

**Терехова Т.Н., Попруженко Т.В.**

Терехова Т.Н., доктор медицинских наук профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста УО БГМУ

Попруженко Т.В. доктор медицинских наук профессор, профессор кафедры стоматологии детского возраста УО БГМУ

**УПРАВЛЯЕМЫЕ ФАКТОРЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

**Резюме** В статье изложены современные представления об управляемых факторах риска развития основных типов рака в области головы и шеи (потребление алкоголя и табака, жевание бетеля, инфицирование вирусом папилломы человека, ультрафиолетовое облучение) и возможностях их контроля; сведения могут быть полезны для работы стоматолога по модификации поведения населения / пациентов для первичной профилактики рака.

**Ключевые слова:** рак, голова и шея, факторы риска, профилактика, модификация поведения

**Tserakhava T.N., Papruzenka T.V.**

T. N. Tserakhava, DDS, PhD, Professor, Head Department of Children's Dentistry Belarusian State Medical University Minsk, Belarus

T. V. Papruzenka, DDS, PhD, Professor, Department of Children's Dentistry Belarusian State Medical University Minsk, Belarus

**Modifiable risk-factors for carcinogenesis in the head and neck**

**Abstract** The article presents modern conception about the modifiable risk factors for the development of the main types of cancer in the head and neck (alcohol and tobacco consumption, chewing areca, infection with human papillomavirus, ultraviolet irradiation) and the possibilities for their control; the information may be useful for the dentist to modify the behavior of the population / patients for primary cancer prevention.

**Keywords:** cancer, head and neck, risk factors, prevention, behavior modification

По данным пятой версии GLOBOCAN в последнее десятилетие в мире ежегодно регистрируется около 300 тыс. новых случаев злокачественных новообразований губы и мягких тканей полости рта (в МКБ-10 рубрики C00-C06, т.н. оральный рак), 150 тыс. случаев рака ротоглотки (C09-C10), 160 тыс. случаев рака гортани (C32); 325 тыс. человек умирает от этих заболеваний [17]. Согласно расчетам IARC (International Agency for Research on Cancer) для 2018 г. стандартизированный по возрасту показатель ASR частоты новых случаев опухолей губы, полости рта и глотки (C00-C14) составляет 30,0 на 100 000

мужского населения Беларуси (для Европы – 19,9) и 3,0 для женского (в Европе – 5,9), ARS летальных исходов от опухолей указанной локализации – 17,2 среди мужчин и 1,2 среди женщин (среднеевропейские показатели – 9,2 и 1,9 соответственно) [12].

Около 90% случаев рака полости рта, глотки, гортани и губы составляет плоскоклеточный рак (ПР), известный высокой агрессивностью, значительной морбидностью и высокой смертностью: при том, что область головы и шеи открыта прямому доступу, большинство пациентов с ПР получают диагноз и приступают к лечению на III и IV стадиях заболевания [12], что, во многом, определяет плохой прогноз (традиционные схемы лечения, включающие хирургию, химио- и радиотерапию, имеют лечебный потенциал лишь на ранних стадиях и, как правило, мало эффективны в случаях ПР с метастазами и при рецидиве рака [47]; современная таргетная терапия цетуксимабом имеет успех лишь в 10-15% случаев; пятилетняя выживаемость пациентов с оральным ПР до сих пор не превышает 40-60% [42], выжившие обречены на низкое качество последующей жизни (значительная утрата тканей челюстно-лицевой области на хирургическом этапе лечения, радионекроз мягких и твердых тканей, гипосаливация, нарушения речи, глотания и жевания, невралгия в сочетании с опиоидной устойчивостью и т.д.) [15].

В последнее десятилетие в онкологии, как и во многих областях медицины, приоритеты смещаются от лечения к профилактике [48]. В мировой практике **ПР рак** в области головы и шеи (ПРГШ) относят к потенциально контролируемым опухолям с известными факторами риска; ведущую роль в организации и реализации программ предупреждения и ранней диагностики ПРГШ отводят стоматологам как врачам, которые контактируют с населением чаще других медиков и, соответственно, имеют большие возможности для адресной пропаганды здорового образа жизни и рутинного обследования области, а также владеют специальными стратегиями менеджмента потенциально злокачественных изменений (расстройств) тканей полости рта. В странах Юго-Восточной Азии и Индии, где оральный рак занимает первые позиции в рейтинге локализаций злокачественных новообразований, выполняются соответствующие региональные программы скрининга населения [4]; в странах с менее высоким уровнем заболеваемости ограничиваются скринингом населения, составляющего группы риска, и рассчитывают на целенаправленную профессиональную активность стоматологов [15].

### **Базовые механизмы канцерогенеза**

Новообразование обычно ассоциируют с избытком ткани вследствие повышенной пролиферации и/или сниженного апоптоза клеток; злокачественность опухоли определяется ее негативным воздействием на соседние и отдаленные ткани [32].

Общепринятым в теме ПР является представление о канцерогенезе как о многоступенчатом процессе изменений, проходящего от нормы до метастазирования через эпителиальную дисплазию.

Под действием разнообразных экзо- и эндогенных факторов, генетических и эпигенетических изменений нормальная организация жизни клеток и тканей нарушается: на клеточном уровне о дисплазии свидетельствуют поломки в механизмах ремонта дефектных участков ДНК на этапах клеточного цикла до ее воспроизведения; морфологические изменения ядра (формы, размера, количества) и повышение митотической активности клетки в сочетании с нарушениями созревания (в агрессивных опухолях преобладают клетки с низким уровнем дифференцировки, имеющие мало сходства с исходными); дефектные клетки пролиферируют и накапливаются в условиях снижения эффективности апоптоза – на гистологическом уровне возникают условия для утолщения слоя измененного эпителия с оттеснением базальной мембраны и миграции клеток опухоли через базальную мембрану, в лимфатические и кровеносные сосуды и далее. В канцерогенезе важное место отводят взаимодействию опухоли и окружающей ее среды – подавлению иммунитета, организации ангиогенеза для питания растущей опухоли и т.д. [33].

В последние годы для объяснения некоторых клинических характеристик орального канцерогенеза (мультифокальности поражений и т.п.), обоснования стратегий профилактики и лечения ПР используют известную с 1950-х гг. парадигму *поля канцеризации*, в соответствии с которой факторы, определяющие риск канцерогенеза, одновременно изменяют состояние множества эпителиоцитов на обширной площади и даже на множественных участках; расширение опухоли рассматривается как результат постепенной трансформации соседних здоровых клеток [40]. Парадигма *мультипотентной самовосстанавливающейся раковой стволовой клетки* (таковой, как предполагают, может стать измененная нормальная стволовая клетка и/или дедифференцированная раковая клетка) используется, в частности, в работах по иммунобиологии ПР; гетерогенность раковых стволовых клеток, характерная для ПР головы и шеи, объясняет особенности прогрессирования и рецидивов ПР, а также низкую эффективность таргетной монотерапии пациентов [32]. Для разработки стратегий контроля инвазивного роста и метастазирования ПР представляется продуктивной парадигма *эпителиально-мезенхимального и обратного перехода*: процессы, сходные с таковыми в эмбриогенезе, при хроническом воспалении, фиброзе и заживлении ран, позволяют опухолевым эпителиальным клеткам приобрести некоторые признаки и свойства мезенхимальных (подвижность, ферментативная экзоактивность и др.),

позволяющие пересечь базальную мембрану и, после заселения новых тканей, вернуться к эпителиальному статусу; одним из многих условий, активирующих переход, считают гипоксию тканей [3].

В патогенезе ПР в области головы и шеи значительное место отводят как системным, так и локально действующим факторам химической, физической и, в последнее время, инфекционной природы. Риск определяется, с одной стороны, свойствами канцерогенного фактора, магнитудой и длительностью экспозиции; с другой стороны – восприимчивостью хозяина, т.е. уровнем его защищенности от вредных воздействий. Есть мнение, что до 80 % случаев рака в области головы и шеи можно предотвратить или остановить канцерогенез на стадии ранних нарушений и даже при наличии начальных признаков эпителиальной дисплазии, если установить разумный контроль над негативными воздействиями и/или условиями микросреды [32].

### **Потребление табака и его продуктов**

Потребление табака считают основным строго доказанным фактором риска развития ПРГШ [34]. Среди 7000 химических соединений, идентифицированных в табаке и его продуктах, к потенциально канцерогенным сегодня относят более 250 веществ. Исторически первыми и до сего времени наиболее опасными канцерогенами признаны определяемые не в зеленом, но в обработанном табаке (сушеном, нагретом) и смоле сгоревшего табака N-нитрозамины (N'-нитрозонорникотин, 4-[метилнитрозамино]-1-[3-пиридил]-1-бутанон и другие продукты нитрозирования никотина) и десятки полициклических ароматических углеводородных соединений (бенз[а]пирен; дибензо[а, l]пирен и др.); значительную роль в канцерогенезе отводят синильной кислоте и угарному газу, токсическим металлам (бериллию, кадмию) и др. [2] Основными эффектами токсикантов признаны повреждение и нарушение репарации ДНК, а также дисрегуляция иммунитета и воспалительных процессов при хроническом негативном воздействии на ткани. Активная роль никотина в патогенезе орального ПР подтверждена в экспериментах *in vitro* (так, известно, что никотин индуцирует пролиферацию клеток и эпителиально-мезенхимальный переход), но не доказана на клиническом уровне [29]; во всяком случае, никотин формирует зависимость, что, как правило, означает повышение вероятности потребления табачных продуктов с известными канцерогенными свойствами [2].

Риск развития ПРГШ определяется сочетанием факторов, связанных

- с химическим составом табака (так, содержание специфических табачных нитрозаминов в продуктах, полученных из растений родов *Nicotiana rustica*, обычно используемых для бездымного потребления, значительно выше, чем в продуктах для

курения, полученных из *Nicotiana tabacum*; содержание нитрозаминов в табаке торговых сортов может различаться в 25-90 раз) [1];

- технологией подготовки табака к использованию (к примеру, поскольку максимальная концентрация нитратов определяется в черешке и жилках табачного листа, степень канцерогенности продуктов зависит от выраженности этих частей в листе конкретного вида / сорта табака и от сохранения их в конечном продукте; сушка на открытом воздухе и нагревание табака при сушке увеличивают уровень нитрозаминов в дыме) [2];
- с интенсивностью и длительностью потребления продуктов табака (как правило, канцерогенный эффект потребления табака реализуется после десятилетий его потребления) [34];
- со способом потребления продуктов табака (эффекты зависят используемого для курения или «бездымного» потребления табачного продукта, характера его локального воздействия на ткани и т.д.) [1].

Риск ПРГШ у населения западного мира чаще всего ассоциируют с традиционным **курением** табака. По данным статистики, 8 из 10 больных ПРГШ – курильщики; дозозависимый риск у курильщиков табака в 5÷25 раз выше, чем у некурящих [2]. В странах, успешно проводящих политику отказа от табакокурения, заболеваемость оральным ПРГШ заметно снижается; у людей, прекративших курить, спустя 10 лет риск ПР снижается до уровня риска никогда не куривших; у пациентов, прошедших лечение по поводу ПРГШ и отказавшихся от курения, риск рецидива опухоли снижается до 1:10 против 1:3 [1]. Наиболее опасным признано курение сигар, сигарет, биди, самокруток, трубок и тому подобных изделий, связанное с сожжением табака при  $t > 600-800^{\circ}\text{C}$  (риск орального ПР особенно высок при «обратном» курении, когда горящий конец сигареты приближен к небу) [37]. Снижение риска воздействия канцерогенных смол и нитрозаминов предполагают при потреблении табака, подвергающегося воздействию менее высоких температур, что объясняет растущую популярность **технологий курения с «нагреванием без горения»**. Курильщики кальяна (*син.* шиша, наргиле, чиллим, хука, уотерпайп) нагревают влажный ароматизированный табак на тлеющем угле до  $450^{\circ}\text{C}$  и в течение получаса вдыхают кальянный дым – смесь угольного дыма (в т.ч. угарного газа) и испарений «табачного сока», прошедшую через слой жидкости. Длительность комфортного сеанса курения кальяна приводит к вдвое более высокому, чем при курении сигареты, росту концентрации никотина в крови; при том, что в кальянной аэрозоли находят лишь десятую часть соединений от набора сигаретного дыма, в крови курильщика многократно возрастает уровень основных табачных канцерогенов; фактор курения кальяна ассоциируется с развитием орального рака в относительно молодом (в сравнении

курильщиками сигарет) возрасте [8]. Еще не измеренные, но потенциально значимые угрозы для здоровья, в т.ч. развитие ПРГШ, связывают с современными «электронными системами доставки никотина для эксплуатации с нагреваемым табаком» (в аккумуляторных системах Ploom и Pax без горения или тления нагревается до  $t = 250\text{--}350^\circ\text{C}$  табачный лист; в изделиях IQOS, Glo нагреваются стики из табака, спрессованного с глицерином/пропиленгликолем; курильщик вдыхает аэрозоль табака и сопутствующих соединений через мундштук в запрограммированном режиме; дополнительный к табачному риск развития ПРГШ связывают с продуктами распада растворителей, термической деградации пластиковых элементов системы) [42]. В конце шкалы «курительных» табачных рисков<sup>1</sup> сегодня располагают электронные системы доставки никотина в легкие – электронные сигареты / вейпы для парения аэрозоля нагретых ароматизированных никотин-содержащих жидкостей; вероятный риск вейпинга для здоровья ассоциируют с канцерогенными эффектами вдыхания некоторых компонентов жидкостей (необходимых для образования пара пропиленгликоля, глицерина и их производных, фруктовых ароматизаторов), а также с возможностью потребления высоких доз никотина [1].

С риском ПРГШ связывают и **некурительные**, «бездымные» способы потребления табака, рассчитанные на поглощение никотина и других компонентов табака при их контакте со слизистой оболочкой полости рта (или носа)<sup>2</sup>. В разных культурах издавна **жуют** табак: например, американцы жуют скрутки из целого листа горячей сушки (твист) и увлажненный нюхательный табак (снаф); в Азии – масляные смеси табака с золой и вкусовыми приправами (насвар, насвай); считают, что риск развития орального ПР у потребителя жевательного табака в пять-семь раз выше, чем у человека без табачной зависимости [1]. В последние годы во всем мире растет популярность традиционного для скандинавских стран табака **для сосания** – снюса (высушенный в тени измельченный табак, смешанный со щелочью, ароматизаторами и расфасованный в пакетики, закладывают под верхнюю губу на 15-45 минут), с потреблением которого статистически связывают локальные потенциально предраковые изменения слизистой оболочки и повышенный риск орального ПР [31]. Относительно новым продуктом является «облегченный» снюс с низким содержанием никотина, канцерогенность которого еще не может быть строго оценена из-за его недостаточно длинной истории (разработан в 1970-х гг. по запросу правительства Швеции как средство для отучения населения от

---

<sup>1</sup> FDI в Плане регулирования потребления никотина и табака (2017 г.) определил потребление е-сигарет как потенциальное средство для «нисходящего смещения пользователей по континууму риска».

<sup>2</sup> Сообщают, что пребывание табака в полости рта создает условия для нитрозирования норникотина с образованием N-нитрозаминов.

потребления табака), но уже не считается нулевой [1]. Серьезные проблемы связывают с бестабачным снюсом, набирающим популярность у подростков: известно, что пакетики целлюлозы, пропитанные раствором никотина, могут обеспечить опасный уровень не только хронической, но даже острой никотиновой нагрузки [31].

Полувековой неудачный опыт попыток снижения «табачных» рисков для здоровья курильщиков через модификацию табачных изделий (снижение доли смолы, применение фильтров и т.д.) и способов курения (с неглубокими затяжками, паузами и т.д.), явно недостаточный уровень изученности химических и патогенетических аспектов «табачной» патологии, потенциальное негативное системное и местное воздействие различных компонентов смесей для заправки электронных систем курения/парения и добавок к бездымному табаку (ароматизаторов, анестетиков, растворителей, загустителей) и, во всяком случае, известные проблемы никотиновой зависимости – вот неполный перечень причин, по которым ни один из вариантов потребления продуктов табака не может быть признан здоровым [2].

В «Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака» (2003 г.) впервые сформулированы принципы установления глобального контроля над табачной эпидемией через содействие снижению спроса (ст. 6-14: ценовой и налоговый контроль; просвещение населения, снижение потребительской привлекательности изделий, меры по защите от табачного дыма, предоставление возможностей для снижения табачной зависимости и прекращения употребления табака) и предложения (ст. 15-17: ограничение рекламы, контроль продаж, запрет на продажу и покупку табачных изделий для несовершеннолетних и т.д.); конвенция признана 186 и ратифицирована 90 государствами, в т.ч. Беларусью (2005). Опыт Австралии, инициировавшей национальную антитабачную политику в 1960-е годы, вселяет известный оптимизм: за три десятка лет подушное годовое потребление табака в стране снизилось с 3,2 до 0,8 кг, что, с лагом в 22 года, тесно коррелирует со снижением показателей смертности от рака головы и шеи [11].

В Беларуси с 2002 г. действует Декрет «О государственном регулировании производства, оборота и потребления табачного сырья и табачных изделий»; в редакции 2019 г. Декрет содержит универсальные ограничения для традиционных табачных изделий, электронных систем курения, жидкостей для них, а также систем для потребления табака; в стране организована многоуровневая антитабачная пропаганда.

Мировой опыт показывает, что стоматолог может и должен внести свой вклад в предупреждение начала потребления табака юными пациентами, разъяснить актуальным потребителям табака прогноз для здоровья полости рта, помочь в разработке плана по

отказу от потребления табака с опорой на психологические пособия и, при необходимости, оказать помощь в организации заместительной никотиновой терапии [31].

### **Потребление алкоголя**

В 1988 г. Международное агентство по исследованию рака IARC включило алкоголь в список карциногенов для полости рта (с относительным риском OR = 5,1), пищевода (4,95), гортани (2,65), а также мочевого пузыря (2,64), печени (2,07), поджелудочной железы (OR =1,19) и др. Алкоголь является вторым по значимости (после курения табака) доказанным фактором риска развития эпителиальной дисплазии и ПРГШ: с алкоголем связывают около трети всех случаев заболеваний ПРГШ в Европе и США западных странах и от 50 до 80 % случаев смерти от ПРГШ в Азии [14].

Данных о связи между продолжительностью потребления алкоголя и заболеваемостью ПРГШ нет. Доказано, что угроза растет дозо-зависимым образом: в сравнении с трезвенниками риск ПРГШ у лиц, выпивающими изредка и / или немного (в среднем < 1 дозы<sup>3</sup> в день), вырастает на 20%, у потребляющих алкоголь регулярно (4 -7 раз в неделю) в объеме 2 – 4 доз – в 3 – 9 раз, 10 доз – в 6 -14 раз [14]. Результаты некоторых исследований указывают на повышенный риск ПРГШ при выборе в пользу крепких напитков, однако максимальный риск, как правило, статистически ассоциируется с наиболее популярным в исследуемом регионе алкогольным продуктом<sup>4</sup> [30]. Изучение заболеваемости ПРГШ у лиц, отказавшихся от интенсивного потребления алкоголя, показывает, что снижения риска можно ожидать после 10 -15 лет трезвой жизни [11].

Алкогольный канцерогенез изучен не в полной мере. Современная концепция сосредоточена на эффектах ацетальдегида<sup>5</sup> (IARC признало ацетальдегид, ассоциированный с потреблением алкогольных напитков, канцерогеном 1-й группы), который легко присоединяется к различным нуклеотидам ДНК, формируя обратимые аддукты, и может запускать нарушения репарации, эпигенетической модификации и репликации ДНК [43]. С метаболизмом этанола связаны и такие канцерогенные события, как производство активных форм кислорода и ингибирование глутатионовой

---

<sup>3</sup> Стандартная доза напитка (в англоязычной терминологии *one drink*), содержащая 14 г (18 мл) чистого этанола: например, 36 мл водки, или 150 мл некрепленого вина, или 330 мл некрепкого пива.

<sup>4</sup> Сегодня принято считать, что в алкогольном канцерогенезе главную роль играют не специфические для того или иного продукта канцерогенные компоненты (например, N-нитрозодиэтиламин в пиве, полициклические ароматические соединения в виски, ацетальдегид в кальвадосе и виноградном спирте), но собственно этанол и продукты его окисления [25].

<sup>5</sup> Как известно, этанол в присутствии алкогольдегидрогеназы (АДГ) превращается в ацетальдегид, который в присутствии ацетальдегиддегидрогеназы (АлДГ) превращается в относительно безвредную уксусную кислоту; процессы происходят, главным образом, в гепатоцитах, но также и в клетках орального эпителия, и, вероятно, в клетках слюнных желез; в последние годы растет интерес к микробиологическому метаболизму этанола в полости рта (лидеры – грибы рода *Candida* и бактерии рода *Neisseria*; среди наиболее распространенных в зубном налете стрептококков – *S. salivarius*, *S. mitis*) и, соответственно, роли гигиены полости рта в оральном канцерогенезе[25].

антиоксидантной защиты, нарушения в циклах фолиевой и ретиноевой кислоты, снижение активности апоптоза и др. [14]. Риск ПРГШ в значительной мере определяется активностью АДГ и АлДГ: гены, кодирующие АДГ и АлДГ, могут быть представлены в нескольких вариантах; установлено, что максимальный риск развития ПРГШ у потребителей  $\geq 8$  порций алкоголя в день (40-кратный риск в сравнении с таковым для трезвенников) складывается при сочетании активного производства АА (при гомозиготности по аллелю *АДГ1С\*1*) и медленной детоксикации (при дефиците активного *АлДГН2*);<sup>6</sup> [43]. При том, что в патогенезе орального ПР критическое значение имеют генетические изменения в размножающихся клетках базального слоя эпителия при системном поступлении ацетальдегида с током крови, в последние годы разрабатывается версия о канцерогенном потенциале и «местного» ацетальдегида, концентрация которого в ротовой жидкости потребителей алкоголя определяется «исходной» концентрацией ацетальдегида в алкогольном продукте, а также активностью ферментов АДГ и АлДГ сиалоцитов (низкоактивный генотип *АДГ1В\*1/\*1* ассоциируется с увеличенной (продолжительной) экспозицией эпителиоцитов слюнному АА [10]), эпителиоцитов<sup>7</sup> и членов орального биоценоза, преобразующих этанол во время его пребывания в полости рта<sup>8</sup> [43].

Набольший риск орального ПР отмечен у тяжело пьющих курильщиков табака (100-кратный в сравнении с риском лиц без таких привычек) [25], что объясняют мультипликативным эффектом сочетания ацетальдегида алкогольного и табачного происхождения, расширением спектра активных канцерогенов табака за счет его спирторастворимых компонентов и повышением проницаемости мембран эпителиоцитов для табачных токсикантов.

Проблема профилактики алкоголь-зависимого рака ПРГШ не имеет простых решений: на индивидуальном уровне – в силу (псевдо)привлекательных психоактивных эффектов алкоголя и формирования пристрастия, на коммунальном – в силу традиционного для большинства культур принятия потребления алкоголя как элемента нормальной социальной жизни, на экономическом – из-за больших доходов от продажи алкогольных продуктов пьющему населению. Однако, с учетом канцерогенности алкоголя и других его негативных эффектов в жизни пьющих и сообщества, ассоциации специалистов настаивают на необходимости ограничить потребление спиртных напитков

---

<sup>6</sup> Большую частоту орального ПР в Восточной Азии у пьющих связывают с высоким распространением «медленных» полиморфизмов этих генов среди населения [25].

<sup>7</sup> Эпителиоциты легко впускают этанол и АА, не располагая эффективной системой детоксикации [43].

<sup>8</sup> Применение ополаскивателей для полости рта, содержащих 5-27% этанола, приводит к повышению уровня АА в слюне и, по некоторым данным, будучи регулярным и частым ( $\geq 3$  раз в сутки) повышает риск орального ПР [43].

(Американский институт исследований рака AICR – двумя дозами в день для мужчин и одной для женщин) или вовсе от них отказаться (рекомендации Международного фонда исследований рака WCRF). Опыт Австралии показывает, что как анти-, так и про-алкогольные изменения в законодательстве (как и в политике в отношении курения табака) закономерно отражаются в статистике смертности населения от ПРГШ с лагом в 19-21 год [11]. В Республике Беларусь доступность алкоголя населению ограничивается Законом «О государственном регулировании производства и оборота алкогольной, пищевой спиртосодержащей продукции и пищевой этилового спирта» (27 августа 2008 г. № 429-3); Закон «О рекламе» (10 мая 2007 № 225-3) содержит запрет на продвижение алкогольных напитков, пива и слабоалкогольных напитков; действующая государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» отражает комплексный межведомственный подход к предупреждению и преодолению пьянства (в т.ч. предполагает участие врачей-специалистов, к числу которых относятся и врачи-стоматологи, в коммунальной пропаганде семейных ценностей и трезвого образа жизни). Доказано, что грамотное обсуждение на стоматологическом приеме отношения пациента к алкоголю оказывается, вопреки ожиданиям многих медиков, вполне приемлемым и полезным как с точки зрения пациентов, так и с позиции стоматологической команды [35]. Лучше прочих работают подходы, положенные в основу современных психотерапевтических методик (теория восприятия здоровья, транстеоретическая модель изменений; мотивационное интервьюирование), с использованием соответствующих приложений для электронных гаджетов [35]. Больше других в антиалкогольной поддержке стоматолога нуждаются пациенты - потребители алкоголя с особенно высокой степенью риска в отношении рака ПРГШ – пристрастные к табаку и / или ареке, с оральными потенциально предраковыми расстройствами слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ на этапах и по завершении лечения по поводу орального ПР (известно, что пристрастие к алкоголю, характерное для таких пациентов, повышает риск **вторичного первичного** рака и рецидивов, приводит к более тяжелым потерям в качестве жизни [30]); в целевую группу следовало бы включать всех носителей неблагоприятных аллелей генов, кодирующих АДГ и/или АлДГ [43].

### **Жевание бетеля / потребление ареки**

Экстремально высокую заболеваемость оральным ПР жителей Индии и Пакистана, стран Юго-Восточной Азии (на юге Китая, во Вьетнаме, Таиланде, Камбодже, Индонезии, Тайване и др.) и в части стран Африки связывают с традиционным жеванием бетеля (*син. паан, сирих*) [28]. Основным компонентом бетеля служат плоды (незрелые ягоды с

роговидной белковой сердцевиной или зрелые семена –косточки / «орехи») бетелевой пальмы *Areca cathecu*, содержащие ареколин, который под действием ферментов слюны в щелочной среде превращается в психоактивный алкалоид арекаидин, приглушающий чувство голода, жажду и боль, вызывающий чувство тепла и эйфорию [23]. Классический простой бетель-квид – смесь незрелых высушенных очищенных измельченных плодов ареки и извести (щелочная среда обеспечивает трансформацию и высокую сорбцию активных веществ жвачки), завернутая в лист перца *Piper betle* с выраженным тонизирующим эффектом. Более популярный сложный бетель-квид готовят из зрелых плодов ареки и извести, дополняя смесь смолистым экстрактом древесины акации, разнообразными пряностями и, часто, табаком. Бетель-квид с табаком и без него продают не только как свежеприготовленные скрутки листьев (гутка), но и в удобной форме сухих пакетированных смесей (паан масала). Широко распространены и альтернативные варианты потребления плодов ареки – жевание грубо измельченных орехов домашней, а лучше дико растущей в горах пальмы (выбор пожилых людей, предпочитающих надежные простые продукты), а также жевание гутки, приготовленной с минимальным количеством или вовсе без листьев бетеля (современный молодежный индийский тренд) [5]. Бетельную жвачку обычно жуют большую часть дня, время от времени сплевывая жмых и обильную слюну, кроваво-красную из-за содержащегося в плодах ареки фенола – любители бетеля легко узнаются по багровым губам и черным зубам [23].

Бетель регулярно потребляют от 10 до 20 % жителей планеты, что определяет его четвертое место в рейтинге популярности психоактивных продуктов после кофе, чая и алкогольных напитков; к бетелю более других пристрастны мужчины, жующие его для поддержания работоспособности, концентрации внимания и т.д.; приверженность к жеванию бетеля с юных лет поддерживается его физиологическими эффектами (в т. ч. способностью формировать зависимость), высоким социальным и культурным статусом (к примеру, во Вьетнаме свадьбу называют «вопрос бетеля и ареки», имея в виду выкуп за невесту и обязательное угощение), а также дешевизной и широкой доступностью [23].

Риск ПРГШ у потребителей бестабачного бетеля повышается втрое, любителей гутки – в 6-15 раз; на счет различных вариантов бетеля относят от 50 до 85 % всех случаев ПРГШ у жителей юга Азии и 4 % случаев в США [5]. Возможные механизмы канцерогенеза при потреблении бетеля не вполне ясны; предполагают, что к патологическим изменениям в полости рта (тяжелому подслизистому фиброзу, а затем и ПР) так или иначе причастен каждый компонент смесей [9], но основной риск связывают с плодами ареки: раскрыты биохимические механизмы, посредством которых экстракт ареки / арекоидин (в частности, его главный алкалоид ареколин-N-оксид) участвует во

всех важных процессах канцерогенеза – в индукции окислительного стресса и гипоксии тканей, блокаде механизмов контроля качества репликации ДНК, в формировании эпителиально-мезенхимального перехода и раковых стволовых клеток; свойствами ареки объясняют повышенную агрессивность ПРГШ, в том числе устойчивость к терапии [28].

Стратегии профилактики ПР, связанного с жеванием арекосодержащих смесей, лежат в сфере просвещения и воспитания населения (в т. ч с участием христианской церкви, отрицающей «языческую» ценность бетеля), локальных административных запретов на продажу продуктов, а также экономической поддержки населения в отказе от участия в производстве компонентов бетеля (так, на Тайване плоды бетелевой пальмы составляют второй по объему урожай после риса); эпидемиологическая ситуация оправдывает систематический скрининг населения региона для выявления ранних проявлений орального фиброза и ПР [39]. Стоматолог, работающий с пациентами, воспитанными /живущими в странах с сильными традициями потребления ареки, должен быть готов распознать характерные признаки такого пристрастия и приложить усилия для модификации поведения пациента – разъяснить потенциальный вред любых, а особенно табакосодержащих вариантов смесей с арекой для здоровья полости рта, совместно с пациентом найти приемлемую альтернативу привлекательным эффектам потребления ареки и / или составить план полного отказа от опасной привычки [6].

### **Инфицирование вирусом папилломы человека**

Предположение о наличии связи между инфицированием<sup>9</sup> папилломавирусом человека (ПВЧ) и ПР ротоглотки впервые опубликовано в 1983 г., в 1995 г IARC признала ПВЧ причиной рака в области головы и шеи [7]. В настоящее время известно, что ВПЧ определяет развитие 20-90% случаев ПР ротоглотки (чаще – миндалин) и 1-20% случаев орального ПР (чаще – задней трети языка, мягкого неба) у населения Северной Америки, Европы и развитых стран Азии [19]. В течение двух последних десятилетий отмечен рост абсолютной и относительной частоты ПР глотки и доли ПВЧ-ПРГШ<sup>10</sup>, что объясняют как ростом инфицирования ПВЧ полости рта непривитых поколений населения при набирающем популярность оральном сексе, так и снижением потребления табака и алкоголя [49]. Как правило, речь идет о ПВЧ-позитивных нестарых (40-60-летних) мужчинах европеоидной расы с относительно высоким уровнем жизни без тяжелых вредных привычек; исследования указывают на явную связь между глоточным /оральным ПВЧ-ПР и характером сексуальной активности заболевших – ранним началом половой

---

<sup>9</sup> Соотношение заболевших мужчин и женщин – 8:1 [7].

<sup>10</sup> Прогнозируют, что в 2030 г. ПВЧ –ПР составит 50% случаев рака головы и шеи и превысит частоту ПВЧ-ПР шейки матки [21].

жизни, множеством партнеров, практикой поцелуев с открытым ртом и орально-генитальных контактов [7, 19].

Вид Human papilloma virus относится к семейству ДНК-содержащих вирусов Papillomaviridae, включает 200 типов, более 40 из которых связаны с патологией человека – т.н. ПВЧ низкого и высокого (онкогенного) риска. Вирусные частицы ПВЧ передаются при прямом контакте инфицированных эпителиальных тканей или жидкостей с поврежденными покровами: проникнув в размножающиеся клетки эпителия обнаженного базального слоя, ПВЧ активируют здесь для целей репликации свои ранние *E*-гены<sup>11</sup> и организуют создание копий вирусной ДНК; по мере дифференциации эпителиоцитов и их продвижения к поверхности экспрессия вирусных генов нарастает (в т.ч. активируются поздние *L*-гены белков капсида), вирусные частицы созревают, набирая полный инфекционный потенциал, и затем отделяются от ткани вместе со слущивающимися клетками; таким образом, вирусный цикл, не разрушающий эпителиоциты и не требующий участия крови, занимает около трех недель [46]. Благоприятным исходом ПВЧ-инфекции, отмеченным у 90 % зараженных, является иммунный клиренс вируса до неопределяемого уровня спустя один-два года после заражения<sup>12</sup>. При стойкой, дольше 6 мес. активной персистирующей инфекции типами ПВЧ высокого риска (в ряду убывания актуальности – 16, 18<sup>13</sup>, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59; 68, 73) появляется риск того, что экспрессия их ранних генов может выйти из-под обычного жесткого геном-контроля, и тогда белки-онкогены E6 и E7, вмешиваясь в контроль репликации ДНК и апоптоза эпителиоцита на уровне деградации белков-супрессоров опухоли p51 и pRb, сделают клетку «бессмертной» и дадут начало злокачественному росту. Картина ПВЧ-канцерогенеза в области головы и шеи еще не вполне ясна; из известного отметим «заинтересованность» онкогенных ПВЧ в лимфоидной ткани<sup>14</sup>, локальное развитие процесса (без признаков существования поля канцерогенеза) без предшествующей дисплазии, а также оснащение типов ПВЧ высокого риска дополнительными механизмами уклонения от иммунного контроля [19].

<sup>11</sup> На этом этапе развития ПВЧ может модифицировать клеточный цикл в своих интересах – на некоторое время индуцировать избыточную пролиферацию инфицированных клеток, что в полости рта проявляется как оральные бородавки (связаны с типами ПВЧ низкого риска 2,4,57), оральная плоскоклеточная папиллома (ПВЧ низкого риска 6,7,11) или фокальная эпителиальная гиперплазия /болезнь Гекса (ПВЧ низкого риска 13, 32) [49].

<sup>12</sup> В силу внутриэпителиальной локализации инфекции естественный адаптивный иммунитет к ПВЧ имеет низкую интенсивность / эффективность у женщин и минимальную – у мужчин, поэтому клиренс не гарантирует защиту от нового эпизода инфекции при постоянной нагрузке уже известным типом ПВЧ и тем более при встрече с новым типом вируса [19].

<sup>13</sup> В 2010 г. при пересмотре классификации вида ПВЧ тип 16 вместе с типами 31, 33, 35, 52, 58, 67 составили вид Alpharapillomavirus 9, тип 18 вместе с типами 39, 45, 59, 68, 70, 85 – вид Alpharapillomavirus 7.

<sup>14</sup> Раковые изменения стартуют, к примеру, в эпителии, инвагинированном в лимфоидную ткань в криптах язычной и /или небных миндалин; первичные очаги имеют сравнительно небольшой размер, но сопровождаются выраженным поражением регионарных лимфоузлов [46].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что около 80% случаев ПВЧ-ассоциированного рака в области головы и шеи (как и рака шейки матки, полового члена и ануса) связаны с типами 16 и 18; к факторам высокого риска орального инфицирования онкогенными типами ПВЧ относят наличие соответствующего вируса у полового партнера (особо выделяют риск, связанный с ПВЧ-дисплазией шейки матки у партнерши), однако источником заражения может служить и бессимптомный носитель ПВЧ [20]. Для ПВЧ характерно сочетание устойчивости к факторам внешней среды и дезинфектантам с высокой контагиозностью: в 60 % случаев заражение является результатом единственного полового контакта с носителем, пик инфицирования приходится на первые годы половой жизни; описаны случаи бытового переноса ПВЧ, а также профессионального инфицирования медиков [19]. Различными типами ПВЧ высокого риска инфицированы 15 % населения Земли, при этом ПВЧ 16 имеют 3 % населения мира (в т. ч. 13 % жителей Африки и 30 % жителей Западной и Центральной Азии). В слизистой оболочке полости рта различные типы ПВЧ находят у 10 % населения, в т. ч. ПВЧ 16 – у 1 % обследованных (чаще у мужчин); оральное инфицирование ПВЧ 16 повышает риск ПРГШ в 14 раз; лаг-период, разделяющий ВПЧ-инфицирование и рак, составляет десятилетия. Риск усугубляется курением табака, иммунодефицитом (в т. ч. в связи с ВИЧ), коинфекцией вирусом герпеса 1-го, 2-го и 8-го типов [7]. Доступной специфической радикальной терапии против ПВЧ в настоящее время нет.

Информацию о наличии /отсутствии оральной инфекции ПВЧ у человека можно получить, выявляя ДНК конкретного штамма активного вируса в слюне или мазках-отпечатках слизистой оболочки пациента при помощи ПЦР, однако, ввиду большой вероятности быстрой элиминации вируса, результаты оценивают только в терминах риска для пациента и его партнеров; специальных рекомендаций по доклиническому скринингу на наличие орального ПВЧ высокого риска в настоящее время нет [21].

Профилактика ПВЧ -ПРГШ опирается на предупреждение орального инфицирования типами ВПЧ высокого риска. Стратегия профилактики ПВЧ-ПРГШ предполагает образование медицинских работников и санитарное просвещение населения в отношении вирусной природы этого варианта рака, путей заражения ПВЧ, паттернов соответствующей опасной сексуальной активности и возможностей механической защиты от заражения<sup>15</sup>, но главные ожидания связаны с планомерной вакцинацией населения против ВПЧ, рекомендованной ВОЗ для «предупреждения рака шейки матки, а также рака влагалища, вульвы, ануса, полового члена, ротоглотки и других ассоциированных с ПВЧ

---

<sup>15</sup> Применение презервативов в контексте контроля передачи ПВЧ приносит пользу, но имеет ограниченное значение, так как вирусом могут быть инфицированы большие участки кожи аногенитальной области носителя [7].

заболеваний» [21]. К настоящему времени разработаны три вакцины, содержащие самосборные пустые «оболочки» из капсидных белков L1 ПВЧ высокого риска: бивалентная вакцина "Cervarix" (лицензия 2007 г.) с L1 типов 16 и 18, четырехвалентная вакцина «Gardasil-4» (2006 г.) с L1 типов 16, 18, 6, 11 и ноновалентная вакцина «Gardasil 9» (2014 г.) с L1 типов 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 и 58. Вакцина, введенная внутримышечно в два или три приема, обеспечивает многократно более высокий, чем естественный, адаптивный иммунитет к заражению ВПЧ как аногенитальных, так и оральных тканей: после первой (и второй) инъекции вакцины в течение 4-6 мес. происходит созревание В-клеток памяти, которые после реактивации последней инъекцией дифференцируются в долгоживущие плазматические клетки, способные в течение последующих 10 ÷ 20 (50?) лет секретировать специфические антитела и поддерживать их циркуляцию в биосредах организма, в т.ч. в серозном экссудате в зоне микроповреждений эпителия, эффективно блокируя связь L1 инфекционного ПВЧ с эпителиоцитами базального слоя – предотвращая заражение [7]. Формирование коллективного иммунитета против ПВЧ (значимое сокращение циркуляции вируса в популяции, в т.ч. снижение риска инфицирования мужского населения) ожидается при регулярной вакцинации  $\geq 80\%$  девочек в возрасте 9-14 лет, до дебюта сексуальной активности (первичная целевая группа населения в документах ВОЗ); соответствующие государственные программы работают в 71 стране мира [21]. С точки зрения профилактики ПРГШ с учетом реалий настоящего времени набирает силу гендер-нейтральный подход: такие государственные программы иммунизации приняты в 11 странах; в Австралии после 10 лет обязательной вакцинации девочек и 7 лет вакцинации мальчиков уровень инфицирования населения ПВЧ-16 снизился на 92% [18]. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О профилактических прививках» (№2 от 17 мая 2018 г.) вакцинация от ПВЧ не включена в число обязательных и бесплатных; однако в стране зарегистрированы "Cervarix"(GSK Biologicals, Бельгия) и "Gardasil" (MSD, США), которые могут быть «доступны населению за счет его собственных средств или средств нанимателя... в территориальных организациях здравоохранения и медицинских центрах, самостоятельно закупающих вакцины у поставщиков». Директива ВОЗ (2017 г.) рекомендует вакцинацию детей 9-14 лет против ПВЧ курсом в две<sup>16</sup> инъекции с интервалом 6-12 мес., лиц старше 15 лет и пациентов с иммунодефицитом – в три инъекции (0; 1-2; 6 мес.) с

---

<sup>16</sup> Производители рекомендуют «Cervarix» для вакцинации женщин в возрасте от 10 до 26 лет курсом из трех инъекций (0; 1; 6 мес.), «Gardasil» – для вакцинации детей и подростков 9-15 лет и женщин 16-45 лет курсом из трех инъекций (0; 2; 6 мес. или 0; 1; 3 мес., в любом случае в течение года).

предпочтительным использованием одной вакцины для всего курса и возможностью замены [21].

Угроза эпидемии ПВЧ-рака головы и шеи диктует необходимость включения этой темы в тезаурус стоматолога, который при высокой обращаемости населения может ключевым распространителем профилактических знаний [36]. Важно использовать шанс мотивировать родителей учеников средней школы к реализации доступных профилактических – поведенческих и медицинских – технологий; подбираться к этой деликатной теме во время стоматологического приема детей или взрослых пациентов-родителей таких детей проще при помощи вводного вопроса о следовании семьи национальному календарю обязательных прививок; разъяснение пользы (дополнительных) прививок от ПВЧ для профилактики рака ротоглотки и полости рта важно сопровождать практической информацией об особенностях режима вакцинации и об актуальной доступности процедуры в регионе [49]. Обсуждение факторов риска развития вирусного рака и возможностей их минимизации актуальны и для взрослых пациентов: в 2018 г. пределы возраста, эффективного для иммунизации женщин и мужчин против ПВЧ высокого риска, смещены от 27 лет к 45-50 годам [20].

#### **Облучение ультрафиолетовым лучами**

К настоящему времени общепризнан потенциальный беспороговый дозозависимый канцерогенный эффект ультрафиолетового облучения (УФО) – экспозиции коротких высокочастотных невидимых волн солнечного света. УФО может стать причиной 90 % случаев рака кератиноцитов<sup>17</sup> в области головы и шеи и участвовать в канцерогенезе 65% случаев меланомы кожи и красной каймы губ [27]. В 1970-х годах был отмечен резкий рост заболеваемости, раком кератиноцитов, особенно выраженный в популяциях светлогокожего населения тропического и субтропического поясов (Австралия, а затем США, Израиль и Бразилия стали лидерами в изучении проблемы); в последние десятилетия риск повысился и для жителей более высоких широт, что связывают как и с ужесточением местных параметров УФО (в частности, в связи с истощением озонового слоя), так и с нарастающей рекреативной мобильностью населения и повышением социальной привлекательности загара [13]. Среди пациентов с впервые установленным диагнозом УФО-ассоциированным раком преобладают мужчины старше 40 лет (в 1970-х гг. – старше 55 лет), чей род деятельности связан с постоянным пребыванием на открытом воздухе (фермеры, моряки, дорожные рабочие) [44]; среди молодых эта патология

---

<sup>17</sup>Рак кератиноцитов – термин, объединяющие немеланомные раки, т.е. плоскоклеточный и базальноклеточный; последний составляет 60-80 % случаев рака кожи и 1 % случаев рака красной каймы губы – 1 % (первично развивается в периоральной коже и затем захватывает губу) [41].

регистрируется у реципиентов костного мозга и почки, а также у ВИЧ-инфицированных [13].

К настоящему времени установлены основные механизмы УФО-канцерогенеза. Известно, что избыточное облучение лучами с  $\lambda = 290\div 320$  нм (UVB) чревато некалорическим ожогом (асептическим воспалением) и, при многолетнем накоплении экспозиции, плоскоклеточным раком: фотоны с такой энергией легко поглощаются ДНК и инициируют создание ковалентных «вертикальных» связей между пиримидиновыми основаниями одной ее цепи с формированием димеров, а также переходы цитидина в тимидин; дефекты обычно вырезаются репаративными ферментами; случае, если фотопродукты останутся в составе ДНК, они могут стать причиной апоптоза, мутаций и, соответственно, основой канцерогенеза. Избыточное облучение менее энергичными, но глубже проникающими лучами UVA ( $\lambda = 320 - 400$  нм) – потенциальная причина многочисленных генотоксических фотохимических реакций с образованием свободных радикалов и одноцепочечных разрывов ДНК, способствующих, среди прочего, развитию плоскоклеточного и, в большей степени, базальноклеточного рака [45]. Меланома кожи и красной каймы губ – относительно редкая, но наиболее опасная среди УФО-ассоциируемых опухолей, патогенез которой может быть связан не столько с постоянной инсоляцией, сколько с эпизодическими (даже однократными) высокими нагрузками от лучей UVA и, в меньшей степени, UVB [45].

Основные физиологические механизмы защиты кожи от повреждающего действия УФО – отражение/рассеяние/поглощение роговым слоем эпителия (до 90 % UVB, 10 % UV-A), частичное поглощение эпидермальным хромофором *транс*-урокановой кислотой (компонент пота) и основное поглощение/рассеяние главным пигментом кожи – меланином. Меланин представляет собой пул фоточувствительных молекул нескольких типов, способных сорбировать до 70 % фотоэнергии, а также улавливать свободные радикалы, в т.ч. производимые другими молекулами-хромофорами, возбужденными фотонами UVA и UVB, и рассеивать полученную энергию в форме безвредного тепла; синтезируется меланоцитами базального слоя, хранится в них и/или передается прилежащим эпителиоцитам. Значительные дозы УФО могут инициировать защитные немедленные реакции окисления/перераспределения уже имеющегося в меланоцитах меланина (немедленный загар под действием UVA) и синтез нового меланина (основной, отсроченный загар после UVB-ожога), однако такая аварийная пигментация кожи менее эффективна для защиты от УФО, чем базовая естественная [50]. Эпителий красной каймы имеет гораздо меньшие, чем кожа, защитные ресурсы: при незначительном физиологическом ороговении эпителия функция физического барьера ограничена

возможностями элаидина блестящего слоя; потовые железы практически отсутствуют; базовое количество меланина и способность меланоцитов к его аварийному синтезу в красной кайме существенно ниже, чем в коже<sup>18</sup> [38]. По признаку чувствительности к УФО население разделяют на несколько фототипов: в шкале Фитцпатрика [13] максимальный риск рака кожи и красной каймы губ имеют люди «кельтского» типа I со соломенными/рыжими волосами и голубыми глазами и белой кожей, УФО которой сопровождается ожогом и веснушками, но не загаром; изредка приобретающие загар светло-русые с голубыми/зелеными глазами отнесены к типу II, шатены с серыми/кариими глазами и смуглой кожей – к типу III, брюнеты с карими/черными глазами – к типу IV, люди с черной кожей и минимальным (но не нулевым!) риском ожога и рака кожи – к типу VI. Особый УФО-риск имеют дети младенческого, раннего и дошкольного возраста с их незрелым меланогенезом [13].

Стратегии первичной профилактики фотозависимого рака разрабатываются на базе современных представлений о физике УФО и его биоэффектах. Так, известно, что уровень агрессивности UVB определяется не только солнечной активностью, но и сильно зависит от поглощения/рассеяния/отражения этих лучей в атмосфере и на поверхности Земли. Основная защита от агрессивных UVB – молекулы O<sub>3</sub>, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, и H<sub>2</sub>O, поэтому интенсивность энергии UVB падает на 60-90 % пропорционально длине пути лучей через атмосферу, т.е. зависит от угла падения лучей, определяемого высотой Солнца над горизонтом на разных широтах (повышается по мере приближения к экватору) и в разное время суток (максимальная – в момент положения солнца в зените) в разные времена года (апогей альтитюды приходится на период летнего солнцестояния), а также от высоты над уровнем моря (выше в горах); легкие облака пропускают 90 % дошедших до них лучей UVB, самые плотные тучи – 20 %. Доля отраженной от поверхности энергии UVB растет в ряду «газон (3 %) – вода (5 % для спокойной, 20 % для подвижной воды) – сухой песок (15-85 %) – снег и лед (90 %)»; риск облучения отраженными UVB выше при низком положении солнца над горизонтом (в ранние часы на реке, в заснеженной тундре) [45]. В 1994 г. ВОЗ одобрил международный стандарт для оценки уровня биоактивной экспозиции UVB в течение дня – индекс ультрафиолетового излучения (UVI, Вт/м<sup>2</sup>). UVI рассчитывается с учетом эритемной дозы для фототипов III и интенсивности приземной солнечной радиации, поэтому его актуальные прогностические значения зависят как от постоянных местных факторов (географической широты, характера поверхности

---

<sup>18</sup> Риск канцерогенеза для красной каймы губ усугубляется особенностями анатомии (как правило, страдает нижняя губа, на поверхность лучи солнца падают под более агрессивным, чем на поверхность верхней губы, углом), более высок у курильщиков (очаги чаще локализуются в правой части – там, где обычно лежит трубка или сигарета) и при высоком потреблении алкоголя [38].

местности), так и от переменных (содержания озона в локальной атмосфере, времени года, погоды); индекс, ориентированный на население, входит в публикуемые метеорологические прогнозы. UVI имеет вид шкалы с открытым концом; уровень UVI = 0-2 оценивается как низкий риск ожога от UVB (фотозащита рекомендована только лицам с фенотипами I-II), UVI = 3-5 указывает на средний риск, UVI = 6-7 – высокий, UVI = 8-10 – очень высокий, UVI = 11+ означает экстремальную угрозу и сопровождается призывом к населению всех фототипов не выходить на улицу в часы наиболее активной инсоляции [16]. Для современной Беларуси в летние месяцы обычным является UVI = 5-7, в отдельные дни, наиболее ясные дни отмечают UVI = 8,5; для тропиков характерен индекс UVI = 12-14, пики достигают UVI = 16-18. В последние годы, когда стал известен высокий канцерогенный потенциал лучей UVA, проходящих через атмосферу почти без потерь и поэтому составляющих 90% УФО в приземном слое, UVI, ориентированный на предупреждение UVB-ожогов, представляется не достаточным, но все же пригодным для примерной оценки уровня актуальной опасности УФО [45].

Таким образом, риск рака красной каймы губы и кожи лица в основном определяется, с одной стороны, агрессивностью УФО и регулярностью / продолжительностью пребывания человека под открытым небом на той или иной поверхности, с другой стороны – возможностями его биозащиты (фототипом, возрастом, особенностями биологии тканей и т.д.), что определяет современные принципы рационального отношения к солнечному свету и, соответственно, поиск возможностей минимизации УФО-биоущерба.

Наиболее эффективным способом профилактики рака кожи и губы доказано считают разумное ограничение пребывания вне помещения<sup>19</sup> в случаях повышенного УФО-риска [27].

Укрытие в тени в середине дня – широко распространенная медицинская рекомендация, однако, по последним данным, рассеянный и отраженный солнечный свет по интенсивности УФО мало отличается от прямого [50].

Выбор одежды для защиты от УФО оказывается сложнее, чем представлялось прежде. В 1990-е годы был разработан индекс Ultraviolet protection factor (UPF), указывающий на способность ткани поглощать лучи UVB и в гораздо в меньшей степени UVA в зависимости от природы волокон, структуры и окраски материала. Светлые тонкие хлопковые ткани (особенно трикотаж с его рыхлым плетением) и легкий шелк пропускают 20-30 % УФО (UPF=4-8), светлые плотные ткани или многослойная одежда из того же сырья и полиэстер имеют UPF = 12-15, а применение натуральных красителей

---

<sup>19</sup> Лучи UVA могут проходить через нетонированное стекло в окнах дома и автомобиля [44].

(бежевого, коричневого, зеленого и, наконец, наиболее эффективного синего индиго) может поднять их до уровня  $UPF = 30-50$  (поглощение 98 % УФО) [26]. Протективные свойства ткани одежды могут быть значительно повышены специальной обработкой оксидами цинка и титана в процессе производства, а также при стирке средствами, содержащими УФ-абсорбенты и оптические отбеливатели. При намочении в воде уровень  $UPF$  большинства тканей снижается вдвое, но  $UPF$  шелка и вискозы, напротив, растет. Для защиты кожи шеи, лица и красной каймы губ рекомендованы высокие воротники, современные эластичные шарфы - «гетры», лицевые повязки или традиционные для многих культур платки [26], а также широкополые шляпы (их эффективность ограничена сохраняющимся риском УФО лица рассеянным /отраженным светом). При очевидной противоожоговой пользе одежды строгих доказательств ее противораковой эффективности до сих пор немного.

В настоящее время активно развивается рынок фотозащитных средств (ФС) для кожи (пасты, мази, кремы, лосьоны, масла, спреи) и губ (бальзамы, помады). Базовая задача ФС, поставленная на старте ФС-индустрии в 1920-е гг., – предупреждение солнечных ожогов: так, средство, имеющее индекс Sun Protection Factor (SPF) 15, обещает возможность увеличить пороговую «эритемную» дозу UVB-энергии в 15 раз (на практике – дольше оставаться на солнце, не опасаясь ожогов) [45]. Активные компоненты ФС могут работать как физические отражатели/рассеиватели/поглотители (оксид титана и оксид цинка, в современных ФС – микро- и наноразмерные, инкапсулированные с магнием для ограничения выброса свободных радикалов) или как химические преобразователи фотоэнергии (чаще всего это ароматические соединения с бензольным кольцом, способным функционировать подобно меланину, но с меньшей эффективностью; дополнительные возможности – отражение лучей). Ранние химические ФС были ориентированы только на UVB (ныне запрещенные аллергенные производные аминобензойной кислоты, действующие салицилаты и циннаматы), что неизбежно приводило к опасному росту UVA-нагрузки потребителей; в последнее время европейские и американские медицинские регуляторы требуют включения в состав ФС универсальных физических (оксида цинка, отчасти оксид титана) и/или химических (тиносорб) фильтров или сочетания традиционных UVB-фильтров с новыми селективными UVA-фильтрами (авобензон, экамсул), что позволит рассчитывать на профилактический потенциал ФС в отношении всех фотозависимых видов рака; спектр действия современных ФС маркируется как Critical Wavelength (CW, нм) – «дальняя» граница части УФО-диапазона, в которой средство все еще обеспечивает 90 % поглощения фотоэнергии [24]. Для реализации заявленной производителем фотозащитной

эффективности ФС необходимо наносить его заранее (требуется от 15 до 60 мин для сорбции эпителием компонентов ФС) достаточно толстым слоем (доза крема должна составлять  $2 \text{ мг/см}^2$ )<sup>20</sup> и затем повторять аппликацию каждые 30-120 минут – не только из-за утраты ФС (с потом, с водой при купании, при облизывания губ), но и для защиты тканей, уже наполненных молекулами химических фильтров и, по мере их деградации, накапливающих свободные радикалы активнее чистых поверхностей; по выходу из ситуации УФО-риска остатки ФС следует смыть [45]. Включая ФС в рекомендации по профилактике рака, эксперты в то же время предупреждают о риске провокации чувства ложной безопасности у потребителей и настаивают на необходимости создания более основательной доказательной базы для их применения [44].

Опыт просветительской австралийской программы SunSmart показывает, что модификация поведения населения приводит к снижению заболеваемости УФО-ассоциированным раком [22]. Исследования подтверждают, что первостепенного просветительского внимания требуют подростки, в т. ч. фототипов IV-VI, чаще других пренебрегающие УФО-безопасностью, подчиняясь современной ассоциации загара с красотой и успехом; работа с молодежью важна и в расчете на долгосрочную перспективу – защитное поведение детей в ситуации УФО-риска определяется позицией их родителей, риск же канцерогенеза в зрелом возрасте коррелирует с величиной фотонагрузки в первые годы жизни теснее, чем с многолетней последующей [13].

Следовательно, одной из задач каждого медицинского работника является продвижение в широкие массы населения модели рационального, здорового отношения к УФО, что требует разъяснения биологической сущности загара и УФО-канцерогенеза, необходимости регулярно оценивать актуальную степень опасности УФО для себя, своих детей и престарелых членов семьи, в т.ч. ориентируясь на уровень UVI в метеопрогнозе, важности регулирования длительности пребывания вне помещения и выбора других мер защиты в период положения солнца в зените (в современной Беларуси – около 12.30 на востоке и около 13.30 на западе) и околополуденные часы (с 10 до 16 часов) при  $UVI \geq 3$ , целесообразности выбора одежды с фотозащитными свойствами, адекватными уровню УФО-риска ( $50 > UPF > 5$ ), принципов рационального применения ФС (выбора водостойкого ФС для кожи и губ с  $CW \geq 370 \text{ нм}$  и  $50 > SPF > 30$ , строгого соблюдения рекомендаций производителя относительно нанесения и удаления ФС, необходимости комбинации ФС с другими мерами фотозащиты при среднем и высоком риске), а также опасностей, связанных с посещением искусственных соляриев (ВОЗ запрещает соляриям

---

<sup>20</sup>Известно, что потребители привычно наносят только четверть оптимальной дозы ФС; выбор ФС с более высоким уровнем защиты (SPF) может компенсировать издержки поведения [45].

оказывать услуги детям, взрослых завсегдаев соляриев причисляет к группе наивысшего риска развития рака кожи [44]).

Стоматолог имеет уникальные возможности принести профилактическую пользу и на индивидуальном уровне: выявив факторы повышенного риска развития рака кожи головы и шеи и/или красной каймы губы у пациента (принадлежность к уязвимому фототипу, неблагоприятные особенности анатомии нижней губы, высокая профессиональная, спортивная или рекреативная активность на открытом воздухе, признаки актинического хейлоза и т.д.) и, сочетая различные методы и средства фотозащиты, разработать и организовать реализацию таргетной программы профилактики [38].

Согласно Этическому Кодексу FDI, стоматолог, следуя одному из пяти базовых принципов врачебной этики *делай добро*, должен быть полезным не только своим пациентам, но и служить обществу – быть лидером коммуны в продвижении орального здоровья. Современная наука и практика накопила достаточное количество знаний для того, чтобы тема модификации поведения населения/ пациентов в целях предупреждения рака, ассоциированного с опасным потреблением алкоголя, табака и ареки, беспечными половыми контактами и нерациональным отношением к УФО, заняла достойное место в профилактическом активе стоматолога.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Борьба с бездымными табачными изделиями и электронными сигаретами и предупреждение их употребления / Конференция сторон Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака. FCTC/COP/4/12 г. [Электронный ресурс]. – 2010 г. – Режим доступа: [https://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop4/FCTC\\_COP4\\_12-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop4/FCTC_COP4_12-ru.pdf). – Дата доступа: 07.04.2020. / Bor'ba s bezdymnymi tabachnymi izdeliyami i elektronnyimi sigaretami i preduprezhdenie ih upotrebleniya / Konferenciya storon Ramochnoj konvencii VOZ po bor'be protiv tabaka. FCTC/COP/4/12 [Electronic resource] / Mode of access: [https://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop4/FCTC\\_COP4\\_12-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop4/FCTC_COP4_12-ru.pdf) Date of access: 07.05.2020. (in Russian)
2. Канцерогенные табакоспецифические N-нитрозамины и проблема и проблема «безопасной сигареты» / Г. А. Белицкий, и соавт. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*, 2010, т. 21, № 2, С. 3-9. / Kancerogennye tabakospecificheskie N-nitrozaminy i problema i problema «bezopasnoj sigarety» / G. A. Belickij, i soavt. *Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN*, 2010, t. 21, № 2, С. 3-9. (in Russian)
3. Пучинская М. В. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии. *Архив патологии*, 2015, т. 77, № 1, С. 75-83. / Puchinskaya M. V. Epitelial'no-mezenhimal'nyj perekhod v norme i patologii. *Arhiv patologii*, 2015, t. 77, no. 1, С. 75-83. (in Russian)
4. Oral cavity cancer in the Indian subcontinent – challenges and opportunities / N. Mummudi, et al. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, vol. 31, no. 8, pp. 520-528.
5. Association of betel nut with carcinogenesis: revisit with a clinical perspective / R. N. Sharan, et al. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 8, e42759.

6. A qualitative study of attitudes to and perceptions of betel quid consumption and its oral health implications in Taiwan / I. Tami-Maury, et al. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2019, vol. 47, no. 1, pp. 58-64.
7. A review of HPV-related head and neck cancer / K. Kobayashi, et al. *J Clin Med*, 2018, vol. 27, no. 7 (9), pii: E241.
8. Ali M., Jawad M. Health effects of waterpipe tobacco use: getting the public health message just right. *Tob Use Insights*, 2017, vol. 11, no 10: 1179173X17696055.
9. Arecoline N-oxide: its mutagenicity and possible role as ultimate carcinogen in areca oral carcinogenesis / K. H. Lin, et al. *J Agric Food Chem*, 2011, vol. 59, no. 7, pp. 3420-3428.
10. Balbo S. Brooks P. Implications of acetaldehyde-derived DNA adducts for understanding alcohol-related carcinogenesis. *J. Adv Exp Med Biol*, 2015, no. 815, pp. 71-88.
11. Can public health policies on alcohol and tobacco reduce a cancer epidemic? Australia's experience / H. Jiang, et al. *BMC Med*, 2019, vol. 17, no. 213, pp. 1-14.
12. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 / J. Ferlay, et al. *Eur J Cancer*, 2018, vol. 103, pp. 356-387.
13. Cestari T., Buster K. Photoprotection in specific populations: children and people of color. *J Am Acad Dermatol*, 2017, vol. 76, 3S1, S110-S121.
14. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update / B. Y. Goldstein, et al. *Eur J Cancer Prev*, 2010, vol. 19, no. 6, pp. 431-465.
15. FDI policy statement on oral cancer. *Int Dent J.*, 2016, vol. 66, no. 1, pp. 13-14.
16. *Global solar UV Index: a practical guide.* – Geneve : WHO, 2002. – 28 p.
17. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, et al. *Cancer J Clin*, 2018, vol. 68, no. 6, pp. 394-424.
18. HPV vaccine [Electronic resource] / Mode of access: <http://www.hpvvaccine.org.au/>. – Date of access: 04.03.2020.
19. Human papilloma virus related squamous cell carcinomas of the head and neck: diagnosis, clinical implications and detection of HPV / E. C. Paver, et al. *Pathology*, 2020, vol. 52, no. 2, pp. 179-191.
20. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory committee on immunization practices / E. Meites, et al. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, vol. 68, pp. 698-702.
21. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017, vol. 92, no. 19, pp. 241-268.
22. Implementation of the SunSmart program and population sun protection behaviour in Melbourne, Australia: results from cross-sectional summer surveys from 1987 to 2017 / T. Tabbakh, et al. *PLoS Med*, 2019, vol. 16, no. 10, e1002932.
23. Lee C. Y., Chang Y. Y. Betel quid chewing and cessation in the sociocultural context of Paiwan people from Taiwan: a qualitative study. *J Ethn Subst Abuse*, 2019, vol. 14. pp. 1-20.
24. Mancebo S. E., Hu J. Y., Wang S. Q. Sunscreens: a review of health benefits, regulations, and controversies. *Dermatol Clin.* 2014, vol. 32, no. 3-4, pp. 27-38.
25. Marziliano A., Teckie S., Diefenbach M. A. Alcohol-related head and neck cancer: summary of the literature. *Head Neck*, 2020, vol. 42, no. 4, pp. 732-738.
26. Milch J. M. Photoprotection prevents skin cancer: let's make it fashionable to wear sun-protective clothing. *Cutis*, 2017, vol. 99, no. 2, pp. 89-92.
27. Modifiable risk-factors for keratinocyte cancers in Australia: a case-control study / L. M. Serna-Higuaita, et al. *Acta Derm Venereo*, 2019, vol. 99, no. 4, pp. 404-411.
28. Multifaceted mechanisms of areca nuts in oral carcinogenesis: the molecular pathology from precancerous condition to malignant transformation / Li Y. C., et al. *J Cancer*, 2019, vol. 10, no. 17, pp. 4054-4062.

29. Nicotine promotes cervical metastasis of oral cancer by regulating peroxiredoxin 1 and epithelial-mesenchymal transition in mice / M. Wang, et al. *Onco Targets Ther*, 2019, vol 1, no 12, pp. 3327-3338.
30. Ogden G. R. Alcohol and mouth cancer *Br Dent J*, 2018, vol. 225, no. 9, pp. 880-883.
31. Oral health effects of tobacco products: science and regulatory / A. S. Ajiboye, et al. *Policy J Dent Res*, 2019, vol. 98, no. 11, pp. 1168-1172.
32. Oral cancer stem cells microenvironment / P. P. Naik, et al. *Adv Exp Med Biol*, 2017, no. 1041, pp. 207-233.
33. Oral epithelial dysplasia: causes, quantification, prognosis, and management challenges / W. M. Tilakaratne et al. *Periodontol 2000*, 2019, vol. 80, no. 1, pp. 126-147.
34. Pemberton M. N. Oral cancer and tobacco: developments in harm reduction. *Br Dent J*, 2018, vol. 2, pp. 1-5.
35. Plessas A., Nasser M. Can we deliver effective alcohol-related brief advice in general dental practice? *Evid Based Dent*, 2019, vol. 20, no. 3, pp. 77-78.
36. Prevention of HPV-related oral cancer by dentists: assessing the opinion of dutch dental students / M. R. Poelman, et al. *J Cancer Educ*, 2018, vol. 33, no. 6, pp. 1347-1354.
37. Psychosocial factors associated with reverse smoking: a qualitative research / G. Harini, et al. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2016, vol. 6, no. 6, pp. 529-534.
38. Savage N. W., McKay C., Faulkner C. Actinic cheilitis in dental practice. *Aust Dent J*, 2010, vol. 55, suppl 1, pp. 78-84.
39. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer / P. Brocklehurst, et al. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, vol. 10, no. 11: CD004150.
40. Slaughter D., Southwick H., Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 1953, vol. 6, pp. 963–968.
41. Squamous cell carcinoma of the lip / I. Zarea, et al. *Tunis Med*, 2013, vol. 91, no 2, pp. 144-149.
42. Stem Cells Heterogeneity. Birbrair A., et al. *Adv Exp Med Biol*, 2019. no. 1123, pp. 1-3.
43. Stornetta A., Guidolin V., Balbo S. Alcohol-derived acetaldehyde exposure in the oral cavity. *Cancers (Basel)*, 2018, vol. 10, no 3, pii: E74
44. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers / G. Sánchez, et al. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2016, Is. 7, art. no.: CD011161.
45. Working group on the evaluation of cancer preventive agents. *Sunscreens*. – Lyon : IARC; 2001. – 193 p.
46. Tanaka T. I., Alawi F. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *Dent Clin North Am*, 2018, vol. 62, no. 1, pp. 111-120.
47. The new face of head and neck cancer: the HPV epidemic / A. Lewis, et al. *Oncology (Williston Park)*, 2015, vol. 29, no. 9, pp. 616-626.
48. Thomson P. J. Perspectives on oral squamous cell carcinoma prevention – proliferation, position, progression and prediction. *J Oral Pathol Med*, 2018, vol. 47, no. 9, pp. 803-807.
49. Wagner R., Villa A. Oral human papilloma virus infections and the role of the dental professional. *J Mass Dent Soc*, 2017, vol. 65, no. 4, p. 12-15.
50. Young A. R., Claveau J., Rossi A. B. Ultraviolet radiation and the skin: photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol*, 2017, vol. 76, 3S1, S 100-109.