

ТАБАКОКУРЕНИЕ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

А. Завельская¹,

В. Левшин², доктор медицинских наук,

Б. Ладан²

¹Городская клиническая больница №57, Москва

²Научно-исследовательский институт канцерогенеза

Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАНН

E-mail: Zavelskayaaya2012@yandex.ru

Изучен характер связи табакокурения с риском развития рака шейки матки (РШМ). Установлен выраженный потенцирующий и мультипликативный эффект при сочетанном действии табакокурения и вируса папилломы человека на риск развития РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, табакокурение, вирус папилломы человека, относительный риск.

Рак шейки матки (РШМ) занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости органов репродуктивной системы женщин, значительно варьируя в разных регионах и странах. Так, если в развивающихся странах доля РШМ среди всех злокачественных опухолей у женщин составляет 15%, то в развитых странах – около 4% [1].

В России РШМ в структуре онкологической заболеваемости женщин занимает 6-е место, составляя 5,4% [1]. При этом заболеваемость РШМ в нашей стране продолжает увеличиваться – только за период 2003–2008 гг. абсолютное число больных возросло на 12,9% [2].

Исследования в области эпидемиологии РШМ выявили комплекс факторов, которые могут существенно повышать риск данной патологии. Одним из ведущих доказанных факторов риска РШМ является табакокурение [3].

По данным специальных глобальных обследований населения разных стран с целью определения распространенности табакокурения Россия занимает 4-е место среди самых курящих стран мира и 1-е – по потреблению табака на душу населения [4]. Что касается женской части населения, то заметный рост распространения табакокурения наблюдается в последние 20 лет, особенно среди молодых. Обследование, проведенное в Москве, показало, что среди женщин в возрасте 20–29 лет доля курящих составила 33%, при том, что в группе женщин старше 60 лет она не превышала 4% [5]. Сохранение такой тенденции через несколько лет приведет к увеличению заболеваемости и смертности женщин от табакозависимых злокачественных новообразований, включая РШМ.

Мы попытались более детально изучить причинно-следственную связь между табакокурением и развитием предраковых и раковых изменений в шейке матки. Материалом для исследования были данные, собранные при обследовании 378 пациенток в онкологическом диспансере №2, городских клинических больницах №57 и №62 Департамента здравоохранения Москвы, а также Центре женского здоровья в период с апреля 2010 г. по май 2012 г. Пациенткам, включенным в основную группу, установлены следующие диагнозы: РШМ (n=104); рак эндометрия – РЭ (n=72); рак молочной

железы – РМЖ (n=50); дисплазия шейки матки – ДШМ III степени (n=40); ДШМ I–II степени (n=11); дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) или хронический холецистит (n=85). Все формы злокачественных новообразований были гистологически верифицированы.

Большинство пациенток основной группы были с РШМ и предопухолевыми изменениями шейки матки, а также дисплазией разной степени. Женщины с другими формами рака (РЭ и РМЖ), а также с неопухолевыми заболеваниями (холецистит и дискинезия желчных путей) и практически здоровые обследованные (n=16) фактически являлись контрольными группами при исследовании связи табакокурения с риском развития РШМ.

Средний возраст пациенток с диагнозом РШМ составил $48,4 \pm 3,9$ года; РЭ – $59,39 \pm 2,75$, РМЖ – $64,34 \pm 18,5$, ДШМ III степени – $43,0 \pm 3,2$; I–II степени – $38,5 \pm 3,1$ года. Возраст обследованных контрольной группы у пациенток с диагнозом ДЖВП и хронического холецистита составил $45,19 \pm 2,56$ года и в группе практически здоровых женщин – $31,31 \pm 1,84$ года.

В ходе исследования проводилось интервьюирование пациенток по специально разработанной анкете, позволяющей уточнить демографические данные, общий медицинский анамнез, репродуктивный и курительный анамнез. Выясняли также наличие в анамнезе других факторов риска развития РШМ. У пациенток оценивали интенсивность и продолжительность табакокурения, а среди бросивших курить и некурящих – возможность воздействия табачного дыма из окружающей среды (пассивная экспозиция).

При анализе проводили расчет относительных и средних величин, критерия t для сравнений 2 независимых совокупностей, а также показателей относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ТАБАКОКУРЕНИЯ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РШМ

В табл. 1 представлены данные о курительном статусе обследованных с учетом заболевания.

Ко времени обследования доля курящих лиц самой значительной оказалась в группе РШМ (53,8%), при ДШМ III степени она достигала 45%, при ДШМ I и II степени – 9%. В сравниваемых группах этот показатель составил: при РЭ – 4,2%, у больных РМЖ – 12%, пациенток с ДЖВП или хроническим холециститом – 1,2%, в группе практически здоровых курящих не было. Суммарно число продолжающих курить и куривших в прошлом составило в группе РШМ – 58,6%, при ДШМ III степени – 60,0%, I и II степени – 18%. В группах сравнения: у больных РЭ – 8,4%, РМЖ – 18%, при ДЖВП или хроническом холецистите – 5,9%; среди практически здоровых курящих не было.

Таким образом, количество курящих женщин было значительно больше в группе больных РШМ и с ДШМ III степени, чем при ДШМ I и II степени и обследованных без патологии в шейке матки (различия статистически достоверны – $p=0,001–0,05$).

В табл. 2 представлены результаты расчета показателей ОР развития различных форм заболеваний в зависимости от наличия или отсутствия табакокурения в анамнезе женщин. При расчетах риск развития ДЖВП или хронического холецистита при наличии табакокурения в анамнезе принят за 1,0 (условный контроль, поскольку этиология этой формы заболевания не связана с табакокурением). Как видно из представленных в таблице данных, табакокурение в анамнезе

Таблица 1

Курильственный статус женщин с опухолями органов репродуктивной системы, абс. (%)

Курильственный анамнез	РШМ	РЭ	РМЖ	Степень ДШМ		ДЖВП	Практически здоровые	Всего обследованных
				III	I-II			
Продолжают курить	56 (53,8)	3 (4,2)	6 (12,0)	18 (45,0)	1 (9,1)	1 (1,2)	0 (0)	85 (22,4)
Курили раньше	5 (4,8)	3 (4,2)	3 (6,0)	6 (15,0)	1 (9,1)	4 (4,7)	0 (0)	22 (5,8)
Никогда не курили	43 (41,3)	66 (91,6)	41 (82,0)	16 (40,0)	9 (81,8)	80 (94,1)	16 (100,0)	271 (71,8)
Итого:	104 (100,0)	72 (100,0)	50 (100,0)	40 (100,0)	11 (100,0)	85 (100,0)	16 (100,0)	378 (100)

достоверно увеличивало ОР развития у женщин ДШМ III степени в 24 раза и РШМ – в 23 раза. Относительно небольшое увеличение риска ДШМ I–II степени и РМЖ было статистически недостоверным.

Для изучения влияния табачного дыма на риск развития РШМ и других заболеваний в группе курящих (n=85) к моменту обследования оценили интенсивность и продолжительность табакокурения (табл. 3).

Анализ показывает, что среднее число выкуриваемых в день сигарет (см. табл. 3) выше всего было у больных РШМ (16,62±2,51), самым низким – в группе ДШМ I–II степени (10,0) и пациенток с ДЖВП и хроническим холециститом (9,0).

Средняя продолжительность табакокурения (см. табл. 3) оказалась почти одинаковой (21–24 года) в группах курящих больных РШМ, с ДШМ III степени, РЭ и РМЖ, и заметно ниже – при ДШМ I и II степени (8 лет) и у больных ДЖВП и хроническим холециститом (15 лет).

У 293 женщин, не куривших ко времени обследования, изучено наличие **пассивной экспозиции** к табачному дыму из окружающей среды. Опрос выявил, что преобладающее большинство из них (289 женщин, т.е. 98,6%) чаще или реже подвергаются воздействию табачного дыма из окружающей среды. Чаще это происходит, если дома курит кто-нибудь из членов семьи. В группе больных РШМ частота пассивной экспозиции составила 48,3%, при РМЖ – 38,5%, РЭ – 35,0%, ДЖВП и хроническом холецистите – 26,8%, ДШМ III степени – 14,3%, в группе практически здоровых – 6,7%.

Продолжительность указанного воздействия за день оказалась самой высокой (0,95±0,43 ч) у некурящих женщин с РШМ; в других группах этот показатель был в 2 раза меньше (p<0,05).

С целью выяснения связи табакокурения в анамнезе с риском развития разных гистологических вариантов опухолей одной локализации мы исследовали курильственный статус больных при разных формах РШМ. При этом риск развития аденокарциномы у курящих принят за 1,0. Как видно из табл. 4, риск развития у курящих женщин плоскоклеточного ороговевающего РШМ был в 2 раза, а плоскоклеточного неороговевающего – в 4 раза выше, чем аденокарциномы (показатели статистически недостоверны в связи с малым числом случаев аденокарциномы – всего 3).

Из других факторов риска РШМ наиболее значима, как показало обследование 270 женщин, инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ). Наиболее часто (p<0,05–0,001) разные типы ВПЧ выявляли у больных РШМ (30%) и с ДШМ III степени (33,3%); существенно реже – при РМЖ (15%), РЭ (10%), ДШМ I–II степени (9%), ДЖВП и хроническом холецистите (9,5%); у 16 практически здоровых женщин

ВПЧ не выявлен. Как видно из табл. 5, в случае инфицирования ВПЧ в 4 раза и более увеличивался ОР развития РШМ и ДШМ III степени.

Нами также рассчитаны показатели ОР развития РМЖ при сочетанном действии табакокурения и ВПЧ; контролем служила группа больных ДЖВП и хроническим холециститом (табл. 6).

ОР при отсутствии обоих факторов риска был принят за 1,0. Под воздействием одного из изученных факторов ОР достоверно увеличивался (см. табл. 6), но особенно значительно возрастал при сочетании обоих факторов – до 152,14 (60,82–380,59), что подтверждает потенцирующий и мультипликативный эффект при сочетанном действии табакокурения и ВПЧ на риск развития РШМ.

Таблица 2

Оценка связи курения с риском развития различной формы патологии у женщин

Заболевание	Число больных			ОР (95% ДИ)
	всего	с курением в анамнезе		
		+	-	
ДЖВП	85	5	80	1,0
РМЖ	50	9	41	3,51 (0,96–12,79)
РЭ	72	6	66	1,45 (0,34–6,19)
ДШМ I–II степени	11	2	9	3,56 (0,41–30,98)
ДШМ III степени	40	24	16	24,0 (8,26–69,69)
РШМ	104	61	43	22,7 (8,60–59,92)

Таблица 3

Интенсивность и длительность табакокурения в изучаемых группах (M±m)

Диагноз	Число курящих больных	Число сигарет, выкуриваемых в день	Длительность курения, годы
РШМ	56	16,62±2,51	23,31±3,1
РЭ	3	13,53±0,10	24,02±0,47
РМЖ	6	12,67±1,95	24,22±1,59
ДШМ III степени	18	12,76±2,31	20,97±2,8
ДШМ I–II степени	1	10,0	8,0
ДЖВП	1	9,0	15,0
Всего:	85	14,54±2,47	22,19±3,11

Табакокурение и сопровождающая его хроническая табачная интоксикация – доказанные факторы риска развития РШМ. Недостаточно исследовано их значение при различных клинических и гистологических вариантах заболевания.

Из 378 женщин, включенных в исследование, курящие составили 22,4%, что близко к проценту курящих в женской популяции в целом по стране – 21% [4] и свидетельствует о репрезентативности использованной выборки.

Нами был применен классический подход с анализом 3 основных групп женщин: больные с диагнозом РШМ; больные с предопухолевыми заболеваниями шейки матки, в том числе с ДШМ; контролем служили группы женщин с заболеваниями, в этиологии которых табакокурение не играет существенной роли, – с РМЖ и РЭ, ДЖВП и хроническим холециститом, а также клинически здоровые женщины.

В ряде исследований было установлено [3, 6], что табакокурение способствует увеличению встречаемости РШМ в 2 раза и чаще. Данный факт подтвержден и нами: при наличии курения в анамнезе в несколько раз повышалась частота РШМ и ДШМ по сравнению с другими группами ($p < 0,001-0,05$). ОР при наличии табакокурения в анамнезе достоверно увеличивался для ДШМ III степени в 24 раза и РШМ – в 23 раза.

Как и другие исследователи [3, 7, 8], мы отметили дозозависимую связь между табакокурением и риском развития РШМ. Показательны данные, полученные при оценке степени пассивной экспозиции обследованных к табачному дыму из окружающей среды (курили члены семьи): среди таких женщин РШМ встречался наиболее часто, что подтверждает значимость пассивной экспозиции к табачному дыму в развитии, в частности, РШМ [9].

В ряде работ последних лет устанавливается связь так называемых табакозависимых форм рака с гистологической характеристикой опухоли. Так, в ряде исследований показано повышение вследствие табакокурения в большей степени риска плоскоклеточного и мелкоклеточного рака легкого, чем аденокарциномы [10, 11]. Убедительное подтверждение этому получено в ретроспективном исследовании, проведенном при изучении историй болезни пациентов со злокачественными новообразованиями, находившихся на лечении в клинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 1995–2000 гг. Было убедительно показано, что риск развития у курящих лиц мелкоклеточного и плоскоклеточного рака легкого был многократно выше, чем аденокарциномы. Аналогичные выводы сделали авторы и при РШМ: связь табакокурения была заметно более выражена для плоскоклеточного рака,

чем аденокарциномы [12]. По нашим данным, ОР развития у куривших женщин плоскоклеточного ороговевающего РШМ был в 2 раза выше, а плоскоклеточного неороговевающего – в 4 раза выше, чем аденокарциномы.

По заключению Международного противоракового агентства, вирусы ВПЧ 16-го и 18-го типов классифицированы как канцерогенные для человека [13]. Наше исследование подтвердило, что при инфицированности указанными типами ВПЧ ОР развития РШМ и ДШМ III степени достоверно возрастает в 4 раза и более. Масштабное исследование методом случай-контроль, проведенное в Финляндии (588 больных РШМ и 2861 обследованная в контрольной группе), позволило установить, что табакокурение является независимым фактором риска развития РШМ у женщин, инфицированных ВПЧ [14].

Риск развития РШМ при сочетанном действии 2 ведущих факторов (табакокурение и ВПЧ), как показал проведенный нами анализ, многократно возрастает вследствие их выраженного потенцирующего и мультипликативного эффекта.

Таким образом, хотя роль табакокурения в многофакторном процессе канцероген-

Связь курения с риском развития различных гистологических типов РШМ

Таблица 4

Гистологический тип опухоли	Число больных	Курение в анамнезе		ОР (95% ДИ)
		+	-	
Аденокарцинома	3	1	2	1,0
Плоскоклеточный ороговевающий рак	52	27	25	2,16 (0,18–25,26)
Плоскоклеточный неороговевающий рак	49	33	16	4,13 (0,36–47,73)

Связь инфицированности ВПЧ с риском развития опухолей у женщин

Таблица 5

Заболевание	Число больных	Наличие ВПЧ		ОР (95% ДИ)
		+	-	
ДЖВП	84	8	76	1,0
РМЖ	20	3	17	1,68 (0,29–9,73)
РЭ	40	4	36	1,06 (0,22–5,05)
ДШМ I–II степени	11	1	10	0,95 (0,05–16,69)
ДШМ III степени	39	13	26	4,75 (1,65–13,70)
РШМ	60	18	42	4,07 (1,53–10,83)

Риск развития РШМ в зависимости от наличия табакокурения и ВПЧ

Таблица 6

Фактор риска	Число больных		ОР (95% ДИ)
	РШМ	ДЖВП	
Отсутствуют оба фактора	14	71	1,0
Наличие ВПЧ	18	8	11,41 (4,78–27,21)
Наличие табакокурения	28	5	28,4 (13,06–61,74)
Наличие обоих факторов	15	0	152,14 (60,82–380,59)

неза в шейке матки до конца еще не изучена, можно предполагать как прямой его эффект — локальное воздействие табачных канцерогенов и их метаболитов, так и не прямое влияние локальной иммунодепрессии от табакокурения на процесс канцерогенеза в шейке матки, инфицированной ВПЧ [15].

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. / М., 2012; 260 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2010; 21 (2): 160.
3. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13, 541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies // Int. J. Cancer. — 2006; 118 (6): 1481–95.
4. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS). Российская Федерация, 2009. Страновой отчет.
5. Левшин В.Ф. Радкевич Н.В. Исследование курительного поведения женщин // Общ. здоровье и профилактика заболеваний. — 2007; 4: 34–40.
6. Odongua N., Chae Y., Kim M. Associations between Smoking, Screening, and Death Caused by Cervical Cancer in Korean Women // Yonsei Med. J. — 2007; 48 (2): 192–200.
7. Campaner A., Eras A., Paganini C. et al. The effect of cigarette smoking on cell proliferation in normal uterine cervix epithelium // Arch. Gynecol. Obstet. — 2011; 284 (2): 119–23.
8. Fonseca-Moutinho J. Smoking and cervical cancer // ISRN Obstet. Gynecol. — 2011; 2011: 847684. Epub. 2011 Jul 14.
9. Karly S., Xavier C. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multi-centric case control studies // Cancer Epidemiol. Biomarkers. — Prev. published v. 24 May 2011.
10. Kenfield S., Wei E., Stampfer M. et al. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer // Tobacco control. — 2008; 17: 198–204.
11. Park S., Cho L., Yang J. et al. Lung cancer risk and cigarette smoking // Lung Cancer. — 2010; 68 (1): 20–6.
12. Михайлов Э.А., Левшин В.Ф. и др. Исследование анамнеза курения у больных злокачественными новообразованиями // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2009; 20 (1): 36–43.
13. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 64, 1995.
14. Kapeu A., Luostarinen T., Jellum E. Is Smoking an Independent Risk Factor for Invasive Cervical Cancer? A Nested Case-Control Study Within Nordic Biobanks // Am. J. Epidemiol. — 2009; 169 (4): 480–8.
15. Bishop A., Marteau T., Hall S. et al. Increasing women's intentions to stop smoking following an abnormal cervical smear test result // Prev. Med. — 2005; 41 (1): 179–85.

SMOKING AND CANCER OF THE CERVIX UTERI

A. Zavel'skaya¹; V. Levshin², MD; B. Ladan²

¹City Clinical Hospital Fifty-Seven, Moscow

²Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

The nature of the relationship between smoking and a risk for cancer of the cervix uteri (CCU) was studied. The combined impact of smoking and human papillomavirus on the risk of CCU was found to have pronounced potentiating and multiplicative effects.

Key words: cancer of the cervix uteri, smoking, human papillomavirus, relative risk.

ФАКТОРЫ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАРАЛИЧА ГОРТАНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

Е. Ильичева¹, доктор медицинских наук, профессор,
И. Тарнуева¹, В. Махутов², кандидат медицинских наук

¹Научный центр реконструктивной
и восстановительной хирургии СО РАМН, Иркутск

²Иркутская областная клиническая больница

E-mail: lena_isi@mail.ru

На основе анализа результатов хирургического лечения больных диффузным и многоузловым токсическим зобом рассматриваются факторы риска развития паралича гортани, к которым авторы относят количество операций, связанных с выделением возвратных гортанных нервов в год и наличие гипопальциемии в отдаленные после вмешательства сроки.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб, тиреоидэктомия, предельно-субтотальная резекция, послеоперационный паралич гортани.

Парез и паралич гортани в результате ятрогенного повреждения возвратного гортанного нерва — одна из основных проблем хирургии доброкачественных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Имеются сообщения об отсутствии осложнения, однако они основаны на малых по объему выборках. Так, G. Giannopoulos [7] представил результаты операций у 44 больных, в том числе 7 — по поводу болезни Грейвса. D. Feliciano [6] сообщает о 65 случаях тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса. Подвижность голосовых складок при парезе гортани чаще восстанавливается в сроки до 6 мес, однако процесс может быть и более длительным [1, 9], что затрудняет объективную оценку отдаленных результатов.

На основании ретроспективного анализа 2043 наблюдений [10] болезнь Грейвса была расценена как независимый фактор риска развития послеоперационного паралича гортани. Согласно рандомизированному исследованию [4] (191 наблюдение), тиреоидэктомия (по сравнению с предельно-субтотальной резекцией) не повышает риск развития паралича гортани при болезни Грейвса. Многоузловой токсический зоб также относят к факторам риска развития послеоперационного паралича гортани [2]. Использование интраоперационного нейромониторинга возвратного гортанного нерва не исключает риска его повреждения, прогностическая ценность отрицательного результата составляет лишь 40% (анализ 447 наблюдений: 868 подвергнутых риску нервов) [5]. С точки зрения С. Koulouris [11], основанной на проспективном анализе 174 наблюдений (348 нервов), непрерывный электромиографический (ЭМГ) интраоперационный нейромониторинг не имеет преимуществ в профилактике повреждения возвратных гортанных нервов перед интраоперационным нейромониторингом с применением нейростимуляции. В то же время авторы по-