нисходящей ободочной кишки (Lü chtenborg M. et al., 2005). В результате молекулярно-эпидемиологических исследований получены новые данные, указывающие на то, что курение повышает риск рака толстой кишки определенного молекулярного строения, который развивается через эпигенетический механизм канцерогенеза и чаще локализуется в восходящих отделах толстой кишки. Представляют интерес молекулярно-эпидемиологические исследования, которые показали, что курение в наибольшей степени влияет на развитие определенного молекулярного типа колоректального рака, в частности опухолей, для которых характерна микросателлитная нестабильность (МСН), метилирование СрG-островков (СрG island methylator phenotype — СІМF) и мутации в гене *BRAF*, что указывает на эпигенетический механизм вызванного курением процесса канцерогенеза в толстой кишке (Limsui D. et al., 2010).

В исследовании методом случай—контроль выявлено повышение риска рака ободочной кишки у курильщиков, в опухолях которых определялась МСН (OP=1,99; 95% ДИ 1,26–3,14; р для тренда = 0,002), метилирование CpG-островков (OP=1,90; 95% ДИ 1,33–3,12) и мутации в гене BRAF (OP=1,91; 95% ДИ 1,22–3,10). Относительный риск статистически достоверно увеличивался в зависимости от различных параметров интенсивности курения, а именно снижения возраста инициации курения, длительности курения, количества выкуриваемых в день сигарет и кумулятивного показателя пачко-лет. Курение не влияло на риск развития опухолей, негативных по описанным выше молекулярным характеристикам (МСН, метилирование CpG-островков и мутация гена BRAF).

В табл. 31 представлены данные о влиянии МСН на риск колоректального рака у курящих женщин (Limsui D. et al., 2010). Курение повышает риск рака толстой кишки у лиц с высокой степенью МСН (OP=1,99;95% ДИ 1,26-3,14), но не у лиц с низкой степенью МСН (OP=0,94;95% ДИ 0,68-1,31). У лиц, имеющих опухоли с выраженной МСН, риск рака толстой кишки зависит от возраста начала курения

Связь между курением и микросателлитной нестабильностью (МСН) при раке ободочной и прямой кишки **Таблица 31**.

npu pune ooooan	ле пополипа прямои	ν α αν ν					
Статус курения	Количество человеко-лет	<b>u</b>	МС-стабильны средний срок до постановки диагноза, годы	ОР (95% ДИ)*	e e	МСН-высокая степень (n=147) средний срок до постановки диагноза, годы	ь ОР (95% ДИ)*
Никогда не курили Курят или бросили курить Бросили курить Курят р для тренда	375 486 180 409 104 111 76 297	270 123 76 47	11,80 10,06 10,06 10,04	1,00 (peф.)# 1,00 (0,79–1,25) 1,03 (0,79–1,35) 0,94 (0,68–1,31) 0,83	87 60 32 28	12,95 12,07 12,27 11,88	1,00 (peф.)# 1,66 (1,16–2,36) 1,46 (0,95–2,23) 1,99 (1,26–3,14) 0,002
Возраст начала курения, годы $>30$ $<30$ $<30$ рлля тренда	17 795	7	12,71 9,88	0,47 (0,21–1,05) 1,06 (0,84–1,34) 0,76	\$ 54	10,36 12,07	1,23 (0,50–3,05) 1,69 (1,17–2,44) 0,005
Полный стаж курения, годы 1−19 20−39 >40 рдля тренда	40 381 87 073 50 848	27 50 42	10,54 9,31 9,92	0,98 (0,65–1,48) 0,90 (0,66–1,24) 1,06 (0,75–1,49) 0,95	13 25 21	11,65 12,61 11,12	1,75 (0,97–3,16) 1,54 (0,96–2,46) 1,72 (1,04–2,85) 0,012
Среднее количество сигарет в день 1–19 20 >20 рдия тренда	95 965 54 007 28 561	60 37 24	10,05 10,06 9,71	0,90 (0,68–1,21) 1,00 (0,70–1,44) 1,27 (0,82–1,96) 0,57	32 20 8	11,34 13,58 12,69	1,61 (1,06–2,46) 1,84 (1,10–3,08) 1,61 (0,77–3,38) 0,010
Кумулятивное количество пачко-лет** 1–19 20–39 ≽40 р для тренда	74 225 59 187 42 566	46 40 32	10,18 9,92 9,22	0,90 (0,65–1,25) 1,00 (0,71–1,41) 1,06 (0,72–1,55) 0,90	24 118 116	11,47 10,87 14,09	1,65 (1,03–2,63) 1,46 (0,85–2,50) 1,86 (1,06–3,24) 0,012
Период индукции курения, годы*** <35 35—40	34 086 46 825	14	11,47	0,64 (0,36–1,12) 1,25 (0,85–1,85)	6 12	11,21	1,04 (0,45–2,41) 1,78 (0,93–3,41)

Статус курения	Количество человеко-лет	<b>u</b>	МС-стабильны срок до постановки диагноза, годы	OP (95% ДИ)*	a a	1СН-высокая степень (n=147) средний срок до постановки диагноза, годы	иь ОР (95% ДИ)*
40–44 ≥45 р для тренда	52 266 46 331	37	9,30	1,09 (0,76–1,55) 0,94 (0,66–1,33) 0,89	23	12,48	2,48 (1,53–4,02) 1,28 (0,76–2,17) 0,011

нию эстрогенных препаратов, количеству потребленных в день калорий, жиров, углеводов, красного мяса, кальция, фолатов, витамина Е и метиона; \*\* — показатель общего количества выкуренных в течение жизни сигарет; \*\*\* — период индукции курения — разница между возрастом на момент исследования и возрастом начала курения; р для тренда для переменных курения по порядковой шкале с применением двусторонних статистических *Примечапие.* \*ОР скорректирован по возрасту, ИМТ, соотношению талия/бедра, уровню физической активности, потреблению алкоголя, применегестов; # — референсная группа.

(p=0,005), стажа курения (p=0,012) и количества выкуриваемых в день сигарет (p=0,011). Такая дозозависимая связь между курением и раком толстой кишки отсутствует для опухолей с низкой степенью МСН.

МСН характерна для наследственного неполипозного рака, для которого курение наравне с наследственностью является важным фактором риска. В то же время опухоли с метилированием CpG-островков, мутацией в гене BRAF и МСН чаще встречаются в проксимальном (восходящем) отделе толстой кишки (Limsui D. et а1., 2010). Таким образом, случаи рака ободочной кишки можно разделить как минимум на две группы на основании анатомической локализации, факторов риска (в частности, курения) и молекулярных характеристик (и соответственно механизма канцерогенеза). Последнее имеет огромное значение для разработки лекарственных средств избирательного действия.

Рак почки. Изучение особенностей молекулярных изменений в опухолевых клетках почечно-клеточного рака позволило выделить молекулярный подтип, при котором в этих клетках обнаруживается дикий тип гена von Hippel—Lindau (VHL) и который чаще встречается у некурящих (27%), чем у курильщиков (18%). Этот подтип почечно-клеточного рака характеризуется более агрессивным течением, чем опухоли с мутированным VHL, хуже поддается лечению и встречается почти исключительно у некурящих.

Ген *VHL* инактивирован в 83,3% клеток почечно-клеточного рака, в 88,3% клеток светлоклеточного рака и в 16,2% при несветлоклеточном почечно-клеточном раке. В остальных случаях обнаруживается дикий тип *VHL*. Инактивированный *VHL* встречается реже в ДНК опухолей курящих (OP=0,56; 95% ДИ 0,32–0,99) и куривших в прошлом (OP=0,70; 95% ДИ 0,37–1,31), чем у некурящих больных раком почки (OP=1,0) (Moore L. et al., 2011). Эпигенетический механизм соматической инактивации *VHL* коррелирует с

определенными вариантами врожденного (герминогенного) полиморфизма *VHL* и с курением.

Результаты описанных молекулярных исследований согласуются с данными эпидемиологических исследований о роли курения в этиологии почечно-клеточного рака и указывают на то, что механизм канцерогенеза в почке у курящих и некурящих, по всей видимости, различен. Они представляют и практический интерес, так как информация о статусе курения может быть использована в клинике для определения прогноза заболевания и, возможно, выбора метода лечения.

# Маркеры генетической предрасположенности (полиморфизм)

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что доминирующим фактором риска рака легкого, полости рта, глотки, гортани и других форм рака является курение. Однако, как известно, злокачественные опухоли появляются далеко не у всех курящих. В связи с этим можно предположить, что индивидуальный риск развития рака, кроме курения и других менее значимых факторов риска, скорее всего определяется индивидуальной предрасположенностью к этому заболеванию. Результаты молекулярно-генетических исследований последних лет указывают на возможную связь между полиморфизмом генов, регулирующих метаболизм канцерогенных веществ, клеточный цикл, воспаление и многие другие ключевые события канцерогенеза, и риском злокачественных опухолей (Заридзе Д.Г., 2008).

Большинство опухолей человека развиваются в результате комбинированного эффекта большого числа генов с низкой пенетрацией, т. е. имеют полигенную этиологию. В этиологии этих опухолей важную роль играют экзогенные факторы. Опухоли развиваются в результате взаимодействия эндогенных (наследственных) и экзогенных факторов (в частности, курения).

Важное направление молекулярной эпидемиологии — определение роли генетического полиморфизма в этиологии «спорадических» (ненаследственных) опухолей человека, влияния на риск развития этих опухолей взаимосвязи наследственной предрасположенности и факторов окружающей среды. Прогресс в этой области знаний приведет к идентификации индивидуального риска развития рака, основанной на оценке особенностей генетического полиморфизма и экспозиции к канцерогенным факторам окружающей среды и образа жизни (Rothman et al., 2001; Заридзе Д.Г., 2008).

Основной эпидемиологический метод для изучения и характеристики генетических вариантов, влияющих на риск развития рака, — метод случай—контроль. Размер выборки (больных и контрольной группы) имеет решающее значение. Это объясняется тем, что вероятность обнаружения часто встречающегося генетического варианта с выраженным влиянием на риск развития рака крайне низка. Между тем для выявления часто встречающихся генетических вариантов, влияние которых на риск рака не очень велико, или, наоборот, редких генов, но с выраженным влиянием на риск развития рака, нужны очень большие выборки (тысячи больных) и соответственно подобранная контрольная группа (Заридзе Д.Г., 2008).

Изучению влияния полиморфизма генов на риск развития рака у человека посвящено огромное количество работ. Однако результаты большинства этих исследований в дальнейшем не подтверждаются. Как известно, репликация (воспроизводство) результатов является главным показателем того, что обнаруженная связь (эффект) отражает интересующий нас биологический процесс. Противоречивость результатов этих работ можно объяснить неадекватностью эпидемиологического метода, в первую очередь малым числом наблюдений и неправильным выбором контрольной группы (Caporaso N., 2006; Garcia-Closas M. et al., 2005).

Наиболее часто встречающийся тип генетического полиморфизма — однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism — SNP). Идентифицировано несколько миллионов вариантов SNP. Риск развития рака, связанный с этим типом полиморфизма, видимо, невысок, и доля злокачественных опухолей, ассоциированных с определенным вариантом полиморфизма, зависит от частоты встречаемости этого варианта среди населения (Заридзе Д.Г., 2008).

Первые работы по определению роли генетического полиморфизма в этиологии злокачественных опухолей были ориентированы на конкретные гипотезы. В них изучался полиморфизм 1-2 генов, которые согласно гипотезе должны были влиять на предрасположенность к развитию рака. Подобные исследования позволили изучить влияние полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы (GST) и N-ацетилтрансферазы (NAT) на риск развития рака мочевого пузыря (Garcia-Closas M. et al., 2006). Однако в результате технологического прогресса стало возможно одновременно исследовать варианты многих тысяч генов, что позволяет оценить комбинированное влияние редких аллельных вариантов генов, участвующих в различных биологических механизмах канцерогенеза, на риск развития рака. Применение новых технологий, а именно доступность анализа всего генома, еще больше расширит возможности молекулярной эпидемиологии. Как отмечалось выше, «спорадические» опухоли имеют скорее всего полигенную этиологию, и эффект полиморфизма 1-2 генов вряд ли может играть существенную роль в этиологии той или иной опухоли. В то же время комбинированный эффект полиморфизма генов, участвующих в различных механизмах канцерогенеза, может быть существенным (Заридзе Д.Г., 2008).

#### Исследования полиморфизма генов с известными функциями (Candidate gene studies)

**Цитохромы 450.** К генам, которые влияют на предрасположенность к развитию рака, в первую очередь относятся гены ферментов семейства *цитохромов 450 (СҮР)*. Ферменты I фазы (*цитохромы Р450*) активируют проканцерогены (ПАУ, гетероциклические амины, афлатоксины, нитрозоамины и др.) в реактивные, т. е. в канцерогенные вещества. Ферменты II фазы детоксицируют и удаляют их из организма. Активные метаболиты разрушаются в основном в результате взаимодействия с *GST*. Стационарная концентрация активных метаболитов определяет возможность трансформации клетки и развития опухоли. Существует много изоформ *цитохрома Р450*, определяющих активацию и дезактивацию тех или иных ксенобиотиков. Канцерогенный эффект — результат взаимодействия метаболических процессов, ведущих к активации или детоксикации канцерогенных веществ (Заридзе Д.Г., 2008; Сарогаsо N., 2006).

Основными изоформами *цитохрома P450*, окисляющими ПАУ и другие ксенобиотики, являются изоформы *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2A6 CYP1B1*. Показано, что полиморфизм этих генов влияет на активность фермента, а соответственно и на активность канцерогенного вещества. У человека *CYP1A1* обнаруживается в значимом количестве только у курильщиков. *CYP1A2* экспрессируется в ткани печени и индуцируется теми же ксенобиотиками, что и *CYP1A1*. *CYP1A2* необходим для метаболической активации проканцерогенных ариламинов и гетероциклических аминов, образующихся при термической обработке пищи. *CYP2A6* активирует некоторые канцерогенные нитрозоамины, в том числе TCHA. Изоформа *CYP1B1*, помимо окисления ПАУ с образованием активного метаболита, окисляет эстрогены, образуя 4-оксипроизводное, способное легко превращаться в высокоактивный метаболит, вызывающий нарушение функции клеток и, возможно, трансформацию. Уровень изоформы *CYP1B1* относительно высок в эстрогензависимых органах у женщин. Наиболее изученными генами II фазы цитохрома *P450* является семейство *GST* и *NAT*. Кроме генов суперсемейства цитохрома *P450*, на предрасположенность к развитию рака могут влиять гены, контролирующие репарацию ДНК, клеточный цикл, ангиогенез, апоптоз, воспаление и многие другие ключевые события канцерогенеза (Заридзе Д.Г., 2008; Сарогаѕо N., 2006).

В большинстве работ изучается причинно-следственная связь между полиморфизмом генов *цитохрома P450* и риском злокачественных опухолей, этиологически связанных с курением. Роль курения в генезе рака легкого и многих других его форм доказана. Однако известно, что, например, рак легкого развивается не у всех курильщиков. Кумулятивный риск рака легкого (до 75 лет) у курильщика равен 17%. В связи с этим можно предположить, что индивидуальный риск развития рака легкого, кроме курения и других менее значимых факторов риска, по всей видимости, определяется генетическими факторами, ответственными за метаболизм канцерогенных веществ в организме. При одинаковой «наружной» дозе канцерогенного вещества, содержащегося в табачном дыме, «внутренняя» доза различается и зависит от особенностей метаболизма проканцерогенов, способности организма к их активации, детоксикации и репарации ДНК (Заридзе Д.Г., 2009).

Показано, что полиморфизм CYP1A1, приводящий к увеличению активности фермента, связан с повышенным риском рака легкого у курильщиков. Метаанализ 22 эпидемиологических исследований (2451 больной раком легкого и 3358 контрольных лиц) выявил повышенный риск развития рака у белокожих индивидов с гомозиготным Msp1-вариантом (полиморфизмом) CYP1A1 (OP=2,3; 95% ДИ 1,2-4,8) (Vineis P. et al., 2003).

В ходе метаанализа 14 эпидемиологических исследований методом случай—контроль рака легкого у некурящих выявлено повышение риска у индивидов с Ile/Val — Val/Val-аллельным вариантом (OP=3,0; 95% ДИ 1,5–5,9). Влияние этого аллельного варианта было более выражено для аденокарциномы, чем для плоско-клеточного рака. Связь между Msp1-полиморфизмом *CYP1A1* и риском развития рака легкого в этом исследовании не была выявлена. Не было обнаружено и ожидаемое повышение риска развития рака легкого у индивидов с нулевым генотипом *GSTM1*. В то же время было обнаружено комбинированное влияние полиморфизма *CYP1A1*(Ile/Val, Val/Val) и нулевого генотипа *GSTM1* на риск рака легкого (OP=4,7; 95% ДИ 2,0–10,9). Риск, связанный с генетическим полиморфизмом, не зависел от пассивного курения или эффекта других канцерогенов. В связи с этим авторы пришли к заключению, что описанный генетический полиморфизм скорее всего имеет значение в этиологии рака легкого у некурящих людей (Hung R. et al., 2003).

Представляют интерес результаты многоцентрового эпидемиологического исследования влияния генетического полиморфизма на риск развития рака легкого у больных моложе 50 лет. Решение обследовать молодых пациентов связано с тем, что наследственные формы рака чаще встречаются в молодом возрасте. Изучался полиморфизм SNP в генах I и II фазы метаболизма ксенобиотиков. Были исследованы 45 SNP в 15 генах I фазы, 46 SNP в 17 генах II фазы и 9 SNP в 4 генах, кодирующих метаболизм нуклеиновых кислот. Было выявлено статистически достоверное повышение риска рака легкого у индивидов, гетерозиготных по аллелям 164 C>A и 1545 T>C гена *CYP1A2* (OP=1,8; 95% ДИ 1,1-3,0). У индивидов, имевших аллельный вариант 47 А>С гена СУР2А6, также отмечался повышенный риск развития рака легкого. Риск рака легкого был выше у лиц, гетерозиготных по двум аллелям высокого риска (СҮР1А2 и СҮР2А6). В этой же работе показано, что у лиц, имеющих хотя бы 1 аллель гена NAT1, «быстро ацетилирующий вариант», риск рака легкого статистически достоверно снижен (OP=0,7; 95% ДИ 0,5-1,0). Аналогичная зависимость обнаружена для гена NAT2. Как гетерозиготное, так и гомозиготное состояние по аллелям, для которых характерно «быстрое ацетилирование», приводит к снижению риска рака легкого (ОР=0,8; 95% ДИ 0,5-1,1) по сравнению с гомозиготным состоянием по «медленно ацетилирующим» аллелям. Реконструкция фенотипов в результате анализа гаплотипов показала, что у индивидов, для которых характерно «быстрое ацетилирование» (NAT1 – «быстро ацетилирующий» аллель + NAT2 – «быстро ацетилирующий» аллель), по сравнению с «медленно ацетилирующим» фенотипом (NAT1- «медленно ацетилирующий» + NAT2 - «медленно ацетилирующий»), риск развития рака легкого в 2 раза ниже (OP=0,5; 95% ДИ 0,3-0,9) (Gemignani F. et al., 2007).

Гены (ферменты) II фазы. Наиболее воспроизводимые (стабильные) результаты исследования относились к полиморфизму генов NAT1 и NAT2. Фактически во всех исследованиях, начиная с первого, в котором была обнаружена связь между риском рака мочевого пузыря и скоростью «ацетилирования», показана достоверная связь между аллельными вариантами NAT1 и NAT2 и риском развития рака мочевого пузыря (Garcia-Closas M. et al., 2005), рака легкого (McKay J. et al., 2008) и опухолей верхних дыхательных и пищеварительных органов (ВДПО) (McKay J. et al., 2008).

Очень важно отметить, что в этих работах были исследованы большие выборки больных. В частности, в эпидемиологическое исследование, результаты которого представлены в работе J. МсКау и соавт. (2008), были включены 2250 больных раком легкого, 811 больных раком ВДПО и 2700 контрольных лиц. Проведено генотипирование нескольких групп генов I и II фазы метаболизма ксенобиотиков, из которых гены NAT1 и NAT2 оказались наиболее значимыми с точки зрения их влияния на риск развития злокачественных опухолей. В этом исследовании было также выявлено влияние полиморфизма гена CYP1B1 на риск развития рака легкого.

Нулевой генотип *GSTM1* встречается у 45—55% белого населения и связан с отсутствием фермента, который детоксицирует и удаляет из организма человека канцерогенные вещества и другие ксенобиотики (Malats N. et al., 2000). Влияние полиморфизма *GSTM* и *GSTT* на риск развития рака легкого и ВДПО было показано уже в конце прошлого столетия (Jourenkova N. et al., 1998) и подтверждено в последующих исследованиях (Malats N. et al., 2000). Эффект нулевого генотипа был наиболее

сильно выражен для плоскоклеточного и мелкоклеточного рака легкого (OP=2,3; 95% ДИ 0,9-6,1) и в меньшей степени для аденокарциномы.

Выявлена связь между полиморфизмом генов GSTM и GSTT и риском развития опухолей ВДПО. Метаанализ 31 исследования методом случай—контроль, который включал 4635 больных с опухолями ВДПО и 5770 здоровых контрольных лиц, показал, что у индивидов с нулевыми генотипами GSTM1, GSTT1 и GSTP1 отмечается небольшое повышение риска рака этих органов. Однако с увеличением нулевых генотипов GST наблюдалось статистически достоверное повышение риска (р для тренда = 0,04). У индивидов с нулевыми вариантами всех трех генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 риск рака ВДПО был статистически достоверно повышен (OP=2,1; 95% ДИ 1,1–3,8) (Malats N. et al., 2000).

Роль полиморфизма генов GSTM и NAT подтверждается и результатами эпидемиологического исследования методом случай—контроль рака мочевого пузыря, проведенного в Италии. Основными факторами риска рака этого органа являются курение и как результат экспозиция к ПАУ и профессиональная экспозиция к ароматическим аминам. Соответственно интерес представляет изучение полиморфизма генов, участвующих в метаболизме этих канцерогенных веществ, а именно NAT, CYP, GSTM и GSTT. Статистически достоверное повышение риска развития рака мочевого пузыря было отмечено у индивидов с нулевыми генотипами GSTM1 (OP=1,7;95% ДИ 1,1-2,6) и GSTT1 (OP=1,7;95% ДИ 1,0-3,0). Эффект этого полиморфизма был особенно велик среди курящих лиц, экспонированных на рабочем месте к ароматическим аминам (OP=2,8;95% ДИ 1,1-7,1). У индивидов с медленно ацетилирующим вариантом NAT2 также был повышен риск развития рака мочевого пузыря. Комбинация этого генотипа с экспозицией к ароматическим аминам приводила к трехкратному увеличению риска развития рака данной локализации (OP=3,3;95% ДИ 1,1-10,0) (Hung R. et al., 2004).

*Гены, регулирующие репарацию ДНК.* Результат воздействия канцерогенных веществ — повреждение ДНК, которое может влиять на нормальный клеточный цикл, способность клеток к росту и размножению и в конечном счете приводит к развитию злокачественной опухоли. Однако большинство повреждений ДНК восстанавливается. Исследование кодона 5 гена О<sup>6</sup>-алкилгуанин-ДНК-алкилтрансферазы, который участвует в репарации ДНК, показало, что риск развития рака легкого статистически достоверно изменяется в зависимости от вариантов полиморфизма (Cohet C. et al., 2004).

Из четырех наиболее изученных вариантов генов, участвующих в эксцизионной репарации ДНК (OGG1 Ser326Cys, XCC1 Arg194Trp, XRCC1 Arg280His, XRCC1 Arg399Gin), наибольшее влияние на риск рака легкого оказывает полиморфизм OGG1. У индивидов с генотипом OGG1 Cys/Cys по сравнению с лицами с генотипом OGG1 Ser/Ser риск развития рака легкого повышен (OP=1,3; 95% ДИ 1,0-1,9). Наиболее выражен эффект для аденокарциномы легкого (OP=1,7; 95% ДИ 1,0-2,7). Полиморфизм остальных изученных генов в целом не влиял на риск этого органа. Исключение составляла группа наиболее заядлых курильщиков. В этой группе XCC1 Arg194Trp- и XRCC1 Arg280His-варианты были ассоциированы с пониженным риском рака легкого (Hung R. et al., 2005). Аналогичные результаты получены исследователями в Японии и на Гавайских островах (Sugimura H. et al., 1999).

Анализ 102 SNP 34 ключевых генов, регулирующих репарацию ДНК, показал, что на риск рака легкого у молодых людей влияет полиморфизм генов, которые кодируют белки, регулирующие замену поврежденных оснований (LIG1, LIG3, MLH1, MSH6), а также гены, участвующие в узнавании повреждений ДНК (ATM). Наиболее выраженное влияние на риск рака легкого отмечено у индивидов, гетерозиготных по вариантам LIG1-7c>T (OP=1,7; 95% ДИ 1,1-2,6) и гомозиготных по вариантам LIG3 rs1052536 (OP=2,1; 95% ДИ 1,3-3,4) (Landi S. et al., 2006). Таким образом, при генотипировании большого числа генов, участвующих в репарации ДНК, влияние этих генов на риск развития форм рака, вызванных курением, незначительно.

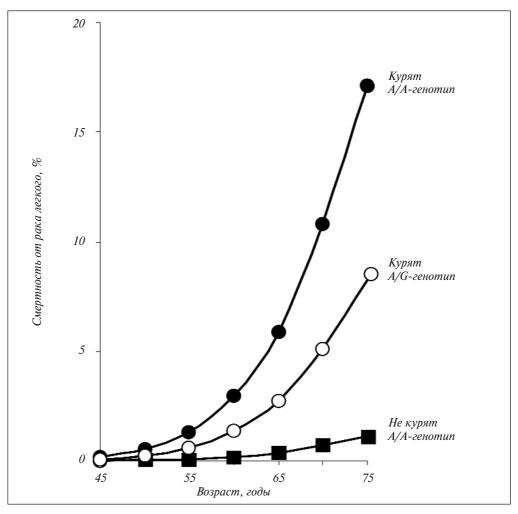
*Ген СНЕК2* (*чекпойнткиназы*) является одним из компонентов системы проведения сигналов от поврежденной ДНК к различным эффекторам. Продукт этого гена может связываться и активировать белок *p53*, а также другие белки. При врожденных мутациях *СНЕК2* наблюдается увеличение риска развития новообразований. Например, у части больных с синдромом Ли—Фраумени, не имеющих мутации в p53, выявлены герминальные мутации гена *СНЕК2*. Это свидетельствует о ключевой роли нарушений сигнального пути *СНЕК2—ТР53*, контролирующего реакции клетки на повреждение ДНК (Lee P. et al., 2001; Заридзе Д.Г., 2008). Однако влияние врожденных мутаций *СНЕК2* на канцерогенез, связанный с курением, оказалось противоположным (Cybulski C. et al., 2004).

Влияние полиморфизма гена *СНЕК2*, в частности влияние гетерозиготного редкого генотипа A/G по сравнению с распространенным гомозиготным генотипом A/A на риск развития рака легкого и опухолей ВДПО было изучено методом случай—контроль в России, Польше и других странах Центральной и Восточной Европы. Генотип A/G выявлен у 5% индивидов контрольной группы (всего 2934 человека). Однако частота встречаемости этого генотипа значительно варьировала. Она была наиболее высокой в российской контрольной группе (7,6%), довольно высокой в Венгрии (5,8%) и Польше (5,6%), низкой в Словакии (3,1%) и Чехии (2,5%) и очень низкой в Румынии (1%) (Brennan P. et al., 2007).

Анализ результатов исследования показал, что у лиц, имеющих редкий генотип A/G CHEK2, по сравнению с лицами с распространенным G/G-генотипом риск рака легкого статистически достоверно снижен (ОР=0,44; 95% ДИ 0,31-0,63; р=0,000007). Снижение риска имеет место исключительно в группе курящих (OP=0.37; 95% ДИ 0.24-0.58; p=0.00001), которых среди больных раком легкого большинство. Последнее наблюдение указывает на то, что протективное влияние А/G-генотипа СНЕК2 может иметь место только (или в большей степени) у курящих (табл. 32). Соответственно снижение риска более выражено в отношении плоскоклеточного рака (ОР=0,20; 95% ДИ 0,10-0,38), гистологической формы, которая наиболее связана с курением, чем для мелкоклеточного рака (ОР=0,42; 95% ДИ (0,19-0,98) и аденокарциномы (OP=0,87; 95% ДИ 0,52-1,45). Результаты (т. е. показатели риска), полученные для трех основных форм рака легкого, различались, на что указывает статистическая достоверность теста на гетерогенность (p=0,001). Снижение риска у лиц с редким А/G-генотипом было наиболее выражено в российской популяции, в меньшей степени – в польской и венгерской. Снижение риска не обнаружено у чехов, румынов и словаков. Эти различия в результатах можно частично объяснить разной частотой встречаемости лиц с А/G-генотипом в этих странах (Brennan P. et al., 2007; Заридзе Д.Г., 2008).

**Таблица 32.** Относительный риск рака легкого и верхних дыхательных и пищеварительных органов (ВДПО) в зависимости от СНЕК2-генотипа 5,00 ОР стандартизован по возрасту, полу и курению; \*\*гетерозиготный (А/G) генотип vs распространенный (А/A) генотип. OP1,00 0,20 **Рак ВДПО** OP\* (A/G vs A/A)\*\* и 95% ДИ 0,05 0.26 - 0.730,05-0,85 0,18-1,45 0,34-1,87 0,12-2,26 0,21-0,67 0,10-12,6 0,2I-0,790,2I-1,0I0,20-4,06 0,71 0,09-5,84 0,13-1,07 Страна ( $\chi^2 = 0, 53, p = 0, 91$ ) Курение ( $X^2 = I, 02, p = 0, 60$ ) 0,38 0,80 0,38 0,00 Бросившие курить 0,53 1,10 0,21 0.51 0,46 0,41 Полость рта Покализация Некурящие Пищевод Курящие Словакия Гортань Румыния Глотка Венгрия Польша Нехия россия 5,0 1,0 2,0 OP 0,1 0,2 **Рак легкого** OP\* (A/G vs A/A)\*\* и 95% ДИ 0,14-0,57 0,19-0,98 0,52-1,45 0,25-0,88 0.24-0.58 0,14-2,420,31-0,63 0,10-0,38 0,23-1,96 0,33-1,24 0,34-3,05 0,16-0,99 0,27-0,91 0.12-10.6 0,44 0,66 0,40 0,43 0,87 0,47 0,37 0,50 0,64 1,02 1,14 Курение ( $\chi^2 = 2,67, p = 0,26$ ) Cmpana  $(\chi^2 = 4,50, p=0,48)$  $(X^2 = 10, 78, p = 0,005)$ Бросившие курить Плоскоклеточный Мелкоклеточный Гистологическая 4денокарцинома форма рака Смешанный Некурящие Курящие Словакия Румыния Венгрия Польша Нехия

132



**Рис. 8.** Влияние курения и СНЕК2-генотипа (A/A или A/G) на смертность от рака легкого среди мужчин в возрасте 45—75 лет. Кумулятивный риск (при отсутствии других причин смерти)

У лиц с редким генотипом A/G *CHEK2* по сравнению с лицами с распространенным G/G-генотипом риск рака ВДПО также статистически достоверно снижен (OP=0,44; 95% ДИ 0,26-73). Снижение риска отмечается только у курящих лиц (OP=0,38; 95% ДИ 0,21-0,67), в то время как у бросивших курить и у никогда не куривших A/G-генотип *CHEK2* не влияет на риск рака ВДПО. Эффект редкого A/G-генотипа *CHEK2* наиболее выражен для рака полости рта и в меньшей степени для рака других локализаций. Статистически достоверное снижение риска рака ВДПО обнаружено только в российской популяции (OP=0,41; 95% ДИ 0,21-0,79) (см. табл. 32) (Brennan P. et al., 2007; Заридзе Д.Г., 2008).

Кумулятивный риск рака легкого у курящих индивидов с редким генотипом A/G *CHEK2* ниже (9%), чем у курящих индивидов с распространенным A/A-генотипом (17%). Однако кумулятивный риск значительно ниже у никогда не курив-

ших, что еще раз указывает на то, что фактор курения играет доминирующую роль в этиологии рака легкого (рис. 8). (Brennan P. et al., 2007; Заридзе Д.Г., 2008).

#### Полногеномные исследования

Рак легкого. Доступность панелей, позволяющих «метить» (идентифицировать) SNP (полиморфизм единичных нуклеотидов) на протяжении практически всего генома, значительно расширила возможности выявления часто встречающихся генетических вариантов и анализа их связи с риском развития злокачественных опухолей. В рамках международного многоцентрового исследования рака легкого проведен анализ всего генома у 4435 больных раком легкого и у 7272 здоровых люлей. Использовался Illumina Sentrix HumanHap300 Bead Chip, содержащий 317139 SNP, которые «покрывают» около 80% всех часто встречающихся геномных вариантов. В результате были идентифицированы участки генома, содержащие аллельные варианты, которые значительно чаще встречались у больных раком легкого, чем у здоровых лиц. Первый участок (локус) расположен на длинном плече хромосомы 15 (15q25). На этом участке хромосомы находятся гены ацетилхолиновых рецепторов никотина (CHRNA5, CHRNA3, CHRNB4). Ассоциация с риском развития рака была наиболее выражена для двух аллельных вариантов SNP - rs1051730, rs8034191. Риск развития рака легкого наиболее высок у лиц, гомозиготных (C/C) по rs8034191 (ОР=1,8; 95% ДИ 1,6-2,0). Риск выше для аденокарциномы, чем для плоскоклеточного рака, у лиц моложе 50 лет и женщин по сравнению с мужчинами и зависит от статуса курения. Наиболее высокий кумулятивный риск (около 24%) рака легкого имеют гомозиготные (C/C) по rs8034191 индивиды, которые продолжают курить. Риск значительно ниже у индивидов с тем же генотипом, но бросивших курить (около 8%). У курящих индивидов с распространенным (Т/Т) генотипом кумулятивный риск рака легкого ниже (15%), чем у курящих гомозигот с редким (C/C) генотипом (15%). Риск еще ниже у гомозигот с распространенным Т/Т-генотипом, которые бросили курить (4%) (Hung R. et al., 2008).

**Рак почки.** Основными факторами риска почечно-клеточного рака являются курение, избыточный вес и гипертония. Наследственность также влияет на риск его развития. Риск почечно-клеточного рака в 2 раза выше у лиц, кровные родственники которых болели этой формой рака. Рак почки часто ассоциирован с синдромом von Hippel—Lindau (VHL) и другими генетическими синдромами. Однако подобные наследственные формы почечно-клеточного рака у лиц с герминогенными мутациями с высокой пенетрацией составляют не более 5% от всех случаев этого заболевания. Поэтому представляет интерес изучение часто встречающихся генетических вариантов (с низкой пенетрацией) с умеренным влиянием (эффектом) на риск.

В результате полногеномного исследования 3800 больных и 8500 контрольных лиц (в стадии изучения) и 2500 больных и 4900 контрольных лиц (в стадии репликации) идентифицирован участок на хромосоме 2р21, влияющий на предрасположенность к почечно-клеточному раку. На данном участке 2р21 расположен ген *EPAS1*, кодирующий фактор, индуцируемый гипоксией (hypoxia inducible factor), — HIV-2-альфа, который является ключевым геном в механизме канцерогенеза с участием (pathway) VHL—HIV. Риск почечно-клеточного рака среди лиц с гs7579899-вариантом (*EPAS1*) повышен у курильщиков (OP=1,3; 95% ДИ 1,1—1,4), у куривших

в прошлом (OP=1,2; 95% ДИ 1,1-1,3), но не у некурящих (OP=1,0; 95% ДИ 0,9-1,1). Тест на гетерогенность результатов статистически достоверен (p=0,003). Риск был выше у мужчин (OP=1,18; 95% ДИ 1,12-1,15), чем у женщин (OP=1,06; 95% ДИ 0,98-1,15; р на гетерогенность результата = 0,03). Показатель риска не зависел ни от каких-либо других факторов, включенных в модель, а именно от возраста (р на гетерогенность результата = 0,84), весоростового фактора (р на гетерогенность результата = 0,50) (Purdue M. et al., 2010). Это наблюдение указывает на то, что влияние гена EPAS на риск развития почечно-клеточного рака, по-видимому, зависит от фактора курения. В пользу этого предположения говорят и различия в относительном риске между мужчинами и женщинами. У женщин риск почечно-клеточного рака, связанный с курением, скорее всего ниже, чем у мужчин (Purdue M. et al., 2010).

#### Литература

- 1. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация, 2009. М., 2009; 316 с.
- 2. Заридзе Д.Г., Некрасова Л.И., Басиева Т.Х. Факторы риска рака мочевого пузыря. Вопр онкол 1992:38(4):1066—73.
- 3. Заридзе Д.Г. Молекулярная эпидемиология рака легкого. Биохимия 2008;73(5):532-42.
- 4. Заридзе Д.Г. Профилактика рака: руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009; 221.
- 5. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф. Молекулярные маркеры рака легкого. Мол мед 2010;2:3-8.
- 6. Злокачественные образования в России в 2010 году: заболеваемость и смертность.
- Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012; 260 с.
- 7. Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака легкого. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;21(3):3–13.
- 8. Akiba S., Hirayama T. Cigarette smoking and cancer mortality risk in Japanese men and women results from reanalysis of the six-prefecture cohort study data. Environ Health Perspect, 1990;87:19–26.
- 9. Akiba S. Analysis of cancer risk related to longitudinal information on smoking habits. Environ Health Perspect 1994;102(Suppl 8):15–20.
- 10. Alguacil J., Silverman D.T. Smokeless and other noncigarette tobacco use and pancreatic cancer: A case-control study based on direct interviews. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:55–8.
- 11. Almonte M., Szarewski A., Cuzik J. Smoking and cervical neoplasia. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press 2010;445–68.
- 12. A review of human carcinogens: Personal habits and indoor combustions. Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Human. Lyon: IARC, 2012; vol. 100.
- 13. Atawodi S.E., Lea S., Nyberg F. et al. 4-Hydroxy-1-(3-pyridyl)-1-butanone-hemoglobin adducts as biomarkers of exposure to tobacco smoke: validation of a method to be used in multicenter studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:817–21.
- 14. Baron A.E., Franceschi S., Barra S. et al. A comparison of the joint effect of alcohol and smoking on the risk of cancer across sites in the upper aerodigestive tract. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993;2:519–23.
- 15. Barr D.B., Needham L.L. Analytical methods for biological monitoring of exposure to pesticides: a review. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2002;778:5–29.
- 16. Barrera R., Shi W., Amar D. et al. Smoking and timing of cessation: impact of pulmonary complications after thoracotomy. Chest 2005;127:1977–83.
- 17. Benowitz N.L., Perez-Stable E.J., Herrera B. et al. Slower metabolism and reduced intake of nicotine from cigarette smoking in Chinese-Americans. J Natl Cancer Inst 2002;94(2):108–15.
- 18. Björk J., Albin M., Mauritzson N. et al. Smoking and acute myeloid leukemia: associations with morphology and karyotypic patterns and evaluation of dose-response relations. Leuk Res 2001;25(10):865–72.
- 19. Blot W.J., McLaughlin J.K., Winn D.M. et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal

- cancer. Cancer Res 1988;3282-7.
- 20. Boffetta P., Hecht S., Gray N. et al. Smokeless tobacco and cancer. Lancet Oncol 2008;9:667-75.
- 21. Boffetta P. Laryngeal cancer. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press 2010;359–72.
- 22. Boffetta P., Pershagen G., Jockel K.H. et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: A multicenter study from Europe. J Natl Cancer Inst 1999;91:697–701.
- 23. Boffetta P., Tredaniel J., Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. Environ Health Perspect 2000;108:73–82.
- 24. Boffetta P., Aagnes B., Weiderpass E. et al. Smokeless tobacco use and risk of cancer of the pancreas and other organs. Int J Cancer 2005;114:992–5.
- 25. Botteri E., Iodice S., Bagnardi V. et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. JAMA 2008;300(23):2765–78.
- 26. Brennan P., Bogillot O., Cordier S. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer 2000;86(2):289–94.
- 27. Brennan P., Bogillot O., Greiser E. et al. The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). Cancer Causes Control 2001;12(5):411–7.
- 28. Brennan P., Buffler P.A., Reynolds P. et al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. Int J Cancer 2004;109(1):125–31.
- 29. Brennan P., McKay J., Moore L. et al. Uncommon CHEK2 missense variant and reduced risk of tobaccorelated cancers: case control study. Hum Mol Genet 2006;16:1794–801.
- 30. Brennan P., Crispo A., Zaridze D. et al. High cumulative risk of lung cancer death among smokers and non-smokers in Central and Eastern Europe. Am J Epidemiol 2007;164:1233—41.
- 31. Brinton L.A., Schairer C., Haenzel W. et al. Cigarette smoking and invasive cervical cancer. JAMA 1986;255:3265.
- 32. Brooks D.R., Mussi L.A., Hatch E.E. et al. Maternal smoking during pregnancy and risk of brain tumors in the offspring. A prospective study of 1,4 million Swedish births. Cancer Causes Control 2004;15:997–1005.
- 33. Browman G.P., Wong G., Hodson I. et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. New Engl J Med 1993;326:159–63.
- 34. Brownson R.C., Novotny T.E., Perry M.C. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. Arch Intern Med 1993;153(4):469–75.
- 35. Buchhalter A.R., Fant R.V., Henningfield J.E. Nicotine. In: D.R. Sibley, I. Hanin, M. Kuhar, P. Skolnik (Eds). Handbook of Contemporary Neuropharmacology. Substance Abuse and Addictive Disorders. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2007;2:535–66.
- 36. Californian Environmental Protection Agency. Proposed identification of environmental tobacco smoke as toxic air contaminant, 2005.
- 37. Cancer Incidence in Five Continents, vol. IX. M.P Curado, B. Edvards, H.R. Shin et al. (Eds). IARC Scientific Publication 9 160, International Agency for Reserch on Cancer, Lyon, France, 2007.
- 38. Cancer Prevention in Europe. W. Bodmer, D. Zaridze (Eds). International Union against Cancer (UICC), Geneva, Switzerland, 1992.
- 39. Caplan L.S., Hall H.I., Levine R.S. et al. Preventable risk factors for nasal cancer. Ann Epidemiol 2000;10(3):186–91.
- 40. Caporaso N.E. In: Genetic modifiers of cancer risk. D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni (Eds). Cancer Epidemiol. 3 ed. Oxford University Press, 2006;577–602.
- 41. Carstensen J.M., Pershagen G., Eklund G. Mortality in relation to cigarette and pipe smoking: 16 years' observation of 25000 Swedish men. J Epidemiol Commun Health 1987;41:166–72.
- 42. Castelao J.E., Yuan J.M., Skipper P.L. et al. Gender- and smoking-related bladder cancer risk. J Natl Cancer Inst 2001;93(7):538–45.
- 43. Cataldo J.K., Dubey S., Prochaska J. Smoking cessation: An integral part of lung cancer treatment. Oncology 2010;78:289–301.
- 44. Chang J.S., Selvin S., Metayer C. et al. Parental smoking and the risk of childhood leukemia. Am J Epidemiol 2006;163:1091–100.
- 45. Chao A., Thun M.J., Henley S.J. et al. Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach

- cancer mortality in US adults. Cancer Prevention Study II 2002;101:380-9.
- 46. Chen C.L., Hsu L.Y., Chiou H.Y. et al. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arsenic-endemic area in Taiwan. JAMA 2004;292:2984–90.
- 47. Chen A.M., Chen L.M., Vaughan A. et al. Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:414–9.
- 48. Chen A.M., Chen L.M., Vaughan A. et al. Head and neck cancer among lifelong never-smokers and ever-smokers: matched-pair analysis of outcomes after radiation therapy. Am J Clin Oncol 2011;34:270–5.
- 49. Chow W.H., McLaughlin J.K., Hrubec Z. et al. Tobacco use and nasopharyngeal carcinoma in a cohort of US veterans. Int J Cancer 1993;55:538–40.
- 50. Chuang S., Lee Y.A., Hashibe M. et al. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: A meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:1261–8.
- 51. Cohet C., Borel S., Nyberg F. et al. Exon 5 polymorphisms in the O<sup>6</sup>-alkylguanine DNA alkyltransferase gene and lung cancer risk in non-smokers exposed to second-hand smoke. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:320–3.
- 52. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28 114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. Lancet, 2012
- 53. Collishaw N.E., Boyd N.F., Cantor K.P. et al. Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk. Toronto: Ontario Tobacco Research Unit, 2009.
- 54. Cybulski C., Gorski B., Huzarski T. et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. Am J Hum Genet 2004;75:1131–5.
- 55. Darby S., Hill D., Auvinen A. et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. Br Med J 2005;330:223–42.
- 56. De Stefani E., Correa P., Fierro L. et al. Black tobacco, mate, and bladder cancer. A case-control study from Uruguay. Cancer 1991;26:536–40.
- 57. Doll R., Hill A.B. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. Br Med J 1951;2(4682):739–48.
- 58. Doll R. On the aetiology of cancer of the lung. Acta Unio Int Contra Cancrum 1951;7(1):39-50.
- 59. Doll R., Hill A.B. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. Br Med J 1954;1(4877):1451–5.
- 60. Doll R., Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br Med J 1976;2(6051):1525–36.
- 61. Doll R., Gray R., Hafner B. et al. Mortality in relation to smoking: 22 years' observation on female British doctors. Br Med J 1980;1:967–71.
- 62. Doll R., Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 1981;66:1191–308.
- 63. Doll R., Peto R., Wheatley K. et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations of male British doctors. Br Med J 1994;309:901–11.
- 64. Doll R., Peto R., Boreham J. et al. Mortality in relation to smoking: 50 years observations of male British doctors. Br Med J 2004;328:15–9.
- 65. Doll R. Evolution of knowledge of the smoking epidemic In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 1–12.
- 66. Dressler C.M. Is it more important to quit smoking than which chemotherapy is used. Lung Cancer 2003:39:119–24.
- 67. Ebbert J.O., Yang P., Vachon C.M. et al. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observation from prospective cohort study of women. J Clin Oncol 2003;21:921–6.
- 68. Engeland A., Anderson A., Haldorsen T. et al. Smoking habits and risk of cancer other than lung cancer: 28 years' follow-up of 26,000 Norwegian men and women. Cancer Causes Control 1996;7:497–506.
- 69. Evstifeeva T.V., Zaridze D.G. Nass use, cigarette smoking, alcohol consumption and risk of oral and oesophageal precancer. Eur J Cancer, Part B, Oral Oncol 1992;82:29–35.
- 70. Filippini G., Maisonneuve P., McCredie M. et al. Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: the SEARCH international case-control study. Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans. Int J Cancer 2002;100:206–13.

- 71. Fiore M., Jaen C., Baker T.B. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. Clinical practice Guideline. Rockville, US Department of Health and Human Services: Public Health Service, 2008.
- 72. Fox J.L., Rosenzweig K.E., Ostroff J.S. The effect of smoking status on survival following radiation therapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2004;44:287–93.
- 73. Franceschi S., Barra S., la Vecchia C. et al. Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. A case-control study from northern Italy. Cancer 1992;70:2227–33.
- 74. Franceschi S., Levi F., la Vecchia C. et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. Int J Cancer 1999;83:1–4.
- 75. Frank A.L., Lee N.C., Kendrick J.S. et al. Cigarette smoking and the risk of epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol 1987;126(1):112–7.
- 76. Friedman G.D. Cigarette smoking, leukemia, and multiple myeloma. Ann Epidemiol 1993;3:425–8.
- 77. Fuchs C.S., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. Arch Intern Med 1996;156:2255–60.
- 78. Garces Y.I., Yang P., Parkinson J. et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. Chest 2004;126:1733–41.
- 79. Garcia-Closas M., Vermenlen R., Sherman M.E. et al. Application of biomarkers in cancer epidemiology. In: D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni (Eds). Cancer Epidemiology Prev. 3rd. Oxford University Press, 2006;70–88.
- 80. Garcia-Closas M., Malats N., Silverman D. et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. Lancet 2005;366:649–59.
- 81. Garfinkel L., Stellman S.D. Smoking and lung cancer in women: findings in a prospective study. Cancer Res 1988;48:6951–5.
- 82. Garfinkel L., Boffetta P. Association between smoking and leukemia in two American Cancer Society prospective studies. Cancer 1990;65(10):2356–60.
- 83. Garrote L.F., Herrero R., Reyes R.M. et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. Br J Cancer 2001;85:46–54.
- 84. Gemignani F., Landi S., Szeszenia-Dabrowska N. et al. Development of lung cancer before the age of 50: the role of xenobiotic metabolizing genes. Carcinogenesis 2007;28:1287–93.
- 85. Giles G.G., Boyle P. Smoking and lung cancer In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. Second ed. Oxford University Press, 2010; 477–92.
- 86. Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 431–44.
- 87. Golding J., Paterson M., Kinlen L.J. et al. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. Br J Cancer 1990;62(2):304–8.
- 88. Grady D., Greene J., Daniels T.E. et al. Oral mucosal lesions found in smokeless tobacco users. J Am Dent Assoc 1990;121:117–23.
- 89. Gray N., Zaridze D., Robertson C. et al. Variation within global cigarette brands in tar, nicotine, and certain nitrosoamines: analytic study. Tab Control 2000;9:351.
- 90. Green A., Purdie D., Bain C. et al. Cigarette smoking and risk of epithelial ovarian cancer (Australia). Cancer Causes Control 2001;12:713–9.
- 91. Haiman C.A., Stram D.O., Wilkens L.R. et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. New Engl J Med 2006;354(4):333–42.
- 92. Hamajima N., Hirose K. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 55,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer 2002;87:1234—45.
- 93. Hammond E.C. Smoking in relation to lung cancer. Conn State Med J 2002;18(1):3-9.
- 94. Hanaoka T., Yamamoto S., Sobue T. et al. Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Study Croup. Active and passive smoking and breast cancer risk in middleaged Japanese women. Int J Cancer 2005;114:317–22.
- 95. Hannan L.M., Jacobs E.J., Thun M.J. The association between cigarette smoking and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort from the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:3362–7.
- 96. Hashibe M., Boffetta P., Janout V. et al. Esophageal cancer in Central and Eastern Europe: tobacco

- and alcohol. Int J Cancer 2007;102(7):1518-22.
- 97. Hashibe M., Boffetta P., Zaridze D. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. Am J Epidemiol 2007a;165(7):814–20.
- 98. Hashibe M., Brennan P., Benhamou S. et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. J Natl Cancer Inst 2007b;99:777–89.
- 99. Hashibe M., Brennan P., Chuang S.C. et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(2):541–50.
- 100. Hayes R.B., Kardaun J.W., de Brown A. Tobacco use and sinonasal cancer: a case-control study. Br J Cancer 1987;56:843–6.
- 101. Heatherton T.F., Kozlowski L.T., Frecker R.C. et al. The Fagerstr Tost for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstr Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991;86:1119–27.
- 102. Hecht S. Tobacco carcinogenesis: mechanisms and biomarkers. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science. Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 127–54.
- 103. Henningfield J.E., Benowitz N.L. Pharmacology of tobacco addiction. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 155–70.
- 104. Herrero R., Brinton L.A., Reeves W.C. et al. Invasive cervical cancer and smoking in Latin America. J Natl Cancer Inst 1989;81:205–11.
- 105. Hill A.B. The Environment and disease: Association or causation? Proc R Soc Med 1965;58:259-300.
- 106. Hirayama T. Cancer mortality in nonsmoking women with smoking husbands based on a large-scale cohort study in Japan. Prev Med Nov 1984;13(6):680–90.
- 107. Hoff C.M., Grau C., Overgaard J.K. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma A prospective study. Radiother Oncol 2012;103:38–44.
- 108. Hoffmann I., Hoffmann D. The changing cigarette: Chemical studies and bioassays. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco and Health: Science and Policy. Oxford University Press, 2004; 53–92.
- 109. Hoffmann I., Hoffmann D. The changing cigarette: chemical studies and bioassays. In: P. Boyle, N. Gray,
- J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 93–126.
- 110. Holic C.N., Risch H.A. Smoking and ovarian cancer. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 503–11.
- 111. Honda G.D., Bernstein L., Ross R.K. et al. Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-aged men. Br J Cancer 1988;57:326–31.
- 112. Hudhes A.N., OXBrian M., Petty W. et al. Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. J Clin Oncol 2009;27:1220–6.
- 113. Huncharek M., Kupelnick B., Klassen H. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. J Neurooncol 2002;57:51–7.
- 114. Hung R.J., Boffetta P., Brockmoller J. et al. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis. Carcinogenesis 2003;24:875–82.
- 115. Hung R.J., Boffetta P., Brennan P. et al. GST, NAT, SULT1A1, CYP1B1 genetic polymorphisms, interactions with environmental exposures and bladder cancer risk in a high-risk population. Int J Cancer 2004;110:598–604.
- 116. Hung R.J., Brennan P., Canzian F. et al. Large-scale investigation of base excision repair genetic polymorphisms and lung cancer risk in a multicenter study. J Natl Cancer Inst 2005;97:567–76.
- 117. Hung R.J., McKay J.D., Gaborieau V. et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. Nature 2008;452(7187):633–7.
- 118. Huxley R.R., Ansary-Moghaddam A., Clifton P. et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. Int J Cancer 2009;125:171–80.
- 119. Iodice S., Gandini S., Maisonneuve P. et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and

- meta-analysis. Lang Arch Surg 2008;393(4):535-45.
- 120. Iribarren C., Tekawa I.S., Sidney S. et al. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. New Engl J Med 1999;340:1773–80.
- 121. Johnston-Early A., Cohen M.H., Minna J.D. et al. Smoking abstinence and small cell lung cancer survival: an association. JAMA 1980;244:2175–9.
- 122. Jonathan M. Samet. Passive smoking and health. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 285–312.
- 123. Jourenkova N., Reimkainen M., Bouchardy C. et al. Larynx cancer risk in relation to glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and tobacco smoking Cancer Epidemiol Biomarkes Prev 1998;7:19–23.
- 124. Kabat G.C., Chang C.J., Wynder E.L. The role of tobacco, alcohol use, and body mass index in oral and pharyngeal cancer. Int J Epidemiol 1994;23:1137–44.
- 125. Kahn H.A. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: report on eight and one-half years of observation. Natl Cancer Inst Monogr 1996;19:1–125.
- 126. Kane E.V., Roman E., Cartwright R. et al. Tobacco and the risk of acute leukaemia in adults. Br J Cancer 1999;81(7):1228–33.
- 127. Kaufman D.W., Palmer J.R., Rosenberg L. et al. Tar content of cigarettes in relation to lung cancer. Am J Epidemiol 1989;129:703–11.
- 128. Keller A.Z. Cellular types, survival, race, nativity, occupations, habits and associated diseases in the pathogenesis of lip cancers. Am J Epidemiol 1970;91(5):486–99.
- 129. Kreiger N., Marrett L.D., Dodds L. et al. Risk factors for renal cell carcinoma: Results of a population-based case-control study. Cancer Causes Control 1993;4:101–10.
- 130. Kunze E., Chang-Claude J., Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. Cancer 1992;69:1776–90.
- 131. Kuper H., Tzonou A., Kaklamani Y. et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. Int J Cancer 2000;85:498–502.
- 132. Kurahashi N., Inoue M., Liu Y. et al. JPHC Study Group. Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: a prospective study. Int J Cancer 2008;122:653–7.
- 133. Kurian A.W., Balise R.R., McGuire V. et al. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? Ginecol Oncol 2005;96:520–30.
- 134. Landi S., Gemignani F., Canzian F. et al. DNA repair and cell cycle control genes and the risk of young-onset lung cancer. Cancer Res 2006;66:11062–9.
- 135. La Vecchia C., Negri E., D'Avanzo B. et al. Smoking and renal cell carcinoma. Cancer Res 1990;50:5231–3.
- 136. Le Calvez F., Mukeria A., Zaridze D. et al. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. Cancer Res 2005;15:5076–83.
- 137. Lee P.N. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and risk of lung cancer. Occup Environ Med 2001;58:145–53.
- 138. Lee S.B., Kim S.H., Bell D.W. et al. Destabilization of CHK2 by a missense mutation associated with Li-Fraumeni Syndrome. Cancer Res 2001;61:8062–7.
- 139. Lee Y.C., Boffetta P., Sturgis E.M. et al. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008:17:1974–81.
- 140. Lee K.M., Ward M.H., Han S. et al. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. Leuk Res 2009;33(2):250–8.
- 141. Lee Y.A., Cohet C., Yang Y. et al. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. Int J Epidemiol 2009;38:1497–511.
- 142. Levi F., la Vecchia C. Cancer of the prostate In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 347–58.
- 143. Liang P.S., Chen T.Y., Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2009;124(10):2406–15.
- 144. Liaw K.M., Chen K.P. Mortality attributable to cigarette smoking in Taiwan: a 12-year follow-up study.

- Tab Control 1998;7:141-8.
- 145. Limburg P.J., Kolars J.C. Colorectal cancer chemoprevention. Chin J Dig Dis 2004;5(1):7–11.
- 146. Limsui D., Vierkant R.A., Tillmans L.S. et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by moleculary defined subtypes. J Natl Cancer 2010;102(14):1012–22.
- 147. Lips E.H., Gaborieau V., McKay J.D. et al. Association between a 15q25 gene variant, smoking quantity and tobacco-related cancers among 17 000 individuals. Int J Epidemiol 2010;39(2):563–77.
- 148. Lissowska J., Bardin-Mikolajczak A., Fletcher T. et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC International multicenter case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. Am J Epidemiol 2005;162:326–33.
- 149. Lissowska J., Brinton L.A., Zatonski W. et al. Tobacco smoking, NAT2 acetylation genotype and breast cancer risk. Int J Cancer 2006;119:1961–9.
- 150. Lopez-Abente G., Gonzalez C.A., Errezola M. et al. Tobacco smoke inhalation pattern, tobacco type, and bladder cancer in Spain. Am J Epidemiol 1991;134:830–9.
- 151. Lowenfeld A.B., Maisonneuve P. Interaction of tobacco with other risk factors. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, Public Health. Oxford University Press, 2010; 597–612.
- 152. Lubin J.H., Richter B.S., Blot W.J. Lung cancer risk with cigar and pipe use. J Natl Cancer Inst 1984;73:377–81.
- 153. Lü chtenborg M., Weijenberg M.P., Kampman E. et al. Cigarette smoking and colorectal cancer: APC mutation, hMLH1 expression, and GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. Am J Epidemiol 2005;161:806–15.
- 154. Luo J., Margolis K.L., Wactawski-Wende J. et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: prospective cohort study. Br Med J 2011;342:1016.
- 155. MacArthur A.C., McBride M.L., Spinelli J.J. et al. Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study. Cancer Causes Control 2008;19:283—95.
- 156. MacMahon B., Trichopoulos D., Cole P. et al. Cigarette smoking and urinary estrogens. New Engl J Med 1982;307:1062-5.
- 157. Maisonneuve P. Tobacco and pancreatic cancer. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 469–76.
- 158. Malats N., Camus-Radon A.-M., Nyberg F. et al. Lung cancer risk in nonsmokers and GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:827–33.
- 159. Marchbanks P.A., Wilson H., Bastos E. et al. Cigarette smoking and epithelial ovarian cancer by histologic type. Obstet Gynecol 2000;95(2):255–60.
- 160. Mashberg A., Boffetta P., Winkelman R. et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. Cancer 1993;72(4):1369–75.
- 161. McKay J.D., Hashibe M., Hung R.J. et al. Lung cancer risk in nonsmokers and GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:141–7.
- 162. McLaughlin J.K., Blot W.J., Mandel J.S. et al. Etiology of cancer of the renal pelvis. J Natl Cancer Inst 1983;71:287–91.
- 163. McLaughlin J.K., Hrubec Z., Linet M.S. et al. Cigarette smoking and leukemia. J Natl Cancer Inst 1989;81(16):1262–3.
- 164. McLaughlin J.K., Hrubec Z., Heineman E.F. et al. Renal cancer and cigarette smoking in a 26-year follow-up of US veterans. Public Health Rep 1990;105:535–7.
- 165. McLaughlin J.K., Silverman D.T., Hsing A.W. et al. Cigarette smoking and cancer or the renal pelvis and ureter. Cancer Res 1992;52:254–7.
- 166. McLaughlin, J.K., Hrubec, Z., Blot, W.J. et al. Smoking and cancer mortality among US veterans: A 26-year follow-up. Int J Cancer 1995;60:190–3.
- 167. McLaughlin J.K., Lindblad P., Mellemgaard A. et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. Int J Cancer 1995a;60:194–8.
- 168. McLaughlin C.C., Baptiste M.S., Schymura M.J. et al. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. Am J Epidemiol 2006;163:818–28.
- 169. Mejia-Arangure J.M., Fajardo-Gutierrez A., Flores-Aguilar H. et al. Environmental factors contributing to the development of childhood leukemia in children with Down's syndrome. Leukemia 2003;17:1905–7.

- 170. Menegaux F., Steffen C., Belles S. et al. Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. Cancer Detect Prev 2005;29:487–93.
- 171. Menegaux F., Ripert M., Hemon D. et al. Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and coffee drinking, parental smoking and childhood leukaemia: a French population-based case-control study. Paediatr Perinat Epidemiol 2007;21:293–9.
- 172. Merchant A., Husain S.S.M., Hosain M. et al. Pain without tobacco. An independent risk factor for oral cancer. Int J Cancer 2000;86:128–31.
- 173. Mills P.K., Newell G.R., Beeson W.L.et al. History of cigarette smoking and risk of leukemia and myeloma: results from the Adventist health study. J Natl Cancer Inst 1990;82(23):1832–6.
- 174. Mills P.K., Beeson L., Phillips R.L. et al. Bladder cancer in a low risk population: Results from the Adventist Health Study. Am J Epidemiol 1991;133:577–82.
- 175. Momas I., Daures J.P., Festy B. et al. Bladder cancer and black tobacco cigarette smoking. Some results from a French case-control study. Eur J Epidemiol 1994;10:599–604.
- 176. Moore L.E. Nickerson M.L., Brennan P. et al. Von Hippel-Lindau (VHL) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: associations with germline VHL polymorphisms and etiologic factors. PLoS Genet 2011;7:10.
- 177. Morabia A., Bernstein M., Heritier S. et al. Relation of breast cancer with active and passive smoking. Am J Epidemiol 1996;143:918–28.
- 178. Mounawar M., Mukeria A., Le Calvez F. et al. Patterns of EGFR, HER2, TP53, and KRAS mutations of p14arf expression in non-small cell lung cancers in relation to smoking history. Cancer Res 2007;67:5667–72.
- 179. Mucci L.A., Granath F., Cnattingius S. Maternal smoking and childhood leukemia and lymphoma risk among 1,440,542 Swedish children. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1528–33.
- 180. Muscat J.E., Stellman S.D., Hoffmann D. et al. Smoking and pancreatic cancer in men and women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:15–9.
- 181. Negri E. Smoking and cancer of the oesophagus. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 373–92.
- 182. Ngelangel C., MuLloz N., Bosch F.X. et al. Causes of cervical cancer in the Philippines: A case-control study. J Natl Cancer Inst 1998;90:43–9.
- 183. Nischan P., Ebeling K., Schindler C. Smoking and invasive cervical cancer risk. Results from a case-control study. Am J Epidemiol 1988;128:74–7.
- 184. Nordlund L.A., Carstensen J.M., Pershagen G. Cancer incidence in female smokers: A 26-year follow-up. Int J Cancer 1997;73:625–8.
- 185. Paffenberger R.S. Jr, Wing A.L., Hyde R.T. Characteristics in youth predictive of adult-onset malignant lymphomas, melanomas, and leukemias: brief communication. J Natl Cancer Inst 1978;60(1):89–92.
- 186. Palmer J.R., Rosenberg L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. Epidemiol Rev 1993;15:145–56. 187. Pang D., Birch J. Reply: smoking and hepatoblastoma: confounding by birth weight? Br J Cancer
- 2003;89:603.
  188. Pang D., McNally R., Birch J.M. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. Br J Cancer 2003;88:373–81.
- 189. Parsons A., Daley A., Regh R. et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of obsrervational studies with meta-analysis. Br Med J 2010;340; online first, bmj.com.
- 190. Pirie K., Beral V., Peto R. et al. Million Women Study Collaborators. Passive smoking and breast cancer in never smokers: prospective study and meta-analysis. Int J Epidemiol 2008;37:1069–79.
- 191. Plaskon L.A., Penson D.F., Vaughan T.L. et al. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in middle-aged men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:604–9.
- 192. Plichart M., Menegaux F., Lacour B et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy and childhood malignant central nervous system tumours: the ESCALE study (SFCE). Eur J Cancer Prev 2008;17:376–83.
- 193. Pu C.L., Guo C.B., Jin X.Q. et al. Retrospective analysis of maternal and infant birth features of hepatoblastoma patients. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2009;17:459–61.
- 194. Purdue M.P., Johansson M., Zelenika D. et al. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. Nat Genet 2011;43(1):60–5.

- 195. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Services. Smoking and Health. US Department of Health, Education and Welfare, 1964.
- 196. Report of the Surgeon General. The Health consequences of involuntary smoking. US Department of Health and Human Services, 1986.
- 197. Report of the US Surgeon General. The health consequences of smoking. US Department of Health and Human Services, 2004.
- 198. Report of the US Surgeon General. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. US Department of Health and Human Services, 2006.
- 199. Reynolds P., Hurley S., Goldberg D.E. et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. J Natl Cancer Inst 2004;96:29–37.
- 200. Rink M., Furberg H., Zabor E.C. et al. Impact of smoking cessation on oncologic outcomes in primary non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2012; Aug 21, Epub ahead of print.
- 201. Roddam A.W., Pirie K., Pike M.C. et al. Active and passive smoking and the risk of breast cancer in women aged 36–45 years: a population based case-control study in the UK. Br J Cancer 2007;97:434–9.
- 202. Royal College of Physicians. Br Med J 1962;1862:379-80.
- 203. Rudant J., Menegaux F., Leverger G. et al. Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). Cancer Causes Control 2008;19:1277–90.
- 204. Samet J.M. Passive smoking and health In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco.
- Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 285–312.
- 205. Schuman L.M., Mandel J., Blackard C. et al. Epidemiologic study of prostatic cancer: preliminary report. Cancer Treatment Reports 1977;61:181–6.
- 206. Schü z J., Kaatsch P., Kaletsch U. et al. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. Int J Epidemiol 1999;28(4):631–9.
- 207. Shangina O., Brennan P., Szeszenia-Dabrowska N. et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. Am J Epidemiol 2006;164(4):367–75.
- 208. Shanks T.G., Burns D.M. Disease consequences of cigar smoking. Cigars Health Effects and Trends (Smoking and Tobacco Control). Washington, 1998;9:4302.
- 209. Shapiro J.A., Jacobs E.J., Thun N.J. Cigar smoking in men and risk of death from tobacco-related cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92:333–7.
- 210. Shepard F.A., Rodrigues Pereira J., Guileanu T. et al. Erlotinib in previosly treated non-small cell lung cancer. Natl Engl J Med 2005;353:123–32.
- 211. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-Specific N-Nitrosamines. Monographs on Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Human. Lyon: IARC, 2007; vol. 89.
- 212. Sorahan T., Lancashire R.J., Sole G. Urothelian cancer and cigarette smoking: Findings from a regional case-controlled study. Br J Urol 1994;74:753–6.
- 213. Sorahan T., Lancashire R., Stewart A. et al. Pregnancy ultrasound and childhood cancer: a second report from the Oxford Survey of Childhood Cancers. Br J Obstet Gynaecol 1995;102(10):831–2.
- 214. Sorahan T., Lancashire R.J., Hulten M.A. et al. Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1953 to 1955. Br J Cancer 1997a;75(1):134–8.
- 215. Sorahan T., Prior P., Lancashire R.J. et al. Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1971 to 1976. Br J Cancer 1997b;76(11):1525–31.
- 216. Sorahan T., McKinney P.A., Mann J.R. et al. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). Br J Cancer 2001;84:141–6.
- 217. Sorahan T., Lancashire R.J. Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma: OSCC data. Br J Cancer 2004;90:1016–8.
- 218. Spitz M.R., Fueger J.J., Goepfert H. et al. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. A case comparison analysis. Cancer 1988;61(1):203–8.
- 219. Spitz M.R., Fueger J.J., Goepfert H. et al. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. A case comparison analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:55–8.
- 220. Spitz M., Wu X., Wilkinson A., Wei Q. Cancer of the Lung. In: D. Schottenfeld, J. Fraumeni (Eds). Cancer Epidemiol Prev, Oxford University Press, 2006; 638–58.
- 221. Spitzer W.O., Hill G.B., Chambers L.W. et al. The occupation of fishing as a risk factor in cancer of the lip.

- Natl Engl J Med 1975;293(9):419-24.
- 222. Stayner L., Bena J., Sasco A.J. et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. Am J Public Health 2007;97:545–51.
- 223. Stevens M.H., Gardner J.W., Parkin J.L. et al. Head and neck cancer survival and life-style change. Arch Otolaryngol 1983;109:746–9.
- 224. Stockwell H.G., Lyman G.H. Impact of smoking and smokeless tobacco on the risk of cancer of the head and neck. Head Neck Surg 1986;9:104–10.
- 225. Strader C.H., Vaughan T.L., Stergachis A.A. Use of nasal preparations and the incidence of sinonasal cancer. J Epidemiol Community Health 1988;42:243–8.
- 226. Sugimura H., Kohno T., Wakai K. et al. hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:669–74.
- 227. Tammemagi C.L., Neslund-Dudas C., Simoff M. et al. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. Chest 2004;125:27–37.
- 228. Taylor R., Najafi F., Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. Int J Epidemiol 2007;36:1048–59.
- 229. Terry P.D., Rohan T.E. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:953–71.
- 230. The hazards of smoking and the benefits of stopping: cancer mortality and overall mortality. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 269–84.
- 231. Tobacco: A Major International Health Hazard. D.G. Zaridze, R. Peto (Eds). IARC Scientific Publication № 74, 1986; WHO, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
- 232. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Monographs on Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Human. Lyon: IARC, 2004; vol. 83.
- 233. Tobacco Smoking. Monographs on Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon: IARC, 1985; vol. 38.
- 234. Trichopoulos D., Kalandidi A., Sparros L. et al. Lung cancer and passive smoking. Int J Cancer 1981:15.27(1):1–4.
- 235. Tsoi K.K., Pau C.Y., Wu W.K. et al. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:682–8.
- 236. Tucker M.A. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst 1997;89:1782–8.
- 237. Tuyns A.J., Peqiugnot G., Jensen O.M. Le cancer de l'jesophage en Ille-etr-Vilaine en fonction des niveauix de consommation d'alcohol et de tabac. Des risk qui se multiplient. Bull Cancer 1977;64:45–60.
- 238. Vaughan T.L., Shapiro J.A., Burt R.D. et al. Nasopharyngeal cancer in a low-risk population: Defining risk factors by histological type. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:587–93.
- 239. Vineis P., Veglia F., Benhamou S et al. CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. Int J Cancer 2003;104:650–7.
- 240. Vineis P., Hoek G., Krzyzanowski M et al. Lung cancer attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. Environ Health 2007;6:100–12.
- 241. Viswanathan A.N., Feskanich D., De Vivo I. et al. Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. Int J Cancer 2005;114(6):996–1001.
- 242. Wasnik K.S., Ughade S.N., Zodpey S.P. et al. Tobacco consumption practices and risk of oropharyngeal cancer: A case—control study in central India. Asian J Trop Med Public Health 1998;2:827—34.
- 243. Wayne G.F., Carpenter C.M. Manipulating product design to reinforce tobacco addiction In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010: 171–96.
- 244. Winn D.M. Smokeless tobacco and oral/pharynx cancer: The role of cofactors. In: D. Hoffmann,
- C.C. Harris (Eds). Mechanisms in Tobacco Carcinogenesis (Banbury Report N 23). New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1986; 55–8.
- 245. Wolfe M.D., Carlos J.P. Oral health effects of smokeless tobacco use in Navajo Indian adolescents.

- Community Dent Oral Epidemiol 1987;15(4):230-5.
- 246. Wynder E.L. On the etiology and prevention of lung cancer. Dtsch Med Wochenschr 1951;76(47):1498–500.
- 247. Wynder E.L., Graham E.A. Etiologic factors in bronchiogenic carcinoma with special reference to industrial exposures; report of eight hundred fifty-seven proved cases. AMA Arch Ind Hyg Occup Med 1951;4(3):221–35.
- 248. Ye W.M., Ye Y.N., Lin R.D. et al. Case—control study on nasopharyngeal cancer in southern region of Fujian Province, China. J Prev Control Chron Dis 1995;3:158—61.
- 249. Yi A., Kiang A., Lopez J.P. et al. Cigarette smoke promotes drug resistance and expansion of cancer stem cell-like side population. PLoS One 2012;7, online plosome.org.
- 250. Ylitalo N., Sorensen P., Josefsson A. et al. Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. Int J Cancer 1999;81:357–65.
- 251. Yu M.C., Garabrant D.H., Huang T.B. et al. Occupational and other nondietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Guangzhou, China. Int J Cancer 1990;45:1033–9.
- 252. Yuan J.M., Wang X.L., Xiang Y.B. et al. Non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. Int J Cancer 2000;85:364–9.
- 253. Zaridze D.G., Kuvshinov J.P., Matiakin E. et al. Chemoprevention of oral and esophageal cancer in Uzbekistan, Union of Soviet Socialist Republics. Natl Cancer Inst Monogr 1985;69:259–62.
- 254. Zaridze D.G., Matiakin E.G., Stich H.F. et al. The effect of nass use and smoking on the risk of oral leukoplakia. Cancer Detect Prev 1986;9:435–40.
- 255. Zaridze D., Marochko A., Basieva T., Duffy S. Cancer incidence in native peoples of far eastern Siberia. Int J Cancer 1993;54:889–94.
- 256. Zaridze D., Maximovitch D., Zemlyanaya G. et al. Exposure to environmetal tobacco smoke and risk of lung cancer in non-smpoking women from Moscow, Russia. Int J Cancer 1998;75:335–8.
- 257. Zaridze D., Borisova T., Maximovitch D. et al. Aspirin protects against gastric cancer: results of a case-control study from Moscow, Russia. Int J Cancer 1999;82:473–6.
- 258. Zaridze D., Borisova E., Maximovitch D. et al. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case—control study from Moscow, Russia. Cancer Causes Control 2000;11(4):363–71.
- 259. Zaridze D. Patterns of smoking in Russia. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield (Eds). Tobacco and Health: Science and Policy. Oxford University Press, 2004; 227–34.
- 260. Zaridze D. Smoking and stomach cancer. In: P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 419–30.
- 261. Zheng T.Z., Boyle P., Hu H.F. et al. Tobacco smoking, alcohol consumption, and risk of oral cancer: A case—control study in Beijing, People's Republic of China. Cancer Causes Control 1990;1:173—9.
- 262. Zheng T., Boyle P., Zhang B. et al. Tobacco use and risk of oral cancer In: P. Boyle, N. Gray, J.
- Henningfield et al. (Eds). Tobacco. Science, Policy, and Public Health. 2nd ed. Oxford University Press, 2010; 393–418.
- 263. Zheng W., Blot W.J., Shu X.-O. et al. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. Am J Epidemiol 1992;136:178–91.
- 264. Zheng W., McLaughlin J.K., Chow W.H. et al. Risk factors for cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses among whitemen in the United States. Am J Epidemiol 1993;138:965–72.
- 265. Zheng W., McLaughlin J.K., Gridley G. et al. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). Cancer Causes Control 1993;4:474–82.
- 266. Zhu K., Levine R.S., Brann E.A. et al. Cigarette smoking and nasopharyngeal cancer: An analysis of the relationship according to age at starting smoking and age at diagnosis. J Epidemiol 1997;7:107–11.

# Глава 8

# Медицинская помощь в отказе от курения

В.Ф. Левшин

# Обследование лиц, страдающих табачной болезнью (табакизмом)

Обследование лиц с табачной зависимостью (Т3) необходимо прежде всего для оказания им адекватной и эффективной медицинской помощи. Такое обследование включает следующие диагностические задачи и методы.

Выяснение курительного анамнеза и курительного поведения. Необходимо выяснить главные параметры курительного анамнеза, определяющие степень тяжести табакизма и ТЗ: возраст начала регулярного табакокурения (ТК), стаж ТК, интенсивность ТК (число сигарет, выкуриваемых за сутки). С этой целью можно использовать индекс курения, который рассчитывается как произведение числа выкуриваемых за год сигарет на число лет ТК. Например, для курильщика со стажем ТК 20 лет, выкуривающего 20 сигарет в день, индекс ТК составит  $20 \times 365 \times 20 = 146\,000$ . Эта цифра, означающая общее число выкуренных за прожитые годы сигарет, может служить интегральным показателем курительного анамнеза.

Для выработки тактики помощи в отказе от ТК следует уточнить тип влечения к ТК, который может быть постоянно-стабильным или периодическим, когда курильщик может на более или менее длительное время полностью забыть о ТК. Специальному анализу следует подвергнуть отношение пациента к своему ТК, наличие или отсутствие мотивации к отказу от ТК, возможный прошлый опыт отказа или ограничения ТК. Соответствующий опрос врач может проводить устно или предложить пациенту самому заполнить предусмотренную на этот случай анкету.

**Выяснение микросоциального окружения пациента** дома и на работе в отношении присутствия курящих рядом с пациентом, возможной роли и влияния отдельных лиц из ближайшего окружения пациента на его курительное поведение и возможный отказ от ТК.

Уточнение состояния здоровья и общего самочувствия. Под этим подразумевается выяснение общего медицинского анамнеза, наличия сопутствующих заболеваний, данных обследований по этим заболеваниям и проводимого лечения. Цель соответствующего опроса — во-первых, оценить последствия хронической табачной интоксикации (ТИ) у конкретного пациента, во-вторых, выделить лиц, которые требуют особого внимания, терапевтической поддержки и режима при отказе от ТК. В частности, пациентам с неконтролируемой гипертонией или выраженным нарушением сердечного ритма может быть противопоказан быстрый или резкий отказ от ТК.

Измерение частоты пульса в минуту и артериального давления в состоянии покоя, веса тела и апноэ (время задержки дыхания на выдохе). Последний показатель характеризует устойчивость организма к кислородной недостаточности. Чем меньше полученный показатель, тем ниже устойчивость организма к кислородной недостаточности, что в определенной степени свидетельствует о функциональных возможностях легочной и сосудистых систем организма. Апноэ на выдохе оценивается по 3-балльной системе: менее  $24\ c$  — неудовлетворительно,  $25-34\ c$  — удовлетворительно и свыше  $34\ c$  — хорошо.

Измерение концентрации окиси углерода (СО) в выдыхаемом воздухе с помощью детектора СО. Окись углерода, или угарный газ, являясь одним из основных токсичных компонентов табачного дыма, служит индикатором общей ТИ организма курильщика. Измерение содержания СО в выдыхаемом воздухе производится с помощью детектора СО.

**Оценка степени табачной зависимости.** Для этой цели наиболее часто прибегают к анкетному тесту Фагерстрома (см. с. 17—18). В практической работе при ограниченности времени для оценки ТЗ можно использовать укороченный тест, включающий 2 вопроса:

- 1. Через сколько минут, после того как проснулись, вы закуриваете первую сигарету?
  - менее чем через 5 мин (3 балла),
  - -5-30 мин (2 балла).
  - -31-60 мин (1 балл).
  - 2. Сколько сигарет вы выкуриваете ежедневно?
  - более 30 сигарет (3 балла),
  - -21-30 сигарет (2 балла),
  - 11—20 сигарет (1 балл).

Оценка ТЗ по сумме баллов: 1—2 балла — легкая; 3—4 балла — средняя; 5—6 баллов — сильная.

Оценка мотивации и готовности к отказу от ТК. Этот этап диагностики необходим для определения отношения курильщика к возможности отказа от ТК и объективной оценки степени его психологической готовности к отказу. Самый простой, доступный и достаточно объективный способ оценки готовности пациента к отказу от ТК при лимите времени — задать ему всего один вопрос: «Хотели бы вы бросить курить?» По характеру ответа всех курильщиков можно разделить на 3 основные группы:

- 1) убежденные курильщики, не желающие бросать курить;
- 2) сомневающиеся курильщики, не уверенные в целесообразности отказа от курения или в своих возможностях избавиться от привычки, ставшей «второй натурой»;
- 3) желающие бросить курить, принявшие решение о целесообразности избавления от вредной и опасной привычки.

Следует учитывать, что даже среди лиц, высказывающих желание бросить курить, степень истинной готовности к отказу от ТК может существенно различаться. Среди курильщиков, обращающихся за помощью в прекращении ТК, многие имеют довольно слабую к этому мотивацию [1]. Такие курильщики планируют отказаться от ТК не сейчас, а когда-либо в будущем или рассчитывают лишь на те или иные легкие и чудодейственные средства избавления от этой привычки без приложения собственных усилий. Пациенты с низким уровнем готовности к отказу от ТК нуждаются прежде всего в создании у них достаточной мотивации к отказу от ТК с применением методов просвещения и рациональной психотерапии.

Объем перечисленных методов обследования зависит от показаний к их применению у конкретного пациента и возможностей врача для проведения тех или иных исследований. Определенные виды исследований целесообразно повторять в процессе отказа от ТК и в разные сроки после него с учетом вероятных положительных изменений в соответствующих показателях после отказа от ТК.

Все данные обследования следует заносить в амбулаторную карту или историю болезни курящего пациента. При специализированном приеме курящих пациентов в кабинетах медицинской помощи в отказе от ТК, центрах здоровья и отделениях профилактики на каждого курящего пациента следует заполнять специальную регистрационную карту, в которую заносят данные обследования, характер медицинской помощи в отказе от ТК, а также результаты этой помощи и наблюдения за пациентом.

# Методы помощи и лечения при табакизме

Подавляющее большинство постоянных курильщиков страдают от ТЗ и нуждаются в адекватной медицинской помощи. Более того, многие из них продолжают курить не потому, что хотят этого, а потому, что не могут бросить. Значительная их часть пытаются бросать курить с большим или меньшим успехом. Обследования российских взрослых курильщиков показали, что около 60% из них хотят бросить курить, более того, большинство уже делали в прошлом одну или больше попыток [2]. Однако среди тех, кто пытается самостоятельно бросить курить, только 1–3% удается окончательно освободиться от ТЗ [3]. Подавляющему большинству курильщиков не удается самостоятельно преодолеть барьер ТЗ. Они нуждаются в квалифицированной медицинской помощи. Лечение пациентов с ТЗ требует от врача общей практики знаний, умения и терпения. ТЗ является хроническим расстройством, терапия которого часто требует длительного контроля и повторных терапевтических воздействий.

Помощь в отказе от ТК должна включать следующие основные компоненты: обеспечение знаниями о ТК и его последствиях для здоровья; формирование мотивации – развитие и закрепление установки курильщика на отказ от ТК; терапию табачной болезни – табакизма. Большинство пациентов-курильщиков нуждаются во всех трех компонентах помощи в отказе от ТК; у отдельных курильщиков потребность в разных компонентах помощи может существенно варьировать. Например, есть курильщики, ничего не знающие о последствиях ТК или даже убежденные в том, что ТК для них не опасно и ничего, кроме удовольствия, а то и пользы, оно им не дает. Такие курильщики не собираются менять привычку и заранее отвергают какую-либо помощь в отказе от ТК. Таким курильщикам бессмысленно давать терапевтические рекомендации. Они пока нуждаются только в корректном, ненавязчивом и адресном просвещении. Противоположный пример - курильщики, уже физически и психологически страдающие от ТК и ТИ, возможно, уже не раз пытавшиеся бросать курить. Такие пациенты готовы немедленно выполнять любые назначения и нуждаются прежде всего в адекватной и эффективной терапии ТЗ. Конечно, это крайние варианты. Поэтому задача врача при знакомстве с курильщиком и его обследовании - определить его индивидуальную потребность в различных компонентах помощи в отказе от курения и в зависимости от этого планировать и осуществлять необходимые для данного пациента меры.

Знания. Первая обязанность врача — дать курящему пациенту ясную и объективную информацию о ТК и его последствиях. При этом вместо стандартного, никем не воспринимаемого выражения «курение опасно для здоровья» врач должен дать персонифицированную информацию: почему опасно, чем опасно и насколько опасно конкретно для данного пациента. Специальные эпидемиологические обследования и опросы курящих лиц показывают, что их знания о последствиях ТК для здоровья, о том, что такое ТИ и ТЗ, весьма ограничены и часто неверны. В нашей стране это в первую очередь связано со слабой просветительской работой и изощренной рекламой табачных изделий, в значительной степени дезориентирующей или просто обманывающей курящих потребителей. Следует также учесть, что курильщики часто избегают читать и слушать об истинных последствиях ТК. У многих курящих лиц, даже знающих об опасностях ТК для здоровья, но не способных отказаться от него, срабатывает своеобразный механизм психологической защиты. Они как бы ограждают себя от неприятной для них информации, а понимание риска и опасности для здоровья уходит в подсознание. На сознательном же уровне у курильщиков формируется убеждение, что опасность ТК преувеличена, что риск развития той или иной болезни конкретно для него маловероятен, что вредные последствия ТК он может предупредить курением легких сигарет, приемом витаминов или чем-то еще. Поэтому задача врача – дать понять и осознать истинную опасность ТК и разрушить ложные убеждения. При этом надо не запугивать пациента, а образовывать его. Сообщаемая информация о ТК должна быть краткой, убедительной и дифференцированной. Например, подростки и молодежь слабо реагируют на угрозу повышения риска развития в будущем онкологических и других заболеваний. В то же время для них важно, что курение может задерживать физическое развитие, снижать физические возможности и половую потенцию, ухудшать тургор кожи (никотин может разрушать коллаген и эластичный слой кожи), делать желтыми зубы, приводить к неприятному запаху изо рта, от волос и одежды. Можно сообщить, что за счет радиоактивного полония-210, содержащегося в табаке, человек, выкуривающий в день 20 сигарет, получает такую же дозу радиации, что и при 200 рентгеновских снимков в год; за сутки сердце курильщика делает 10-15 тыс. лишних сокращений и соответственно быстрее «изнашивается». Всем курильщикам полезно знать, что регулярное ТК сокращает жизнь в среднем на 10 лет, причем одновременно снижается качество жизни за счет ухудшения самочувствия, здоровья и уменьшения физических возможностей. При соответствующем просвещении рационально и эффективно использовать индивидуальный подход. Предварительно следует спросить пациента, что он знает о ТК и его последствиях, и в зависимости от его информированности сообщить прежде всего о том, чего пациент не знает и что может быть ему интересно. При этом врачу следует избегать нотаций и нравоучительного тона, эффективнее доверительный тон и выражение готовности помочь.

Мотивация. Цель мотивации — принятие самим курильщиком сознательного и взвешенного решения отказаться от курения. ТЗ можно преодолеть, только прилагая собственные усилия и действия, на которые способен курильщик с достаточной мотивацией. Хотя большинство курильщиков высказывают желание бросить курить, уровень мотивации и психологической готовности приступить к этому может существенно различаться. В мотивации нуждаются прежде всего курильщики,

не готовые к отказу от ТК, сомневающиеся в целесообразности или своевременности этого поступка или не верящие в свои возможности бросить ТК.

По данным В.Ю. Александровой и В.А. Зыряевой [4], каждый третий курильщик, обратившийся за помощью в отказе от ТК, имел низкую степень готовности к этому. По нашим данным, из числа курильщиков, обратившихся за помощью в отказе от ТК в специализированное медицинское подразделение и получивших соответствующие рекомендации и назначения, около 30% так и не приступали к отказу от ТК [5]. Одни отложили эту попытку на неопределенный срок, другие изменили решение бросить ТК.

- J. Prochaska и соавт. [6] выделяют следующие уровни мотивации к отказу от ТК:
- нулевой уровень отсутствие какой-либо мотивации к отказу от ТК, пациент заявляет, что ему «нравится курить и он не собирается бросать»;
- стадия раздумий пациент подумывает (чаще или реже), что «надо бы бросить курить», но ничего для этого не делает;
- стадия подготовки принято решение о том, что «буду бросать»; уточняется, как, когда и где;
- стадия действий применение тех или иных методов и средств и прекращение ТК:
  - стадия закрепления, удержания от рецидивов ТК;
  - стадия рецидива.

В случае возврата к ТК после временного прекращения мотивация к отказу от ТК может меняться: от отчаяния — «бросить курить, видимо, невозможно» — до, напротив, усиления мотивации — «со второй попытки я точно брошу окончательно».

На практике значительная часть лиц, бросающих курить, не проходит все выделенные выше стадии или эти стадии не так четко прослеживаются. Кроме того, процесс мотивации к отказу и сам процесс прекращения ТК весьма индивидуальны. Один курильщик может постепенно, длительно проходить все стадии, годами вынашивать свое решение и действия по отказу от ТК. В то же время возможен вариант, когда курильщик, не думавший об отказе от ТК, под влиянием какого-либо сильного впечатления или стимула может сразу, минуя все стадии мотивации, бросить курить.

Подавляющее большинство лиц, решивших прекратить ТК, нуждаются в том или ином объеме квалифицированной помощи. Мотивация или настрой на отказ от ТК могут меняться у курильщика во времени в зависимости от приобретения соответствующих знаний, самочувствия и других жизненных обстоятельств, которые могут или укреплять решение отказаться от ТК, или, наоборот, ослаблять его и отвлекать на другие заботы. Поэтому одной из основных задач медицинской помощи при отказе от ТК является создание и укрепление мотивации к отказу. Кроме того, важно внушить пациенту уверенность в своих возможностях для отказа от ТК, чтобы он поверил, что вырваться из табачного плена вполне реально. В этом отношении лечащий врач имеет исключительные возможности. Его более или менее короткая, но персонифицированная, с учетом анамнеза и состояния здоровья пациента рекомендация бросить курить оказывает гораздо большее мотивирующее воздействие, чем десятки статей о вреде курения.

Основные позиции мотивации пациента к отказу от ТК:

• объяснить пациенту, почему *именно ему/ей* надо бросить курить (с учетом сопутствующих заболеваний, предшествующего опыта отказа);

- определить *негативные последствия ТК* (риск развития заболеваний у себя и окружающих, экономические потери);
- определить *преимущества* отказа от курения (улучшение здоровья и самочувствия, положительный пример для детей);
- $\bullet$  выяснить *опасения и преграды*, связанные с отказом, и предложить пути их преодоления.

Для мотивации госпитализированных больных важно подчеркнуть, что для многих из них ТК может замедлить процесс выздоровления. В частности, у курильщиков, страдающих сердечными заболеваниями, чаще бывают сердечные приступы. ТК отрицательно влияет на процессы заживления переломов и ран. Как правило, выраженная мотивация к отказу от ТК возникает у больных сразу после постановки диагноза рака легкого, бронхиальной астмы, ишемической болезни сердца и других заболеваний, связанных с ТК. Часто врачу достаточно одной фразы, смысл которой — эти заболевания и успешное их лечение несовместимы с продолжением ТК, и большинство больных быстро и легко бросают курить. Установлено, что весьма эффективна мотивация к отказу от ТК лиц, проходящих профилактические (скрининговые) осмотры на рак шейки матки [7], рак легкого [8]. Есть сообщения о весьма эффективной мотивации курящих родителей в случае госпитализации их детей [9], а также мотивации мужчин в период беременности их жен [10].

Мотивация и рекомендации к отказу от TK должны повторяться при каждом посещении курильщиком врача.

**Терапия.** Табакизм и табачная зависимость — болезнь, которая трудно поддается лечению. Цели непосредственно терапевтической помощи при отказе от TK состоят в следующем:

- закрепить мотивацию к полному отказу от ТК;
- изменить курительное поведение;
- убрать или существенно снизить ТЗ;
- снять симптомы синдрома отмены;
- предупредить рецидив ТК.

Отказ от ТК, как правило, не одномоментная акция, а достаточно длительный и сложный процесс, связанный с психологическими и физиологическими изменениями в организме. Поэтому лечение табакизма и ТЗ требует комплексной терапии с применением набора средств и препаратов, соответствующих всем перечисленным выше целям. Применение какого-либо одного метода или препарата существенно снижает эффективность терапии и повышает вероятность рецидивов. В связи с этим следует в понятной для пациентов форме объяснить значение и необходимость комплексной терапии и ориентировать их на аккуратное и четкое выполнение всего назначаемого им терапевтического комплекса.

При терапии табакизма следует учитывать возможность развития клинической картины синдрома отмены, о котором уже говорилось ранее. Синдром отмены — психофизическая реакция организма курильщика на отказ от ТК, которая может проявляться в разной степени и с разной симптоматикой. При оказании медицинской помощи в отказе от ТК следует предупреждать пациентов о возможности развития симптомов синдрома отмены, в доступной форме объяснять его причины и правила его профилактики и терапии.

В настоящее время для оказания медицинской помощи в отказе от ТК и терапии табакизма используется достаточно широкий арсенал медицинских средств, которые можно разделить на три основные группы: психотерапевтические, медикаментозные и физиотерапевтические.

Психотерапевтические методы. Не умаляя значение медикаментозных и физиотерапевтических методов, следует подчеркнуть ведущую роль в комплексной терапии табакизма психотерапевтических методов, поскольку психологические и поведенческие расстройства с формированием патологического влечения к табаку являются главными в патогенезе ТЗ. Окончательное избавление от ТЗ и табакизма невозможно без радикального изменения отношения к ТК, перестройки поведения, замены определенных жизненных стереотипов и условных рефлексов курильщика на поведение, стереотипы и условные рефлексы некурящего человека. Это осуществляется методами психоповеденческой терапии, которую в западной литературе принято называть когнитивно-поведенческой.

Цели психоповеденческой терапии — закрепление мотивации к отказу от ТК, разрушение сложившихся стереотипов и режима курительного поведения, изменение отношения к процессу ТК. Это невозможно без целенаправленной активной и пролонгированной психотерапии, в ходе которой врач наставляет и направляет, а основные усилия и работа осуществляются самим пациентом. При этом следует учитывать, что многие, даже мотивированные к отказу от ТК курильщики исключают свое активное участие в борьбе с привычкой, у них может даже возникнуть страх перед необходимостью приложения каких-то усилий и боязнь их безуспешности. Подобные пассивность, безволие, нежелание проявлять активность и прилагать волевые усилия являются одной из частых причин неэффективности попыток бросить курить. Поэтому изначально следует настроить и подготовить курильщика к выполнению определенной работы и приложению усилий по перестройке своего поведения. Для большинства курильщиков, страдающих ТЗ, одних знаний и даже сильной мотивации недостаточно, чтобы успешно отказаться от курения. Их необходимо вооружить поведенческой техникой прекращения ТК.

Рациональная психотерапия — это прежде всего аргументированные разъяснения и обоснованные рекомендации лечащего врача. Ее цель — убедить пациента в целесообразности для него прекращения ТК и вдохновить его на собственные усилия по избавлению от ТК. Для этого рациональная психотерапия осуществляется в форме целенаправленной беседы с пациентом-курильщиком. В результате такой беседы пациент должен осознать как пользу для себя отказа от ТК, так и собственные возможности в освобождении из табачного плена.

Рациональная психотерапия подчеркивает роль самого пациента, необходимость его непосредственного участия в освобождении от ТЗ. При этом следует устранить неуверенность, страхи и комплексы, связанные с прекращением ТК. Беседы и общение с пациентами строятся с учетом индивидуальных особенностей и анамнеза курильщика. Одному пациенту достаточно двух-трех фраз рекомендательного характера, другому требуются более подробные разъяснения. Беседа должна быть обстоятельной, но не утомительной, убедительной, но не навязчивой. Очень важно придерживаться «взаимоотношения поддержки», которое предусматривает внимательное и активное выслушивание всего, что пациенту нужно сообщить о себе и своих проблемах, и определить индивидуальные подходы к их реше-

нию. В зависимости от личности курильщика, сложившейся ситуации и возможностей врача рациональная психотерапия может занимать от 3 мин до получаса.

Поведенческая терапия. Поведенческие расстройства — один из основных компонентов ТЗ. Цели поведенческой терапии – перестройка курительного поведения пациента, устранение и сведение к минимуму факторов и ситуаций, вызывающих позывы к ТК, и освоение приемов, помогающих устранять или преодолевать эти позывы. Поведенческая терапия направлена на обучение пациента технике и приемам самоконтроля и саморегуляции, освоение которых поможет ему легче и эффективнее осуществить перестройку поведения курильщика на поведение некурящего человека. В частности, с помощью поведенческих приемов происходит замещение или компенсация привычки к ТК, рефлексы на сигарету заменяются на другие рефлексы. Поведенческая терапия требует усилий от самого пациента, но с применением подобранных с участием врача поведенческих приемов процесс перестройки поведения проходит легче и эффективнее. Следует подчеркнуть, что поведенческая терапия, работа самого пациента над перестройкой своего поведения является основой терапии Т3. Все другие методы, поначалу даже эффективно снимающие ТЗ, без перестройки поведения, изменения условных рефлексов и жизненных стереотипов курительного поведения рано или поздно перестают действовать и удерживать от рецидива ТК.

Врачу вместе с пациентом следует проанализировать причины и факторы, побуждающие к ТК, оценить основные препятствия к отказу от курения. Следует задать пациенту два вопроса: «Что мешает вам бросить курить?» и «Что может помочь вам бросить курить?».

После анализа препятствий к отказу от ТК следует продумать приемы и навыки их преодоления. У большинства курильщиков сигарета привязана к определенным ситуациям, которые провоцируют курильщика, мешая отказу. Необходимо по возможности снять эти преграды. Наиболее распространенными факторами, обостряющими желание закурить, являются общение с другими курильщиками, стрессовые ситуации, плохое настроение (депрессия), безделье, ожидание, употребление алкоголя или кофе. Сильное желание закурить может появиться и без видимой причины. Следует определить для конкретного пациента наиболее типичные ситуации, когда у него обязательно срабатывает рефлекс на ТК. Затем необходимо заранее продумать совместно с пациентом «альтернативную» замену сигарете на каждый конкретный случай, определить тактику его поведения в ситуациях, провоцирующих на ТК. Как по возможности избежать эти ситуации или уменьшить их частоту, если не удается избежать совсем? Как вести себя, чтобы не закурить, какие приемы использовать, чтобы переключить внимание, отвлечься на другое занятие и погасить позыв к ТК? Приводим перечень приемов поведенческой терапии, наиболее часто рекомендуемых при отказе от ТК.

- Дома и на работе надо убрать все предметы, связанные с курением (пепельницы, сигареты, зажигалки, спички).
- Следует избегать общения с курильщиками, особенно в ситуациях, когда они курят или могут закурить.
  - Следует сообщить окружающим и близким, что вы бросили курить.
- Необходимо обсудить и выбрать подходящие приемы для снятия рефлекса к ТК со стороны полости рта. Можно периодически класть в рот вместо сигареты кусочки

моркови или яблока, семечки, карамель, жевательную резинку; можно держать во рту соломинку или пустой мундштук и вдыхать через них воздух, имитируя процесс TK.

- Если курильщик испытывает сильную потребность держать в руках сигарету, рекомендуется занять руки вне работы каким-либо предметом (брелок, кистевой эспандер, четки, шарики, карандаш).
- Желательно регулярно чистить зубы, два раза в день и чаще, при этом обратить внимание на то, что через несколько дней после отказа от ТК зубы очистятся от привычного желтого налета.
- Рекомендуется повысить физическую активность путем регулярных занятий гимнастическими упражнениями, бегом, пеших прогулок или других физических действий. Есть данные, которые указывают на особую самостоятельную роль физических упражнений и нагрузок в устранении или существенном снижении ТЗ [11].
- Следует максимально заполнить свое свободное время, исключить бездеятельность и не скучать, «цепляться» за любой вид работы или развлечения, не связанного с ТК.
- Следует пить больше жидкости, исключая алкоголь и кофе. Употребление последних напитков часто рефлекторно связанно с ТК, поэтому хотя бы временно рекомендуется от них воздержаться.

Одним из основных симптомов синдрома отмены является влечение к ТК. Оно может носить выраженный, но преходящий характер. Существуют приемы поведенческой терапии, которые рекомендуются для того, чтобы погасить внезапно возникающий рефлекс-позыв к ТК.

- Прибегайте к самовнушению. Вспомните и повторите свою установку-код на отказ от ТК.
- Посмотрите на часы в момент желания закурить, и вы увидите, что надо воздержаться всего несколько минут, после чего желание курить слабеет или проходит вовсе.
- Встаньте, начните двигаться, займитесь чем-нибудь, позвоните кому-нибудь по телефону, выйдите, перемените обстановку.
- Сделайте медленный и глубокий вдох, считая до пяти, так же медленно на счет «пять» выдохните (повторить 5 раз).
- На вдохе, сколько сможете, задержите дыхание. Отметьте по секундной стрелке часов, сколько вы продержались не дыша.
- Носите на запястье браслет, в момент появления сильного желания закурить сильно сдавите браслетом запястье.
  - Возьмите что-нибудь в рот (леденец, карамель, жевательную резинку).
- Если при появлении желания закурить во рту появляется сигаретный привкус, от него можно избавиться, полизав или пососав ломтик лимона.

Следует отметить, что нет необходимости применять все перечисленные поведенческие приемы. Вместе с врачом или самостоятельно курильщик отбирает 2—3 приема, которые, на его взгляд, наиболее подходят для него. Еще до отказа от ТК рекомендуется потренироваться с отобранными приемами, возможно, заменить одни другими, почувствовать, что выбранные приемы работают, помогают пропустить или отложить выкуривание очередной сигареты.

Указанные поведенческие приемы выработаны на основании опыта тысяч курильщиков, успешно бросивших курить. Однако следует предупредить пациента, что поведенческие приемы будут срабатывать не сразу и не всегда, их нужно освоить, привыкнуть к ним, и тогда они начинают работать на преодоление ТЗ. Каждый

успешный случай преодоления позыва закурить снижает зависимость и приближает к окончательной победе над ней.

**Медикаментозная терапия.** Сразу следует подчеркнуть, что роль медикаментозной терапии при лечении ТЗ существенна, но второстепенна. Без психоповеденческой подготовки пациента эффект препаратов будет, как правило, временным. Специальные препараты назначаются только как один из компонентов общей программы перестройки поведения курильщика.

Характер и объем медикаментозной терапии при лечении табакизма определяют индивидуально с учетом характера ТК, выраженности ТЗ, особенностей развития абстинентного синдрома, общего состояния здоровья и сопутствующих заболеваний.

Медицинские препараты, которые могут применяться при оказании помощи в отказе от ТК, подразделяются на две группы. Первая группа — специальные препараты первой линии, основной фармакологический эффект которых заключается в устранении или уменьшении ТЗ. Вторая группа — препараты для симптоматической терапии, назначаемые в зависимости от наличия и характера синдрома отмены с целью облегчения выхода из ТЗ и улучшения самочувствия.

На фармацевтическом рынке России имеется несколько десятков препаратов, предлагаемых для облегчения прекращения ТК. Однако большинство из них — «пустышки» или имитаторы действия никотина. Их эффективность нулевая или на уровне эффекта плацебо. В соответствии с позициями доказательной медицины эффективность и безопасность препарата или метода лечения должны подтверждаться результатами специальных клинических исследований, рандомизированных контролируемых испытаний. Такие испытания с подтверждением их эффективности при лечении ТЗ прошли только несколько препаратов, которые могут считаться базовыми для лечения ТЗ. Ниже перечислены соответствующие препараты, зарегистрированные на отечественном фармацевтическом рынке, которые врачи могут рекомендовать пациентам при оказании помощи в отказе от ТК.

Препараты для никотинзаместительной терапии. Препараты для никотинзаместительной терапии (НЗТ) содержат очищенный никотин без других токсичных и канцерогенных веществ, входящих в состав табачного дыма. Сам никотин не оказывает канцерогенное действие, не является фактором риска развития заболеваний органов дыхания и в лечебных дозах не повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Никотин — алкалоид, который в больших дозах может оказывать нейротоксическое действие. В малых дозах, которые пациент получает из препаратов НЗТ, никотин, непосредственно воздействуя на никотиновые рецепторы (блокируя их), подавляет их и устраняет ТЗ. Риск развития зависимости от никотина, содержащегося в препаратах НЗТ, оказался очень низким по сравнению с риском, присущим табачным изделиям [13, 14]. В мире используются 6 различных форм НЗТ: жевательная резинка, ингалятор, назальный спрей, трансдермальная система в виде пластырей, леденцы, таблетки под язык. В России в настоящее время курильщики могут воспользоваться препаратами НЗТ в трех формах: в виде жевательной резинки, ингалятора и трансдермальной системы (пластыря). Фирменное название этих форм — Никоретте. Кроме того, есть еще трансдермальная система Никвитин.

Принцип устройства и действия препаратов для НЗТ достаточно простой. Они содержат очищенный никотин, который поступает в организм курильщика, минуя легкие и всасываясь через слизистую оболочку полости рта, носоглотки или через ко-

жу, с кровотоком быстро достигает рецепторов никотина в допаминовых структурах мозга и блокирует их. НЗТ обеспечивает поступление в организм такой дозы чистого никотина, которая достаточна для преодоления синдрома отмены и не представляет опасности для здоровья. Так, максимальная концентрация никотина в крови и соответственно в сердце и мозге после выкуривания сигареты может быть в 5 раз выше, чем при применении НЗТ. Следует четко следовать инструкциям приема препаратов для получения адекватного и наибольшего эффекта. Дозы и режим НЗТ определяются индивидуально в зависимости от степени ТЗ и характера развития синдрома отмены. Рекомендуемая продолжительность курса приема препаратов для НЗТ составляет 8—12 нед, по индивидуальным показаниям курс может быть короче или длиннее.

У пациентов, которые не могут бросить ТК, используя один препарат для НЗТ, возможно применение их комбинации. Например, весьма эффективно комбинировать суточную трансдермальную систему с периодическим (в зависимости от потребности) применением в течение дня жевательной резинки или ингалятора.

Теоретически противопоказаний к НЗТ нет, поскольку она всегда безопаснее регулярного ТК, которое она компенсирует. Относительными противопоказаниями для НЗТ могут быть острый период инфаркта миокарда, тяжелая или прогрессирующая стенокардия, неконтролируемая артериальная гипертензия, выраженные нарушения сердечного ритма. Возможен побочный эффект в виде сердцебиения, повышения артериального давления в случаях, когда пациенты при приеме препаратов для НЗТ продолжают курить с прежней интенсивностью, тем самым увеличивая дозу поступления никотина в организм (от сигарет и препаратов). Поэтому бросающим курить лицам следует настоятельно рекомендовать активное уменьшение числа выкуриваемых сигарет после начала приема препарата для НЗТ. Требуются особая осторожность и врачебный контроль при применении НЗТ у беременных и кормящих грудью, лиц с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и больных сахарным диабетом. Следует еще раз подчеркнуть, что все перечисленные состояния и заболевания являются не столько противопоказаниями для НЗТ, сколько предостережениями для более внимательного и корректного ее применения.

Анализ около 100 исследований по оценке эффективности НЗТ при лечении ТЗ показал, что НЗТ увеличивала вероятность успешного отказа от ТК в 1,5—2 раза по сравнению с сопоставимыми контрольными группами, не принимавшими соответствующие препараты. При оценке эффективности отдельных форм НЗТ выяснилось следующее: применение жевательной резинки приводило к повышению вероятности успешного отказа от ТК в 1,63 раза, пластырей — в 1,73 раза, назального спрея — в 2,27 раза, ингалятора — в 2,08 раза, прием таблеток под язык — в 1,73 раза [15]. При практическом применении различных форм препаратов для НЗТ наблюдается приблизительно одинаковая эффективность, и выбор формы препарата зависит от предпочтений курильщика.

Антиникотиновые препараты. К ним относятся Табекс (Цитизин), Чампикс (Варениклин). Эти препараты, обладая большим сродством с н-холинонейрорецепторами, блокируют соединение с этими рецепторами никотина, проявляя, таким образом, свойства антагонистов никотина. В результате действия этих препаратов никотин утрачивает способность стимулировать н-холинонейрорецепторы и активировать дофаминовую систему — механизм, который лежит в основе формирования ТЗ (получение удовольствия от никотина).

Препарат Табекс содержит алкалоид цитизин (cytizin), который является активным агонистом нейрорецепторов никотина, снижает никотиновую зависимость, облегчает проявления абстинентного синдрома и депрессии. Одна таблетка препарата Табекс содержит 1,5 мг цитизина. Препарат предназначен для приема внутрь (per os).

Стандартный режим приема препарата следующий:

- 1-3-й день 1 таблетка каждые 2 ч (6 таблеток в день);
- 4—12-й день 1 таблетка каждые 2,5 ч (5 таблеток в день);
- 13—16-й день 1 таблетка каждые 3 ч (4 таблетки в день);
- 17—20-й день 1 таблетка каждые 4 ч (3 таблетки в день);
- 21-25-й день -1 таблетка каждые 6 ч (2 таблетки в день).

Общий курс составляет 100 таблеток на 25 дней.

С первого дня приема препарата курильщикам рекомендуется снижать число выкуриваемых за день сигарет и к 5-му дню полностью прекратить курение. Если не удается полностью бросить курить к рекомендуемому сроку, прием препарата и прослеживание продолжают по назначенному режиму.

Наиболее частыми из возможных побочных эффектов при приеме препарата являются сухость во рту, головная боль, головокружение, тошнота, сердцебиение, тяжесть в грудной клетке, незначительное повышение артериального давления. Побочные эффекты проявляются в первые дни приема препарата и в большинстве случаев проходят самостоятельно или при уменьшении количества принимаемых в день таблеток.

Препарат Чампикс (Варениклин) дает двойной эффект. Он проявляет как антагонизм, блокируя связывание нейрорецепторов с никотином, так и агонизм, активируя никотиновые рецепторы, но более мягко, чем никотин. Чампикс выпускается в таблетках для перорального приема. Рекомендуется следующая схема приема препарата: в первые 3 дня препарат принимается в дозе 0,5 мг 1 раз в день, в последующие 4 дня суточная доза увеличивается до 1 мг (0,5 мг 2 раза в день), со 2-й недели лечения препарат принимается по 1 мг 2 раза в день. Полный курс лечения длится 12 нед.

Наиболее частые побочные эффекты при приеме Чампикса — тошнота, головная боль, нарушения сна. Обычно эти побочные эффекты слабо или умеренно выражены и не требуют отмены лечения, поскольку в скором времени проходят. При появлении более выраженных и стойких побочных эффектов как Табекса, так и Чампикса рекомендуется уменьшать дозу, растягивая или сокращая курс лечения по индивидуальным показаниям.

Противопоказаниями для применения Табекса служат острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, аритмии, нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка (фаза обострения), бронхиальная астма, беременность. Противопоказаниями для приема препарата Чампикс являются гиперчувствительность к нему, беременность или период кормления грудью, выраженные депрессивные состояния.

В отличие от препаратов для НЗТ, которые являются безрецептурными, Табекс и Чампикс должны отпускаться в аптеках по рецепту врача.

*Специальные антидепрессанты.* К ним относятся Бупропион (Зибан), Нортриптилин, Клонидин, которые достаточно широко применяют в западных странах

для лечения ТЗ. Механизм действия этих препаратов при отказе от ТК пока не совсем изучен и, видимо, не связан с антидепрессивным эффектом. Скорее всего антидепрессанты стабилизируют уровни норадреналина и допамина в мозге и тем самым способствуют уменьшению ТЗ. В частности, Бупропион предположительно блокирует повторное поглощение допамина и/или норадреналина нейронами. В ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований с применением плацебо показано, что эти препараты не уступают в эффективности препаратам для НЗТ, а по данным некоторых исследований даже превосходят их. В то же время имеются определенные противопоказания к их назначению, и они чаще вызывают побочные эффекты, поэтому их можно принимать только по назначению и под контролем врача. В России эти препараты пока не применялись.

Аверсионная терапия. Цель аверсионной терапии — выработка отрицательного условного рефлекса на ТК. В практике проведения этой терапии использовались самые разные методы, включая специальные портсигары, наносившие курильщику электрический разряд при каждом извлечении из него сигареты, и подкожные инъекции 0,2—0,5 мл 1% раствора апоморфина, вызывавшего рвоту после выкуривания двух-трех сигарет. Более мягкими и доступными средствами аверсионной терапии являются следующие препараты, назначаемые для полоскания полости рта: 0,25% раствор нитрата серебра, 1% раствор колларгола или протаргола, 0,1% раствор сульфата меди, некоторые зубные эликсиры или, возможно, наиболее доступный 0,1% перманганат калия (слабо-розовый раствор марганцовокислого калия). Полоскание полости рта этими препаратами делает вкус табачного дыма неприятным и вырабатывает отрицательный рефлекс на ТК. В настоящее время аверсионная терапия имеет ограниченное применение.

Седативные препараты. Наиболее частыми симптомами синдрома отмены являются раздражительность, внутреннее напряжение, тревожность, нарушения сна и другие проявления вегетативно-сосудистой дистонии. При достаточной выраженности и стойкости этих симптомов показано назначение седативных препаратов, которые уравновешивают и нормализуют реакцию нервной системы, помогают преодолевать психологическую зависимость от ТК. Вид препарата, дозы, продолжительность приема определяются лечащим врачом индивидуально.

Биостимулирующие и общеукрепляющие средства, адаптогены, антиоксиданты. Эти препараты назначают в том случае, если синдром отмены проявляется симптомами вялости, утомляемости, снижения работоспособности.

Электронная сигарета была разработана в качестве альтернативы традиционному курению табачных изделий. Она представляет собой работающее от батарейки или аккумулятора устройство в форме сигареты с испарителем, который превращает в пар ароматизированную жидкость с никотином. В последнее время это устройство широко рекламируется фирмами-изготовителями как метод помощи в отказе от ТК. В основе его применения лежит принцип НЗТ, и по сути копируется действие ингалятора для НЗТ. Однако в отличие от препаратов для НЗТ в отношении электронной сигареты не проводились специальные исследования для объективной оценки ее безопасности и эффективности. Поэтому до настоящего времени электронная сигарета не зарегистрирована как средство помощи в отказе от ТК и лечения ТЗ. ВОЗ высказалась против использования этих сигарет для лечения ТЗ, поскольку нет доказательств их безопасности и эффективности. Более того, появи-

лись данные, что в паре, образуемом в электронной сигарете, содержатся, кроме никотина, другие токсичные соединения.

Следует подчеркнуть, что возможные, но не обязательные временные ухудшения самочувствия или обострения сопутствующего заболевания в процессе отказа от ТК не должны расцениваться как противопоказания к отказу от ТК. Эти проявления сравнительно легко устраняются и компенсируются как специальными препаратами для лечения ТЗ, так и симптоматической терапией по показаниям.

Рациональная терапия Т3 и синдрома отмены требует соблюдения следующих принципов:

- необходим индивидуальный подход при выборе и определении курса приема препарата с учетом степени ТЗ у конкретного пациента, индивидуальной реакции на препарат, наличия возможных противопоказаний к его приему;
- прием препарата следует начинать с первого дня или даже за день до активного прекращения или сокращения ТК;
- прием препарата следует начинать с максимальных доз с постепенным их снижением:
- прием препарата следует продолжать какое-то время и после полного прекращения ТК.

У некоторых пациентов после отказа от ТК синдром отмены сопровождается увеличением аппетита и заметным нарастанием массы тела. Прежде всего следует объяснить пациенту, что эти явления — следствие улучшения вкусовых и обонятельных ощущений, нормализации работы пищеварительного тракта, секреции желудочного сока, которые до этого подавлялись табачными токсинами. В частности, табак угнетает функцию поджелудочной железы, снижает уровень инсулина. При отказе от ТК работа поджелудочной железы нормализуется и улучшается углеводный обмен. Увеличение массы тела возникает только у 30–40% бросивших курить пациентов, причем часто оно весьма незначительное и временное. Тем не менее пациентам следует рекомендовать диету, благодаря которой можно предупредить увеличение массы тела, включая дробное питание, увеличение доли овощей и фруктов в рационе, частое питье воды небольшими порциями, адекватные физические нагрузки. Применение препаратов для НЗТ, Табекса и Чампикса также в значительной степени предупреждает увеличение массы тела при отказе от ТК.

К физиотерапевтическим методам прибегают как к дополнительным средствам при терапии ТЗ. Хотя в ряде работ указывается на эффективность физиотерапевтических методов в лечении ТЗ, контролируемые исследования, доказывающие их эффективность, отсутствуют [16]. Поэтому в западных странах эти методы практически не применяют. Наиболее распространенный физиотерапевтический метод помощи в отказе от ТК — рефлексотерапия, в первую очередь иглорефлексотерапия.

В заключение следует еще раз повторить, что отказ от курения у курильщика, страдающего ТЗ, — это длительный процесс, требующий значительных усилий от бросающего курить пациента и достаточно длительного лечения и контроля со стороны врача. При этом квалифицированная и адресная помощь врача в отказе от ТК существенно облегчает процесс и повышает его результативность.

# Общие принципы и тактика медицинской помощи в отказе от ТК

Любая форма организации помощи в отказе от ТК должна включать на начальном этапе обязательную оценку состояния здоровья, курительного поведения и готовности пациента к отказу от ТК. У курящих лиц, имеющих желание бросить ТК, следует уточнить степень их готовности к отказу от курения, поскольку даже среди лиц, обращающихся за помощью в отказе от ТК, более 1/3 курильщиков фактически не готовы приступить к отказу от ТК. Пациентам, уверенным в необходимости для них отказа от ТК и твердо решившим бросить курить, показано безотлагательное назначение необходимой помощи и терапии.

Курильщиков, раздумывающих об отказе от TK, но боящихся приступить к практическим действиям или сомневающихся в возможности отказа от TK, следует первоначально снабдить знаниями и сформировать у них мотивацию относительно целесообразности и реальной возможности именно для них отказа от курения. Только после достижения ими достаточной психологической готовности и решимости отказаться от этой привычки можно давать конкретные рекомендации по терапии T3.

В отношении *курильщиков*, не желающих бросать *TK*, следует как минимум уточнить причину их нежелания. Если это так называемые «убежденные курильщики», которые уверены, что ТК не вредит их здоровью или их недуги не связаны с ТК, им уместно предложить снизить число выкуриваемых за день сигарет. Как правило, такие пациенты легко соглашаются на это предложение. При этом допустимо назначение медикаментозной терапии, прежде всего НЗТ [17]. Успешное сокращение числа выкуриваемых сигарет может в последующем мотивировать таких курильщиков и к полному отказу от ТК.

Таким образом, один из главных принципов тактики помощи в отказе от ТК заключается в дифференцированном подходе к курящим пациентам.

Многие курильщики, страдающие ТЗ, предпринимают самостоятельные попытки прекращения ТК, и в большинстве случаев безуспешно. Поэтому врач должен дать профессиональную оценку действиям курящего пациента, объяснить ему, какие методы и приемы эффективны, а какие нет. В частности, многие склонны к различным компромиссам в отношении ТК. Наиболее распространенный и легкий компромисс — переход на легкие сигареты. В последние годы широко рекламируются и становятся все более популярными так называемые легкие или ультралегкие сигареты, т. е. сигареты со сниженным содержанием табачных смол и никотина. Однако надежды курильщиков на безопасное ТК не оправдываются. Дело в том, что курильщикам с ТЗ необходима определенная доза никотина, поэтому, переходя на легкие сигареты, они разными способами (увеличение числа выкуриваемых сигарет, более глубокие и частые затяжки и др.) сознательно или бессознательно компенсируют сниженный уровень никотина в легких сигаретах. Более того, так называемое компенсаторное ТК у некоторых курильщиков приводит к увеличению поглощения табачных токсинов по сравнению с прежним уровнем. Обобщение результатов ряда специальных исследований, проведенных Национальным раковым институтом США, показало, что внедрение за последние 30-40 лет так называемых легких сигарет нисколько не уменьшило риск курения для здоровья курильщиков. Поэтому следует предупреждать курящих, что любые сигареты в равной мере опасны для здоровья, а реклама и распространение легких сигарет — это опасный обман или самообман.

Некоторые курильщики, в частности не верящие в возможность полного отказа от курения, готовы и пытаются снизить интенсивность ТК, т. е. число выкуриваемых за день сигарет. Многим удается уменьшить его в 2–3 раза, но, как правило, рано или поздно они снова возвращаются к прежней интенсивности курения, поскольку при любом снижении интенсивности ТК сохраняется ТЗ. Некоторым курильщикам удается снизить суточное число сигарет в 2 раза и более и удерживаться на этом уровне в последующие годы. Это их успокаивает, но врач должен предупредить, что даже существенное снижение интенсивности ТК очень незначительно снижает риск заболеваний, обусловленных ТИ. Так, в специальных проспективных исследованиях было установлено, что у бросивших курить полностью и навсегда через некоторое время риск «табачных» осложнений и болезней приравнивается к уровню у никогда не куривших, а у сокративших число выкуриваемых сигарет риск практически не меняется. Проспективные исследования показали, что риск развития в частности рака легкого в большей степени зависит от стажа ТК, чем от количества сигарет, выкуриваемых в день [18]. В Норвегии наблюдение за многотысячной когортой на протяжении 32 лет показало, что у лиц, которые курили всего 1-4 сигареты в день, риск смерти от всех причин повышен почти в 2 раза, от ишемической болезни сердца и рака легкого — в 3—4 раза [19, 20].

Нередко курильщики еще до начала процесса отказа от ТК могут оговаривать для себя возможность или даже необходимость выкурить 1 или 2 сигареты в день. В таких случаях врачу следует доверительно, но твердо объяснить пациенту, что любые компромиссы с ТЗ бесперспективны, и если он действительно хочет избавиться от ТЗ, ему следует полностью отказаться от курения.

Безопасного курения не бывает. Следует всегда ориентировать курящего пациента на полный отказ от ТК. Этот принцип является одним из основных в тактике помощи в отказе от ТК.

Существует несколько вариантов непосредственной тактики прекращения ТК. Первый вариант — постепенное снижение интенсивности ТК с контролируемым ежедневным или еженедельным уменьшением числа выкуриваемых сигарет. Этот метод оказывает определенное психотерапевтическое воздействие, однако для большинства курильщиков он неэффективен, так как при постепенном снижении количества потребляемых в день сигарет ТЗ сохраняется. Поэтому большинство курильщиков, снизив количество выкуриваемых в день сигарет, рано или поздно начинают снова его увеличивать, возвращаясь к прежнему количеству, а иногда начинают курить больше. Положительный момент этой тактики — отсутствие или слабое проявление синдрома отмены. В связи с этим тактика постепенного снижения интенсивности ТК рекомендуется курящим лицам, страдающим серьезными хроническими заболеваниями: нестабильной стенокардией, церебральным атеросклерозом, сердечно-сосудистой недостаточностью, психическими заболеваниями. При этом целесообразно поведенческие рекомендации подкрепить назначением того или иного препарата для уменьшения или устранения ТЗ.

Для большинства относительно здоровых курильщиков или пациентов с компенсированными стадиями заболеваний более эффективна тактика *одномоментного отказа от курения* с использованием всего комплекса методов лечения, как поведенческих, так и медикаментозных, в первую очередь НЗТ для снятия ТЗ и профилактики синдрома отмены. Уже через несколько дней у бросившего курить пациента улучшается дыхание, исчезает кашель, одышка, улучшается общее физическое самочувствие. Эти положительные изменения общего состояния укрепляют и поддерживают решение (установку) отказаться от ТК. Одномоментный отказ от ТК более эффективен по сравнению с постепенным [21].

Между тем многим курильщикам не удается осилить одномоментный отказ от курения. Поэтому на практике наиболее приемлем промежуточный вариант тактики отказа от курения, предусматривающий два этапа в процессе отказа от ТК. На первом, подготовительном, этапе, занимающем от 2 дней до 1 нед, курящему пациенту рекомендуется психологически подготовиться к отказу от ТК, освоить поведенческие приемы преодоления позывов к ТК и перейти на режим самоконтроля и самонаблюдения. В частности, рекомендуется придерживаться следующих правил в подготовительном периоде перед полным отказом от ТК:

- почувствовав, что собираетесь закурить или если уже закуриваете, остановитесь на секунду и спросите себя, действительно ли вы хотите курить;
  - попробуйте один из выбранных вами приемов преодоления желания закурить;
- если желание курить не проходит и вы не можете удержаться, чтобы не закурить, уединитесь где-нибудь, чтобы вас никто и ничто не отвлекало от курения;
- пока вы курите, сосредоточьте все свое внимание на процессе курения и ощущениях от него: почувствуйте дым в легких, прислушайтесь к ощущениям во рту, в носу, горле, желудке;
- заведите специальный дневник TK и фиксируйте в нем каждый эпизод курения: насколько сильно хотелось курить, в какой ситуации, когда закурили, ощущения от курения и т. д.

Выполняя эти правила, курильщик переходит от режима машинального, или рефлекторного, ТК к режиму сознательного и контролируемого ТК, при котором число выкуриваемых сигарет, как правило, заметно сокращается. У многих появляется ощущение и уверенность, что они могут обойтись без сигарет и бросить ТК.

При правильном и успешном выполнении подготовительного этапа следующий этап полного отказа от ТК осуществляется достаточно легко и быстро, особенно при добавлении к психоповеденческим действиям приема препарата, устраняющего ТЗ. Оптимально начать прием препаратов для лечения ТЗ уже на первом этапе, что значительно облегчает и ускоряет перестройку курительного поведения и полный отказ от него.

Продолжительность и первого и второго этапа может варьировать от 1-2 дней до 1-2 нед в зависимости от индивидуальных особенностей курильщика, его психологической готовности к отказу от TK, степени T3 и выполнения правил и методов отказа от TK. Двухэтапный вариант тактики отказа от TK является наиболее приемлемым и эффективным. Он позволяет избежать резкое изменение режима TK и при этом не затягивает процесс отказа от курения и подавление T3.

При определении тактики прекращения ТК следует учитывать также настрой, предпочтения и готовность самого курящего пациента. Так, в одном исследовании была проведена оценка эффективности резкого и постепенного отказа от ТК в сопоставимых группах курящих лиц. Результаты показали, что среди лиц, не имевших предпочтений относительно резкого или постепенного отказа от ТК, существенные различия в эффективности отказа в зависимости от того, как они бросали ТК, не были вы-

явлены. В то же время лица, желавшие резко бросить курить и соответствующим образом прекращавшие ТК, в 2 раза чаще достигали успеха в сравнении с лицами, также настроенными на резкий отказ от ТК, но следовавшие постепенному отказу [21].

Таким образом, нет какой-либо универсальной стандартной методики отказа от ТК. Оптимален индивидуальный подход в определении тактики и методов медицинской помощи.

В отношении времени начала НЗТ имеются различные мнения. Чаще рекомендуют начинать прием препаратов одновременно с началом перестройки курительного поведения пациента. Некоторые специалисты рекомендуют начинать прием препаратов за 2—3 дня до намеченной даты отказа от ТК. Длительная премедикация прежде всего оправдана для пациентов, которые не верят в возможность избавления от ТЗ. В результате приема препаратов для НЗТ они ощущают ослабление влечения к курению и увереннее приступают к перестройке курительного поведения [17].

Дополнительные терапевтические средства и препараты назначаются по показаниям в зависимости от степени психологической и физической ТЗ у пациента, клинических проявлений синдрома отмены и сопутствующей патологии. Например, дополнительное назначение полоскания полости рта препаратами серебра безусловно усиливает эффект психотерапии в плане перестройки поведения и снятия психологической зависимости от ТК. Назначение седативных препаратов и антиоксидантов повышает эффективность терапии синдрома отмены. Включение в комплексную терапию физиотерапевтических методов может повысить эффективность подавления ТЗ, особенно на начальном, наиболее трудном этапе ее преодоления. Комплексная терапия табакизма может включать также соответствующие препараты для профилактики обострений имеющихся у курильщика болезней. Дифференцированный клинико-терапевтический подход позволяет троекратно увеличить число курильщиков, практически навсегда избавившихся от ТК [22, 23].

Комплексная терапия существенно повышает эффективность лечения табакизма по сравнению с монотерапией.

Прослеживание и контроль — это универсальный принцип в ведении пациентов-курильщиков. Даже у пациентов, не желающих бросать ТК, в отношении которых врач может ограничиться только краткой информацией о значении ТК для их здоровья и советом подумать об отказе от ТК, при последующих встречах следует уточнять, изменились ли их курительное поведение и отношение к отказу от ТК. Если позиция пациента не изменилась, следует повторять свои рекомендации, связывая их с состоянием его здоровья. У пациентов, уже получивших рекомендации или назначения для терапии табакизма, соответствующий контроль необходим для оценки эффективности терапии и при необходимости ее коррекции, а главное, для своевременной профилактики или лечения рецидива ТК. При этом следует и самого бросающего курить пациента ориентировать на безотлагательное обращение к врачу в случае возникновении препятствий или срывов в процессе отказа от ТК.

Проспективный контроль за всеми выявленными пациентами-курильщиками— это универсальный принцип медицинской помощи в отказе от ТК, обеспечивающий мотивацию к отказу, адекватную коррекцию терапии и своевременную эффективную профилактику и лечение рецидивов.

Существуют группы курящих лиц и пациентов, которые требуют особой тактики при оказании им помощи в отказе от ТК. К ним относятся дети и подростки, жен-

щины до и во время беременности, госпитализированные пациенты, лица, злоупотребляющие алкоголем, лица с психическими заболеваниями и пограничными состояниями, больные с тяжелыми хроническими заболеваниями (тяжелая гипертония, нестабильная стенокардия, церебральный атеросклероз, обструктивный бронхит).

У пациентов-курильщиков с выраженной сопутствующей патологией легких, сердечно-сосудистой, пищеварительной и нервной систем в процессе отказа от ТК соответствующие заболевания могут обостряться. Хотя этиопатогенетически развитие этих заболеваний часто в той или иной степени обусловлено ТИ и освобождение от ТИ должно только положительно сказаться на течении этого заболевания и эффективности его лечения, положительный эффект отказа от курения проявляется позже. В первое же время развитие синдрома отмены, вызванное прекращением ТК, может давать временное ухудшение и требовать соответствующей терапии по показаниям. Так, у некоторых пациентов с легочной патологией (хронический бронхит, хронический обструктивный бронхит, эмфизема) отказ от ТК в первые дни или недели может сопровождаться затруднением дыхания, отделением мокроты, усилением кашля. Включение в комплексную терапию ТЗ у таких пациентов настойки эвкалипта, грудного эликсира, корня солодки, бромгексина, а при необходимости бронхолитиков и бронходилататоров улучшает самочувствие и облегчает избавление от ТЗ и синдрома отмены. В методических рекомендациях, разработанных в НИИ пульмонологии [22], назначение муколитических средств, в частности флуимуцила, рекомендуется всем бросающим курить лицам с хроническим бронхитом, а комбинацию флуимуцила с бронхорасширяющим препаратом форадилом – всем бросающим курить с хроническим обструктивным бронхитом для профилактики обострения этих заболеваний в процессе отказа от ТК. Особой тактики требует лечение ТЗ у больных туберкулезом [23].

Определенная осторожность при оказании помощи в отказе от ТК рекомендуется при *осложненных случаях сердечно-сосудистого заболевания*, в частности в течение первых 4 нед после перенесенного инфаркта миокарда, инсульта, при неконтролируемой гипертонии и сердечной аритмии [24]. У таких больных синдром отмены может протекать более тяжело с временным ухудшением самочувствия. Однако врачебный контроль, своевременное назначение необходимого основного и при необходимости дополнительного лечения сравнительно легко снимают симптоматику синдрома отмены. Во всех этих случаях отказ от ТК и терапия ТЗ не противопоказаны, а требуют от врача дифференцированного подхода к выбору тактики.

У лиц с *органическими поражениями головного мозга* вегетативно-сосудистые расстройства при развитии синдрома отмены могут сопровождаться цереброастенической симптоматикой: общим дискомфортом, слабостью, головной болью, покачиваниями при ходьбе, головокружением. В этих случаях эффективно назначение таких препаратов, как пирацетам, ноотропил, кавинтон, фезам [25].

Оказание помощи в отказе от ТК госпитализированным пациентам, как правило, существенно облегчается условиями пребывания в стационаре, расширяются возможности как для мотивации к отказу от ТК, так и для контроля за выполнением рекомендаций по прекращению ТК и лечения ТЗ. Более того, есть опыт лечения ТЗ с применением препаратов для НЗТ у тяжелобольных, прекративших ТК в период нахождения в отделении интенсивной терапии [26].

*Беременные женщины*, как правило, или уже достаточно мотивированы, или легко поддаются мотивации к отказу от ТК. Многие из них успешно бросают курить

без применения медикаментозной терапии. Достаточно бывает короткой беседы на тему о возможных отрицательных последствиях ТК для нормального развития беременности и плода. Однако беременным женщинам с высокой степенью ТЗ может назначаться НЗТ. При этом им следует рекомендовать более низкие дозы и предпочтительнее препараты для НЗТ периодического действия, например жевательную резинку или ингалятор, а не пластырь. Применение других препаратов (Табекс, Чампикс, Бупропион) во время беременности противопоказано. Часто женщины сравнительно легко бросают ТК в течение беременности, но после нее даже в период кормления ребенка грудью снова начинают курить с прежней интенсивностью. Поэтому очень важно, чтобы акушер, гинеколог или другой врач своевременно предупредил женщину, что ТК после беременности не становится менее опасным и чревато в последующем серьезными проблемами для ее здоровья, а также опасностью пассивного курения для ребенка. Женщине важно использовать шанс достаточно длительного, успешного отказа от ТК во время беременности.

Существуют определенные особенности в тактике оказания помощи в отказе от ТК подросткам. У *курящих подростков* ТЗ может отсутствовать или быть слабо выраженной. Поэтому для успешного отказа от ТК им, как правило, достаточны адресные знания, мотивация и психотерапевтическая поддержка. Добавление медикаментозной терапии не повышает эффективность помощи в отказе от ТК у подростков [27].

Медицинская помощь в отказе от ТК может осуществляться в минимальных и развернутых формах в зависимости от потребности пациента и возможностей врача. Современный врач должен знать все аспекты табакизма и методы помощи при его наличии, используя их в том или ином объеме в зависимости от ситуации и конкретного пациента. Любая, даже минимальная, но профессиональная помощь в отказе от ТК может быть эффективна.

# Профилактика и лечение рецидивов ТК

ТЗ является хроническим расстройством с высокой вероятностью рецидивирования после более или менее продолжительной абстиненции. По данным В.К. Смирнова [28], среди бросивших курить в течение первых 5 нед после отказа от курения до 80% возвращаются к нему.

Одним из основных, возможно, главных компонентов лечения табакизма является профилактика и терапия рецидива ТК. Поэтому для большинства курильщиков, особенно бросающих курить с первой попытки, возврат к ТК после более или менее успешного и продолжительного прекращения ТК закономерен. Даже среди лиц, бросивших курить вследствие перенесенных инфаркта миокарда, субарахноидального кровоизлияния, резекции легких или гортани в связи с раком этих органов, 40—50% рано или поздно начинают снова курить [25, 29]. Среди женщин, сравнительно легко бросающих ТК на время беременности, около 70% возобновляют регулярное ТК в пределах 1 года после родов [30].

Временное подавление или устранение ТЗ в настоящее время достаточно эффективно осуществляется комплексом описанных выше психотерапевтических, медикаментозных и физиотерапевтических методов. Однако условные рефлексы и стереотипы поведения, связанные с ТК, могут сохраняться сознательно или подсознательно еще долгое время после отказа от курения и в подходящих ситуациях

провоцировать его возобновление. Рецидив ТК может возникнуть через несколько дней или месяцев успешного прекращения ТК, когда бывший курильщик уже уверился в окончательном избавлении от табака.

Наиболее распространенные факторы, провоцирующие рецидив ТК, — стресс, потребление алкоголя, социальные обстоятельства, эмоциональные расстройства, преждевременная отмена медикаментозной поддержки или ослабление контроля курильщика за собой. Иногда рецидив ТК возникает в полусознательном состоянии, например сразу после сна, когда срабатывает автоматизм (рефлекс) на зрительный образ сигареты. В некоторых случаях бросивший курить человек, уверенный в окончательной победе над ТЗ, решает проверить себя и попробовать закурить, тем самым провоцируя рецидив ТК.

Вероятность рецидива ТК в значительной степени зависит от продолжительности и стадии ремиссии ТК. Можно выделить три ее стадии [28]. Первая, *стадия становления ремиссии* — прекращение ТК на фоне более или менее интенсивной терапии ТЗ. Средняя продолжительность этой стадии — около 1 мес. В этой стадии даже при комплексной терапии приблизительно у 50% лиц, бросивших курить, возможны рецидивы ТК. Вторая, *стадия сохранения и укрепления ремиссии*, характеризуется исчезновением спонтанности появления влечения к табаку, относительно слабые позывы возникают только ассоциативно в определенных ситуациях и сравнительно легко контролируются. В этой стадии также возможны срывы, но они относительно легко преодолеваются с восстановлением ремиссии. Продолжительность второй стадии ремиссии — 2—6 мес. Третья, *стадия стабилизации ремиссии*, характеризуется полным отсутствием желания курить, возможны редкие воспоминания о ТК, но без позывов к нему. Стадия стабилизации занимает в среднем около 1 мес.

Рецидивы ТК возможны и через 0,5-1 год после прекращения курения. В клинической практике встречаются случаи рецидива ТК и после нескольких лет воздержания. Как правило, такие поздние рецидивы возникают под воздействием какихлибо неординарных обстоятельств. Тем не менее существует общая закономерность — с удлинением сроков ремиссии вероятность рецидива уменьшается. Если в первые 3 мес после отказа от курения рецидивы возникают у 70-80% бросивших курить, то среди бросивших курить более 3 мес назад рецидивы возникают у 50%, среди не куривших более 6 мес — у 20%, среди лиц, не куривших более 1 года, — только у 1-5%.

Профилактика рецидива ТК заключается прежде всего в обязательном предупреждении всех лиц, бросающих курить, о возможности рецидива. Чрезвычайно важна первая реакция на рецидив. Неподготовленные курильщики при первом срыве обычно расстраиваются, впадают в уныние и приходят к самому банальному и легкому выводу: им, по-видимому, не дано бросить курить. Поэтому необходимо подготовить пациента к тому, чтобы он не боялся срывов и рецидивов и правильно и адекватно на них реагировал. Бросающий курить должен знать, что появление позывов к ТК и его возврат после некоторого периода полного прекращения возможны и даже закономерны. Следует убедить пациента в том, что временные срывы или рецидив ТК свидетельствуют только о хронической природе ТЗ, а не о неспособности курильщика преодолеть ее: «Причина рецидива вашего курения в хронической природе табачной зависимости, а не в вашей несостоятельности или неспособности. Бросить курить навсегда возможно всем, но редко это удается легко и с первой попытки. Если вы сорвались и снова закурили, следует делать новую попытку прекращения ТК.

Вероятность успеха с каждой новой попыткой растет. Большинство окончательно бросают курить не с первой, а с последующих попыток».

Следует обучить бросившего курить человека правильному поведению при появлении желания закурить. С первых секунд появления позыва к ТК или даже закуривания сигареты надо постараться как можно быстрее взять себя в руки, решительно прекратить курение. Чем быстрее и решительнее будут подобная реакция и действия, тем успешнее будет преодолена угроза рецидива ТК. Далее следует проанализировать, почему возник срыв, что этому способствовало, и сделать соответствующие выводы, чтобы избежать подобное в будущем. Следует использовать случай срыва как урок и приобретенный опыт. Каждая такая победа над минутным срывом закрепляет защитную реакцию, снижает вероятность срывов в будущем.

Методически профилактика рецидива ТК базируется на прослеживании всех пациентов. Можно рекомендовать следующий режим прослеживания: 1-й визит пациента назначается через 1 нед после отказа от ТК, 2-й — через 1 мес и 3-й — через 3 мес. Если пациент находится под наблюдением в связи с лечением какого-либо хронического заболевания, следует использовать каждый контакт с бросившим курить для контроля его курительного статуса и профилактики рецидива ТК. В отдельных случаях, например в условиях стационара, контакты с пациентом могут быть более частыми. При амбулаторных визитах пациента или контактах с ним по телефону в процессе прослеживания рекомендуется проводить опрос и обследования пациента для выяснения выполнения плана отказа от ТК: что достигнуто, какие возникли трудности и препятствия. Уточняется наличие возможных изменений в самочувствии, состоянии здоровья и динамике отдельных показателей. При этом важно акцентировать внимание пациента на положительных изменениях в самочувствии и состоянии здоровья в случаях успешного отказа от ТК. Это укрепляет мотивацию к отказу и уверенность в своих возможностях и способствует профилактике рецидивов ТК.

Клинические исследования показали, что независимо от характера и вида медикаментозной поддержки процент лиц, достигших успешной абстиненции на срок 0,5 года и более, в несколько раз выше среди тех, кто соблюдал поведенческие рекомендации после отказа от курения, по сравнению с теми, кто их не соблюдал [30].

Таким образом, регулярное наблюдение, медицинская и психологическая поддержка после отказа от ТК существенно повышают эффективность лечения ТЗ и снижают вероятность рецидивов.

# Литература

- 1. Horn D. A model for the study of personal choice of health behavior. Int J Health Educat 1976;29:89–98.
- 2. Левшин В.Ф. Тактика помощи населению в отказе от курения. Материалы конференции «Ситуация, связанная с курением в России». М., 2001; 41—4.
- 3. Fiore M.C., Bailey W.C. et al. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guidelines. Rockville, MD: United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.
- 4. Александрова В.Ю., Зыряева В.А. Организация медико-психологической помощи в борьбе с табако-курением: Методические рекомендации. В кн.: Нормативно-методические материалы по диагностике, профилактике и лечению неинфекционных заболеваний. Под ред. Р.Г. Оганова, В.В. Стана. М.,1997; 89—108.
- 5. Левшин В.Ф. Тест на мотивацию к отказу от табакокурения и его практическое применение. Вопр наркол 2003;6:48—53.
- 6. Prochaska J.O., Velicer W.F., DiClemente C.C., Fava J. Measuring process of change: applications to the

- cessation of smoking. J Consult Clin Psychol 1988;56:520-8.
- 7. Hall S., Bishop A.J., Marteau T.M. Increasing readiness to stop smoking in women undergoing cervical screening. Nicotine Tob Res 2003;5:821–6.
- 8. Clark M.M., Cox L.S., Jett J.R. et al. Effectiveness of smoking cessation self-help materials in lung cancer screening population. Lung Cancer 2004;44:13—21.
- 9. Winickoff J.P., Buckley V.J., Palfrey J.S. et al. Intervention with parental smokers in an outpatient pediatric clinic. Pediatrics 2003;112:1127–33.
- 10. Stanton W.R., Lowe J.B., Moffatt J., Del Mar C.B. Randomized control trial of a smoking cessation intervention directed at men whose partners are pregnant. Prev Med 2004;38:6–9.
- 11. Hwang G.S., Jung H.S., Yi Y. et al. Smoking cessation intervention using stepwise exercise incentives. Asia Pac J Public Health 2010; Dec 15.
- 12. Murray R.P., Bailey W.C., Daniels K. et al. Safety of nicotine gum used by 3094 participants in the Lung Health Study. Chest 1996;109:438–44.
- 13. Benowitz N.L. Summary: risks and benefits of nicotine. In: N.L. Benowitz (Ed). Nicotine Safety and Toxicity. New York: Oxford University Press, 1998; 185–95.
- 14. Royal College of Physicians. Nicotine Addiction in Britain. London: Royal College of Physicians, 2000.
- 15. Silagy C., Lancaster T., Stead L. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD000146.
- 16. White A.R., Rampes H., Liu J.P. et al. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2011;19(1):CD000009.
- 17. Chan S.S. A randomized controlled trial of a smoking reduction plus nicotine replacement therapy intervention for smokers not willing to quit smoking. Addiction 2011.
- 18. Flanders W.D., Lally C.A., Zhu B.P. et al. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption. Cancer Res 2003;63:6556–62.
- 19. Bjartveit K., Tverdal A. Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day. Tob Control 2005;14:315–20.
- 20. Godtfredsen N.S. Smoking reduction, smoking cessation, and incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in Denmark 1976–1998: a pooled cohort study. J Epidemiol Commun Health 2003;57:412–6.
- 21. Etter J.F. Comparing abrupt and gradual smoking cessation. Drug Alcohol Depend 2011.
- 22. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака. Методические рекомендации № 154. М., 2003.
- 23. Шпрыков А.С., Жаднов В.З., Шкарин А.В. Табакокурение и туберкулез легких: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород, 2002.
- 24. Regulation on nicotine replacement therapies: an expert consensus. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2001.
- 25. Ballard J., Kreiter K.T., Claassen J. et al. Risk factors for continued cigarette use after subarachnoid hemorrhage. Stroke 2003;34:1859–63.
- 26. Cartin-Ceba R., Warner D.O., Hays J., Afessa B. Nicotine replacement therapy in critically ill patients. Crit Care Med 2011.
- 27. Kim Y., Myung S.K., Jeon Y.J. et al. Effectiveness of pharmacologic therapy for smoking cessation in adolescent smokers. Am J Health Syst Pharm 2011;68(3).
- 28. Смирнов В.К. Клиника и терапия табачной зависимости. М., 2000; 96: 219-26.
- 29. Pomerleau O.F. Nicotine Dependence. In: C. Bolliger, K. Fagerstrom (Eds). The Tobacco Epidemic. Basel: Karger, 1997;122–31.
- 30. Chalmers K., Gupton A., Katz A. et al. The description and evaluation of a longitudinal pilot study of a smoking relapse/reduction intervention for perinatal women. J Adv Nurs 2004;45:162–71.

# Рамочная конвенция ВОЗ Приложение по борьбе против табака\*

\*Источник: сайт BO3 www.who.iht

# **ЧАСТЬ І: ВВЕДЕНИЕ**

#### Статья 1

# Использование терминов

Для целей настоящей Конвенции:

- (а) "Незаконная торговля" означает любой запрещенный законом вид практики или поведения, который имеет отношение к производству, отправке, получению, владению, распределению, продаже или приобретению, включая любой вид практики или поведения, имеющий целью способствовать такой деятельности.
- (b) "Региональная организация экономической интеграции" означает любую организацию, которая состоит из нескольких суверенных государств и которой ее государства-члены передали свои полномочия по ряду вопросов, включая право принимать решения, налагающие обязательства на ее государства-члены в отношении этих вопросов<sup>1</sup>.
- (с) "Реклама и стимулирование продажи табака" означает любой вид передачи коммерческой информации, рекомендации или действия с целью, результатом или вероятным результатом стимулирования продажи табачного изделия или употребления табака, прямо или косвенно.
- (d) "Борьба против табака" означает широкий круг стратегий в области поставок, спроса и уменьшения вреда, которые направлены на улучшение здоровья населения посредством ликвидации или уменьшения потребления им табачных изделий, а также воздействия на него табачного дыма.
- (e) "Табачная промышленность" означает всех тех, кто занимается изготовлением, оптовым распределением и импортом табачных изделий.
- (f) "Табачные изделия" означают продукты, полностью или частично изготовленные из табачного листа в качестве сырьевого материала, приготовленного таким образом, чтобы использовать для курения, сосания, жевания или шоханья.
- (2) "Спонсорство табака" означает любой вид вклада в любое событие, мероприятие или отдельное лицо с целью, результатом или вероятным результатом стимулирования продажи табачного изделия или употребления табака, прямо или косвенно.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> В соответствующих случаях определение "национальный" будет также относиться к региональным организациям экономической интеграции.

# Связь между настоящей Конвенцией и другими договорами и юридическими документами

- 1. В целях обеспечения лучнией охраны здоровья людей Стороны поонцряются к осуществлению мер, номимо требуемых настоящей Конвенцией и ее протоколами, причем ничто в этих документах не препятствует Сторонам принимать более строгие требования, которые согласуются с их положениями и соответствуют пормам международного права.
- 2. Положения настоящей Конвенции и ее протоколов никоим образом не влияют на право Сторон заключать двусторонние или многосторонние соглашения, включая региональные или субрегиональные соглашения, по вопросам, относящимся к Конвенции и ее протоколам или являющимся дополнительными по отношению к ним, при условии, что такие соглашения являются совместимыми с их обязательствами по настоящей Конвенции и ее протоколам. Соответствующие Стороны сообщают о таких соглашениях Конференции Сторон через Секретариат.

# ЧАСТЬ II: ЦЕЛЬ, РУКОВОДЯЩИЕ ПРИНЦИПЫ И ОБЩИЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

### Статья 3

Пель

Цель настоящей Конвенции и ее протоколов состоит в защите нынешнего и будущих поколений от разрушительных последствий для здоровья людей, а также социальных, экологических и экономических последствий потребления табака и воздействия табачного дыма посредством обеспечения соответствующих рамок для мер борьбы против табака, подлежащих осуществлению Сторонами на национальном, региональном и международном уровнях, с тем чтобы постоянно и существенно сокращать распространенность употребления табака и воздействия табачного дыма.

### Статья 4

# Руководящие принципы

Для достижения цели настоящей Конвенции и ее протоколов и осуществления ее положений Стороны руководствуются, в частности, принципами, изложенными ниже:

 Каждый человек должен быть проинформирован о последствиях для здоровья, наркотическом характере и емертельной опасности в результате употребления табака и воздействия табачного дыма, и в этой связи для защиты всех людей от воздействия табачного дыма следует рассмотреть на соответствующем правительственном уровне эффективные законодательные, исполнительные, административные или иные меры.

- Пеобходима решительная политическая приверженность делу разработки и поддержки на национальном, региональном и международном уровнях всесторонних межсекторальных мер и скоординированных ответных действий с учетом:
  - необходимости принятия мер для защиты всех людей от воздействия табачного дыма;
  - необходимости принятия мер для предотвращения начала, содействия и поддержки прекращения и уменьшения употребления табачных изделий в любой форме;
  - (c) необходимости принятия мер по содействию участию коренных лиц и общин в разработке, осуществлении и оценке программ борьбы против табака, которые в социальном и культурном плане соответствуют их потребностям и перспективам; и
  - (d) необходимости принятия мер по учету опасностей, специфичных для различных полов, при разработке стратегий борьбы против табака.
- Международное сотрудничество, особенно передача технологии, знаний и оказание финансовой помощи, а также предоставление соответствующих экспертных услуг для создания и осуществления эффективных программ борьбы против табака с учетом местных культурных условий, а также социальных, экономических, политических и юридических факторов является важной частью настоящей Конвенции.
- 4. Всесторонние многосекторальные меры и ответные действия по сокращению потребления всех табачных изделий, предпринимаемые на национальном, региональном и международном уровнях, необходимы для предотвращения в соответствии с принципами общественного здравоохранения заболеваемости, преждевременной инвалидности и смертности, вызываемых потреблением табака и воздействием табачного дыма.
- Вопросы, связанные с ответственностью, как они определяются каждой Стороной в пределах своей юриедикции, являются важной частью вессторонней борьбы против табака.
- Значение технической и финансовой помощи для содействия экономическому переходу лиц, выращивающих табак, и работников табачной промышленности на средства к существованию которых серьезное воздействие оказывает осуществление программ борьбы против табака в Сторонах, являющихся развивающимися странами,

а также в Сторонах с переходной экономикой следует признать и учитывать в контексте стратегий устойчивого развития, разрабатываемых на национальном уровне.

 Для достижения цели Конвенции и ее протоколов необходимо участие гражданского общества.

### Статья 5

#### Обшие обязательства

- 1. Каждая Сторона разрабатывает, осуществляет, периодически обновляет и пересматривает всесторонние многосекторальные национальные стратегии, планы и программы по борьбе против табака в соответствии с настоящей Конвенцией и протоколами, Стороной которых она является.
- Для достижения этой цели каждая Сторона, в соответствии со своими возможностями:
  - создает или укрепляет и финансирует национальный координационный механизм или координационные органы по борьбе против табака; и
  - (b) принимает и осуществляет эффективные законодательные, исполнительные, административные и/или иные меры и в соответствующих случаях сотрудничает с другими Сторонами в разработке соответствующей политики для предупреждения и сокращения потребления табака, никотиновой зависимости и воздействия табачного дыма.
- При разработке и осуществлении своей политики общественного здравоохранения по борьбе против табака Стороны действуют таким образом, чтобы защитить свою политику от воздействия коммерческих и других корпоративных интересов табачной промышленности в соответствии с национальным законодательством.
- Стороны сотрудничают в разработке предлагаемых мер, процедур и руководящих принципов осуществления настоящей Конвенции и протоколов, Сторонами которых они являются.
- Стороны в соответствующих случаях сотрудничают с компетентными международными и региональными межправительственными организациями и другими органами для достижения целей настоящей Конвенции и протоколов, Сторонами которых они являются.
- Стороны, в пределах имеющихся в их распоряжении средств и ресурсов, сотрудничают в целях мобилизации финансовых ресурсов для эффективного

осуществления настоящей Конвенции с помощью двусторонних и многосторонних механизмов финансирования.

# ЧАСТЬ III: МЕРЫ, КАСАЮЩИЕСЯ СОКРАШЕНИЯ СПРОСА НА ТАБАК

### Статья 6

Ценовые и налоговые меры по сокращению спроса на табак

- Стороны признают, что ценовые и налоговые меры являются эффективным и важным средством сокращения потребления табака различными группами населения, особенно молодежью.
- 2. Без ущерба для суверенного права Сторон определять и устанавливать свою политику налогообложения каждая Сторона должна учитывать свои национальные цели в области здравоохранения, касающиеся борьбы против табака, и в соответствующих случаях вводить или сохранять меры, которые могут включать:
  - (а) осуществление налоговой политики и, в случае целесообразности, ценовой политики в отношении табачных изделий, с тем чтобы содействовать достижению целей в области здравоохранения, направленных на сокращение потребления табака; и
  - (b) запрещение или ограничение, в соответствующих случаях, продажи безналоговых и беспошлинных табачных изделий лицам, осуществляющим международные поездки, и/или ввоза ими этих изделий.
- Стороны представляют информацию о ставках налогообложения табачных изделий и тенденциях в потреблении табака в своих периодических докладах Конференции Сторон в соответствии со Статьей 21.

#### Статья 7

Неценовые меры по сокращению спроса на табак

Стороны признают, что всесторонние неценовые меры являются эффективным и важным средством сокращения потребления табака. Каждая Сторона принимает и осуществляет эффективные законодательные, исполнительные, административные или иные меры, необходимые для соблюдения своих обязательств по Статьям 8-13, и в соответствующих случаях сотрудничает с другими Сторонами непосредственно или через компетентные международные органы с целью их осуществления. Конференция Сторон предлагает надлежащие руководящие принципы для осуществления положений этих Статей.

### Защита от воздействия табачного дыма

- Стороны признают, что научные данные недвусмыеленно подтверждают, что воздействие табачного дыма является причиной смерти, болезней и инвалидности.
- 2. Каждая Сторона принимает и осуществляет в областях существующей национальной юрисдикции, определенных национальным законодательством, и активно содействует на других уровнях юрисдикции принятию и осуществлению эффективных законодательных, исполнительных, административных и/или иных мер, обеспечивающих защиту от воздействия табачного дыма на рабочих местах внутри помещений, общественном транспорте и в закрытых общественных местах и в соответствующих случаях в других общественных местах.

### Статья 9

## Регулирование состава табачных изделий

Конференция Сторон в консультации с компетентными международными органами предлагает руководящие принципы испытания и измерения состава табачных изделий и выделяемых ими продуктов, а также регулирования этого состава и выделяемых продуктов. Каждая Сторона принимает и осуществляет в случаях, одобренных компетентными национальными органами, эффективные закоподательные, исполнительные, административные или иные меры по такому испытанию и измерению, а также по такому регулированию.

# Статья 10

# Регулирование раскрытия состава табачных изделий

Каждая Сторона, в соответствии со своим национальным законодательством, принимает и осуществляет эффективные законодательные, исполнительные, административные или иные меры, требующие от изготовителей и импортеров табачных изделий раскрывать правительственным органам информацию о составе табачных изделий и выделяемых ими продуктах. Кроме того, каждая Сторона принимает и осуществляет эффективные меры по информированию общественности о токсических составляющих табачных изделий и продуктах, которые они могут выделять.

# Статья 11

# Упаковка и маркировка табачных изделий

 Каждая Сторона в течение периода трех лет с момента вступления настоящей Конвенции в силу для данной Стороны в соответствии со своим национальным законодательством принимает и осуществляет эффективные меры, с тем чтобы:

- (а) упаковка и маркировка табачных изделий не стимулировали продажу табачного изделия любым путем, который является ложным, вводящим в заблуждение или обманным, либо создающим неправильное впечатление о его характеристиках, воздействии на здоровье, опасностях или выделяемых продуктах, включая любой термин, описание, торговую марку, символический или любой иной знак, которые прямо или коевенно создают ложное впечатление о том, что определенное табачное изделие является менее вредным, чем другие табачные изделия. Они могут включать такие термины, как "с низким содержанием смол", "легкие", "очень легкие" или "мягкие"; и
- (b) на каждой пачке и упаковке табачных изделий и на любой внешней упаковке и в маркировке таких изделий также содержались предупреждения о вреде для здоровья, описывающие пагубные последствия использования табака, и могли приводиться другие соответствующие сообщения. Такие предупреждения и сообщения:
  - утверждаются компетентными национальными органами,
  - (ii) периодически меняются,
  - (iii) являются крупными, четкими, видимыми и легко читаемыми,
  - (iv) занимают 50% основной маркированной поверхности или более,
     по ни в коем случае не менее 30% основной маркированной поверхности,
  - (v) могут быть выполнены в виде рисунков или пиктограмм, либо включать их.
- 2. На каждой пачке и упаковке табачных изделий и на любой внешней упаковке и в маркировке таких изделий, в дополнение к предупреждениям, предусмотренным в пункте 1(b) настоящей Статьи, должна содержаться информация о соответствующих компонентах табачных изделий и выделяемых ими продуктах, как это определено национальными органами.
- Каждая Сторона требует, чтобы предупреждения и другая текстуальная информация, указанные в пункте 1(b) и в пункте 2 настоящей Статьи, фигурировали на каждой пачке и унаковке табачных изделий и на любой внешней унаковке и в маркировке таких изделий на се основном языке или основных языках.
- Для целей настоящей Статьи термин "внешняя упаковка и маркировка" применяется в отношении табачных изделий к любой упаковке и маркировке, используемой в розничной продаже данного изделия.

# Просвещение, передача информации, подготовка и информирование населения

Каждая Сторона поддерживает и укрепляет систему информирования населения по вопросам борьбы против табака, используя в соответствующих случаях все имеющиеся средства передачи информации. В этих целях каждая Сторона принимает и осуществляет эффективные законодательные, исполнительные, административные или иные меры, направленные на содействие:

- (a) широкому доступу к эффективным и всесторонним программам просвещения и информирования населения об опасностях для здоровья потребления табака и воздействия табачного дыма, включая привыкание;
- (b) информированию населения об опасностях для здоровья потребления табака и воздействия табачного дыма, а также о преимуществах прекращения употребления табака и образа жизни, свободного от табака, как это указано в Статье 14.2;
- доступу населения, в соответствии с национальным законодательством, к самой разнообразной информации о табачной промышленности, относящейся к цели настоящей Конвенции;
- (d) эффективным и надлежащим программам подготовки по борьбе против табака или программам повышения информированности и просвещения, ориентированным на таких лиц, как работники здравоохранения, работники в общинах, социальные работники, профессиональные работники средств массовой информации, преподаватели, лица, принимающие решения, руководители и другие соответствующие лица;
- (е) информированию и участию государственных и частных учреждений и неправительственных организаций, не связанных с табачной промышленностью, в разработке и осуществлении межсекторальных программ и стратегий в области борьбы против табака; и
- (f) информированию населения и доступу к информации об отрицательных последствиях производства и потребления табака для здоровья людей, а также о его отрицательных экономических и экологических последствиях.

Реклама, стимулирование продажи и спонсорство табачных изделий

- Стороны признают, что полный запрет на рекламу, стимулирование продажи и спонсорство приведет к сокращению потребления табачных изделий.
- 2. Каждая Сторона, в соответствии со своей конституцией или конституционными принципами, вводит полный запрет на всю рекламу, стимулирование продажи и спонсорство табачных изделий. Это включает с учетом соблюдения правовых условий и наличия технических средств, имеющихся у этой Стороны, полный запрет на трансграничную рекламу, стимулирование продажи и спонсорство, исходящие с ее территории. В этой связи каждая Сторона, принимает в течение пяти лет после вступления Конвенции в силу для этой Стороны, соответствующие законодательные, исполнительные, административные и/или иные меры и представляет соответствующие доклады в соответствии со Статьей 21.
- 3. Сторона, не имеющая возможности ввести полный запрет в силу своей конституции или конституционных принципов, применяет ограничения всей рекламы, стимулирования продажи и спонсорства табачных изделий. Это включает, с учетом соблюдения правовых условий и наличия технических средств, имеющихся у этой Стороны, ограничения или полный запрет на рекламу, стимулирование продажи и спонсорство, исходящие с ее территории и имеющие трансграничный эффект. В этой связи каждая Сторона принимает соответствующие законодательные, исполнительные, административные и/или иные меры и представляет соответствующие доклады в соответствии со Статьей 21.
- Как минимум и в соответствии со своей конституцией или конституционными принципами каждая Сторона:
  - (а) запрещает все формы рекламы, стимулирования продажи и спонсорства табачных изделий, продвигающих табачные изделия на рынок такими средствами, которые являются ложными, вводящими в заблуждение или иным образом обманными или которые могут создать неправильное представление об их характеристиках, воздействии на здоровье, опасностях или выделяемых продуктах;
  - (b) требуст, чтобы предупреждение о вреде для здоровья или другое соответствующее предупреждение сопровождалю любую рекламу табачных изделий и, в соответствующих случаях, стимулирование продажи и спонсорство;
  - (c) ограничивает использование прямых или косвенных стимулов, которые поощряют приобретение табачных изделий населением;

- (d) требует, если она не ввела полного запрета, раскрытия соответствующим государственным органам информации о расходах табачной промышленности на рекламу, стимулирование продажи и спонсорство, которые еще не запрещены. Эти органы могут принять решение, в соответствии с национальным законодательством, о предоставлении этих данных в распоряжение общественности и Конференции Сторон во исполнение Статьи 21;
- (е) вводит полный запрет или, в случае Стороны, которая не может ввести полный запрет в силу своей конституции или конституционных принципов, ограничивает рекламу, стимулирование продажи и спонсорство по радио, телевидению, в печатных средствах массовой информации и, в соответствующих случаях, в других средствах информации, таких как Интернет, в течение пятилетнего периода; и
- (f) запрещает или, в случае Стороны, которая не может запретить в силу своей конституции или конституционных принципов, ограничивает спонсорство табачных изделий во время международных событий, мероприятий или среди их участников.
- Стороны поощряются осуществлять меры, выходящие за пределы обязательств, изложенных в пункте 4.
- Стороны сотрудничают в разработке технологий и других средств, необходимых для содействия ликвидации трансграничной рекламы.
- 7. Стороны, которые уже ввели запрет на некоторые формы табачной рекламы, стимулирования продажи и спонсорства, имеют суверенное право запретить такие формы трансграничной рекламы, стимулирования продажи и спонсорства, поступающие на ее территорию, и налагать такие же санкции, как и те, которые применяются к внутренней рекламе, стимулированию продажи и спонсорству, исходящих из се территории, в соответствии со своим национальным законодательством. Настоящий пункт не означает одобрения или утверждения какойлибо конкретной санкции.
- Стороны рассмотрят вопрос о разработке протокола с изложением соответствующих мер, которые требуют международного сотрудничества в целях полного запрета на трансграничную рекламу, стимулирование продажи и спонсорство.

Меры по сокращению спроса, касающиеся табачной зависимости и прекращения употребления табака

- 1. Каждая Сторона разрабатывает и распространяет надлежащие, всесторонние и комплексные руководящие принципы, основанные на научных данных и наилучней практике, с учетом национальных обстоятельств и приоритетов и принимает эффективные меры для содействия прекращению употребления табака и обеспечения адекватного лечения табачной зависимости.
- 2. Для достижения этой цели каждая Сторона стремится:
  - разработать и осуществить эффективные программы, направленные на содействие прекращению употребления табака, в том числе в таких местах, как учебные заведения, медико-санитарные учреждения, рабочие места и места проведения спортивных мероприятий;
  - (b) включать диагностику и лечение табачной зависимости и услуги по консультированию в отношении прекращения употребления табака в национальные программы, планы и стратегии в области здравоохранения и просвещения при участии, в соответствующих случаях, работников здравоохранения, работников в общинах и социальных работников;
  - (c) создать в учреждениях медико-санитарной помощи и центрах реабилитации программы по диагностике, консультированию, профилактике и лечению табачной зависимости: и
  - (d) сотрудничать с другими Сторонами в облегчении доступа к лечению и доступности по цене лечения табачной зависимости, включая фармацевтические препараты, в соответствии со Статьей 22. Такие препараты и их компоненты могут включать лекарственные средства, препараты, используемые для введения лекарственных средств, а также для диагностики в соответствующих случаях.

# ЧАСТЬ IV: МЕРЫ, КАСАЮЩИЕСЯ СОКРАЩЕНИЯ ПОСТАВОК ТАБАКА

#### Статья 15

Незаконная торговля табачными изделиями

 Стороны признают, что ликвидация всех форм незаконной торговли табачными изделиями, включая контрабанду, незаконное производство и подделку, а также разработка и осуществление соответствующего национального законодательства, помимо субрегиональных, региональных и глобальных соглашений, являются необходимыми компонентами борьбы против табака.

- 2. Каждая Сторона принимает и осуществляет эффективные законодательные, исполнительные, административные или иные меры для обеспечения того, чтобы все пачки и упаковки табачных изделий и любая внешняя упаковка таких изделий были маркированы для оказания Сторонам помощи в определении происхождения табачных изделий и, в соответствии с национальным законодательством и соответствующими двусторонними и многосторонними соглашениями, оказания Сторонам помощи в установлении точки отклонения, а также мониторинга, документирования и контроля за движением табачных изделий и их юридическим статусом. Кроме того, каждая Сторона:
  - (а) требует, чтобы все отдельные начки и упаковки табачных изделий для розничной и онтовой реализации, которые продаются на ее внутреннем рынке, содержали следующий текст: "Продажа разрешается только в (включить название страны, субнациональной, региональной или федеральной территориальной единицы)" или содержали любую другую эффективную маркировку, указывающую конечный пункт назначения или помогающую органам определить, поступило ли данное изделие на законном основании для продажи на внутреннем рынке; и
  - (b) рассматривает в соответствующих случаях вопрос о создании системы практического отслеживания и режима отслеживания, которая далее защитит систему распределения и поможет расследованию случаев незаконной торговли.
- Каждая Сторона требует, чтобы информация на упаковке или маркировка, указанная в пункте 2 настоящей Статьи, была представлена разборчиво и/или на основном языке или основных языках.
- В целях ликвидации незаконной торговли табачными изделиями каждая Сторона:
  - (а) осуществляет мониторинг и сбор данных о трансграничной торговле табачными изделиями, включая незаконную торговлю, а также, в соответствующих случаях, обменивается информацией между таможенными, налоговыми и иными органами согласно национальному законодательству и применимым двусторонним или многосторонним соглашениям;
  - (b) принимает или укрепляет законодательство с соответствующими санкциями и исправительными мерами, направленное против незаконной

торговли табачными изделиями, в том числе поддельными и контрабандными сигарстами;

- (с) предпринимает необходимые шаги по обеспечению того, чтобы все конфискованное производственное оборудование, поддельные и контрабандные сигареты и другие табачные изделия уничтожались, используя, в случае практической осуществимости, экологически чистые методы, или удалялись в соответствии с внутренним законодательством;
- (d) принимает и осуществляет меры в целях мониторинга, документирования и контроля за хранением и распределением складируемых или транспортируемых в безналоговом или беспошлинном режиме табачных изделий в пределах своей юрисдикции; и
- (e) принимает необходимые меры в целях конфискации доходов от незаконной торговли табачными изделиями.
- Информация, собранная на основании подпунктов 4(а) и 4(d) настоящей Статьи, в соответствующих случаях представляется в сводном виде Сторонами в их периодических докладах Конференции Сторон в соответствии со Статьей 21.
- 6. Стороны, в соответствующих случаях и согласно национальному законодательству, содействуют сотрудничеству между национальными учреждениями, а также соответствующими региональными и международными межправительственными организациями в той мере, в какой это относится к расследованиям, судебным преследованиям и процедурам, в целях ликвидации незаконной торговли табачными изделиями. Особое внимание обращается на сотрудничество на региональном и субрегиональном уровнях в целях борьбы с незаконной торговлей табачными изделиями.
- Каждая Сторона стремится принять и осуществить дальнейшие меры, включая в соответствующих случаях лицензирование, для контроля или регулирования производства и распределения табачных изделий в целях предотвращения незаконной торговли.

## Статья 16

## Продажа несовершеннолетним и несовершеннолетними

1. Каждая Сторона принимает и осуществляет эффективные законодательные, исполнительные, административные или иные меры на соответствующем правительственном уровне для запрещения продажи табачных изделий лицам, не достигним возраста, установленного внутренним законодательством, национальным законодательством, или восемпадцати лет. Эти меры могут включать:

- (а) требование, чтобы все продавцы табачных изделий помещали на видном месте четкое объявление внутри их пункта продажи о запрете продажи табачных изделий несовершеннолетним и, в случае сомнения, требовали у каждого покупателя табачных изделий предъявить документ, подтверждающий достижение им совершеннолетия, установленного законом;
- запрещение продажи табачных изделий любым способом, который обеспечивает прямой доступ к таким изделиям, например с полок магазинов;
- (c) запрещение изготовления и продажи конфет, закусок, игрушек или иных предметов в форме табачных изделий, которые привлекают внимание несовершеннолетних; и
- (d) обеспечение такого положения, при котором автоматы по продаже табачных изделий, находящиеся под ее юрисдикцией, были бы недоступны для несовершеннолетних и не стимулировали продажу табачных изделий несовершеннолетним.
- Каждая Сторона запрещает или способствует запрещению распространения бесплатных табачных изделий среди населения и особенно среди несовершеннолетних.
- 3. Каждая Сторона стремится запретить продажу сигарет поштучно или в небольших упаковках, которые увеличивают доступность таких изделий для несовершеннолетних.
- Стороны признают, что для повышения эффективности меры по предотвращению продажи табачных изделий несовершеннолетним в случае необходимости должны осуществляться в сочетании с другими положениями, содержащимися в настоящей Конвенции.
- 5. При подписании, ратификации, принятии, утверждении Конвенции или присоединении к ней, или в любое время впоследствии Сторона с помощью письменного заявления, имеющего обязательную силу, может указать, что она обязуется запретить ввод в эксплуатацию автоматов по продаже табачных изделий в пределах своей юрисдикции или, в соответствующих случаях, ввести полный запрет на автоматы по продаже табачных изделий. Заявление, сделанное на основании настоящей Статьи, препровождается Депозитарием всем Сторонам Конвенции.
- Каждая Сторона принимает и осуществляет эффективные законодательные, исполнительные, административные или иные меры, включая санкции против розничных и оптовых торговцев, в целях обеспечения соблюдения обязательств, содержащихся в пунктах 1-5 настоящей Статьи.

 Каждой Стороне в соответствующих случаях следует принимать и осуществлять эффективные законодательные, исполнительные, административные или иные меры в целях запрещения продажи табачных изделий лицами, не достигшими возраста, установленного внутренним законодательством, национальным законодательством, или восемнадцати лет.

#### Статья 17

Поддержка альтернативных видов экономически жизнеспособной деятельности

Стороны, в сотрудничестве с другими Сторонами и компетентными международными и региональными межправительственными организациями, способствуют при необходимости другим экономически жизнеспособным альтернативам в интересах лиц, занимающихся производством и выращиванием табака, и в соответствующих случаях – индивидуальных продавцов.

## ЧАСТЬ V: ОХРАНА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

#### Статья 18

Охрана окружающей среды и здоровья людей

При выполнении своих обязательств по настоящей Конвенции в отношении выращивания табака и производства табачных изделий на своей территории Стороны соглашаются должным образом учитывать вопросы защиты окружающей среды и здоровья людей, связанного с окружающей средой.

## ЧАСТЬ VI; ВОПРОСЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ

#### Статья 19

Ответственность

- В целях борьбы против табака Стороны рассматривают возможность принятия законодательных мер или развития существующего законодательства для решения, при необходимости, вопросов уголовной и гражданской ответственности, включая в соответствующих случаях компенсацию.
- Стороны сотрудничают друг с другом в обмене информацией через посредство Конференции Сторон в соответствии со Статьей 21, в том числе:

- (а) информацией о последствиях для здоровья потребления табачных изделий и воздействия табачного дыма в соответствии со Статьей 20.3(а); и
- (b) информацией о действующих законодательстве и правилах, а также о соответствующей судебной практике.
- 3. Стороны, в соответствующих случаях и по взаимному согласию, оказывают друг другу помощь в рамках национального законодательства, политики, правовой практики и применимых существующих договорных механизмов в осуществлении процессуальных действий, касающихся гражданской и уголовной ответственности, согласно настоящей Конвенции.
- Конвенция никоим образом не затрагивает или не ограничивает прав доступа Сторон к судебным органам друг друга, там где такие права существуют.
- 5. Конференция Сторон может рассмотреть, по возможности на ранней стадии с учетом работы, проводимой в соответствующих международных форумах, вопросы, связанные с ответственностью, включая надлежащие международные подходы к этим вопросам и надлежащие средства по оказанию поддержки Сторонам, по их просьбе, в их законодательной и иной деятельности в соответствии с настоящей Статьей.

# ЧАСТЬ VII: НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО И ПЕРЕДАЧА ИНФОРМАЦИИ

#### Статья 20

Паучные исследования, эпиднадзор и обмен информацией

- Стороны принимают меры по развитию и содействию национальным исследованиям и по координации научно-исследовательских программ в области борьбы против табака на региональном и глобальном уровнях. Для достижения этой цели каждая Сторона:
  - (а) инициирует и осуществляет сотрудничество, непосредственно или через компетентные международные и региональные межправительственные организации и другие органы, в проведении исследований и научных оценок и при этом содействует и оказывает поддержку исследованиям, которые направлены на изучение детерминант и последствий потребления табака и воздействия табачного дыма, а также исследованиям, направленным на выявление альтернативных культур; и
  - (b) развивает и укрепляет, при поддержке компетентных международных и региональных межправительственных организаций и других органов,

подготовку и оказание поддержки всем тем, кто занимается деятельностью по борьбе против табака, включая научные исследования, осуществление и оценку.

- 2. Стороны в соответствующих случаях создают программы национального, регионального и глобального эпиднадзора за масштабами, структурами, детерминантами и последствиями потребления табака и воздействия табачного дыма. С этой целью Стороны включают программы эпиднадзора за табаком в национальные, региональные и глобальные программы эпиднадзора за состоянием здоровья, с тем чтобы обеспечить в соответствующих случаях сопоставимость и возможность анализа данных на региональном и международном уровнях.
- Стороны признают значение финансовой и технической помощи со стороны международных и региональных межправительственных организаций и других органов. Каждая Сторона стремится:
  - (а) постепенно создать национальную систему эпидемиологического надзора за потреблением табака и соответствующих социальных и экономических показателей и показателей здоровья;
  - (b) сотрудничать с компетентными международными и региональными межправительственными организациями и другими органами, включая правительственные и неправительственные учреждения, в региональном и глобальном эпиднадзоре за табаком и в обмене информацией о показателях, указанных в пункте 3(a) настоящей Статьи; и
  - (c) сотрудничать со Всемирной организацией здравоохранения в разработке общих руководящих принципов или процедур для определения сбора, анализа и распространения данных эпиднадзора, связанных с табаком.
- 4. Стороны, в соответствии со своим национальным законодательством, содействуют и облегчают обмен открытой научно-технической, социально-экономической, коммерческой и юридической информацией, а также информацией в отношении практики табачной промышленности и выращивания табака, которая имеет отношение к настоящей Конвенции, и при этом учитывают и рассматривают особые потребности Сторон, являющихся развивающимися странами, и Сторон с переходной экономикой. Каждая Сторона стремится:
  - (а) постепенно создать и поддерживать обновленную базу данных, содержащую законы и правила, регламентирующие борьбу против табака, и, в соответствующих случаях, информацию об обеспечении их соблюдения, а также о соответствующей судебной практике, и сотрудничать в разработке программ в области борьбы против табака на региональном и глобальном уровнях;

- (b) постепенно создать и поддерживать обновленную базу данных, получаемых от национальных программ эпиднадзора, в соответствии с пунктом 3(a) настоящей Статьи; и
- (с) сотрудничать с компетентными международными организациями в целях постепенного создания и поддержки глобальной системы для регулярного сбора и распространения информации о производстве табака и изготовлении табачных изделий, а также о деятельности табачной промышленности, которая оказывает воздействие на настоящую Конвенцию или национальную деятельность по борьбе против табака.
- 5. Сторонам следует сотрудничать в рамках региональных и международных межправительственных организаций и финансовых учреждений, а также учреждений, запимающихся вопросами развития, членами которых они являются, с целью содействовать и поощрять предоставление технических и финансовых ресурсов Секретариату для оказания помощи Сторонам, являющимся развивающимися странами, и Сторонам с переходной экономикой в выполнении ими своих обязательств по исследованиям, эпиднадзору и обмену информацией.

#### Отчетность и обмен информацией

- Каждая Сторона представляет Конференции Сторон через Секретариат периодические доклады о выполнении ею Конвенции, которые должны включать следующее:
  - (а) информацию о законодательных, исполнительных, административных или иных мерах, принятых в целях осуществления Конвенции;
  - (b) информацию, в соответствующих случаях, о любых препятствиях или барьерах, встретившихся при осуществлении Конвенции, и о мерах, принятых для преодоления этих барьеров;
  - (c) информацию, в соответствующих случаях, о финансовой и технической помощи, предоставленной или полученной для деятельности по борьбе против табака:
  - (d) информацию об эпиднадзоре и исследованиях, как указано в Статье 20; и
  - (e) информацию, указанную в Статьях 6.3, 13.2, 13.3, 13.4(d), 15.5 и 19.2.
- Частота и форма представления таких докладов всеми Сторонами определяется Конференцией Сторон. Каждая Сторона подготовит свой первоначальный доклад в течение двух лет после вступления Конвенции в силу для данной Стороны.

- Конференция Сторон, в соответствии со Статьями 22 и 26, рассматривает меры по оказанию помощи Сторонам, являющимся развивающимися странами, и Сторонам с переходной экономикой, по их просьбе, в выполнении ими своих обязательств по настоящей Статье.
- 4. Представление докладов и обмен информацией по настоящей Конвенции осуществляются в соответствии с национальным законодательством в части обеспечения конфиденциальности и неприкосновенности частной жизни. Стороны, по взаимному согласию, обеспечивают защиту любой конфиденциальной информации, которой они обмениваются.

Сотрудничество в научно-технической и юридической областях и предоставление соответствующего опыта

- 1. Стороны сотрудничают непосредственно или через компетентные международные органы в целях укрепления своего потенциала по выполнению обязательств, вытекающих из настоящей Конвенции, с учетом потребностей Сторон, являющихся развивающимися странами, и Сторон с переходной экономикой. Такое сотрудничество имеет целью содействие передаче научно-технического и оридического опыта и технологии, по взаимному согласию, для разработки и укрепления национальных стратегий, планов и программ в области борьбы против табака, направленных, в частности, на:
  - (а) содействие разработке, передаче и приобретению технологий, знаний, навыков, потенциала и опыта, связанных с борьбой против табака;
  - (b) предоставление научно-технического, юридического и иного опыта для создания и укрепления национальных стратегий, планов и программ в области борьбы против табака, направленных на осуществление Конвенции посредством, в частности:
    - оказания помощи, по соответствующей просьбе, в создании прочной законодательной основы, а также технических программ, включая программы по предупреждению начала употребления табака, содействию прекращению его употребления и защите от воздействия табачного дыма;
    - (ii) оказания, в соответствующих случаях, помощи лицам, занятым в табачном секторе, в разработке надлежащих экономически и юридически жизнеспособных альтернативных способов обеспечения средств к существованию экономически жизнеспособным образом; и

- (iii) оказания, в соответствующих случаях, помощи лицам, занимающимся выращиванием табака, в переключении сельскохозяйственного производства на альтернативные культуры экономически жизнеспособным образом;
- (c) поддержка соответствующих программ подготовки или повышения информированности соответствующего персонала в соответствии со Статьей 12;
- (d) предоставление, в соответствующих случаях, необходимых материалов, оборудования и материально-технической поддержки для стратегий, планов и программ в области борьбы против табака;
- (e) определение методов борьбы против табака, включая всестороннее лечение никотиновой зависимости; и
- (f) содействие, в соответствующих случаях, научным исследованиям в целях повышения доступности всестороннего лечения никотиновой зависимости.
- 2. Копференция Сторон содействует передаче научно-технического и юридического опыта и технологии и облегчает такую передачу при финансовой поддержке, оказываемой в соответствии со Статьей 26.

## ЧАСТЬ VIII: ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ МЕРЫ И ФИНАНСОВЫЕ РЕСУРСЫ

#### Статья 23

### Конференция Сторон

- Пастоящим учреждается Конференция Сторон. Первая сессия Конференции созывается Всемирной организацией здравоохранения не позднее, чем через один год после вступления в силу настоящей Конвенции. Конференция на своей первой сессии определит место и время проведения следующих очередных сессий.
- Внеочередные сессии Конференции Сторон проводятся в такие другие сроки, которые Конференция сочтет необходимыми, или по письменному требованию любой Стороны, при условии что в течение шести месяцев с момента передачи им Секретариатом Конвенции информации об этом требовании оно будет поддержано по крайней мере одной третью Сторон.

- Конференция Сторон на своей первой сессии принимает консенсусом свои Правила процедуры.
- 4. Конференция Сторон принимает консенсусом свои финансовые правила, а также правила, регламентирующие финансирование любых вспомогательных органов, которые она может создать, а также финансовые положения, регламентирующие функционирование Секретариата. На каждой очередной сессии она утверждает бюджет на финансовый период до следующей очередной сессии.
- 5. Конференция Сторон регулярно рассматривает осуществление настоящей Конвенции и принимает решения, необходимые для содействия ее эффективному осуществлению, и может принимать протоколы, приложения и поправки к Конвенции в соответствии со Статьями 28, 29 и 33. С этой целью она:
  - (а) содействует и облегчает обмен информацией в соответствии со Статьями 20 и 21:
  - (b) содействует и направляет разработку и периодическое совершенствование сопоставимых методологий научных исследований и сбора данных в дополнение к предусмотренным в Статье 20, которые относятся к осуществлению настоящей Конвенции;
  - (c) содействует, в соответствующих случаях, разработке, осуществлению и оценке стратегий, планов и программ, а также политики, законодательства и других мер;
  - (d) рассматривает доклады, представленные Сторонами в соответствии со Статьей 21 настоящей Конвенции, и утверждает регулярные доклады об осуществлении Конвенции;
  - содействует и способствует мобилизации финансовых ресурсов для осуществления настоящей Конвенции в соответствии со Статьей 26;
  - (f) учреждает такие вспомогательные органы, которые необходимы для достижения цели настоящей Конвенции;
  - (g) обращается, в соответствующих случаях, с просьбой об оказании услуг и сотрудничестве, а также о предоставлении информации компетентными и соответствующими организациями и органами системы Организации Объединенных Паций и другими международными и региональными межправительственными организациями и неправительственными организациями и органами в качестве средства укрепления работы по осуществлению Конвенции; и

- (h) рассматривает, в соответствующих случаях, другие действия для достижения цели настоящей Конвенции в свете опыта, накопленного в процессе ее осуществления.
- Конференция Сторон устанавливает критерии участия наблюдателей в ее работе.

## Секретариат

- 1. Конференция Сторон назначает постоянный секретариат и обеспечивает условия его функционирования. Конференция Сторон стремится сделать это на своей первой сессии.
- До момента назначения и учреждения постоянного секретариата функции секретариата, в соответствии с настоящей Конвенцией, обеспечивает Всемирная организация здравоохранения.
- Функциями Секретариата являются:
  - (а) организация сессий Конференции Сторон и любых вспомогательных органов и обеспечение их необходимыми услугами;
  - (b) передача докладов, полученных им в соответствии с настоящей Конвенцией:
  - (c) оказание помощи Сторонам, особенно Сторонам, являющимся развивающимися странами, и Сторонам с переходной экономикой, по их просьбе, в сборе и передаче информации, требуемой в соответствии с положениями настоящей Конвенции;
  - (d) подготовка докладов о своей деятельности, в соответствии с Конвенцией под руководством Конференции Сторон, и их представление Конференции Сторон;
  - (e) обеспечение, под руководством Конференции Сторон, необходимой координации с компетентными международными и региональными межправительственными организациями и другими органами;
  - (f) заключение, под руководством Конференции Сторон, таких административных или контрактных соглашений, которые могут потребоваться для эффективного осуществления его функций; и

(g) выполнение других секретариатских функций, указанных в Конвенции и в любом из ее протоколов, а также таких других функций, которые могут быть определены Конференцией Сторон.

#### Статья 25

Отношения между Конференцией Сторон и межправительственными организациями

Для обеспечения технического и финансового сотрудничества в достижении цели настоящей Конвенции Конференция Сторон может обращаться с просьбой о сотрудничестве к компетентным международным и региональным межправительственным организациям, включая финансовые учреждения и учреждения, занимающиеся вопросами развития.

#### Статья 26

## Финансовые ресурсы

- Стороны признают важную роль, которую играют финансовые ресурсы в достижении цели настоящей Конвенции.
- Каждая Сторона обеспечивает финансовую поддержку в отношении своей национальной деятельности, направленной на достижение цели настоящей Конвенции, в соответствии со своими национальными планами, приоритетами и программами.
- 3. Стороны содействуют, в соответствующих случаях, использованию двухсторонних, региональных, субрегиональных и других многосторонних каналов для обеспечения финансирования разработки и укрепления многосекторальных всесторонних программ борьбы против табака Сторон, являющихся развивающимися странами, и Сторон с переходной экономикой. Соответственно, в контексте стратегий устойчивого развития, разрабатываемых на национальном уровне, следует рассматривать и поддерживать экономически жизнеспособные альтернативы производству табака, включая диверсификацию культур.
- 4. Стороны, представленные в соответствующих региональных и международных межправительственных организациях, а также финансовых учреждениях и учреждениях, запимающихся вопросами развития, поощряют обеспечение этими организациями и учреждениями финансовой поддержки Сторонам, являющимся развивающимися странами, и Сторонам с переходной экономикой в целях оказания им помощи в соблюдении ими своих обязательств по настоящей Конвенции без ограничения прав участия в этих организациях.
- Стороны соглашаются с тем, что:

- (а) для оказания Сторонам помощи в соблюдении ими своих обязательств по настоящей Конвенции следует мобилизовать и использовать на благо всех Сторон, особенно развивающихся стран и стран с переходной экономикой, все соответствующие потенциальные и существующие ресурсы – финансовые, технические или иные, как государственные, так и частные, которые доступны для мероприятий по борьбе против табака.
- (b) Секретариат консультирует Стороны, являющиеся развивающимися странами, и Стороны с переходной экономикой, по их просьбе, об имеющихся источниках финансирования для облегчения соблюдения ими своих обязательств по настоящей Конвенции.
- (c) Конференция Сторон на своей первой сессии проведет обзор существующих и потенциальных источников и механизмов помощи на основе исследования, проведенного Секретариатом, и другой соответствующей информации и рассмотрит их соответствие.
- результаты этого обзора будут учтены Конференцией Сторон при (d) определении необходимости укрепления существующих механизмов или создания добровольного глобального фонда или иных соответствующих финансовых механизмов ПЛЯ направления, при необхолимости. дополнительных финансовых ресурсов Сторонам, являющимся развивающимися странами, и Сторонам с переходной экономикой для оказания им помощи в достижении целей настоящей Конвенции.

#### **ЧАСТЬ ІХ: УРЕГУЛИРОВАНИЕ СПОРОВ**

#### Статья 27

## Урегулирование споров

- В случае возникновения спора между двумя или более Сторонами в отношении толкования или применения настоящей Конвенции соответствующие Стороны стремятся урегулировать спор по дипломатическим каналам посредством переговоров или любых других мирных средств по их выбору, включая добрые услуги, посредничество или примирение. В случае невозможности достичь согласия посредством добрых услуг, посредничества или примирения стороны спора не освобождаются от обязанности продолжить поиск его решения.
- При ратификации, принятии, утверждении или официальном одобрении настоящей Конвенции или присоединении к ней или в любое время после этого государство или региональная организация экономической интеграции может письменно заявить Депозитарию, что в отношении спора, который не может быть разрешен в соответствии с пунктом 1 настоящей Статьи, они согласны, в порядке

принудительной меры, на проведение специального арбитража, в соответствии с процедурами, подлежащими принятию Конференцией Сторон на основе консенсуса.

 Положения настоящей Статьи применяются в отношении любого протокола применительно к спору между сторонами этого протокола, если в нем не предусмотрено иное.

## ЧАСТЬ Х: ДАЛЬНЕЙШАЯ РАЗРАБОТКА КОНВЕНЦИИ

#### Статья 28

## Поправки к Конвенции

- Любая Сторона может предлагать поправки к настоящей Конвенции. Такие поправки будут рассматриваться Конференцией Сторон.
- 2. Поправки к Конвенции принимаются Конференцией Сторон. Текст любой предлагаемой поправки к Конвенции препровождается Сторонам Секретариатом по меньшей мере за шесть месяцев до сессии, на которой она предлагается для принятия. Секретариат также препровождает текст предлагаемых поправок Сторонам, подписавшим Конвенцию, и для информации Депозитарию.
- 3. Стороны прилагают все усилия для достижения согласия по любой предлагаемой поправке к настоящей Конвенции на основе консенсуса. Если все усилия по достижению консенсуса исчернаны, а согласие не достигнуто, то в качестве последней меры поправка принимается большинством в три четверти голосов Сторон, присутствующих на заседании и участвующих в голосовании. Для целей настоящей статьи под Сторонами, присутствующими на заседании и участвующими в голосовании, подразумеваются Стороны, присутствующие на заседании и голосующие "за" или "против". Любая принятая поправка препровождается Секретариатом Денозитарию, который рассылает его всем Сторонам для принятия.
- 4. Документы о принятии поправки сдаются на хранение Депозитарию. Поправка, принятая в соответствии с пунктом 3 настоящей Статьи, вступает в силу для тех Сторон, которые ее приняли, на девяностый день после даты получения Депозитарием документа о принятии по крайней мере двумя третями Сторон настоящей Конвенции.
- Поправка вступает в силу для любой другой Стороны на девяностый день после даты передачи данной Стороной на хранение Депозитарию своего документа о принятии упомянутой поправки.

Принятие приложений к Конвенции и внесение в них поправок

- Приложения к настоящей Конвенции и поправки к ним предлагаются, принимаются и вступают в силу в соответствии с процедурой, установленной в Статье 28.
- Приложения к настоящей Конвенции составляют ее неотъемлемую часть, и, если прямо не предусмотрено иное, ссылка на Конвенцию является в то же время ссылкой на любые приложения к ней.
- Приложения ограничиваются списками, формами и любым иным описательным материалом, относящимся к процедурным, паучным, техническим или административным вопросам.

#### ЧАСТЬ XI: ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

## Статья 30

Оговорки

Никакие оговорки к настоящей Конвенции не допускаются.

## Статья 31

Выход

- В любое время по истечении двух лет после даты вступления в силу настоящей Конвенции для какой-либо Стороны эта Сторона может выйти из Конвенции, направив письменное уведомление Депозитарию.
- Любой такой выход вступает в силу по истечении одного года со дня получения Депозитарием уведомления о выходе или в такую более позднюю дату, которая может быть указана в уведомлении о выходе.
- Любая Сторона, которая выходит из настоящей Конвенции, считается также вышедшей из любого протокола, Стороной которого она является.

## Право голоса

- Каждая Сторона настоящей Конвенции имеет один голос, за исключением случая, предусмотренного в пункте 2 настоящей Статьи.
- Региональные организации экономической интеграции в вопросах, входящих в их компетенцию, используют свое право голоса, располагая числом голосов, равным числу их государств-членов, являющихся Сторонами настоящей Конвенции. Такая организация не использует свое право голоса, если какое-либо из ее государствчленов использует свое право, и наоборот.

## Статья 33

#### Протоколы

- Любая Сторона может предлагать протоколы. Такие предложения рассматриваются Конференцией Сторон.
- 2. Конференция Сторон может принимать протоколы к Конвенции. При принятии этих протоколов предпринимаются все усилия для достижения консенсуса. Если все усилия по достижению консенсуса исчерпаны, а согласие не достигнуто, то в качестве последней меры протокол принимается большинством в три четверти голосов Сторон, присутствующих на заседании и участвующих в голосовании. Для целей настоящей статьи под Сторонами, присутствующими на заседании и участвующими в голосовании, подразумеваются Стороны, присутствующие на заседании и голосующие "за" или "против".
- Текст любого предложенного протокола препровождается Сторонам Секретариатом не позднее чем за шесть месяцев до сессии, на которой предлагается его принятие.
- Сторонами протокола могут быть только Стороны настоящей Конвенции.
- Любой протокол к настоящей Конвенции является обязательным только для сторон соответствующего протокола. Решения по вопросам, касающимся исключительно какого-либо протокола, принимаются только сторонами данного протокола.
- Условия вступления в силу любого протокола устанавливаются этим протоколом.

## Статья 34 Подписание

Пастоящая Конвенция открыта для подписания всеми государствами - членами Всемирной организации здравоохранения и любыми государствами, которые не являются членами Всемирной организации здравоохранения, но которые являются членами Организации Объединенных Наций, и региональными организациями экономической интеграции в штаб-квартире Всемирной организации здравоохранения в Женеве с 16 июня 2003 г. по 22 июня 2003 г., а впоследствии в штаб-квартире Организации Объединенных Наций в Нью-Йорке с 30 июня 2003 г. по 29 июня 2004 года

#### Статья 35

Ратификация, принятие, утверждение, официальное одобрение или присоединение

- 1. Настоящая Конвенция подлежит ратификации, принятию, утверждению или присоединению государствами, а также официальному одобрению или присоединению региональными организациями экономической интеграции. Она открывается для присоединения на следующий день после даты, на которую Конвенция закрывается для подписания. Документы о ратификации, принятии, утверждении, официальном одобрении или присоединении сдаются на хранение Депозитарию.
- 2. Любая региональная организация экономической интеграции, которая становится Стороной настоящей Конвенции, в тех случаях, когда ни одно из ее государств-членов не является Стороной, несет все обязательства по Конвенции. В случае, когда одно или более государств-членов таких организаций являются Сторонами Конвенции, эта организация и ее государства-члены принимают решение в отношении их соответствующих обязанностей по выполнению своих обязательств по Конвенции. В таких случаях организация и государства-члены не могут параллельно осуществлять права, вытекающие из Конвенции.
- 3. В своих документах об официальном одобрении или в своих документах о присоединении региональные организации экономической интеграции заявляют о пределах своей компетенции в вопросах, регулируемых настоящей Конвенцией. Эти организации также информируют Депозитария, который, в свою очередь, информирует Стороны, о любом существенном изменении пределов их компетенции.

## Статья 36 Вступление в силу

- Пастоящая Конвенция вступает в силу на девяностый день после даты сдачи на хранение Депозитарию сорокового документа о ратификации, принятии, утверждении, официальном одобрении или присоединении.
- Для каждого государства, которое ратифицирует, принимает или утверждает настоящую Конвенцию или присоединяется к ней после выполнения условий, изложенных в пункте 1 настоящей Статьи о вступлении в силу, Конвенция вступает в силу на девяностый день после даты сдачи им на хранение документа о ратификации, припятии, утверждении или присоединении.
- Для каждой региональной организации экономической интеграции, сдающей на хранение документ об официальном одобрении или документ о присоединении после выполнения условий, изложенных в пункте 1 настоящей статьи о вступлении в силу, настоящая Конвенция вступает в силу на девяностый день после даты сдачи ею документа об официальном одобрении или присоединении.
- Для целей настоящей Статьи любой документ, сданный на хранение региональной организацией экономической интеграции, не считается дополнительным к документам, сданным на хранение государствами-членами этой организации.

## Статья 37 Депозитарий

Депозитарием настоящей Конвенции и поправок к ней, а также протоколов и приложений, принятых в соответствии со Статьями 28, 29 и 33, является Генеральный секретарь Организации Объединенных Наций.

## Статья 38 Аутентичные тексты

Подлинник настоящей Конвенции, тексты которой на английском, арабском, испанском, китайском, русском и французском языках являются равно аутентичными, сдается на хранение Генеральному секретарю Организации Объединенных Наций.

В УДОСТОВЕРЕНИЕ ЧЕГО нижеподписавшиеся, должным образом на то уполномоченные, подписали настоящую Конвенцию.

СОВЕРШЕНО В ЖЕНЕВЕ двадцать первого мая две тысячи третьего года.

# Приложение 1: WHA56.1 – Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака

Пятьдесят шестая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения,

напоминая резолюции WIIA49.17 и WIIA52.18, в которых предлагается разработать рамочную конвенцию ВОЗ по борьбе против табака в соответствии со статьей 19 Устава ВОЗ:

преисполненная решимости защитить нынешнее и будущие поколения от потребления табака и воздействия табачного дыма;

отмечая с глубокой озабоченностью увеличение масштабов курения и других форм употребления табака во веем мире;

отмечая с признательностью доклад Председателя Межправительственного органа по переговорам об итогах работы Межправительственного органа по переговорам<sup>1</sup>;

убежденная в том, что настоящая конвенция является значительным шагом в продвижении национальных, региональных и международных действий и глобального сотрудничества по охране здоровья людей от разрушительного воздействия потребления табака и воздействия табачного дыма, и осознавая необходимость обратить особое внимание на особое положение развивающихся стран и стран с переходной экономикой;

подчеркивая необходимость быстрого вступления в силу и эффективного осуществления конвенции,

- 1. ПРИНИМАЕТ Конвенцию, прилагаемую к настоящей резолюции;
- 2. ПРИНИМАЕТ К СВЕДЕНИЮ, что в соответствии со Статьей 34 Конвенции настоящая Конвенция будет открыта для подписания в штаб-квартире ВОЗ в Женеве с 16 июня 2003 г. по 22 июня 2003 г., а впоследствии в центральных учреждениях Организации Объединенных Паций в Пью-Йорке с 30 июня 2003 г. по 29 июня 2004 года:
- ПРИЗЫВАЕТ все государства и уполномоченные на то региональные организации экономической интеграции рассмотреть вопрос о скорейшем подписании, ратификации, принятии, утверждении, официальном подтверждении или присоединении к Конвенции, с тем чтобы она как можно скорее вступила в силу;

ADMINISTRATION AND ADMINISTRA

- НАСТОЯТЕЛЬНО ПРИЗЫВАЕТ все государства и региональные организации экономической интеграции до вступления Конвенции в силу принять все необходимые меры по сокращению потребления табака и воздействия табачного дыма;
- ПАСТОЯТЕЛЬНО ПРИЗЫВАЕТ все государства-члены, региональные организации экономической интеграции, наблюдателей и другие заинтересованные стороны поддержать подготовительную деятельность, упомянутую в настоящей резолюции, и эффективно содействовать быстрому вступлению в силу и осуществлению Конвенции;
- 6. ПРИЗЫВАЕТ Организацию Объединенных Наций и предлагает другим соответствующим международным организациям продолжать оказывать поддержку работе по укреплению национальных и международных программ по борьбе против табака:
- 7. ПОСТАНОВЛЯЕТ учредить, в соответствии со статьей 42 Правил процедуры Ассамблеи здравоохранения, межправительственную рабочую группу открытого состава, которая будет открыта для участия всех государств и региональных организаций экономической интеграции, указанных в Статье 34 Конвенции, для рассмотрения и подготовки предложений по тем вопросам, которые определены в Конвенции как подлежащие рассмотрению и принятию, в соответствующих случаях, первой сессией Конференции Сторон; эти вопросы должны включать следующее:
  - правила процедуры Конференции Сторон (Статья 23.3), включая критерии участия наблюдателей в сессиях Конференции Сторон (Статья 23.6);
  - (2) варианты назначения постоянного секретариата и механизмы его функционирования (Статья 24.1);
  - (3) финансовые правила Конференции Сторон и ее вспомогательных органов и финансовые положения, регламентирующие функционирование секретариата (Статья 23.4);
  - (4) проект бюджета на первый финансовый период (Статья 23.4);
  - (5) рассмотрение существующих и потенциальных источников и механизмов оказания Сторонам помощи в выполнении ими своих обязательств по Конвенции (Статья 26.5);
- ПОСТАНОВЛЯЕТ ДАЛЕЕ поручить Межправительственной рабочей группе открытого состава контролировать подготовку первой сессии Конференции Сторон и представить непосредственно ей доклад по этому вопросу;

#### Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака

 ПОСТАНОВЛЯЕТ, что решения, принятые Межправительственным органом по переговорам в отношении Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака, касающиеся участия неправительственных организаций, применяются к деятельности Межправительственной рабочей группы открытого состава;

## 10. ПРЕДЛАГАЕТ Генеральному директору:

- обеспечить функции секретариата настоящей Конвенции до того времени, когда будет создан и начнет функционировать постоянный секретариат;
- предпринять необходимые шаги для оказания поддержки государствамчленам, особенно развивающимся странам и странам с переходной экономикой, в подготовке к вступлению Конвенции в силу;
- созывать в период с 16 июня 2003 г. и до первой сессии Конференции Сторон совещания Межправительственной рабочей группы открытого состава настолько часто, насколько это может потребоваться;
- (4) продолжать обеспечивать выполнение ВОЗ ключевой роли в обеспечении технического лидерства, ориентации и поддержки глобальной борьбы против табака;
- (5) информировать Ассамблею здравоохранения о прогрессе, достигнутом в обеспечении вступления в силу Конвенции, и о проводимой деятельности по подготовке к первой сессии Конференции Сторон.

### Приложение 2: История разработки РКБТ

Реализация идеи разработки международного документа по борьбе против табака началась с принятия резолюции WHA48.11 в мае 1995 г., в которой Генеральному директору предлагалось представить Сорок девятой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения доклад о целесообразности разработки международного документа в виде руководящих принципов, декларации или международной конвенции по борьбе против табака.

В результате принятия резолюции WHA48.11 ВОЗ было предложено подготовить проект доклада о практической возможности разработки такого документа, который был представлен Генеральным директором на Девяносто седьмой сессии Исполнительного комитета ВОЗ ("Практическая возможность разработки международного документа по борьбе против табака" (ЕВ97/INF.DOC./4)). В ходе этой же сессии Исполнительный комитет принял резолюцию ЕВ97.R8 под названием "Международная рамочная конвенция по борьбе против табака".

Несколько позже, в том же году на Сорок девятой сессии Весмирной ассамблеи здравоохранения была принята резолюция WHA49.17 "Международная рамочная конвенция по борьбе против табака", в которой Генеральному директору предлагалось приступить к разработке Рамочной конвенции по борьбе против табака. В результате принятия этой резолюции была начата официальная работа по подготовке первого договора ВОЗ.

В 1998 г. новый Генеральный директор ВОЗ д-р Гру Харлем Брундтланд придала глобальной борьбе против табака приоритетный характер путем учреждения соответствующего Проекта кабинета под названием "Инициатива по освобождению от табачной зависимости" с целью сосредоточить международное внимание, ресурсы и действия на глобальной табачной эпидемии. В этой связи были разработаны новые мпюгосекторальные копцепции партперства, отражающие характер этих действий. Кроме того, д-р Брундтланд работала с государствами-членами с целью получить мандат на разработку Рамочной конвенции по борьбе против табака и приступить к решению задачи по мобилизации общественного и политического мнения в поддержку глобальных правил борьбы против табака.

В мас 1999 г. Пятьдесят вторая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения подготовила основу для многосторонних переговоров в отношении Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака и возможным связанным с нею протоколам. Резолюцией WHA52.18 были учреждены два органа для подготовки проекта рамочной конвенции, завершения переговоров и представления окончательного варианта текста для рассмотрения Пятьдесят шестой сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения. Этими двумя органами являлись: техническая рабочая группа для подготовки проекта предлагаемых элементов Рамочной конвенции и межправительственный орган по переговорам для подготовки проекта и переговоров

по предлагаемой Рамочной конвенции и возможным связанным с нею протоколам. Оба названных органа были открыты для участия государств-членов и региональных организаций экономической интеграции, которым государства-члены передали полномочия в вопросах, связанных с борьбой против табака.

Рабочая группа провела две сессии в Женеве (25–29 октября 1999 г. и 27–29 марта 2000 г.). В результате этого был подготовлен документ с проектами текста предложенных элементов Рамочной конвенции, представленный Пятьдесят третьей сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения с замечаниями рабочей группы Врезолюции WHA53.16 Ассамблея здравоохранения призвала Межправительственный орган по переговорам приступить к переговорам, сделав акцент, в первую очередь, на разработку проекта Рамочной конвенции, без ущерба для будущих дискуссий по возможным протоколам, доложить о ходе работы Пятьдесят четвертой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, а также рассмотреть вопрос о расширенном участии неправительственных организаций в качестве наблюдателей.

Первой сессии Межправительственного органа по переговорам (Женева, 16-21 октября 2000 г.) предшествовали общественные слушания по вопросам, связанным с Рамочной конвенцией. Генеральный директор провела эти слушания с целью обеспечить форум для представителей общественного здравоохранения, представителей табачной промышленности и фермерских групп для изложения своих позиций по этому вопросу; протоколы указанных слушаний были представлены Органу по переговорам и через веб-сайт ВОЗ - вниманию общественности. На первой сессии названного Органа посол Бразилии Celso Amorim был избран Председателем. Был также создан Президиум этого Органа с заместителями Председателя из Австралии, Индии, Исламской Республики Иран, Южной Африки, Турции и Соединенных Штатов Америки. Предварительные тексты проектов элементов Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака<sup>2</sup> были подготовлены рабочей группой и приняты в качестве основы для начала переговоров. Позднее носол Amorim подготовил текст Председателя Рамочной конвенции по борьбе против табака3. Этот проект был представлен в январе 2001 г. в качестве основы для дальнейших переговоров на второй сессии.

Доклад об участии неправительственных организаций в работе Межиравительственного органа по переговорам был представлен Исполнительному комитету на его Сто седьмой сессии в январе 2001 года<sup>4</sup>. В соответствии с решением ЕВ107(2) Исполнительного комитета, Председатель Исполкома совместно с Председатель Постоянного комитета по неправительственным организациям организациям две неправительственные организации, Международную пеправительственную коалицию по борьбе против табака и организацию Infact, для установления официальных взаимоотношений с ВОЗ пачиная с 26 апреля 2001 года<sup>5</sup>.

В ходе дальнейшей подготовки второй сессии Органа по переговорам региональные межсессионные консультации состоялись в большинстве регионов и

субрегионов. Дополнительные региональные и субрегиональные межсессионные консультации состоялись в связи с подготовкой каждой из последующих сессий Органа по переговорам.

На второй сессии Органа по переговорам (Женева, 30 апреля – 5 мая 2001 г.) ответственность за рассмотрение предложенных проектов элементов конвенции была распределена между тремя рабочими группами. Основным итогом этой работы стали три рабочих документа сопредседателей, в которых рассматриваются предложения по тексту, сделанные на второй сессии и включенные в первоначальный текст Председателя. Эти рабочие документы стали основным исходным материалом для подготовки проекта Рамочной конвенции.

Па третьей сессии (Женева, 22–28 ноября 2001 г.) две рабочие группы подготовили пересмотренные проекты текста, а Рабочая группа 1 несколько позднее свой проект. Указанные документы были использованы во время переговоров на четвертой сессии.

Председателем Межправительственного органа по переговорам в отношении рамочной конвенции по борьбе против табака во время четвертой сессии (Женева, 18 23 марта 2002 г.) был избран посол Seixas Corrêa, Постоянный представитель Бразилии в Женеве, назначенный вместо посла Атогіт.

Было принято решение о том, что послу Seixas Corrêa следует подготовить новый текст от имени Председателя, который составит основу для переговоров во время пятой сессии Органа по переговорам (14–25 октября 2002 г.). Новый текст был представлен в июле 2002 г. на Международной технической конференции по пезаконной торговле табачными изделиями, которая была организована Соединенными Штатами Америки и состоялась в штаб-квартире Организации Объединенных Наций в Нью-Йорке (30 июля – 1 августа 2002 г.).

Во время первых четырех заседаний Органа по переговорам был рассмотрен целый ряд альтернативных вариантов текста. В результате тематического обсуждения на пятой сессии количество самих вариантов было сокращено, что привело к конкретизации дискуссий. Поеле первого ознакомления на пленарном заседании с новым текстом Председателя участники выделили и рассмотрели на открытом неформальном заседании следующие шесть вопросов: реклама, продвижение на рынок и спонсорство; финансовые ресурсы; нелегальная торговля табачными изделиями; ответственность и компенсация; упаковка и маркировка; и торговые аспекты и здравоохранение. Неформальные группы провели также дискуссии по правовым, учрежденческим и процедурным вопросам, а также по использованию терминологии. Был достигнут значительный прогресс в переговорах и консенсус по целому ряду направлений. По итогам неофициальных сессий и межсессионных консультаций с различными делегациями и группами делегаций 15 января 2003 г. посол Seixas Corrêa подготовил пересмотренный текст Рамочной конвенции по борьбе против табака.

Шестая заключительная сессия Органа по переговорам была проведена с 17 февраля по 1 марта 2003 года. Эти переговоры были очень насыщенными и широкими. Два важнейших аспекта, касающиеся рекламы, продвижения на рынок и спонсорства, а также вопросы финансовых ресурсов были рассмотрены на заседаниях двух пеформальных групп. На заключительном плепарном заседании Органа по переговорам было принято решение о препровождении подготовленного текста Пятьдесят шестой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения для рассмотрения и принятия в соответствии со статьей 19 Устава. Участники пришли также к согласию в отношении того, что обсуждение протоколов следует отложить до Ассамблеи здравоохранения, у которой будет необходимое время для обсуждения этого вопроса. На своем заключительном пленарном заседании участники Органа по переговорам согласились с тем, что проект резолюции с рекомендацией о принятии Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака должен быть представлен Ассамблее здравоохранения<sup>6</sup> Председателем Органа по переговорам. Таким образом, окончательный проект Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака7 представляется Всемирной ассамблее здравоохранения для рассмотрения и принятия в соответствии с резолюцией WHA52.18.

21 мая 2003 г. Пятьдесят шестая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения единодушно приняла Рамочную конвенцию ВОЗ по борьбе против табака<sup>8</sup>. Конвенция открыта для подписания в течение одного года с 16 июня 2003 г. по 22 июня 2003 г. в штаб-квартире ВОЗ и затем в центральных учреждениях Организации Объединенных Наций в Нью-Йорке с 30 июня 2003 г. по 29 июня 2004 года.

Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака является важной вехой для будущего глобального общественного здравоохранения и имеет значительные последствия для целей ВОЗ в области здравоохранения. Завершение процесса переговоров и единодушное принятие Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака представляет собой один из важнейших элементов развития общественного здравоохранения и определяет повые правовые параметры международного сотрудничества в сфере здравоохранения в полном соответствии с резолюциями Ассамблеи здравоохранения.

- Документ А53/12.
- Документ A/FCTC/INB1/2.
- Документ A/FCTC/INB2/2.
- 4 Документ ЕВ107/19.
- 5 Документ A/FCTC/INB2/6 Add.1.
- 6 Этот проект резолюции содержится в документе A56/8 Rev. 1.
- 7 См. документ А56/8, Приложение.
- 8 Документ ВОЗ WHA56.1.

# Для заметок

·	
·	

# Для заметок

## Д.Г. Заридзе Табак — основная причина рака.

Издательская группа ООО «ИМА-ПРЕСС»

Подписано в печать 25.12.2012 Формат 70х100/16 13 печ. л. 16,77 усл.-печ. л. Бумага мелованная матовая 90 г Печать офсетная Тираж 700 экз. Заказ № 1405

Отпечатано в типографии ООО «ЛОГАН»

ООО «ИМА-ПРЕСС» 119049, Москва, ул. Житная, д. 14, стр. 1 Заказ книг по телефону: 8 (495) 926-78-14 и на сайте www.ima-press.net