

HPV-АССОЦИИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ. ФАКТОРЫ РИСКА. КОНЦЕПЦИЯ СНИЖЕНИЯ ВРЕДА

Ю.Г. Паяниди, С.В. Винокурова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о HPV-ассоциированных опухолях женской репродуктивной системы, рассмотреть основные факторы риска их возникновения и пути профилактики.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 5 лет.

Результаты. Вирусы папиллом человека (*human papilloma virus, HPV*) могут проявляться в виде доброкачественных поражений на коже и слизистых, а также индуцировать возникновение злокачественных опухолей у человека. HPV играет ведущую, но не единственную роль в канцерогенезе большинства опухолей. Помимо вируса необходимо присутствие и других факторов (воспалительные процессы, наследственность и т.п.), которые модулируют прогрессирование HPV-атипии до инвазивного заболевания. Одним из таких экзогенных воздействий также считают и курение. Табачный дым состоит из более 7000 химических веществ, из которых по меньшей мере 69 вызывают рак. Более того, курение отягощает течение и прогноз различных онкологических заболеваний.

Заключение. Курение является одним из факторов риска возникновения большинства HPV-ассоциированных опухолей женской репродуктивной системы. Отказ от курения должен стать важнейшим компонентом лечения рака во всех онкологических программах. При невозможности полностью отказаться от курения в кратчайшие сроки врачам следует сосредоточиться на стратегии снижения вреда, т.е. обсудить с пациентом возможность переключения в периоперационном периоде на альтернативный продукт, но с пониженным или модифицированным риском, который должен стать промежуточным звеном на пути отказа от курения, поскольку полностью не отменяет неблагоприятное воздействие на здоровье.

Ключевые слова: HPV-ассоциированные опухоли, факторы риска, наследственность, курение, стратегия снижения вреда.

HPV-ASSOCIATED TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM. RISK FACTORS. HARM REDUCTION CONCEPTUAL APPROACH

Yu.G. Payanidi, S.V. Vinokurova

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on HPV-associated tumors of female reproductive system, on the main risk factors of their occurrence and to consider the ways of their prevention.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian scholarly articles found in Pubmed on the subject published over the past 5 years.

Results. Human papilloma viruses (HPV) can manifest as benign lesions on the skin and mucous membranes, as well as they can induce the occurrence of malignant tumors in humans. HPV plays a lead, but not a unique role in carcinogenesis of the majority of tumors. In addition to the virus, the presence of other factors (inflammatory processes, heredity etc.) which modulate the progression of HPV-atypia up to invasive disease, is necessary. Smoking is considered to be one of such exogenous impacts as well. Tobacco smoke consists of more than 700 chemical substances, of which at least 69 cause cancer. Moreover, smoking aggravates the course and prognosis of a wide range of oncologic diseases.

Conclusion. Smoking is one of the risk factors of occurrence of the majority of HPV-associated tumors of female reproductive system. Promoting smoking cessation should become an essential contributor to the treatment of cancer in all oncologic

programmes. In cases when patients can't quit smoking completely within the shortest possible period of time, doctors should focus on harm reduction strategies, that is, to discuss with a patient the possibility of switching in a postoperative period to an alternative product, the one with a reduced or modified risk, which should serve as an intermediate link on the pathway to smoking cessation, since it does not entirely reverse an adverse health effect.

Keywords: HPV-associated tumors, risk factors, heredity, smoking, harm reduction strategy.

Папилломавирусная инфекция: этиологическая роль в канцерогенезе злокачественных опухолей

Ежегодно в мире регистрируется более 750 000 новых случаев рака, являющегося прямым следствием папилломавирусной инфекции (HPV-инфекции) [1]. В частности, вирусы папиллом (HPV) относятся к одним из древнейших вирусов, которым, как считается, более миллиона лет. К настоящему времени известно более 200 серотипов HPV, но, вероятно, их вариантов значительно больше [2].

Вирусы папиллом человека (human papilloma virus, HPV) в большинстве случаев вызывают бессимптомное инфицирование, но могут проявляться в виде доброкачественных поражений на коже и слизистых. Особо пристальное внимание исследователей к этим вирусам связано, естественно, с HPV, ассоциированным со злокачественными опухолями человека. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), убедительные доказательства этиологической роли HPV представлены для рака шейки матки, вульвы, влагалища, пениса, ануса и ротоглотки, а также с предполагаемой ассоциацией HPV со злокачественными опухолями мочевого пузыря, раком кожи, раком молочных желез, раком легкого и раком яичников (табл. 1). При этих локализациях достаточно часто обнаруживаются ДНК HPV, но его этиологическую роль в канцерогенезе этих новообразований убедительно доказать не удается [3].

Частота встречаемости HPV у молодых, сексуально активных женщин составляет около 50–80%. В большинстве случаев HPV-инфекция носит транзитный характер и только в 10% случаев — персистирующий [4]. Длительная персистенция (более двух лет) HPV высокого онкогенного риска (HR-HPV) является наиболее опасным фактором, приводящим к предраковым поражениям [5]. Прогрессия HPV-индуцированных поражений любой локализации характеризуется четко выраженной стадийностью от предопухолевых поражений (интраэпителиальные неоплазии) до инвазивных опухолей.

Общая частота встречаемости HPV при раке вульвы составляет 40–51% и зависит от гистологической формы опухоли. Большинство опухолей вульвы (92%) являются ороговевающими плоскоклеточными карциномами, но HPV обнаруживается только в 6% наблюдений этого типа рака [3]. С другой стороны, при интраэпителиальных неоплазиях и базальноклеточном раке вульвы вирус выявляется значительно чаще — в 90% случаев [6]. При раке вульвы наиболее распространенным типом вируса оказался HPV16, который обнаруживается в инвазивных опухолях в 60% случаев.

HPV 16-го типа является наиболее распространенным типом вируса и обнаруживается в 60% инвазивных опухолей влагалища [3].

Вышеописанные новообразования женских половых органов, связанные с HPV 16-го типа, достаточно редки, поражают женщин в основном пожилого возраста. Что же касается значительно

Таблица 1

Опухоли с установленной HPV-этиологией

Тип опухоли	Тип HPV	Частота встречаемости HPV, %
Плоскоклеточный рак шейки матки	16, 18, 59, 58, 33, 11, 31, 52, 45, 68, 51, 56, 39, 70, 69, 68b	99
Аденокарцинома шейки матки	18, 16, 45, 33, 31	99
Рак влагалища	16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6, 11	40–64
Рак вульвы	16, 18, 56, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 59, 68, 58, 6, 11	40–51

более молодого контингента женского населения, то проблема инфицирования HPV приобретает более существенный характер ввиду ассоциации этого вируса с опухолевыми заболеваниями шейки матки. Рак шейки матки является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин и делит второе-третье место по частоте встречаемости после рака молочной железы. Интраэпителиальные неоплазии легкой степени (cervical intraepithelial neoplasia, CIN1) в 60–70% случаев спонтанно регрессируют, тогда как неоплазии умеренной и высокой степени (CIN2/3) чаще прогрессируют и вызывают истинный рак шейки матки [7]. HPV обнаруживается в 90–100% цервикальных поражений — как в ранних неоплазиях, так и в опухолях шейки матки (см. табл. 1).

При инфицировании органа и интраэпителиальных его поражениях 1-й степени (CIN1) чаще всего встречаются множественные типы HPV. Частота обнаружения HR-HPV возрастает с прогрессией заболевания. Так, в CIN1 HR-HPV обнаруживается примерно в 50–70% случаев, в CIN2 — в 85%, в CIN3 и инвазивных опухолях — около 90 и 100%, соответственно [8].

Пусковым механизмом онкогенной трансформации инфицированного эпителия, а также прогрессирования предраковых поражений шейки матки в инвазивный рак является повышение экспрессии вирусных онкогенов E6 и E7. При HPV-инфекции онкобелок E7 связывается с белком-супрессором опухолевого роста pRB, что приводит к деградации последнего и, как следствие, к избыточной экспрессии p16^{INK4A} [9]. Белок p16^{INK4A} является продуктом гена *CDKN2A* и подавляет активность циклинзависимых киназ 4 и 6, которые регулируют G1-фазу клеточного цикла. Доказано, что при развитии предраковых поражений шейки матки повышенная экспрессия p16^{INK4A} связана с онкогенной трансформацией, вызванной персистенцией HR-HPV [9]. То есть этот белок является суррогатным маркером трансформации, индуцированной HR-HPV. Однако для инициации онкогенной трансформации эпителия в предраковые поражения, а затем и в рак присутствия только HR-HPV недостаточно, для этого необходимо воздействие и других потенциальных кофакторов (образ жизни, характер питания, инфекционные заболевания и т.д.).

Для более полного понимания механизма канцерогенеза шейки матки нам кажется целесообразным рассмотреть эту проблематику, используя модели первично-множественных опухолей. Напомним, что под первичной множественностью опухолей подразумевают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные (молочные железы, легкие и другие), а также мультицентрически один орган. Многие исследователи сходятся во мнении, что при полинеоплазии отмечается частое сочетание плоскоклеточного рака различных локализаций, связанных единым этиологическим фактором — HPV-инфекцией [10–13].

Исследование, поддерживаемое Датским онкологическим обществом, проводилось в период с 1991 по 2000 г. и заключалось в изучении заболеваемости населения плоскоклеточным раком ануса в Дании и в Соединенных Штатах [10]. Оно показало, что у женщин достаточно часто рак ануса синхронно и метастатически сочетался с плоскоклеточным раком гениталий (шейки матки, влагалища и вульвы). Объясняют это высокой восприимчивостью к заражению HR-HPV, что характерно для всех аногенитальных органов, покрытых плоским эпителием. Исследование, основанное на данных Соединенных Штатов, подтвердило ключевую роль HR-HPV, которые связаны с возникновением рака аногенитальных органов и плоскоклеточного рака небных миндалин.

Изучение опухолевых тканей у больных анальным раком в Дании и Швеции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) показало, что большинство образцов были положительными в отношении HR-HPV, которые связаны с высоким риском возникновения рака шейки матки (90, 100 и 58% среди женщин, гомосексуальных и гетеросексуальных мужчин, соответственно).

В исследовании P.J. Fitzpatrick, B.S. Tepperman и соавт. (1984) из 6203 больных первичной плоскоклеточной карциномой верхних отделов пищеварительного тракта у 648 пациентов (10,4%) имело место развитие двух или более первично-множественных злокачественных

новообразований (ПМЗН) [11]. Всего был обнаружен 761 случай первично-множественных плоскоклеточных карцином (у отдельных пациентов наблюдалось до пяти новообразований). У 279 пациентов опухоли были синхронными, а у 409 — метакронными. В основном опухоли локализовались в ротоглотке, легких, пищеводе, а также в аногенитальных органах.

S.Z. Yi, D.C. Zhang, Y.G. Wang, K.L. Sun (2006) в своей работе показали, что у больных ПМЗН плоскоклеточный рак легких сочетался с плоскоклеточным раком ротоглотки, пищевода, ануса и шейки матки [12].

В исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2006 г. [13], было установлено, что у больных ПМЗН плоскоклеточный рак шейки матки (РШМ) в 34% наблюдений сочетался с плоскоклеточным раком других локализаций:

- РШМ + рак кожи — 15 наблюдений;
- РШМ + рак легких — семь наблюдений;
- РШМ + рак тела матки — два наблюдения;
- РШМ + рак вульвы — девять наблюдений;
- РШМ + рак небной миндалины — два наблюдения;
- РШМ + рак ануса — два наблюдения.

Более того, отмечалось накопление плоскоклеточного рака различных анатомических локализаций в семьях больных плоскоклеточным РШМ. В качестве примера приведем родословную больной Н., 38 лет (рис. 1).

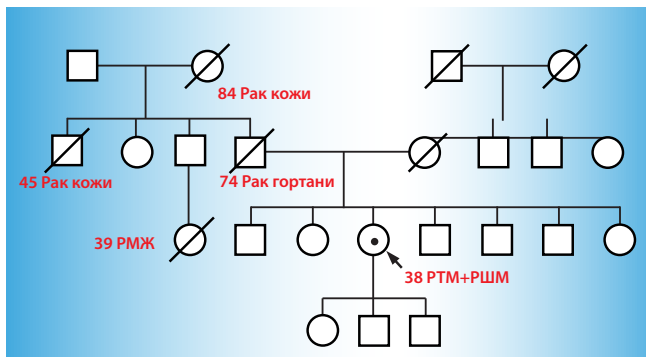


Рис. 1. Родословная больной Н., 38 лет: РМЖ — рак молочной железы, РТМ — рак тела матки, РШМ — рак шейки матки

Как видно на рисунке, у пробанда (человек, со слов которого составляется родословная) — синхронный первично-множественный плоскоклеточный рак тела и шейки матки, заболела в возрасте 38 лет. Из семейного анамнеза известно, что у отца в возрасте был диагностирован плоскоклеточный рак гортани, а у дяди и у бабушки по отцовской линии — плоскоклеточный рак кожи.

Ade M. Zelmanowicz, M. Schiffman, R. Hergeго и соавт. (2005), авторы двух исследований, проведенных в США и Коста-Рике, также утверждают, что плоскоклеточный РШМ может накапливаться в семьях [14]. Они оценивали связь между семейным анамнезом злокачественных гинекологических новообразований и риском возникновения плоскоклеточного рака и аденокарциномы шейки матки.

Исследование в Коста-Рике включало 2073 женщины, выбранных из популяционно-го исследования ($n = 10049$). У 85 из них был диагноз CINIII или РШМ, у 55 — диагноз CINII шейки матки, и 1933 женщины составили контрольную группу. Исследование в США включало 570 женщин, которые были отобраны в рамках многоцентрового исследования случай-контроль, проводимого в восточной части Соединенных Штатов. У 124 из них был диагноз преинвазивная или инвазивная аденокарцинома шейки матки, у 139 — преинвазивный или инвазивный плоскоклеточный РШМ, и 307 женщин составили контрольную группу.

Информация о семейном анамнезе РШМ, а также злокачественных новообразованиях других локализаций среди родственников первой степени родства (мать, сестра, дочь) была установлена с помощью заполнения вопросника. Информация о других факторах риска возникновения РШМ была получена путем опроса. HPV выделяли из цервико-вагинальных клеток с помощью ПЦР для широкого спектра вирусов.

По результатам двух исследований была установлена корреляция семейного накопления злокачественных новообразований шейки матки с высоким риском возникновения плоскоклеточного рака других локализаций (OR = 3,2 для CIN3 / рак против контроля, 95% ДИ [CI] = 1,1–9,4 в Коста-Рике, OR = 2,6 для преинвазивного/инвазивного плоскоклеточного рака

против контроля, 95% ДИ = 1,1–6,4 в исследовании в восточной части США). Эти ассоциации были очевидны для всех родственников первой степени родства и не изменялись в зависимости от возраста. При этом не было выявлено семейного накопления злокачественных новообразований шейки матки у родственников первой степени родства у больных иной формой рака шейки матки — аденокарциномой (OR = 1,3, 95% ДИ = 0,43–3,9).

Авторы подчеркивают, что эти результаты согласуются с ролью фактора хозяина в патогенезе плоскоклеточного РШМ, хотя семейная агрегация, вызванная экзогенными воздействиями, также не может быть исключена.

Полученные данные можно объяснить генетической предрасположенностью и иммунным статусом хозяина-вирусоносителя в патогенезе плоскоклеточного РШМ, что, вероятно, еще связано и с воздействием одинаковых факторов внешней среды.

Факторы риска возникновения опухолей женской репродуктивной системы

HR-HPV играет ведущую, но не единственную роль в канцерогенезе шейки матки. Помимо вируса необходимо присутствие и других факторов, которые модулируют прогрессирование HPV-атипии до инвазивного заболевания. Одним из таких экзогенных воздействий считают курение. Гипотеза о том, что курение является фактором риска развития РШМ, впервые была выдвинута Винкельштейном в 1977 г. [15] и затем подтверждена несколькими эпидемиологическими исследованиями [16, 17].

Табачный дым и канцерогенез

Табачный дым состоит из более 7000 химических веществ, из которых по меньшей мере 69 вызывают рак [18] (табл. 2). При этом, как ни парадоксально, никотин не является канцерогеном. Это алкалоид, входящий в состав растений, в наибольшей концентрации содержится в табаке, в меньших количествах — в томатах, картофеле, баклажанах, болгарском перце. Его нельзя назвать полностью безвредным, он вызывает зависимость, но при этом не является основной причиной заболеваний, связанных с курением.

Основной механизм инициирования раковых заболеваний — это метаболическая активация канцерогенов. Чтобы стать промежуточными агентами, обычно электрофилы реагируют с нуклеофильными участками ДНК и образуют аддукты ДНК [19, 20]. При этом аддукты образуют бензопирен (чаще — в толстой кишке). Если аддукты выходят из клетки, они могут сохраняться и привести к неправильному кодированию, что, в свою очередь, приводит к мутации. Однако уровень аддуктов снижается с годами воздержания от курения.

Табак способен оказывать канцерогенный эффект в органах, непосредственно не подверженных воздействию сигаретного дыма, о чем свидетельствуют установленные ассоциации курения с заболеванием поджелудочной железы, с раком почки и мочевого пузыря [21]. В шейке матки также можно обнаружить производные никотина, такие как котинин и специфические для табака нитрозамины, а также аддукты ДНК и другие доказательства генотоксического повреждения [22, 23]. Кроме того, показано, что курение влияет на механизмы местного иммунитета в шейке матки [24]. Установлено, что канцерогенный эффект курения на эпителий шейки матки осуществляется не путем увеличения риска заражения HPV, а путем увеличения риска прогрессирования от HPV-инфекции до рака, т.е. курение увеличивает риск развития РШМ среди HPV-позитивных женщин [25].

Курение отягощает течение и прогноз различных онкологических заболеваний. У больных раком, которые продолжают курить после постановки диагноза, наблюдается снижение чувствительности к химио- и лучевой терапии, ухудшается заживление ран, увеличивается частота инфекционных осложнений, мукозита и ксеростомии, усугубляются проблемы с кровообращением, а также снижается выживаемость [26, 27].

Курение и лучевая терапия

Исследования G.P. Browman, G. Wong, I. Hodson и соавт. (1993) [28], A.M. Chen, L.M. Chen, A. Vaughan и соавт. (2011) [29] показали, что у онкологических больных, продолжавших курить во время проведения лучевой терапии, наблюдались снижение эффективности лечения, повышенная токсичность и были

более выражены побочные эффекты. В частности, во время лучевой терапии у курильщиков отмечались тяжелые радиационно-индуцированные реакции слизистой оболочки полости рта [30], повышался риск развития инсульта [29]. При этом такие пациенты продемонстрировали значительно более низкую 5-летнюю выживаемость [29].

В исследовании Eifel и соавт. у курящих пациенток, получавших лучевую терапию по поводу РШМ, осложнения со стороны тонкой кишки встречались почти в 3 раза чаще, чем у никогда не куривших [31].

Курение и химиотерапия

Продолжение употребления табака оказывает неблагоприятное влияние на фармакокинетику и метаболизм в печени многих цитотоксических агентов, что отражается на исходе заболевания и увеличивает частоту осложнений. Доказано, что табакокурение влияет на фармакокинетику и токсичность эрлотиниба, иринотекана, гемцитабина, таксанов и др. [32].

Курение и хирургическое лечение

Никотин является мощным сосудосуживающим веществом, что может препятствовать кровотоку и вызывать ишемию раны, а это, в свою очередь, неизбежно приводит к повышению риска инфекционных осложнений и плохого заживления [33, 34]. Также у курильщиков высока вероятность развития респираторных осложнений (кашель, ларингоспазм,

бронхоспазм, апноэ) [35]. Более того, компоненты дыма, такие как никотин и монооксид углерода, вызывают периферическую вазоконстрикцию и снижают способность гемоглобина переносить кислород, что еще более усугубляет описанные выше осложнения. Снизить риск развития послеоперационных осложнений возможно путем отказа от курения более чем за 6–8 нед до операции [35].

Отказ от курения — неотъемлемая часть терапии

Научно обоснованное вмешательство по прекращению курения должно интегрироваться во все онкологические программы: от профилактики и диагностики до лечения и паллиативной помощи. Отказ от курения должен включать методы фармакологической (варениклин) терапии и психологической коррекции. Но здесь возникает ряд вопросов. Во-первых, отказ от курения менее чем за 2 нед до начала лечения онкологического заболевания не снижает риск возможных осложнений [34–36]. Во-вторых, на фоне отказа от курения появляются симптомы отмены (головные боли и тошнота, покалывание в руках и ногах, кашель и боль в горле, запор, тревога, депрессия и бессонница), которые наиболее ярко выражены в первые 2–4 нед [34–36]. В-третьих, до 80% пациентов продолжают курить даже после установления диагноза.

В 1989 году Фагерстрем впервые предложил тест на определение зависимости от никотина (рис. 2), который актуален и в настоящее

Таблица 2

Основные канцерогены табачного дыма

Химическое вещество	Токсикант/Канцероген	Вредное влияние на организм человека
Монооксид углерода	Токсикант	Угарный газ, один из самых токсичных
Формальдегид	Токсикант	Поражает не только дыхательные пути, но и ЖКТ, может стать причиной язвы
Бензол	Канцероген	Может стать причиной развития лейкемии
Ацетальдегид	Канцероген	Вызывает раздражение слизистых оболочек и дыхательных путей
Акролеин	Канцероген	Может провоцировать поражение ЦНС, астму, цистит
Бутадиен	Канцероген	Вызывает повреждение ЦНС и нарушение эмбрионального развития
Бензпирен	Канцероген	Опасен даже при малой концентрации, способен накапливаться в организме. Оказывает мутагенное действие
Табачные нитрозамины NNN и NNK	Токсикант, канцероген	Высокотоксичные, поражают печень. Обладают канцерогенными свойствами

время, помогает предсказать, насколько успешен будет отказ от курения в краткосрочной и долгосрочной перспективе [37].

Существует мнение, что наиболее информативным является первый пункт теста — время выкуривания первой сигареты.

Полностью отказаться от курения в кратчайшие сроки бывает очень сложно, и зачастую это не является решением проблемы. В этой ситуации в развитых странах врачи все чаще фокусируются на стратегии снижения вреда. Такой подход позволяет расширить инструментарий врача и становится важной составляющей в его работе, оказывая влияние на исходы лечения. Снижение вреда — это стратегия общественного здравоохранения, изначально разработанная для взрослых, имеющих проблемы со злоупотреблением психоактивными веществами и для которых воздержание было невозможным. Подходы по снижению вреда были эффективными в уменьшении показателей заболеваемости и смертности среди взрослого населения. В последние годы эти подходы успешно применяются для просвещения по вопросам сексуального здоровья с целью снижения как подростковой беременности, так и венерических заболеваний, включая ВИЧ. Программы, использующие философию снижения вреда, также успешно снизили риск употребления алкоголя.

В 1976 году известный исследователь табака и основоположник никотинзаместительной терапии Майкл Рассел заявил, что люди курят из-за никотина, но умирают из-за смол, тем самым предлагая потенциальный путь устранения основного вреда, связанного с употреблением табака. Поэтому задача врача — обсудить с пациентом возможность переключения в периоперационном периоде или во время проведения химио- и/или лучевой терапии на альтернативный продукт — продукт с пониженным или модифицированным риском (ППР). Согласно определению FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США), табачные изделия с измененным риском (Modified risk tobacco products, MRTP) — это изделия, которые продаются или распространяются для использования с целью снижения вреда или риска связанных с табаком заболеваний. В связи с тем, что

при использовании ППР не происходит горения табака, содержание выделяемых вредных и потенциально вредных веществ значительно ниже, чем в дыме сигарет, что также поможет снизить риски развития осложнений, связанных с лечением конкретно у онкологических больных, и позволит относительно безболезненно провести послеоперационный период. То есть переход от обычных сигарет на ППР можно рассматривать как мягкий промежуточный этап на пути отказа от курения [38].

Исследование, проведенное специалистами Национального института общественного здравоохранения и окружающей среды Нидерландов по сравнению степени канцерогенности табачных изделий (анализ систем нагревания табака (СНТ) и обычных сигарет) методом, основанным на базовом методе суммирования доз, показало, что при использовании СНТ результирующе-

ВОПРОС	ОТВЕТ	БАЛЛЫ
1. Как скоро, после того как Вы просыпаетесь, Вы выкуриваете первую сигарету?	В течение первых 5 минут	3
	В течение 6–30 минут	2
	В течение 31–60 минут	1
	Более, чем через 1 час	0
2. Сложно ли для Вас воздержаться от курения в местах, где курение запрещено?	Да	1
	Нет	0
3. От какой сигареты Вы не можете легко отказаться?	Первая сигарета утром	1
	Все остальные	0
4. Сколько сигарет Вы выкуриваете в день?	10 или меньше	0
	11–20	1
	21–30	2
	31 и более	3
5. Вы курите более часто в первые часы утром, после того как проснетесь, по сравнению с остальным днем?	Да	1
	Нет	0
6. Курители Вы, если сильно больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	Да	1
	Нет	0

Ключ: 0–2 — Очень слабая зависимость; 3–4 — Слабая зависимость; 5 — Средняя зависимость; 6–7 — Высокая зависимость; 8–10 — Очень высокая зависимость

Рис. 2. Тест Фагерстрема на определение зависимости от никотина

щее изменение кумулятивного воздействия в 10–25 раз ниже [39]. Но следует помнить, что по сравнению с полным отказом от курения при использовании ППР сохраняется связанное с этой системой ослабленное, но все же неблагоприятное воздействие на здоровье [40].

Заключение

Таким образом, курение является одним из факторов риска возникновения большинства HPV-ассоциированных опухолей женской репродуктивной системы. Продолжение курения во время проведения противоопухолевой тера-

пии оказывает негативное влияние как на непосредственные результаты лечения, так и на отдаленные. Отказ от курения должен стать важнейшим компонентом лечения рака во всех онкологических программах. Для тех пациентов, которые не могут полностью отказаться от вредной привычки, целесообразно рассмотреть возможность использования концепции снижения вреда с использованием ППР. Но при этом надо помнить, что применение ППР должно стать промежуточным звеном на пути отказа от курения, поскольку полностью не отменяет неблагоприятного воздействия на здоровье человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forman D., de Martel C., Lacey C.J., Soerjomataram I., Lortet-Tieulent J., Bruni L., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Plummer M., et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases // *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 5(F12–23).
2. Egawa N., Doorbar J. The low-risk papillomaviruses // *J. Virusres*. 2017; Mar 2;231: 119–127. doi: 10.1016
3. Виокурова С.В., Давыдов М.М. Опухоли человека, ассоциированные с вирусами папиллом // *Онкогинекология*. — 2017. — № 2. — С. 12–20.
4. Winer R.L., Kiviat N.B., Hughes J.P., Adam D.E., Lee S.K., Kuypers J.M., Koutsky L.A. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection // *J Infect Dis*. 2005;191(5):731–738.
5. Wheeler C.M., Hunt W.C., Schiffman M., Castle P.E. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer // *J Infect Dis*. 2006;194(9):1291–1299.
6. Hording U., Daugaard S., Junge J., Lundvall F. Human papillomaviruses and multifocal genital neoplasia // *Int J Gynecol Pathol*. 1996;15(3):230–234.
7. Woodman C.B., Collins S., Winter H., Bailey A., Ellis J., Prior P., Yates M., Rollason T.P., Young L.S. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // *Lancet*. 2001;357(9271):1831–1836.
8. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association // *Rev Med Virol*. 2015;25 Suppl 1:2–23.
9. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer // *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(5):525–541.
10. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma // *Dan Med Bull*. 2002, Aug;49(3):194–209.
11. Fitzpatrick P.J., Tepperman B.S., deBoer G. Multiple primary squamous cell carcinomas in the upper digestive tract // *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys*. 1984, Dec;10 (12):2273–2279. doi: 10.1016/0360–3016(84)90233–5
12. Yi S.Z., Zhang D.C., Wang Y.G., Sun K.L. Clinical features and prognosis of multiple primary tumors of lung combined with other organs — report of 281 cases // *Ai Zheng*. 2006, Jun;25(6):731–735.
13. Паяниди Ю.Г., Комарова Л.Г., Козаченко В.П. и др. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста // *Онкогинекология*. — 2013. — № 1. — С. 35–42.
14. Zelmanowicz Ade M., Schiffman M., Herrero R., et al. Family history as a co-factor for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: results from two studies conducted in Costa Rica and the United States // *Int. J. Cancer*. 2005, Sep. 10;116 (4):599–605. doi: 10.1002 / ijc.21048
15. Winkelstein Jr.W. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis // *Am J Epidemiol*. 1977;106:257–259.
16. Moreno V., Bosch F.X., Munoz N., et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multi-centric case control study // *Lancet*. 2002;359:1085–1092.
17. Munoz N., Franceschi S., Bosetti C., et al. The role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study // *Lancet*. 2002; 359:1093–1101.
18. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
19. Center for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease, The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. — Washington, DC, USA: U.S. Government Printing Office, 2010. ISBN-13: 978–0–16–084078–4.
20. Phillips D.H. Smoking-related DNA and protein adducts in human tissues // *Carcinogenesis*. 2002;23(12):1979–2004.

21. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 38. Tobacco Smoking. — Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986.
22. Szarewski A., Cuzick J. Smoking and cervical neoplasia: a review of the evidence // *J Epidemiol Biostatist.* 1998;3:229–256.
23. Simons A.M., Múgica van Herckenrode C.,, Rodriguez J.A., et al. Demonstration of smoking-related DNA damage in cervical epithelium and correlation with human papillomavirus type 16, using exfoliated cervical cells // *Br J Cancer.* 1995;71:246–249.
24. Poppe W.A., Ide P.S., Drijkoningen M.P., Lauweryns J.M., Van Assche F.A. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study // *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39:34–38.
25. Plummer M., Herrero R., Franceschi S. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study // *Cancer Causes and Control.* 2003;14:805–814.
26. Gritz E.R., et al. Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:2287–2293.
27. Warren G.W., Sobus S., Gritz E.R. The biological and clinical effects of smoking by patients with cancer and strategies to implement evidence-based tobacco cessation support // *Lancet Oncol.* 2014;15:e568–580.
28. Browman G.P., Wong G., Hodson I., et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. Therapy in head and neck cancer // *N Engl J Med.* 1993;328(3):159–163.
29. 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(2):414–419.
30. Tao Z., Gao J., Qian L., et al. Factors associated with acute oral mucosal reaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective single-center experience // *Medicine.* 2017;96(50):e8446. doi: 10.1097/MD.00000000000008446
31. Eifel P.J., Jhingran A., Bodurka D.C., et al. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer // *J Clin Oncol.* 2002;20:3651–3657.
32. *Transl Lung Cancer Res.* 2019 May; 8(Suppl 1): S50–S58. doi: 10.21037/tlcr.2019.04.01
33. Myles P.S., Iacono G.A., Hunt J.O., et al. Risk of respiratory complications and wound infection in patients undergoing ambulatory surgery: smokers versus nonsmokers // *Anesthesiology.* 2002; 97(4):842–847.
34. Sorensen L.T., Horby J., Friis E., Pilsgaard B., Jorgensen T. Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery // *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:815–820.
35. Sorensen L.T. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: A systematic review and meta-analysis // *Arch Surg.* 2012;147:373–383.
36. Myles P.S., Iacono G.A., Hunt J.O., et al. Risk of respiratory complications and wound infection in patients undergoing ambulatory surgery: smokers versus nonsmokers // *Anesthesiology.* 2002;97(4):842–847.
37. Fagerstrom K.O., Schneider N. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire // *J. Behav. Med.* 1989;12:159–182.
38. Russel M. Low-tar medium-nicotine cigarettes: a new approach to safer smoking // *British Medical Journal.* 1976;1:1430–1433.
39. Национальный институт общественного здравоохранения и окружающей среды (RIVM), Билтховен, Нидерланды.
40. Haziza C., Bourdonnaye G. de La, Skiada D., et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study // *Poland Regul Toxicol Pharmacol.* 2016 Nov 30;81(2):S139–S150. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.003

АВТОРЫ

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Payanidi Ulia G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Винокурова Светлана Владимировна, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии вирусов, НИИ канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: vinokourova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>

Vinokourova Svetlana V., Ph.D. (Biol.), “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: vinokourova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>