

Б. А. Ревич, Т. И. Ушакова, О. В. Сергеев, В. Ю. Зейлерт

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЧАПАЕВСКЕ¹

Центр демографии и экологии человека Института народно-хозяйственного прогнозирования РАН, Москва; Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАН, Москва; Чапаевская центральная городская больница, Самарская область

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время является самой частой формой злокачественных новообразований у женщин. Ежегодно в мире выявляют до 1 млн новых случаев РМЖ, и в структуре онкозаболеваемости стран Европы, США и России он составляет 22—30% [5, 17]. Россия по уровню заболеваемости РМЖ занимает в мире промежуточное ранговое место. За последние 20 лет заболеваемость повысилась почти на 70% — с 22,6 до 38,3 на 100 000 женщин. Начиная с 1990 г. показатели качества онкологической помощи больным РМЖ, в том числе доля обнаружения ранних стадий (около 60%) и выявления патологии на профосмотрах (16%) практически не изменялись. Однако заболеваемость в возрастных группах после 50 лет резко возросла [5]. Самые высокие показатели приходятся на возраст 60—69 лет (коэффициент регрессии, отражающий темп прироста: $R = 2,5$), далее следует группа 50—59-летних ($R = 3,2$) и старше 70 лет ($R = 4,1$).

РМЖ по сравнению с другими формами злокачественных новообразований является одной из наиболее частых причин смерти женщин. Смертность от РМЖ в России продолжает расти. В экономически развитых странах (кроме Японии с изначально низким уровнем смертности от РМЖ) существенное влияние на снижение показателей смертности оказало введение маммографического скрининга. В России крупномасштабные профилактические программы маммографического скрининга до последнего времени отсутствовали, скрининг осуществляли лишь в некоторых ведомственных организациях.

¹Проект выполнен при финансовой поддержке Фонда МакАртуров, грант № 00-62747.

Большинство факторов риска РМЖ объединены в 6 основных групп — наследственные и генетические, психоневрогенные, гормональные факторы, факторы репродуктивного анамнеза, питания и другие [1]. В настоящее время на базе обобщенных биологических гипотез выделяют также такие наиболее значимые неблагоприятные факторы окружающей среды, как ДДТ, диоксины, полихлорбензолы (ПХБ), ионизирующее излучение, неионизирующее излучение (электромагнитные поля) [13, 18, 23]; этой проблеме за последнее десятилетие посвящено множество эпидемиологических исследований в США, Германии, Италии [8—11, 14, 15, 22, 24]. Отличительной чертой стойких органических загрязнителей (СОЗ) является чрезвычайно высокая устойчивость к химическому и биологическому разложению и перенос по пищевым цепям с накоплением в жировой ткани. Интерес к поиску взаимосвязи между хлорорганическими соединениями и РМЖ вызван тем, что определенные из них имеют свойство имитировать активность половых стероидных гормонов в связи с их сходством с 17-β-эстрадиолом. Попадая в организм человека, они могут способствовать развитию РМЖ таким же образом, как и свободные эстрогены, не связанные с транспортными белками крови. Эксперименты *in vitro* показали возможность эстрогенов и их синтетических аналогов вызывать пролиферацию раковых клеток ткани молочной железы. Отмечено сокращение продолжительности лактации у женщин, подверженных экспозиции ДДТ [21]. Более того, хлорорганические соединения выводятся из организма в основном с грудным молоком, что позволяет предположить возможность прямого воздействия на протоковые и другие клетки тканей молочной железы.

Результаты эпидемиологических исследований по изучению диоксинов, ПХБ и ДДТ как факторов риска РМЖ для общих групп населения неоднозначны [6], но в исследованиях среди работников производства хлорорганических пестицидов получены высокие значения относительного риска [12, 15, 16]. В Севезо (Италия) авария с выбросом диоксинов произошла в 1976 г., и в последних публикациях подтверждена роль диоксинов как фактора риска развития РМЖ [24].

Исследования РМЖ проводили в Чапаевске Самарской области, где на протяжении почти 30 лет действовали производства гексахлорциклогексана — ГХЦГ, гексахлорбензола, трихлорбензола и пентахлорфенолята натрия, которые являются источниками образования диоксинов. Эти производства были остановлены в 1985—1989 гг. и позднее, но и в настоящее время при определенных условиях возможно образование диоксинов при производстве гипохлорида натрия, пропионата и при сжигании отходов на территории завода. Концентрации диоксинов в атмосферном воздухе находились в пределах от 0,001 до 1,13 $\mu\text{г}/\text{м}^3$ в диоксиновом эквиваленте (ДЭ) по версии I-TEF, или в диапазоне 0,00001—1,76 $\mu\text{г}/\text{м}^3$ в ДЭ по версии ВОЗ. Превышение ПДК (0,5 $\mu\text{г}/\text{м}^3$) по измерениям 1994 г. в некоторых случаях составляло 2—3 раза в радиусе 1,5 км от территории завода по производству хлорсодержащих веществ. В 1998 г. содержание диоксинов в атмосферном воздухе, отобранном на территории завода, составляло 16 $\mu\text{г}/\text{м}^3$. Расчет, проведенный специалистами НПО "Тайфун" показал, что по состоянию на 1994 г. при регулярной работе предприятия превышение ПДК диоксинов в воздухе возможно в 2 и более раз на расстоянии до 3—4 км от границы завода в течение 7—10 дней в году, а в период производства гексохлорана (1962—1987 гг.) превышение ПДК в 2—3 раза распространялось на всю территорию города. Питательное водоснабжение Чапаевска базируется на использовании подземных вод. Водозаборы подземных вод находятся или в пределах, или в непосредственной близости от селитебной застройки и промзоны, а эксплуатируемые водоносные горизонты относительно слабо защищены от попадания в них загрязнения. Анализ подземных вод на содержание в них диоксинов показал, что их концентрации составляют от 0,1 до 20,83 $\mu\text{г}/\text{л}$ (в ДЭ), что значительно выше регионального ПДК 1 $\mu\text{г}/\text{л}$ (Башкортостан). Загрязнение почвенного покрова города диоксинами формировалось более 30 лет, и в почве их содержание составляет в среднем вблизи завода 141 $\text{нгТЕQ}/\text{кг}$, уменьшаясь до 37 $\text{нгТЕQ}/\text{кг}$ на расстоянии 2—7 км и 4 $\text{нгТЕQ}/\text{кг}$ на расстоянии 7—10 км. Содержание диоксинов в грудном молоке и крови жителей Чапаевска значительно выше, чем у жителей других городов России и других стран [2, 3, 7, 19, 20].

В Чапаевске уровни наблюдаемого числа заболевших РМЖ достоверно выше ожидаемых — заболеваемость составляет 1,9 (1,5—2,2). Фактическое число умерших от РМЖ более чем в 2,1 (1,6—2,7) раза выше ожидаемого (по данным Самарской обл.). Рост заболеваемости РМЖ в Чапаевске невозможно объяснить улучшением ранней диагностики. За последнее десятилетие показатели качества онкологической помощи населению в отношении РМЖ (выявляемость патологии на профос-

мотрах, доля обнаружения ранних стадий и морфологическая верификация диагноза) оставались стабильными и не отличались от общероссийских показателей. Однако среднегодовые стандартизованные и возрастные показатели заболеваемости значительно превосходят соответствующие им в Самарской области и в России в целом. В особенности эта тенденция характерна для группы женщин молодого возраста 35—55 лет. С целью более детального изучения эпидемиологии РМЖ в Чапаевске был создан персонифицированный регистр больных РМЖ, состоявших на учете с 1985 г. Всего за период с 1985 по 2000 г. зарегистрировано 356 случаев. Доля больных, у которых РМЖ диагностирован в возрасте до 55 лет, составила 42%.

Эпидемиологическое исследование по методу "случай—контроль" было выполнено в 2000—2001 гг. Под случаем понимали РМЖ у женщин, рожденных после 1940 г., т. е. вступивших к моменту начала производства хлорорганических пестицидов на Средне-Волжском химическом заводе в репродуктивный возраст. С целью устранения погрешностей учета заболеваний и проведения более тщательного анализа информации была собрана картотека заболевших РМЖ жительниц Чапаевска на основании первичных медицинских материалов, а именно по историям болезни и амбулаторным картам, журналам госпитализации и ведения приема больных. Данные этой картотеки послужили основой для разработки компьютерной популяционной базы данных о всех зарегистрированных случаях РМЖ за последние 15 лет — с 1985 по 2000 г. Это позволило более детально проанализировать заболеваемость и смертность, особенности выявления заболевания и отдаленные результаты лечения. Условием точности данных явился полный ежегодный учет всех случаев заболеваний РМЖ. Собранная и уточненная ретроспективно информация о всех случаях заболеваний женщин в Чапаевске дополнялась в процессе динамического контроля необходимыми сведениями. Для анализа отдаленных результатов лечения больных был проведен контроль состояния больных на начало 2000 г.

Информация о впервые выявленной больной РМЖ собиралась непосредственно в онкологическом отделении центральной больницы Чапаевска и включала паспортные сведения, а также данные о дате установления диагноза РМЖ, стадии заболевания (по системе TNM), гистологический диагноз, степень дифференцировки опухоли, обстоятельства выявления патологии и отдаленный результат лечения. Для построения таблиц популяционной статистики использована информация отделения медицинской статистики.

За период с 1985 по 2000 г. в Чапаевске было зарегистрировано 356 случаев РМЖ. Заболевание выявлено у 144 (42%) женщин возраста пременопаузы (до 55 лет). Учитывая ретроспективный характер исследования и плохо поддающуюся объяснению тенденцию роста заболеваемости РМЖ среди жительниц в возрасте до 55 лет Чапаевска, была сформирована "молодая" группа женщин для включения в углубленное исследование. В эту группу вошли все состоящие на учете и проживающие в Чапаевске на момент начала исследования женщины (65 человек), рожденные после 1940 г. Подбор контрольных случаев осуществляли случайным образом из базы данных об обязательном

Таблица 1

Биологические факторы риска РМЖ в Чапаевске

Изучаемый фактор репродуктивного здоровья	Больные РМЖ (n = 65)		Контроль (n = 130)	
	абс.	%	абс.	%
Возраст наступления менархе:				
до 13 лет	9	13,8	15	11,5
13—16 лет	54	83,1	107	82,3
старше 17 лет	2	3,1	8	6,2
Регулярный менструальный цикл	61	93,8	123	94,6
Длительность менструального цикла, дни:				
до 26	3	4,6	19	14,6
26—29	44	67,7	87	66,9
более 30	16	24,6	24	18,5
нет данных	2	3,1	—	—
Половая жизнь в течение жизни*	62	95,4	130	100,0
Использование оральных контрацептивов*	13	20,0	13	10,0
Роды, количество:				
минимум 1	58	89,2	126	96,9
1—2	54	93,1	96	76,2
3—4	4	6,9	15	11,9
более 4			5	3,9
Длительность кормления грудью, мес:				
не кормила	9	13,8	9	6,9
до 3	25	38,5	51	39,2
более 3	31	47,7	70	53,9
Доброкачественная патология молочных желез	7	10,8	9	6,9
Наследственная предрасположенность к РМЖ*	11	16,9	2	1,5

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — различия статистически достоверны.

медицинском страховании в Чапаевске. На каждую женщину из "молодой" группы с помощью компьютерной базы данных выбрали 5 женщин с близкой датой рождения (± 5 дней). Далее из этого списка отбирали контрольную группу. Для повышения надежности данных объем контрольной группы был вдвое выше, чем основной.

Опрос женщин проводили по специально разработанной анкете, включающей вопросы о месте рождения, наличии профессиональных вредностей и характере труда, привычках питания, образе жизни, особенностях репродуктивного здоровья, способах предохранения, медицинском анамнезе, месте работы родителей до рождения заболевшей, работе на химическом заводе, физических и психоэмоциональных стрессах и некоторые другие.

Основные факторы риска, которые учитывали при анкетировании женщин, были разбиты на три основные группы. В первую вошли биологические факторы, во вторую — профессиональные вредности у женщин и их родителей и в третью — основные показатели питания женщин и наличие вредных привычек.

Из 65 женщин основной группы 14 (22%) работали на Чапаевском химическом заводе, т. е. подвергались хроническому воздействию диоксинов, в контрольной группе таких женщин было в 2 раза меньше. Больные женщины не только были в большей степени заняты на диоксиноопасном производстве, но и стаж работы на производстве у них

был также примерно в 2 раза больше и составлял 20 лет. Таким образом, основное время активной трудовой жизни (молодой возраст, время детородного периода) многие женщины, заболевшие впоследствии РМЖ, находились под воздействием таких особо опасных токсичных веществ, как диоксины. Не только сами больные женщины, но и их родители до рождения опрошенных респондентов в большей степени были заняты на химическом производстве, чем родители женщин в контрольной группе.

У женщин с РМЖ и контрольной группы выявлены статистически достоверные различия по 4 биологическим факторам риска (табл. 1).

Наиболее выражены различия между группой больных женщин и контрольной группой по частоте встречаемости РМЖ у родственников. Среди больных женщин в 10 раз чаще встречался РМЖ у матери, бабушек по обеим линиям и сестер. У женщин с РМЖ также чаще встречаются доброкачественные образования, эти женщины интенсивнее пользуются пероральными контрацептивами и реже кормят грудью. Кроме того, среди них больше женщин, имеющих не более 1 ребенка. Несколько больных женщин вообще не жили половой жизнью, а в контрольной группе таких случаев не было. Такая ситуация вполне согласуется с данными других авторов, изучающих факторы риска РМЖ.

Частота курения была примерно одинаковой в обеих группах женщин, но заболевшие женщины чаще употребляли спиртные напитки (табл. 2).

Особое внимание при опросе женщин уделялось особенностям питания. Это связано с тем, что основная доля диоксинов поступает в организм человека с продуктами питания, содержащими жир, такими как мясо, яйца, рыба. Чем больше жира в том или ином продукте, тем больше вероятность накопления в нем диоксинов. В Чапаевске, как и во многих других небольших городах, население, проживающее в частных домах или имеющих на территории города подсобные хозяйства, держит домашний скот, преимущественно свиней, и выра-

Таблица 2

Особенности питания и образа жизни женщин Чапаевска

Изучаемый фактор образа жизни и особенностей питания	Больные РМЖ (n = 65)		Контроль (n = 130)	
	абс.	%	абс.	%
Курение	7	10,8	7	5,4
Употребление алкоголя	60	92,3	110	84,6
Использование продуктов с участием в районе Чапаевска от 100 до 50% от употребляемых:				
овощи	63	97,0	121	93,1
говядина	62	95,4	116	91,2
свинина*	63	96,9	109	83,8
баранина	29	44,6	43	33,1
куриное мясо	16	24,6	21	16,2
яйца	22	33,8	51	39,2
молоко и молочные продукты	47	72,3	100	76,9
рыба из окрестных водоемов*	51	78,5	84	64,6
Использование жира для жарки:				
жир не используется	—	—	7	5,4
растительное масло*	32	49,2	113	86,9
сливочное масло*	39	60,0	24	18,5
маргарин*	25	38,5	30	23,1
свиной жир*	34	52,3	32	24,6

Таблица 3

Основные статистически значимые факторы риска РМЖ в Чапаяевске

Фактор риска	OR	95% ДИ	p
РМЖ у родственников	9,0	1,85—43,6	0,06
Использование местной свинины в рационе питания чаще чем в 50% случаев	5,7	1,3—25,5	0,021
Бездетность	3,8		0,04
Использование оральных контрацептивов	2,4	1,03—5,5	0,042
Использование местной рыбы в рационе питания чаще чем в 50% случаев	2,3	1,13—4,80	0,022
Работа на СВЗХ	2,1	0,95—4,68	0,07
Работа родителей на СВЗХ	1,8	0,80—4,00	0,16

шивает овощи и фрукты на приусадебных участках. Опрос женщин показал, что женщины с РМЖ чаще используют мясо и жир свиней, выращенных в Чапаяевске, чем женщины контрольной группы. Этот факт является очень важным для осуществления профилактических мер по снижению заболеваемости женщин РМЖ. Пока в стране не улучшилась социально-экономическая ситуация и люди вынуждены использовать загрязненные территории для выпаса домашнего скота и выращивания сельскохозяйственной продукции и домашней птицы, необходимо постоянно информировать людей об опасности использования загрязненных продуктов питания и о мерах по уменьшению поступления диоксинов или других загрязняющих веществ. Рекомендации могут быть разные. Например, вместо свиного жира, который является накопителем диоксинов, использовать растительные жиры, уменьшить употребление жирного мяса, особенно детьми, молодоженами и беременными женщинами. Столь же опасным для здоровья женщин, как использование свинины, является употребление рыбы из окрестных водоемов. С территории Чапаяевского химического завода в ближайшие реки и пруды поступают загрязненные воды, при этом на ранних водоемах большое количество рыбаков ведет рыбный промысел. Почти 80% больных женщин питались рыбой, выловленной вблизи города.

Для более точной статистической оценки факторов риска РМЖ был использован показатель относительного риска, подтверждающий силу связи между воздействием и заболеванием. Для характеристики этого показателя рассчитано значение отношения шансов (odds ratio — OR), показывающее вероятность наличия воздействия факторов в основной группе по отношению к таковой в группе контроля. Значение отношения шансов более 1 указывает на повышенный риск, который наиболее явно прослеживается по следующим факторам, представленным в табл. 3.

Литература

- Левшин В. Ф., Пихут П. Эпидемиология рака молочной железы. — Тирасполь, 1998.
- Ревич Б. А., Аксель Е. М., Двойрин В. В. и др. // Диоксины — супероксиданты XXI века. — М., 1998. — С. 36—64.
- Ревич Б. А. // Диоксины в России / Под ред. Б. А. Курляндского. — М., 2001. — С. 156—187.
- Ревич Б. А., Сотсков Ю. П., Клюев Н. А. и др. // Гиг. и сан. — 2001. — № 6. — С. 6—11.
- Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. — М., 2001.
- Ушакова Т. И., Ревич Б. А., Аксель Е. М., Левшин В. Ф. // Вopr. онкол. — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 292—300.
- Экология г. Чапаяевска. Окружающая среда и здоровье населения / Под ред. Ю. П. Сотскова и др. — М.; Чапаяевск, 2000.
- Adami H. O., Lipworth L., Titusernstoff L. et al. // Cancer Causes Control. — 1995. — Vol. 6. — P. 551—566.
- Bertazzi P. A., Pesatori A. C., Consonni D. et al. // Epidemiology. — 1993. — Vol. 4. — N 5. — P. 398—406.
- Colborn T., vom Saal F. S., Soto A. M. // Environ. Hlth. Perspect. — 1993. — Vol. 101. — P. 378—385.
- Davis D. L., Axelrod D., Osborne M. P., Telang N. T. // Sci. Med. — 1997. — Vol. 4. — P. 56—63.
- Flesch-Janys D., Berger J., Manz A. et al. // Amer. J. Epidemiology. — 1995. — N 142. — P. P. 1165—1175.
- Harland J. D., Liburdy R. P. // Bioelectromagnetics. — 1997. — Vol. 18. — P. 555—562.
- Hunter D. J., Hankinson S. E., Laden F. et al. // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 1253—1258.
- Kogevinas M., Saracci R., Becher H. et al. // Organohalogen Compounds. — 1996. — Vol. 30. — P. 181—184.
- Manz A., Berger J., Dwyer J. H. et al. // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 959—964.
- Parkin D. et al. // Cancer J. Clin. — 1999. — Vol. 49. — P. 33—64.
- Rappe C. et al. // Dioxin'94. Organohalogen Compounds. — 1994. — Vol. 21. — P. 137—140.
- Revich B., Aksel E., Ushakova T. et al. // Chemosphere. — 2001. — Vol. 43, N 4—7. — P. 951—966.
- Revich B. et al. // Current Epidemiological Evidence Versus Experimental Data on Reproductive and Developmental Toxicity of Pesticides. — Sofia, 2001. — P. 162—174.
- Rogan W. J., Gladen B. C., McKinney J. D. et al. // Am. J. Publ. Hlth. — 1987. — Vol. 77. — P. 1294—1297.
- Toniolo P. G. // Environ. Hlth. Perspect. — 1997. — Vol. 10. — Suppl. 3. — P. 587—592.
- vom Saal F. S., Hansen L. G. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 388, N 14. — P. 988.
- Warner M., Eskenazi B., Mocarelli P. et al. // Environ. Hlth. Perspect. — 2002. — Vol. 110, N 7. — P. 625—628.

Поступила 30.05.03

Summary. Numerous epidemiological surveys show the ambiguity of evaluation of stable organic chlorine compounds as a risk factor for breast cancer (BC). This is likely to be, to a certain degree, associated with the specific features of performance of epidemiological surveys. The selection of cases of BC from different areas has provided groups with different levels of exposure that as judged from the content of the above substances in the biological environments. Only few epidemiological surveys have been made in the world to assess stable organic pollutants (SOP) as risk factors of BC mainly in occupational groups. In the local areas highly polluted with dioxins, there is evidence for their role as a risk factor of BS only for women living in Sevezo [24]. These findings are in agreement with the results of the surveys made in Chapayevsk. The analytical epidemiological study using a case-control approach has revealed the significance of biological (BC in relatives, childlessness), occupational (women's work at CVZH) and environmental (pollution, the more frequent ingestion of local pork and fish than in the control group) risk factors of BC.

In the 1950–1960s, the largest Russian enterprises of chlorine chemistry worked most actively not only in Chapayevsk, but also in towns with plants of chlorine industry, such as Dzerzhinsk, Novomoskovsk, Sayansk, Usolye-Sibirskoye, and others. Ecological and epidemiological studies should be organized in these towns in order to define the value of SOP as a risk factor of BC for general populational groups.