

¹ НИИ Клинической онкологии,
Российский онкологический научный
центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, РФ

² НИИ Экспериментальной диагностики
и терапии опухолей, Российский
онкологический научный центр
им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, РФ

³ Могилевский областной
онкологический диспансер, Могилев,
Республика Беларусь

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЛЕГКОГО

С. Субраманиан¹, Н. П. Велижева², А. Н. Самуленко³

*Самыми большими бедами,
которые обрушиваются на
нас, мы обязаны самим
себе.*

Б. Ловитц

Табакокурение является фактором, с которым связывают процесс биологического старения клеток и человеческого организма. Табачный дым нарушает равновесие в системе «Оксиданты и антиоксиданты» и проводит к формированию окислительного стресса. Высокая продукция активных форм кислорода, а также присутствие определенных химических соединений (альдегиды и другие) индуцируют развитие хронического воспалительного процесса дыхательных путей. Сложный химический состав табачного дыма обладает выраженными генотоксическими свойствами. Ответ организма на повреждающее воздействие табачного дыма во многом зависит от экспрессии генов эпителиального покрова дыхательных путей, как в формировании механизмов защиты, так и в процессе амплификации онкогенов [4].

Подсчитано, что 25-30% всех смертей от злокачественных новообразований в развитых странах связано с табаком. Латентный период, требуемый для реализации канцерогенного эффекта, составляет 20-25 лет. По результатам исследований, проведенных в Европе, Японии и Северной Америке, от 87 до 91% рака легкого у мужчин и от 57 до 86% рака легкого у женщин связано с курением сигарет. При этом и у мужчин, и у женщин доля случаев рака пищевода, рака гортани и рака слизистой оболочки полости рта, возникающих под воздействием только табака или в сочетании с употреблением алкоголя, колеблется между 43% и 60%. Развитие большинства случаев рака мочевого пузыря и рака поджелудочной железы также связывают с потреблением табака. Более того, возникновение рака почки, рака желудка, рака шейки матки, рака слизистой оболочки полости носа, а также острого и хронического миелоидного лейкоза, хотя и в меньшей степени, связаны с потреблением табака.

Курение трубки и сигар приводит к развитию рака легкого. Однако считается, что при данном способе потребления табака относительный риск возникновения злокачественного новообразования ниже, чем у людей, курящих сигареты. Это обусловлено тем, что при курении трубки и сигар курильщик либо не затягивается вовсе, либо затягивает табачный дым с меньшей интенсивностью, чем при курении сигарет. Это не означает что курение трубки и сигар является не вредным.

За последние 50 лет произошли значительные изменения качественного состава сигарет. Концентрация смолы в табачном дыме снизилась с 35 мг на одну сигарету в 1950-х годах, до 10-12 мг в конце прошлого века. Вероятно, это привело к снижению риска возникновения рака легкого, связанного с табакокурением.

В случае прекращения курения повышенный риск формирования индуцированного курением рака легкого заметно снижается. Положительный эффект проявляется уже в течение 5 лет после отказа от табакокурения, и со временем эта тенденция только улучшается [1].

Через 15 лет после отказа от курения риск возникновения рака легкого приближается к аналогичному показателю среди некурящих, но не достигает его, если человек курил менее 20 лет назад. По мере того, как многие американцы отказываются от табакокурения, среди заболевших раком легкого возрастает доля бывших курильщиков.

Риск возникновения злокачественной опухоли зависит от общего числа выкуренных сигарет, что можно отразить в показателе количества пачек в годах. Смертность от рака легкого начинает заметно возрастать после 10 пачек-лет. С увели-

чением количества сигарет, выкуриваемых в день, вероятность развития злокачественной опухоли возрастает в течение всей последующей жизни человека. Среди людей, выкуривающих более 2 пачек в день, от рака легкого умирает каждый седьмой курильщик.

Табакокурение повышает риск возникновения всех основных гистологических типов рака легкого. В отличие от аденокарциномы, табакокурение достоверно повышает вероятность развития плоскоклеточного и мелкоклеточного рака легкого. Следует отметить при этом, что некоторые аденокарциномы, особенно у женщин, не связаны с табакокурением [3].

Проблема табакокурения: зависимость и лечение

Потребление табака является единственной легко устранимой причиной, от которой гибнет примерно половина всех лиц, курящих в течение длительного периода времени. По данным, представленным экспертами ВОЗ, в 2008 г. 5 млн. человек умерли от употребления табака, что стало причиной 12% всех случаев смерти среди взрослого населения (13) [MPOWER].

Систематическое курение табака сопровождается становлением и формированием двух основных клинических разновидностей курения: привычки к курению и табачной зависимости. Привычка к курению наблюдается у 7% лиц, курящих табак. Данная разновидность не сопровождается возникновением патологического влечения к курению, определяется только симптомами измененной реактивности организма на вдыхание табачного дыма и после оказания краткосрочной психотерапевтической помощи человек практически самостоятельно прекращает курение.

Табачная зависимость официально зарегистрирована в Международной классификации болезней 10 пересмотра в рубрике F1 – Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с (вызванные) употреблением психоактивных веществ, в подрубрике F1x.2 – Синдром зависимости; а также F17.3x – Синдром отмены табака; F17.0x – Острая интоксикация, вызванная употреблением табака (острая никотиновая интоксикация).

Клиническая картина табачной зависимости включает как симптомо-комплекс патологического влечения к табаку, так и динамический ряд гетерономных симптомов и синдромов, патогенетически связанных с преморбидными особенностями личности, в форме аффективных и мыслительных расстройств.

До возникновения у человека никотиновой зависимости употребление любых видов табачной продукции (сигарет, сигар, папирос) на протяжении последних 12 месяцев приводит к нарушениям как в физической (кашель), так и в психической (раздражительность) сферах деятельности. Табакокурение часто подвергается общественной критике и особенно у несовершеннолетних связано с различными негативными социальными последствиями. Однако социальные последствия не являются непосредственным фактором, оказывающим вред физическо-

му здоровью. На этапе привычки человек еще способен самостоятельно и легко прекратить табакокурение, так как физической зависимости от никотина на данном этапе еще не сформировалось.

Длительное табакокурение приводит к формированию зависимости от никотина примерно у 90% курильщиков. При этом у большинства курильщиков довольно скоро развивается и психологическая зависимость.

Никотин вызывает выраженную физическую зависимость, сравнимую с наркотической. Возвращение к курению сигарет после периода воздержания приводит к ускоренному проявлению признаков физической зависимости, поскольку она сохраняется даже без активного курения.

Синдром отмены никотина проявляется уже через 3-4 часа после отказа от курения. Его проявления достигают пика к 24-28 часам после отмены. Как правило, после отмены табака наблюдаются следующие поведенческие реакции и симптомы: страстное желание покурить, неугомонность; чувство недомогания или слабость; дисфория; раздражительность и нетерпимость, чувство тревоги или беспокойство; бессонница; повышенный аппетит; сильный кашель; головная боль, затруднения концентрации внимания. Выраженность описанных поведенческих реакций и симптомов обычно снижается через 2-3 недели, но повышенный аппетит в сочетании со сниженной концентрацией внимания, могут оставаться в течение нескольких месяцев. Поскольку никотин является веществом, к которому развивается привыкание, при сокращении числа выкуриваемых сигарет или при переходе на так называемые «легкие» сигареты, можно изменить манеру курения с целью максимально эффективного всасывания никотина в организме, что достигается, например, более глубоким затягиванием.

Никотин оказывает воздействие на центральную нервную систему за счет сродства к никотиновому подтипу рецепторов ацетилхолина – основного нейромедиатора ЦНС. Примерно 25% никотина, попадающего в организм при курении, поступает в кровоток и уже через 15 секунд проникает в головной мозг. Таким образом, по скорости воздействия на мозг никотин сопоставим с наркотическими средствами, вводимыми в организм внутривенно. Одной из особенностей, обуславливающих возникновение пристрастия к табаку, является высокая скорость его распада (50% за 2 часа). Данная особенность приводит к возникновению желания закурить повторно, что и поддерживает формирование зависимости.

При потреблении никотина нарушается работа отделов головного мозга, чувствительных к ацетилхолину. С их физиологической деятельностью связаны такие психологические состояния, как настроение, интеллектуальная работоспособность, мышечный тонус, работа внутренних органов, сексуальная потенция у мужчин и характер менструального цикла у женщин; состояние кожи и всех её дериватов - потовых, сальных желёз, волосяного покрова; работа сердечно-сосудистой системы.

Организм человека борется с состоянием чрезмерного возбуждения никотином за счет уменьшения выра-

ботки эндогенного медиатора, ацетилхолина, и снижения чувствительность к нему нейронов. Чем дольше и чаще человек курит, тем сильнее подавляется выработка эндогенного ацетилхолина и снижается чувствительность к нему нервных клеток.

Вместе с потерей чувствительности и снижением выработки медиатора соответствующие отделы мозга теряют и свой нормальный физиологический тонус. Таким образом, чтобы обеспечить себе удовлетворительное настроение и работоспособность организму требуется очередная доза никотина.

Такая тяга - важнейшая составная часть психической зависимости от табака, хотя в её основе - зависимость нейромедиаторная, физическая. Нейромедиаторная зависимость от никотина - суть общей физической зависимости от табака. Чтобы оценить степень этой зависимости, необходимо учитывать происходящие нарушения нервной трофики.

У курильщиков центры мозга, чувствительные к никотину, находятся в угнетённом состоянии, поэтому веществ, необходимых для поддержания нормальной физиологической функции тканей, образуется недостаточно. В результате курения во многих тканях и органах наблюдается нервная дистрофия, а на её фоне возникает предрасположенность к различным заболеваниям.

Нарушения нервной трофики при табакокурении весьма разнообразны. Поэтому реальная зависимость от "никотиновой розги" гораздо сильнее, чем это может показаться на первый взгляд.

Табачная зависимость - это хроническая рецидивирующая болезнь, требующая в большинстве случаев длительного поддерживающего повторного лечения. Лица с зависимостью от никотина, не могут прекратить курение самостоятельно даже тогда, когда осознанно принимают это решение. Доказано, что частота самостоятельного отказа от курения у зависимых лиц не превышает 5%. Они нуждаются в помощи врача и фармакологической терапии, направленной на уменьшение проявлений синдрома отмены.

Около 90% взрослых курильщиков пытаются прекратить курить самостоятельно. Причиной этого обычно являются проблемы со здоровьем, забота о здоровье семьи или будущем ребенке, желание быть примером для детей, освобождение от зависимости, давление окружающих и желание улучшить свой внешний вид. В тоже время около 70% отказавшихся от табакокурения возвращаются к пагубной привычке, как правило, в течение 3-х месяцев. После 3 неудачных самостоятельных попыток прекратить курение рекомендуется обратиться за психотерапевтическим и лекарственным лечением зависимости от никотина. Отказ от курения в 10 эффективнее при помощи медицинских работников чем без них (14).

Нелекарственное лечение включает многочисленные программы отказа от курения, основанные на когнитивной и поведенческой психотерапии.

К видам лекарственной терапии никотиновой зависимости, эффективность которых доказана клинически-

ми исследованиями, относят заместительную никотиновую терапию, антидепрессанты, прежде всего бупропион, и применение частичных (парциальных агонистов) никотиновых рецепторов, прежде всего, препарата вarenиклин.

Для того чтобы выбрать правильный способ отказа от курения, необходимо определить степень никотиновой зависимости. Она вычисляется по ежедневному количеству выкуриваемых сигарет или по биохимическим показателям, получаемым в лабораторных условиях. С достаточной точностью можно узнать стадию привыкания к табаку при помощи опросника Фагерштрема (Хорна).

Опросник Fagerstrom (Хорна)

1. Когда после пробуждения Вы закуриваете первую сигарету?
 - в течение 30 мин - 1 балл
 - через 30 мин - 0 баллов
2. Трудно ли для Вас воздерживаться от курения в местах, где оно запрещено?
 - да - 1 балл
 - нет - 0 баллов
3. От какой сигареты Вам труднее всего отказаться?
 - первой утром - 1 балл
 - любой другой - 0 баллов
4. Сколько сигарет в день Вы выкуриваете?
 - 15 и меньше - 0 баллов
 - 16 - 25 - 1 балл
 - 26 и больше - 2 балла
5. Курите ли Вы чаще в первые часы после пробуждения, по сравнению с другим временем дня?
 - да - 1 балл
 - нет - 0 баллов
6. Курите ли Вы и тогда, когда болеете и лежите в постели большую часть дня?
 - да - 1 балл
 - нет - 0 баллов
7. Каково содержание никотина в том сорте сигарет, который Вы обычно курите?
 - 0,9 мг и менее - 0 баллов
 - 1,0 - 1,2 мг - 1 балл
 - 1,3 мг - 2 балла
8. Вдыхаете ли Вы? - (дым)
 - никогда - 0 баллов
 - иногда - 1 балл
 - всегда - 2 балла

Менее 4 баллов - небольшая зависимость от никотина;
4,5 - 6 баллов - зависимость от никотина; больше
6 очков - сильная зависимость от никотина.

Дыхательные упражнения. Используются как заместительная терапия, для уменьшения физиологической и психологической зависимости от табака. Дыхательные упражнения являются наиболее безопасным вспомогательным средством и подходят даже курильщикам с большим стажем. Они делятся на два типа - успокаивающий и мобилизующий.

Упражнения выполняются в темпе, при котором один счет равняется одной секунде. Первая цифра означает продолжительность вдоха, вторая - выдоха. В скобках приведена продолжительность паузы.

Успокаивающее дыхание

4 - 4 - (2), 4 - 5 - (2), 4 - 6 - (2), 4 - 7 - (2), 4 - 8 - (2),
4 - 8 - (2), 5 - 8 - (2), 6 - 8 - (3), 7 - 8 - (2), 8 - 8 - (4),
8 - 8 - (4), 7 - 8 - (3), 6 - 7 - (3), 5 - 6 - (2), 4 - 5 - (2).

Мобилизующее дыхание

4 - (2) - 4, 5 - (2) - 4, 6 - (3) - 4, 7 - (3) - 4, 8 - (4) - 4,
8 - (4) - 4, 8 - (4) - 5, 8 - (4) - 6, 8 - (4) - 7, 8 - (4) - 8,
8 - (4) - 8, 8 - (4) - 7, 7 - (3) - 6, 6 - (3) - 5, 5 - (2) - 4.

Если эти упражнения трудно выполнять, можно прибегнуть к, так называемому, «собачьему» дыханию через рот в быстром темпе, без глубоких вдохов. В течение нескольких минут это упражнение устраняет напряжение гортани, диафрагмы, а также эмоциональные проявления абстиненции (синдрома отмены).

Акупунктура. Древние медицинские практики также успешно используются для борьбы с курением. Иглоукальвание проводится курсами из 3-5 сеансов по 30 минут. По некоторым сведениям применение данного способа воздействия в 60-70% случаев приводит к отказу от курения. Единственная трудность - перед сеансом акупунктуры пациент 8-10 часов не должен курить. Естественно, для курильщиков с сильной никотиновой зависимостью это практически невыполнимое условие, поэтому данное средство подходит тем, кто набрал менее 4-х баллов по опроснику Хорна.

С помощью никотиновой заместительной терапии обеспечивается адекватная замена никотина табака после прекращения курения для устранения синдрома отмены. Это лечение необходимо лицам, которые выкуривают более 20-ти сигарет ежедневно, а также тем, кто выкуривает первую сигарету в течение 30-ти минут после пробуждения, и лицам, уже имевшим неудачные попытки бросить курить (сильное влечение к сигаретам в первую неделю отмены). В настоящее время используют следующие виды никотиновой заместительной терапии: пластырь, аэрозоли для интраназального (спрэй) или перорального (ингалятор) введения, жевательная резинка, сублингвальные таблетки и леденцы с никотином.

Полный курс лечения никотиновой зависимости длится от 6 до 12 мес. Многие курильщики полностью отказываются от табакокурения после повторных (двух-трех) курсов лечения. Сочетание заместительной терапии с психологической поддержкой или психотерапией, пособиями по самопомощи, повышает частоту отказа от курения.

Жевательные резинки рекомендуют к применению в разовой дозе, составляющей 2-4 мг (по 1-2 жевательной резинке) каждые 1-2 ч в течение дня или до 15 резинок в сутки в течение 3 месяцев, затем дозу постепенно снижают до 2-4 мг в сутки и затем отменяют вовсе. Максимальная продолжительность применения 6 месяцев. Для лиц с выраженной зависимостью от никотина выпускаются жевательные резинки с удвоенной дозой (не 2, а 4 мг).

Пластырь поддерживает постоянный уровень никотина в крови и незаметен под одеждой, но вызывает раздражение кожи. Пластырь после удаления защитной фольги необходимо прикрепить на чистый сухой участок неповрежденной кожи без волос и удерживать в течение 10—20 с ладонью. Аппликацию его проводят 1 раз в сутки и оставляют на коже в течение суток. Терапию рекомендуют начинать с применения пластыря с меньшим количеством никотина. Применение в течение 16

или 24 ч одинаково эффективно на протяжении 8 недель. Продолжительность курса лечения не более 3 мес.

Формы для ингаляции применяют при возникновении острого желания закурить для предотвращения рецидива потребления сигарет. Ингалятор по форме напоминает сигарету, и больше подходит тем, кого привлекает ритуал курения. С помощью интраназального аэрозоля никотин быстро попадает в организм, прерывая острые приступы желания закурить. Рекомендуют также сочетать пластырь, поддерживающий фоновую концентрацию никотина в крови, с интраназальным аэрозолем, который будет быстро повышать ее при остро возникающем желании. При использовании заместительной терапии преимуществ у постепенного уменьшения суточных доз никотина по сравнению с его резкой отменой нет.

Противопоказаниями для использования никотиновой заместительной терапии являются нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, тяжёлые аритмии, недавно перенесённый инсульт, эрозивно-язвенные нарушения ЖКТ в стадии обострения, беременность, грудное вскармливание, возраст до 18 лет и старше 85 лет. Было показано, что эффективность никотиновой заместительной терапии ниже, чем у варениклина - парциального агониста никотиновых рецепторов.

Прием антидепрессантов повышает частоту отказа от курения, тогда как транквилизаторы мало влияют на этот показатель. В тоже время курильщикам, у которых развиваются тревога и депрессия, показаны транквилизаторы и антидепрессанты. Курение и склонность к депрессии часто связаны клинически, что обусловлено как генетической предрасположенностью, так и нейрохимическим действием никотина. Антидепрессанты снижают проявления депрессии и увеличивают частоту отказа от табака.

Бупропион, препарат из группы атипичных антидепрессантов, замедляющий захват нейронами норадреналина и дофамина, эффективен в терапии никотиновой зависимости. Бупропион пролонгированного действия в таблетках разрешен к применению в качестве средства, облегчающего отказ от курения, в связи с его высокой эффективностью: повышение частоты отказа от курения в 2,73 раза по сравнению с плацебо. Применение бупропиона повышает эффективность заместительной никотиновой терапии.

Флуоксетин, антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, также эффективен при отказе от курения. Поскольку увеличение веса является одной из проблем бросивших курить, флуоксетин, снижающий аппетит, может помочь в решении данной проблемы. Для коррекции веса также рекомендуются щадящая диета и активные физические упражнения.

Ретиноиды

Ретиноиды – это собирательный термин для соединений, входящих в семейство полиизопреноидных липидов; они включают витамин А (ретинол) и его различные естественные и синтетические аналоги. По механизму действия это гормоны, которые активируют специ-

фические рецепторы (RAR- β , ν , γ). Ретиноиды действуют на разных уровнях: они контролируют рост, дифференцировку, эмбриональное развитие, апоптоз клетки. Каждый ретиноид имеет свой фармакологический профиль, который определяет перспективность его применения в онкологии или дерматологии. Самый важный и хорошо изученный эндогенный ретиноид – ретиноевая кислота. Естественные ретиноиды (ретиноевая кислота, ретинол, некоторые метаболиты витамина А и др.) и их синтетические аналоги могут активно воздействовать на дифференцировку, рост и апоптоз злокачественных клеток, что определяет их роль в онкологии (лечение больных с промиелоцитарным лейкозом) и дерматологии.

Гипотеза о том, что дефицит витамина А играет важную роль в патогенезе предраковых заболеваний, была впервые выдвинута в 1922 г.

В 1960-х гг. был установлен эффект витамина А и транс-ретиноевой кислоты (РК) на опухоли полости рта и кожи у мышей, индуцированные воздействием химических канцерогенов. Тогда же стало известно об их потенциальном терапевтическом действии.

В 1980 г. было впервые обнаружено, что ретиноевая кислота индуцирует дифференцировку клеток, трансформируя лейкозные клетки в гранулоциты. Важным шагом вперед в изучении механизма действия ретиноидов стало открытие ядерных рецепторов к ретиноевой кислоте – РРК и РРХ.

Эффективность транс-ретиноевой кислоты в лечении острого промиелоцитарного лейкоза (ОПМЛ) была показана в 1988 г. в Китае, а затем во Франции, США и Японии.

Исследования V.C. Njag с соавт. (2006) показали, что лечебный эффект ретиноевой кислоты ограничивается ее мультифакторными ингибиторами, например, цитохром P450-зависимыми-4-гидролазными ферментами (особенно CYP26s, ответственный за метаболизм ретиноевой кислоты). В 2007 году двумя исследовательскими группами (Jing Y. с соавт. [11]) заявлено, что при лечении острого промиелоцитарного лейкоза ретиноевой кислотой в сочетании с препаратами мышьяка можно достичь ремиссии. Синтезированы очередные аналоги ретинола – тамиберотин (Am80) (высокоэффективен при псориазе, ревматоидном артрите), фенритидин – активатор апоптоза раковых клеток. Недостатком всех синтетических ретиноидов является их токсичность и тератогенность.

Ретиноиды подавляют пролиферацию злокачественных клеток. Оказываемый ими антипролиферативный эффект носит либо прямой характер, либо является следствием дифференцировки клеток, при которой они теряют способность к пролиферации

In vitro ретиноевая кислота вызывает многочисленные биохимические и метаболические изменения в тканях.

Зачастую такие изменения специфичны лишь для одного типа клеток:

- модификация активности ферментов, участвующих в пролиферации или дифференцировке;
- связывание со структурными белками и модификация мембранных гликопротеинов;

- трансдукция сигнала и экспрессия мембранных рецепторов;

- модификация экспрессии генов или онкогенов путем регуляции транскрипции либо посттранскрипционных процессов.

Прямой антипролиферативный эффект транс-ретиноевой кислоты был показан на ряде линий злокачественных клеток, полученных из карциномы молочной железы человека, меланомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака легкого, рака шейки матки и рака вульвы.

Ретиноиды значительно уменьшают ангиогенный потенциал ряда линий клеток, тем самым подавляя образование новых сосудов, необходимых для инициации и поддержания роста опухоли.

Транс-ретиноевую кислоту использовали в эксперименте на животных для воздействия на различные опухоли, вызванные химическими канцерогенами. Было доказано, что транс-ретиноевая кислота обладает химиопрофилактическим и химиотерапевтическим воздействием на доброкачественные и злокачественные эпителиальные опухоли.

Многочисленными многоцентровыми плацебо-контролируемыми исследованиями показана роль каротина в подавлении экспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста (ЭФР), что приводит к индукции апоптоза в трансформированных под влиянием канцерогенеза клетках. В р < 1Г каротин защищает ДНК от повреждения и, кроме того, снижает экспрессию аномальной изоформы P53 – цитомаркера рака. В эксперименте установлено, что в р < 1Г каротин повышает экспрессию ключевого белка межклеточных контактов коннексина 43 (C43) мышинными фибробластами и предотвращает нарушение контактного торможения и малигнизацию эпителия.

Раннее плацебо-контролируемое исследование Hennekens С.Н. с соавт. (1996) длительностью 12 лет (22000 человек) показало, что длительное назначение физиологических доз β -каротина не оказывает ни благоприятного, ни отрицательного влияния на частоту возникновения злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин [10]. В настоящее время достоверно установлено, что физиологическое потребление в 1Г D5Г каротина значительно сокращает риск возникновения первичных опухолей головы и шеи, легкого и пищевода, лейко- и эритроплакий, диспластических и метапластических изменений клеток. В конце прошлого века был установлен так называемый « β -каротиновый парадокс»: физиологические дозы в 1Г D5Г каротина оказывали защитный эффект при раке легкого у курильщиков, высокие дозы каротина приводили к возрастанию встречаемости заболевания (особенно у злостных курильщиков) [7].

Четырехлетнее плацебо-контролируемое двойное слепое исследование (CARET, 2004) у 18000 человек продемонстрировало, что длительное применение β -каротина в высоких дозах (30 мг/сут.) в сочетании с высокими дозами витамина А (ретинол; 25000 МЕ) не только не

обеспечивает благоприятный эффект у лиц с повышенным риском рака легкого (курильщики с потреблением сигарет от 1 пачки в день на протяжении до 20 лет), но даже несколько увеличивают риск смерти от рака легкого и от других причин, связанных с нарушением обмена веществ, особенно у женщин. Доказана связь длительного применения гипердоз Я-каротина, витамина Е, ретинола у лиц с полиморфизмом гена, ассоциированного с повышенным риском озникновения рака легкого, при этом курящих и работающих с асбестом [6]. Пусковым канцерогеном в этом случае считают вовсе не Я-каротин, как таковой, а образующиеся сложные соединения свободной (избыточной) фракции Я-каротина с продуктами сгорания табачного дыма, асбеста [2].

Повышенное потребление овощей и фруктов, в том числе содержащих все изоформы каротиноидов, включая Я-каротин, наоборот, снижает смертность от рака легкого [5]. Очевидно, что для разрешения этих противоречий исследования необходимо дополнить оценкой баланса микроэлементов (Se, Zn, Mn и др.). Анализ установленных антиканцерогенных эффектов физиологических доз Я-каротина предполагает существование иммунофармакологических механизмов накопления и микросомальной биотрансформации Я-каротина, позволяющих обеспечивать элиминацию канцерогенов через идентичные микросомальные пути утилизации. Вероятно, существует синергизм Я-каротина и микроэлементов в элиминации значительно большего спектра канцерогенов. Отличия в биохимизме, иммуотропном действии б-каротина весьма разнообразны и индивидуальны. Изучается роль других каротиноидов, экстрагированных из плазмы крови человека (ликопин, лютеин, зеаксантин, пре-Я-криптоксантин, Я-криптоксантин, а- и g-каротин, полиеновые соединения) [8].

Асбест / мезотелиомы

Асбест (греч. увеуфпг, буквально – неразрушимый) – собирательное название группы тонковолокнистых минералов из класса силикатов. В природе это агрегаты с пространственной структурой в виде тончайших гибких волокон. Применяется в самых различных областях, например в строительстве, автомобильной промышленности и ракетостроении.

Мезотелиома плевры – это злокачественная опухоль, которая встречается у людей, работающих с асбестом в 1000 раз чаще, чем среди обычного населения.

Большая часть мезотелиом возникает в грудной полости и носят название мезотелиом плевры. В 10-20% случаев опухоль развивается в брюшной полости – мезотелиомы брюшины. Мезотелиомы перикарда встречаются крайне редко.

Взаимосвязь между воздействием асбеста и злокачественными новообразованиями обнаружена еще в 1925 году и подтверждена результатами многочисленных эпидемиологических исследований на протяжении последующих 70 лет. Результаты исследований показывают, что все четыре основные разновидности применяющих-

ся в промышленности асбестов (хризотол, амфибол, крокидолит, антофиллит) являются опасными и увеличивают вероятность развития злокачественных новообразований.

Риск возникновения мезотелиомы зависит от интенсивности и длительности контакта с асбестом. Длительный контакт в молодом возрасте значительно повышает риск возникновения мезотелиомы. Период времени от момента первого контакта с асбестом до диагностики опухоли составляет 20-50 лет (в среднем 35 лет).

У 70% больных мезотелиомой – у мужчин чаще, чем у женщин [9] – в анамнезе жизни имеется контакт с асбестом. При оценке значения опасных выбросов в окружающую среду и контакта с асбестом в быту не будет ошибкой утверждать, что практически 100% всех мезотелиом индуцированы контактом с асбестом или биостойкими волокнами. Анализ найденных в легких волокнистых структур показывает, что практически у всех умерших, даже у тех, у кого в анамнезе отсутствовали указания на отравление асбестом, были обнаружены асбестовые волокна в незначительном количестве, а также волокна других минералов [12].

Удивительным образом высокие концентрации асбестовых волокон обнаруживались у тех пациентов с мезотелиомой плевры, у которых в анамнезе отсутствовали указания на отравление асбестом. Определенная взаимосвязь между отравлением асбестовыми волокнами и повышением риска возникновения мезотелиомы обнаружена только для составных частей амфибола.

Помимо мезотелиомы асбест рассматривается в качестве канцерогена и пускового фактора при формировании рака легкого и рака гортани. Однако в развитии двух последних заболеваний помимо экспозиции асбеста имеют значение и многих другие факторы, в особенности табакокурение. По сегодняшним представлениям лишь мезотелиома рассматривается как опухоль, вызываемая асбестом.

Табакокурение само по себе не влияет на увеличение частоты развития мезотелиомы, однако сочетание курения и контакта с асбестом значительно повышает риск возникновения рака легкого. У курящих людей, контактирующих с асбестом, риск развития рака легкого повышен в 50-90 раз по сравнению с основной популяцией.

К доброкачественным заболеваниям, вызываемым асбестом, относятся бляшки на плевре, утолщения соединительной ткани париетальной плевры, которые спустя десятилетия могут кальцинироваться. К таким заболеваниям также относятся асбестный плеврит, который рассматривается как доброкачественный, обусловленный асбестом, плевральный выпот и может приводить к диффузному плевральному фиброзу, а также асбестоз легких, генерализованное, базальное усиленное фиброзирование легких.

В 1999 году Европейской комиссией была принята директива 1999/77/ЕС о запрете использования асбеста и асбестосодержащих материалов и изделий с 1 января 2005 г. в странах Евросоюза. В дальнейшем сторонники запрета намерены распространить запрет по всему миру при помощи принятой 10 сентября 1998 г. Роттердамской конвенции.

Литература

1. Клиническая онкология: Справочное пособие / под ред. С.З.Фрадкина, И.В.Залуцкого. – Мн.: Беларусь, 2003. – 784 с.
2. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: «Слово», 2006. – 553 с.
3. Онкология / под ред. Д.Касчиато; пер. с англ. – М.: Практика, 2008. – 1039с.
4. *Чучалин А. Г.* Табакокурение и болезни органов дыхания/ Вестник «МЕДСИ». – 2008.– №24. – С. 9-23
5. *Block G.* Vitamin C status and cancer. Epidemiologic evidence of reduced risk. //Ann N Y Acad Sci. – 1992; Sep 30. – Vol. 669. – P. 280–290.
6. *Caraballoso M., Sacristan M., Serra C., Bonfill X.* Drugs for preventing lung cancer in healthy people //Cochrane Database Syst Rev. – 2003.–Vol. (2)CD002141.
7. *Fenaux P., Wang ZZ., Degos L.* Treatment of acute promyelocytic leukemia by retinoids.//Curr Top Microbiol Immunol. – 2007. – Vol. 313. – P. 101–128.
8. *Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J. et al.* The Beta–Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6–year follow–up after stopping beta–carotene and retinol supplements.// J Natl Cancer Inst. – 2004. – Vol. 96(23). – P. 1743–1750.
9. HEI-AR, Asbestos in public and commercial buildings: A literature review and synthesis of current knowledge, ed. H.E.I.-A. Cambridge, Massachusetts: Research 1991
10. *Innekens C.H., Buring J.E., Manson J.E. et al.* Lack of effect of long–term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease.// N Engl J Med. – 1996. – Vol. 334(18).– P. 1145–1149.
11. *Jing Y., Waxman S.* The design of selective and non–selective combination therapy for acute promyelocytic leukemia.//Curr Top Microbiol Immunol. –2007. – Vol. 313. – P. 245–269.
12. *Rdelsperger K et al.* Dose-response relationship between amphibole fiber lung burden and mesothelioma.// Cancer Detect Prev. – 1999. – Vol. 23 (3). – P.183–193
13. WHO report on the Global Tobacco Epidemic (MPOWER), 2008
14. Correlates of Continued Tobacco Use and Intention to Quit Smoking Among Russian Cancer Patients. Schnoll R. A., Subramanian S., Martinez E., Engstrom P. F. International Journal of Behavioural Medicine. Nov 2010.