



Факторы снижения риска развития злокачественных опухолей

С.А. Леваков,
Е.И. Боровкова,
Н.А. Шешукова,
Т.Д. Гуриев

Институт профессионального образования
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова»

В данной статье представлен обзор основных факторов риска развития онкопатологии и перечислены рекомендации по ее первичной профилактике (курение, инсалиция, снижение физической активности, ожирение, неправильное

питание). Отражены плюсы проведения скринингового исследования, для выявления рака на ранних стадиях его развития и химиопрофилактики, позволяющей улучшить отдаленные прогнозы и снизить риск прогрессирования процесса.

Ключевые слова:
рак, факторы риска,
профилактика

Reducing Health Risk Factors for malignant tumors development

S.A. Levakov, E.I. Borovkova,
N.A. Sheshukova, T.D. Guriev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Professional Development
Institute

In this article review of risk factors for the development of oncopathology is submitted and its primary prevention recommendations (smoking, insolation, decline in physical activity, obesity, unhealthy diet)

are listed. Pluses of screening assay carrying out for early cancer detection and chemoprophylaxis, allowing to improve long-term prognosis and to reduce risk of its progressing are reflected.

Key words:
cancer, risk factors,
prophylaxis

В 2008 г. в мире насчитывалось 12,7 млн случаев рака и 7,6 млн случаев смерти от рака [21]. Несмотря на увеличение продолжительности жизни у пациентов со злокачественными новообразованиями, от рака в США ежегодно умирает более полумиллиона людей. В связи с этим разработка и внедрение эффективных скрининговых программ актуальна во всем мире, а поиск и выявление факторов, позволяющих снизить заболеваемость и увеличить продолжительность жизни, продолжается.

Скрининговое исследование позволяет обнаружить заболевание до его клинической манифестации, в стадии, когда лечение наиболее эффективно. По общим оценкам, около 50% случаев рака может быть предотвращено. В настоящее время выявлено множество факторов риска развития рака: табакокурение, избыточная масса тела, плохое питание и малоподвижный образ жизни. Международным агентством по изучению рака (МАИР) было выявлено более 100 канцерогенов, значимых для человека [10]. Из них особенности образа жизни были ассоциированы с наиболее распро-

страненными в развитых странах формами рака: раком легких, прямой кишки, простаты и молочной железы. В продольном исследовании было показано, что отказ от курения, снижение массы тела до ИМТ<30, увеличение физической активности до 3,5 ч в неделю и соблюдение разумных диетических правил снижают риск развития рака примерно на одну треть. С учетом рекомендаций Всемирного фонда исследований в области рака и Американского института исследования рака нормализация массы тела, повышение физической активности, потребление достаточного количества растительной и животной пищи, кормление грудью и умеренное потребление алкоголя приводят к значительному снижению риска развития рака прямой кишки, желудка, молочной железы, матки, легких, почек, печени и пищевода, но не влияет на частоту развития рака простаты, яичников, поджелудочной железы или рака мочевого пузыря [10].

На отдельных факторах риска развития рака необходимо остановиться подробнее, так как многие из них предотвратимы.

КУРЕНИЕ

Рак легких составляет 21% от общемирового показателя смертности от злокачественных новообразований. Примерно половина всех курильщиков умирает от заболеваний, связанных с табаком, теряя в среднем 13 лет жизни. Курение является причиной около 30% всех смертей от рака в США. Это самый сильный фактор риска для рака легких (риск увеличивается в 10–20 раз). Кроме того, курение – фактор риска развития лейкоза, рака ротовой полости, полости носа, околоносовых пазух, носоглотки, гортани, пищевода, поджелудочной железы, печени, желудка, шейки матки, почек, толстой кишки и мочевого пузыря [21].

ИНСАЛЯЦИЯ

Ежегодно диагностируется более 1 млн случаев рака кожи, в том числе базальноклеточного и плоскоклеточного. Американское онкологическое общество в 2010 г. зарегистрировало более 68 000 случаев злокачественной меланомы в США. Хотя большинство раковых заболеваний кожи излечимы, в 2014 г., по прогнозам, ожидается 8790 смертей, связанных с меланомой [32]. Солнечная радиация – основная причина развития рака кожи. Ультрафиолетовое излучение вызывает генетические мутации и влияет на кожный иммунитет, снижая способность клеток к апоптозу. Риск развития плоскоклеточного и базальноклеточного рака коррелирует со сроком пребывания на солнце.

Ультрафиолетовое облучение в солярии было также классифицировано как канцероген для человека, с увеличением риска развития меланомы на 75% в возрасте до 35 лет. Рекомендации для предотвращения избыточной инсаляции включают ограничение времени пребывания на солнце (особенно с 10 до 15 ч дня), ношение головных уборов, солнцезащитных очков и использование солнцезащитного крема. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, следует воздерживаться от посещений солярия лицам моложе 18 лет [32].

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

По данным ряда исследований, снижение физической активности увеличивает риск развития рака. Подсчитано, что сидячий образ жизни ассоциирован с 5% смертей от рака. При когортном исследовании было доказано, что увеличение физической активности приводит к уменьшению риска развития рака толстой кишки, печени, поджелудочной железы и рака желудка. Наиболее убедительные данные были получены относительно риска развития рака толстой кишки и рака молочной железы:

- Выявлена отрицательная корреляция между низкой физической активностью и эстрогеннезависимым раком, но положительная корреляция с эстрогензависимым раком молочной железы.
- Данные метаанализа, охватившего 52 исследования, показали снижение риска развития рака толстой кишки на 24% при ведении активного образа жизни (ОР=0,76; 95% ДИ 0,72–0,81). Последующий

метаанализ 21 исследования выявил, что риск развития колоректального рака был снижен на 27%, по сравнению с людьми, ведущими малоподвижный образ жизни [5]. Физическая активность также уменьшает риск развития колоректальных полипов на 15%.

- Прямая связь между уровнем физической активности и снижением риска развития рака груди и рака толстой кишки была выявлена у пациентов с ожирением [5].
- Имеются ограниченные данные о том, что физическая активность снижает частоту развития рака эндометрия и предстательной железы. Это, возможно, связано со снижением уровня циркулирующего инсулина, гормонов и факторов роста, нормализацией продукции простагландинов, укреплением иммунной системы и стабильным метаболизмом желчных кислот. Доказано, что физическая активность в подростковом возрасте снижает риск развития рака молочных желез в будущем [5]. Однако оптимальная продолжительность, интенсивность и частота занятий спортом, которые оказывают защитное действие в отношении развития рака, пока неизвестны.

ОЖИРЕНИЕ

Почти 65% американцев имеют избыточный вес и более 30% страдают ожирением. Эпидемия ожирения затрагивает людей всех возрастов, социально-экономических уровней, географических регионов и этносов и вызывает серьезные медицинские последствия. С избыточным весом и ожирением связано повышение риска развития колоректального рака, постменопаузального рака молочных желез, рака эндометрия, почек, рака пищевода, с показателем атрибутивного риска от 9% (в постменопаузе с онкопатологией груди) до 39% (рак эндометрия) [21]. Метаанализ проспективных эпидемиологических исследований выявил существование достоверных и сильных прямых ассоциаций ожирения с риском развития рака поджелудочной железы, щитовидной железы, неходжкинских лимфом, лейкемии и миеломной болезни. Новые данные указывают на роль ожирения в агрессивном течении рака простаты.

Ожирение становится причиной 20% всех раковых заболеваний [10]. Проведение бариатрической хирургии было связано с 60% снижением смертности от рака (5,5 против 13,3 в расчете на 10 000 человеко-лет) в течение 7 лет. Скорость увеличения массы тела также связана с риском возникновения рака. У мужчин, которые набрали более 21 кг после 20 лет, на 60% выше риск развития колоректального рака, чем у тех, кто набрал от 1 до 5 кг. Кроме того, у женщин, которые снизили свою массу тела на 10 кг и более после менопаузы, риск развития рака молочной железы снижается на 50%.

ДИЕТА

По данным некоторых источников, соблюдение диеты с низким содержанием животных жиров и/или холесте-

рина способствует снижению риска развития колоректального рака. Однако в эпидемиологических исследованиях рака толстой кишки эти данные не были однозначно подтверждены. В крупном исследовании Women's Health Initiative 48 835 женщин были рандомизированы на группы с обычным рационом питания (контрольная группа) и на группу с модификацией пищевого поведения с уменьшением потребления жиров и повышением физической активности (основная группа). В основной группе по сравнению с контрольной было снижено процентное содержание жиров в рационе (на 10,7% в первый год и на 8% в течение последующих 6 лет). В течение 8 лет наблюдений не было выявлено различий в частоте заболеваемости раком ободочной и прямой кишки, а также раком молочной железы. В то же время исследования на животных показали, что существует положительная корреляция между потреблением жиров и увеличением риска развития рака молочной железы [27].

Диета с высоким содержанием животного жира может быть важным фактором в развитии рака предстательной железы. В частности, потребление большого количества α -линолевой кислоты и небольшого количества линоленовой кислоты увеличивают риск развития рака простаты.

Частое употребление красного мяса (говядины, свинины, телятины и баранины) связано с повышенным риском развития колоректального рака у мужчин и женщин. По данным крупного эпидемиологического исследования ($n=148\ 610$) было показано, что риск развития рака толстой кишки увеличивается только при длительном употреблении мясных полуфабрикатов ($OR=1,5$; 95% ДИ 1,04–2,17) на фоне сниженного потребления рыбы и птицы ($OR=1,53$; 95% ДИ 1,08–2,18) [27]. Употребление красного мяса также ассоциировано с увеличением риска смертности от рака любой локализации. В популяционном исследовании ($n=617\ 119$) была прослежена связь между частотой развития рака и летальности от него и потреблением красного мяса ($OR=1,2$; 95% ДИ 1,1–1,3). Было выявлено, что для лиц в возрасте от 50 до 71 года на фоне потребления красного мяса вероятность смерти от рака возрастала достоверно и значимо [27].

Фрукты и овощи

Несмотря на предположительные высказывания о том, что увеличение потребления фруктов и овощей связано со значительным снижением риска развития рака, проспективные исследования не показали однозначных результатов [18]. Проспективное исследование EPIC, в которое были включены почти 500 000 европейских мужчин и женщин, наблюдаемых в течение 9 лет, выявило существование слабой связи между увеличением потребления фруктов и овощей со снижением общего риска развития рака ($HR=0,97$; 95% ДИ 0,96–0,99) [6]. Результаты многих эпидемиологических исследований указывают на наличие слабой связи между употреблением в пищу фруктов и овощей и снижением частоты колоректального рака. Совокупный анализ 14 когортных исследований ($n > 750\ 000$ человек) показал, что потребление более чем 800 г ово-

щей и фруктов ежедневно, по сравнению с 200 г, уменьшает риск развития рака дистальных отделов толстой кишки ($OR=0,74$), но не влияет на риск развития рака проксимальных отделов кишечника [23].

Последующий метаанализ 19 когортных исследований выявил незначительный защитный эффект при употреблении 100 г в день фруктов и овощей. Не установлено и взаимосвязи между количеством потребляемых пищевых волокон и риском развития рака толстой кишки [1].

Несколько когортных исследований показали значительное снижение риска развития рака простаты у мужчин с высоким потреблением томатов и томатной продукции. Однако по данным систематических обзоров, проведенных FDA, были выявлены «очень ограниченные доказательства», чтобы подтвердить связь между употреблением томатов и снижением риска рака предстательной железы, рака яичников, желудка и поджелудочной железы. В томатах содержится каротиноид ликопин, с которым и связывают снижение частоты развития рака простаты. Однако эти предположения не подтверждены в проведенных систематических обзорах [22].

Метаанализ показал, что потребление большого количества сои (20 мг изофлавонов в день) азиатскими женщинами связано с уменьшением риска заболевания раком молочной железы по сравнению с азиатскими женщинами, потребляющими меньшее количество сои (5 мг в сутки). Однако даже самое низкое потребление соевых изофлавонов в Азии в 5 раз превышает его потребление населением западных стран.

Молочные продукты

В двух опубликованных метаанализах, посвященных оценке связи между употреблением молочных продуктов и риском развития рака яичников, такой связи не обнаружено. Но другой метаанализ, включавший результаты 21 исследования, продемонстрировал повышенный риск развития рака яичников при избыточном потреблении молочных продуктов ($OR=1,13$; 95% ДИ 1,05–1,22). Таким образом, соотношение между потреблением молочных продуктов и риском развития рака яичников является неопределенным.

По данным ряда исследований, потребление нежирных молочных продуктов может снизить риск развития рака молочной железы преимущественно у женщин в пременопаузе [28]. В крупнейшем проспективном когортном исследовании Nurses' Health Study, включавшем более 88 000 женщин, была выявлена обратная связь между риском развития рака груди и потреблением нежирных молочных продуктов, кальция (в основном молочной пищи) и витамина D (в основном немолочной пищи) в пременопаузе. В то время как общий анализ 8 проспективных исследований, состоящий в основном из женщин в постменопаузе, не выявил прочной связи между потреблением молочных продуктов и риском развития рака молочной железы. Потребление кальция было связано со снижением общего риска развития рака в течение 7 лет у женщин в возрасте от 50 до 71 года, но не у мужчин [28]. Уменьшение раковых заболеваний пищеварительного тракта (осо-

бенно рак толстой кишки) на фоне потребления молочных продуктов и кальция отмечалось и у мужчин, и у женщин ($OR=0,84$ у мужчин и $OR=0,77$ у женщин).

Пищевые волокна

Употребление в пищу пищевых волокон достоверно связано со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

Несколько крупных эпидемиологических исследований подтвердили существование обратной связи между потреблением клетчатки и риском развития колоректального рака. Европейское исследование, включавшее 519 978 пациентов, выявило, что потребление пищевых волокон обратно пропорционально заболеваемости раком толстой кишки ($OR=0,58$; 95% ДИ 0,41–0,85) [35]. В совокупном анализе 13 проспективных когортных исследований (725 628 мужчин и женщин) была обнаружена обратная ассоциация между потреблением волокон и риском развития колоректального рака. Кроме того, метаанализ 5 исследований показал, что волокна не влияют на заболеваемость или рецидивы аденоматозных полипов (как предшественников колоректальной аденокарциномы) в течение 2–4 лет наблюдения. Тем не менее метаанализ 16 исследований, проведенных в различных странах, доказал существование связи между снижением риска развития колоректального рака и общим поступлением пищевых волокон (OR рака толстой кишки снижался на каждые 10 мг/сут потребления волокон; 0,90, 95% ДИ 0,86–0,84). Это исследование доказало, что снижение риска развития рака связано с употреблением зерновых волокон, но не с употреблением фруктов, овощей или бобовых волокон.

ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

Общепринято и доказано, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста стимулируют клеточную пролиферацию и способствуют развитию некоторых видов рака. У пациентов с сахарным диабетом типа 2 в 2 раза (и более) чаще развивается рак печени, поджелудочной железы, рак эндометрия, рак толстой кишки, молочной железы и мочевого пузыря, а риск развития рака простаты у них снижается [35].

Гликемический индекс – это показатель скорости и выраженности развития гипергликемии после употребления продуктов, зависящий от содержания в пище углеводов и частоты питания. Исследования влияния гликемических индексов на риск развития рака дали спорные результаты.

Крупное исследование AARP Diet and Health Study с участием Национального института здравоохранения США выявило существование достоверной связи между гликемическим индексом и развитием рака у 15 000 женщин и 33 000 мужчин в течение 9 лет [20]. В исследовании, постороенном по принципу «случай–контроль», была установлена связь риска развития рака молочной железы с потреблением продуктов с высоким гликемическим индексом. Однако большинство когортных исследований не подтвердили этот вывод [30]. Метаанализ проспек-

тивных когортных исследований не выявил прямой связи между гликемической нагрузкой и риском развития рака молочной железы, но отметил, что диета с высоким гликемическим индексом положительно ассоциирована с увеличением риска развития рака молочной железы [13].

Доказано, что гликемический индекс не влияет на риск развития рака предстательной железы. Данные Women's Health Study, основанные на анализе характера питания 174 больных раком толстой кишки в когорте из 38 451 женщин, подтвердили, что диета с высоким гликемическим индексом в значительной степени связана с повышенным риском развития колоректального рака ($OR=2,85$; 95% ДИ 1,4–5,8).

ω-3 жирные кислоты

Систематический обзор проспективных исследований не обнаружил связи между применением ω-3 жирных кислот и риском развития рака 11 различных локализаций. Последующее рандомизированное исследование выявило увеличение суммарного риска развития рака для женщин, получавших ω-3 жирных кислот, но не для мужчин [2]. В то же время проведенный систематический обзор 41 обсервационного исследования показал, что употребление рыбы приводит к снижению заболеваемости раком толстой кишки [37] ($OR=0,79\%$; 95% ДИ 0,65–0,97).

ВИТАМИНЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

В 2006 г. специалисты Национального института здоровья США пришли к выводу, что «в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать или не рекомендовать использование поливитаминов американскому обществу для профилактики развития хронических заболеваний».

Систематический обзор 38 исследований показал, что ни витамин С, ни витамин Е не эффективны для профилактики рака. В последующем, долгосрочное (9,4 года) рандомизированное исследование, включавшее 8000 женщин, не выявило доказательств того, что применение витаминов С, Е и β-каротина (отдельно или в сочетании) снижает заболеваемость или летальность от рака. Кроме того, два долгосрочных обсервационных исследования, суммарно включавших 340 000 участников с длительностью наблюдения 11 лет, не обнаружили связи между употреблением поливитаминов и риском развития рака [29].

Крупное ($n=14\ 641$) рандомизированное исследование Physicians' Health Study II обнаружило, что прием поливитаминов приводит к незначительному снижению общего числа раковых заболеваний ($OR=0,92$; 95% ДИ 0,86–0,998) [15]. При среднем сроке наблюдения до 11,2 года выявлено сокращение общего числа раковых больных с 18,3 до 17,0 случаев на 1000 человеко-лет по сравнению с группой, не получавшей поливитамины. Однако влияния на продолжительность жизни или снижения частоты летальности от рака не выявлено. Также не было установлено, что поливитамины и минеральные добавки обеспечивают дополнительное преимущество по сравнению со сбалансированной здоровой диетой.

Витамин D

Исследование взаимосвязи между витамином D или его сывороточным уровнем 25(OH)D и риском развития рака остаются противоречивыми [11]. По данным ряда исследований, применение витамина D может снизить риск развития рака толстой кишки [16], однако нет единого мнения о дозах препарата, которые следует применять для профилактики рака.

Витамин D вместе с кальцием не влияет на риск развития рака молочной железы. В исследовании Women's Health Initiative 36 000 женщин в постменопаузе получали 1000 мг элементарного кальция и 400 МЕ витамина D в день в среднем в течение 7 лет [12]. В исследовании не было выявлено никакой разницы между двумя группами по заболеваемости инвазивным раком молочной железы.

Однако, по данным Health Professionals Follow-Up Study, увеличение потребления витамина D приводит к 17%-ному снижению общего риска развития рака у мужчин. Рандомизированное исследование показало, что применение только добавок кальция (1400 до 1500 мг/сут) или витамина D с кальцием (1100 ЕД/сут) у 1179 женщин в возрасте от 55 лет ассоциировано со снижением риска развития рака.

Кальций

Увеличение потребления кальция связано с уменьшением риска развития рака ободочной и прямой кишки, но ассоциировано с повышением риска развития рака простаты. Исследователи рекомендуют употреблять дополнительно не более 700 мг кальция в сутки, что обеспечивает защиту от колоректального рака без значительного увеличения риска развития рака простаты. При исследовании когорт было показано, что риск развития рака дистальных отделов кишечника снижен у пациентов, получавших до 1250 мг/сут элементарного кальция, по сравнению с группой, получавшей менее 500 мг/сут (OR=0,58; 95% ДИ 0,32–1,05).

Метаанализ 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ($n=1485$) показал, что риск рецидива колоректальной аденомы был значительно ниже у больных, получавших кальций дополнительно (OR=0,80; 95% ДИ 0,68–0,93) [15]. В результате исследования специалистами Американского колледжа гастроэнтерологии было рекомендовано принимать кальций для первичной или вторичной профилактики аденомы толстой кишки.

Защитный эффект дополнительного применения кальция не был доказан в исследовании Women's Health Initiative ($n=36\ 282$). В работе не выявлено значительного снижения частоты возникновения колоректального рака в группе, принимавшей по 500 мг кальция и витамина D 200 МЕ 2 раза в день, по сравнению с плацебо. Средний возраст женщин на момент начала рандомизации был 62 года, наблюдение охватило последующие 7 лет. Учитывая длительность развития колоректального рака, можно предположить, что 7 лет – это слишком короткий интервал, для выявления заболеваемости раком.

Относительно риска развития рака предстательной железы у пациентов, дополнительно получавших препараты кальция, также были получены противоречивые результаты. 3 крупных когортных исследования обнаружили повышенный риск развития рака предстательной железы на фоне дополнительного потребления кальция. Было показано, что риск развития рака предстательной железы повышается только при потреблении кальция в сверхвысоких дозах (20% увеличение риска при приеме кальция >2000 мг/сут) (OR=1,2; 95% ДИ 1,0–1,6). Высокое потребление кальция (не ниже 2000 мг/сут) приводит к еще большему увеличению риска развития рака простаты (OR=1,6; 95% ДИ 1,1–2,3). Было высказано предположение, что это связано с подавлением активности витамина D в отношении торможения роста опухоли и развития метастазов.

Селен

Исследования, проведенные на животных, позволяют предположить, что селен снижает риск возникновения различных опухолей, и некоторые эпидемиологические исследования показали обратную зависимость между уровнем селена в организме и риском развития рака [34]. В исследовании NHANES III были включены 14 000 человек и выявлено, что увеличение концентрации селена в крови до 130 нг/мл ассоциировано со снижением смертности от рака. При превышении уровня селена 150 нг/мл отмечалось увеличение смертности.

Плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности применения селена показало существенное снижение смертности от рака легких, толстой кишки и предстательной железы. Систематический обзор эффективности применения антиоксидантных добавок в 4 рандомизированных испытаниях показал, что применение селена снижает общий риск развития рака у мужчин (OR=0,77; 95% ДИ 0,64–0,92), но не у женщин [25]. Однако позже метаанализ 5 рандомизированных испытаний эффективности применения антиоксидантной терапии в качестве профилактики рака показал отсутствие влияния приема селена на снижение риска заболеваемости раком (OR=0,62; 0,36–1,08) [25].

Роль селена и других антиоксидантов в снижении заболеваемости раком простаты была оценена в исследовании Cancer Prevention Trial (SELECT), включившем более 35 000 человек. Исследование было прекращено досрочно в связи с отсутствием получения положительных результатов относительно снижения риска развития рака простаты, но выявлении тенденцию к увеличению риска развития сахарного диабета типа 2.

Витамин E

На сегодняшний день нет достоверных данных об эффективности применения витамина E в профилактике рака.

В долгосрочном исследовании, проводимом на протяжении 12 лет, риск возникновения рака простаты был выше у мужчин, которые принимали витамин E (OR=1,17; 99% ДИ 1,004–1,36) [24]. Ежедневный прием витамина E (600 МЕ,

α -токоферол) не предотвратило развитие инвазивных форм рака в течение 10 лет наблюдения в исследовании Women's Health Study. Ни витамин Е, ни витамин С не влияют на уменьшение риска развития рака предстательной железы или общего рака по данным исследования Doctors Health Study (14 641 мужчин в возрасте 50 лет) [19].

Фолиевая кислота и другие витамины

Фолиевая кислота в большом количестве присутствует в зеленых овощах, фруктах, крупах, орехах и мясе. Фолиевая кислота необходима для синтеза ДНК, метилирования, апоптоза, а также регуляции экспрессии генов. Роль фолиевой кислоты в профилактике рака является неопределенной. В обсервационных исследованиях было показано, что дополнительное применение фолатов приводило к снижению риска развития рака толстой кишки и других раковых заболеваний, особенно у лиц, употребляющих алкоголь. Однако имеются и другие данные, свидетельствующие о возможном повышении риска развития рака на фоне применения фолатов.

У пациентов с низким уровнем метилентетрагидрофолатредуктазы, фермента, участвующего в метаболизме фолиевой кислоты, отмечается более низкий риск развития рака толстой кишки, а также раковых заболеваний пищевода, желудка и поджелудочной железы. По другим данным, была установлена обратная связь между применением фолиевой кислоты с пищей и риском развития аденоматозных полипов (Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-Up Study).

Результаты исследования показали снижение риска заболевания раком толстой кишки ($OR=0,25$; ДИ 0,13–0,51) у женщин, которые принимали фолиевую кислоту или поливитамины с фолиевой кислотой в течение 15 лет [18].

Применение только фолиевой кислоты, но не поливитаминов, было связано со снижением риска развития рака поджелудочной железы в Шведском исследовании 82 000 мужчин и женщин за 7 лет наблюдения. Метаанализ показал, что применение фолиевой кислоты было связано с уменьшением риска развития плоскоклеточного рака пищевода ($OR=0,66$; 95% ДИ 0,53–0,83) и поджелудочной железы ($OR=0,49$; 95% ДИ 0,35–0,67), но не продемонстрировал связи между низким потреблением фолиевой кислоты и развитием рака молочной железы.

Крупнейшее контролируемое исследование оценки эффективности применения добавок фолиевой кислоты у пациентов с колоректальной аденомой не выявил снижения частоты появления новых аденом в течение 3 и 6 лет, но отметил повышение риска предраковых поражений толстой кишки у пациентов, получавших фолиевую кислоту, по сравнению с контрольной группой.

Совместный анализ 2 испытаний по оценке эффективности применения поливитаминов у пациентов с ишемической болезнью сердца обнаружил повышение риска развития злокачественных заболеваний (в первую очередь, рака легких) ($OR=1,21$; 95% ДИ 1,03–1,41) и смертности от рака ($OR=1,38$; ДИ 1,07–1,79) [36] в течение последующих 3 лет. Заболеваемость раком предстатель-

ной железы увеличилась в группе мужчин, получавших фолиевую кислоту по 1 мг/сут, по сравнению с группой плацебо [36].

По данным 2 крупнейших метаанализов, не выявлено увеличение риска развития рака кишечника на фоне длительного приема фолиевой кислоты [36]:

- метаанализ исследований, посвященных изучению эффективности применения фолиевой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (10 испытаний; $n=49\,969$) и колоректальной аденомы (3 испытания; $n=2652$), проводимых в течение 5,2 года ($OR=1,06$; 95% ДИ 0,99–1,13);
- метаанализ, основанный на индивидуальных данных пациентов 8 рандомизированных испытаний ($n=37\,485$), не обнаружил существенного влияния добавок фолиевой кислоты в разных дозах (от 0,8 до 40 мг/сут) на заболеваемость ($OR=1,05$; 95% ДИ 0,98–1,13) или смертности от рака ($OR=1,00$; 95% ДИ 0,85–1,18) при средней последующих 5 лет.

Железо

Обсервационные исследования показывают, что увеличение запасов железа в организме может быть связано с повышенным риском развития рака. В ходе рандомизированного клинического испытания, проводимого для оценки пользы кровопускания у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, было показано значительное снижение общей заболеваемости раком (0,65%; 95% ДИ 0,43–0,97) [9].

Диета

Средиземноморская диета характеризуется высоким потреблением фруктов, овощей, орехов, бобовых, хлеба из цельной пшеницы, рыба и оливкового масла. Крупное когортное исследование, проведенное в Греции, показало 12%-ное снижение риска возникновения рака [9].

Средиземноморская диета не ассоциируется со снижением риска развития опухолей [14]. Метаанализ показал, что соблюдение правил рационального питания ассоциировано с 11%-ным снижением риска заболевания раком молочной железы, но преимущественно для эстрогеннезависимых опухолей [4]. Аналогично метаанализ показал снижение частоты развития колоректального рака на фоне применения средиземноморской диеты и стойкое 30%-ное повышение его при соблюдении низкоуглеводной диеты [26].

АЛКОГОЛЬ

Избыточное потребление алкоголя увеличивает риск возникновения нескольких видов рака. Проспективные исследования, включившие 1 млн женщин (средний возраст 56 лет) обнаружили, что, ежедневное употребление 10 г алкоголя на протяжении 7,5 года увеличивают риск развития рака глотки, пищевода, гортани, прямой кишки, печени и молочной железы. Общий риск развития рака возрос на 6% (95% ДИ от 4 до 7%).

Незначительное увеличение риска развития рака молочных желез на фоне умеренного потребления алкоголя было также выявлено в исследовании «Здоровье женщин» (Women's Health Study) и в исследовании «Здоровье медицинских сестер» (Nurses Health Study) [7].

В рамках Европейского проспективного исследования рака и питания EPIC, проведенного в 8 европейских странах, было показано, что потребление алкоголя может составлять 10% атрибутивного риска для любого рака среди мужчин и 3% у женщин [33]. Подсчитано, что во всем мире 3,6% онкологических заболеваний связаны с хроническим употреблением алкоголя.

Умеренное употребление алкоголя благотворно влияет на сердечно-сосудистую систему, но повышает риск развития рака. Даже незначительное употребление алкоголя связано с небольшим увеличением риска заболевания раком молочной железы у женщин, а также повышенным риском рака ротоглотки и пищевода [3].

ИНФЕКЦИИ

Выявлено, что причиной 17% всех новых случаев заболевания раком в мире является инфекция [10]. Вирусы могут увеличить риск рака за счет влияния на клеточную трансформацию, нарушения клеточного цикла, усиления клеточной пролиферации и подавления иммунитета. Были установлены и доказаны связи между вирусными агентами и раком:

- вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки и рак аногенитальной области, а также плоскоклеточный рак головы и шеи;
- гепатиты В и С и гепатоцеллюлярная карцинома;
- вирус иммунодефицита человека и саркома Капоши, и неходжкинская лимфома;
- вирус герпеса человека 8-го типа и саркома Капоши и лимфома;
- вирус Эпштейна–Барр и лимфома Беркитта.

Большинство этих вирусов распространяется через контакт с инфицированной кровью или жидкостями организма, обеспечивая, таким образом, возможности для профилактики. Вакцинация против вируса гепатита В и ВПЧ наиболее перспективна. Квадριвалентная вакцина против ВПЧ рекомендуется для девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет. Антиретровирусная терапия при ВИЧ-инфекции значительно улучшила исход болезни и уменьшила развитие связанных с ней видов рака. Высокоактивная антиретровирусная терапия привела к снижению заболеваемости лимфомой. Снижение вирусной нагрузки при вирусных гепатитах на фоне лечения интерфероном связано с уменьшением риска для гепатоцеллюлярного рака [10].

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

При некоторых типах рака применение лекарственных препаратов позволяет улучшить отдаленные прогнозы и снизить риск прогрессирования процесса. Однако в каждом конкретном случае необходимо оценивать соотношение польза/риск от проведения терапии.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тамоксифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (SERM). По данным 4 рандомизированных исследований и метаанализа, было доказано статистическое снижение риска развития гормон-зависимого инвазивного рака молочной железы при применении тамоксифена. Тамоксифен одобрен в США для профилактики рака молочной железы у женщин из группы высокого риска, в которую входят пациентки с долевой карциномой *in situ* (LCIS) в анамнезе или семейной предрасположенностью. Прием тамоксифена в качестве профилактического средства был ограничен в силу его возможных побочных эффектов, включая рак эндометрия и тромбозы. Наибольший клинический эффект доказан для женщин в перименопаузе (минимален риск тромбозов и рака матки), женщин с гистерэктомией и пациенток с семейным риском развития рака молочных желез. Вследствие возможных серьезных побочных эффектов не рекомендуется назначать тамоксифен в качестве профилактики рака молочной железы у женщин из группы низкого и среднего риска. **Ралоксифен** относится к группе SERM и широко применяется для профилактики остеопороза и терапии рака молочной железы у женщин в постменопаузе с высоким риском развития инвазивного рака молочной железы [17]. Ралоксифен – препарат первого выбора у пациенток с высоким риском развития рака молочной железы (LCIS в анамнезе) и интактной маткой и/или нуждающихся в лечении остеопороза. **Ингибиторы ароматазы (АИС)**, например, анастрозол, летрозол и экземестан, снижают плазменный уровень эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде вследствие ингибирования активности ароматазы. АИС, по всей видимости, связаны с меньшим риском развития побочных эффектов, чем SERM. В плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что на фоне применения ингибиторов ароматаз риск развития рака молочной железы у женщин с высоким риском заболевания снижался на 65% с минимальным числом побочных эффектов [17]. При этом в группу высокого риска были включены пациентки в возрасте до 60 лет, с наличием атипической протоковой гиперплазией или очаговой гиперплазией, долевой карциномой *in situ* (LCIS) или протоковой карциномой *in situ* (DCIS). Согласно проведенным исследованиям, АИС могут быть использованы как препараты для профилактики рака молочной железы у женщин группы высокого риска в постменопаузе. Тем не менее недостаточно данных о долгосрочных и отдаленных последствиях применения препаратов, их влиянии на потерю костной ткани и сердечно-сосудистое звено.

АСПИРИН И ДРУГИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Несколько теорий были предложены для объяснения, почему аспирин и другие НПВС эффективны в снижении риска колоректального рака и, возможно, эффективны

для профилактики других видов рака. Предполагается, что НПВС индуцируют апоптоз измененных клеток и подавляют рост опухоли.

Регулярное употребление аспирина и других НПВП приводит к снижению риска развития аденоматозных колоректальных полипов и рака прямой кишки. У пациентов из группы высокого риска с синдромом Линча применение 600 мг/сут аспирина позволило снизить риск развития колоректального рака на 60% [8]. Однако оптимальная суточная доза аспирина у больных с низким риском развития рака не установлена. Накопленные данные свидетельствуют о том, что долгосрочное применение аспирина в дозе не менее 75 мг/сут эффективно для снижения рисков развития рака [8]. Рекомендации Американского общества профилактической медицины (USPSTF), опубликованные в 2007 г., свидетельствуют, что длительное использование аспирина позволяет снизить заболеваемость раком ободочной и прямой кишки, однако увеличивает риск развития желудочно-кишечных кровотечений и геморрагическо-

го инсульта, а также почечной недостаточности и артериальной гипертензии [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с тем, что большинство онкологических заболеваний может быть предотвращено или излечено при условии их своевременного и раннего выявления, знание и применение мер первичной и вторичной профилактики актуально и востребованно.

Основные рекомендации по первичной профилактике рака включают:

- прекращение курения;
- занятия спортом и ведение активного образа жизни;
- нормализацию массы тела;
- употребление в пищу овощей, фруктов и снижение употребления красного мяса и животных жиров;
- лимитированное потребление спиртных напитков;
- исключение инсалиции;
- проведение регулярного скрининга рака молочных желез, шейки матки и колоректального рака.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Леваков Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
E-mail: kaf.ag.fppov@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Aune D., Chan D.S., Lau R. et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies // *BMJ*. – 2011. – Vol. 343. – P. d6617.
2. Andreeva V.A., Touvier M., Kesse-Guyot E. et al. B vitamin and/or ω -3 fatty acid supplementation and cancer: ancillary findings from the supplementation with folate, vitamins B6 and B12, and/or omega-3 fatty acids (SU.FOL.OM3) randomized trial // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172. – P. 540.
3. Bagnardi V., Rota M., Botteri E. et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 301.
4. Brennan S.F., Cantwell M.M., Cardwell C.R. et al. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Am.J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91. – P. 1294.
5. Boyle T., Keegel T., Bull F. et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis // *J. Natl Cancer Inst.* – 2012. – Vol. 104. – P. 1548.
6. Boffetta P., Couto E., Wichmann J. et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // *J. Natl Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102. – P. 529.
7. Chen W.Y., Rosner B., Hankinson S.E. et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306. – P. 1884.
8. Chan A.T., Lippman S.M. Aspirin and colorectal cancer prevention in Lynch syndrome // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378. – P. 2051.
9. Couto E., Boffetta P., Lagiou P. et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort // *Br.J. Cancer*. – 2011. – Vol. 104. – P. 1493.
10. Coglian V.J., Baan R., Straif K. et al. Preventable exposures associated with human cancers // *J. Natl Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103. – P. 1827.
11. Chung M., Lee J., Terasawa T. et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 155. – P. 827.
12. Chlebowski R.T., Johnson K.C., Kooperberg C. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer // *J. Natl Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 1581.
13. Dong J.Y., Qin L.Q. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 126. – P. 287.

14. Fung T.T., Hu F.B., Wu K. et al. The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer // *Am.J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92. – P. 1429.
15. Gaziano J.M., Sesso H.D., Christen W.G. et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308. – P. 1871.
16. Gandini S., Boniol M., Haukka J. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // *Int.J. Cancer.* – 2011. – Vol. 128. – P. 1414.
17. Goss P.E., Ingle J.N., Alés-Martínez J.E. et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women // *N. Engl.J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 2381.
18. George S.M., Park Y., Leitzmann M.F. et al. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study // *Am.J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89. – P. 347.
19. Gaziano J.M., Glynn R.J., Christen W.G. et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 52.
20. George S.M., Mayne S.T., Leitzmann M.F. et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of cancer: a prospective cohort study // *Am.J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 169. – P. 462.
21. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61. – P. 69.
22. Ilic D., Forbes K.M., Hasset C. Lycopene for the prevention of prostate cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. Nov 9; (11): CD008007.
23. Koushik A., Hunter D.J., Spiegelman D. et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies // *J. Natl Cancer Inst.* – 2007. – Vol. 99. – P. 1471.
24. Klein E.A., Thompson I.M. Jr, Tangen C.M. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306. – P. 1549.
25. Myung S.K., Kim Y., Ju W. et al. Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 166.
26. Magalhães B., Peleteiro B., Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis // *Eur.J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 15.
27. Pan A., Sun Q., Bernstein A.M. et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172. – P. 555.
28. Park Y., Leitzmann M.F., Subar A.F. et al. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 391.
29. Park S.Y., Murphy S.P., Wilkens L.R. et al. Multivitamin use and the risk of mortality and cancer incidence: the multiethnic cohort study // *Am.J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 173. – P. 906.
30. Romieu I., Ferrari P., Rinaldi S. et al. Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // *Am.J. Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 96. – P. 345.
31. Rothwell P.M., Price J.F., Fowkes F.G. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 1602.
32. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths // *CA Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61. – P. 212.
33. Schütze M., Boeing H., Pischon T. et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. d1584.
34. Steevens J., van den Brandt P.A., Goldbohm R.A., Schouten L.J. Selenium status and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes: the Netherlands cohort study // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P. 1704.
35. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L. et al. Diabetes and cancer // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2009. – Vol. 16. – P. 1103.
36. Vollset S.E., Clarke R., Lewington S. et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 1029.
37. Wu S., Feng B., Li K. et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis // *Am.J. Med.* – 2012. – Vol. 125. – P. 551.