

На правах рукописи

Алыева Мая Ходжамурадовна



**КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК В ПЕРМСКОМ КРАЕ:
НЕКОТОРЫЕ ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ,
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И СРЕДОВЫЕ
ДЕТЕРМИНАНТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ**

14.02.02 – эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор

Фельдблюм Ирина Викторовна

доктор медицинских наук

Зверев Сергей Яковлевич

Официальные оппоненты:

Брусина Елена Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии

Стасенко Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2017 г. в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.128.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.fcrrisk.ru ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Землянова



Марина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В соответствии с современной концепцией эпидемиологии, предметом ее изучения является заболеваемость, как инфекционная, так и неинфекционная, что нашло отражение в новом паспорте научной специальности «Эпидемиология» (шифр 14.02.02) (Покровский В.И., Стасенко В.Л., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Фельдблюм И.В., 2009).

Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) является серьезной проблемой последних десятилетий. По прогнозам Международного агентства по изучению рака (МАИР), за период с 2012 по 2035 г. число ежегодно регистрируемых новых случаев ЗНО в мире увеличится более чем в 2 раза и составит 29,4 млн (Jemal A., 2014).

Одной из приоритетных нозологических форм среди ЗНО как по уровню заболеваемости, так и по уровню смертности, на современном этапе является колоректальный рак (КРР). КРР включает рак ободочной кишки (С18 по МКБ-10), прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (С19–С21 по МКБ-10). В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации КРР занимает второе место (после рака кожи), в период с 2005 по 2015 г. заболеваемость КРР увеличилась на 10,8 %. В структуре смертности от ЗНО КРР также занимает второе ранговое место (13,4%) в России, уступая только раку легкого (Каприн А.Д., 2015).

Степень разработанности темы исследования. Установлено, что КРР относится к формам ЗНО, эпидемиологическая значимость которых обусловлена интенсификацией воздействия факторов риска, полнотой выявления и достоверностью учета, а также изменением возрастного состава населения (Шаплыгин Л.В., 2013). Большая часть роста заболеваемости КРР в мире объясняется постарением (41,5%) и общим увеличением количества населения (35,0%). Однако даже при неизменной численности и возрастной структуре населения за период с 1990 по 2013 г. заболеваемость КРР в мире увеличилась бы на 16% в связи интенсификацией влияния других факторов (Fitzmaurice C., 2015). Многочислен-

ные исследования указывают на широкий ряд факторов риска развития КРР, включающий как корригируемые (медико-социальные и средовые), так и некорригируемые (генотипические) факторы (Брусина Е.Б., 2011; Carethers J.M., 2015). Неуклонно растёт банк данных, свидетельствующих о наличии индивидуальной вариативности по предрасположенности к ЗНО, включая КРР, которая обусловлена однонуклеотидными полиморфизмами генов (SNPs, single nucleotide polymorphisms). К настоящему моменту опубликованы исследования о более 3 600 вариантах полиморфизмов в 1 378 независимых генах, большинство из которых не связаны с риском развития КРР. Однако по результатам наиболее полного метаанализа последних лет выявлены ассоциации между 62 вариантами SNPs и риском развития КРР (Ma X., 2014). Между тем исследования о частоте встречаемости и степени влияния SNPs на вероятность развития КРР в российской популяции представлены единичными исследованиями (Кононов А.В., 2010, Животовский А.С., Брусина Е.Б., 2014; Водолажский Д.И., 2017, Кутихин А.Е., 2017).

Медико-социальные и средовых факторы риска развития КРР (характер питания и водопотребления, наличие сопутствующих заболеваний, образ жизни и другие) характеризуются разнообразием и территориальными особенностями. Это обусловлено климатическими, географическими, экономическими особенностями регионов и исторически сложившимися национальными традициями. Несмотря на значительное количество популяционных исследований, связь большинства медико-социальных и средовых факторов риска с вероятностью развития КРР остается неоднозначной. Важно отметить, что результаты исследований представлены преимущественно зарубежными авторами, данные литературы об изучении ассоциации питания и водопотребления с риском развития КРР в российской популяции весьма ограничены и представлены результатами исследования популяции Юго-Восточной Сибири (Животовский А.С., 2014).

Цель исследования – изучить проявления заболеваемости колоректальным раком в Пермском крае и влияние генотипических,

медико-социальных и средовых факторов на вероятность развития данной патологии.

Задачи исследования:

1. Изучить основные проявления заболеваемости и смертности от колоректального рака на территории Пермского края (интенсивность, многолетнюю динамику, структуру) за 2002–2014 гг.;

2. Выявить распространенность среди населения Пермского края пяти полиморфизмов генов системы апоптоза (rs1042522 и rs1800371 гена TP53, rs3731217 и rs3088440 гена CDKN2A, и rs2279744 гена MDM2) и их влияние на вероятность развития колоректального рака;

3. Изучить влияние на вероятность развития колоректального рака некоторых медико-социальных и средовых факторов риска;

4. Выявить наиболее значимые медико-социальные и средовые факторы риска в формировании заболеваемости колоректальным раком при их сочетанном воздействии.

Научная новизна. Определены интенсивность, тенденции в многолетней динамике, гендерные особенности проявлений заболеваемости и смертности от КРР в Пермском крае. Установлена значимость демографических (изменение численности и постарение населения), медико-социальных и средовых факторов риска в формировании заболеваемости КРР.

Получены данные по частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов апоптоза (rs1042522 и rs1800371 гена TP53, rs3731217 и rs3088440 гена CDKN2A, rs2279744 гена MDM2) и их ассоциации с вероятностью развития КРР среди населения модельной территории Российской Федерации (Пермский край).

Установлены наиболее значимые региональные медико-социальные и средовые факторы, ассоциированные с вероятностью развития КРР при сочетанном их воздействии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены новые знания о значении полиморфизмов генов системы апоптоза (rs1042522 и rs1800371 гена TP53, rs3731217 и rs3088440 гена CDKN2A, rs2279744 гена MDM2) в формировании предрасположенности к развитию КРР.

Определены региональные медико-социальные и средовые факторы, влияющие на вероятность развития КРР, в том числе выявлена обусловленность риска развития КРР от количества потребления красного мяса и продуктов из переработанного мяса. Установлена неравнозначность факторов, ассоциированных с вероятностью развития КРР среди мужчин и женщин.

Полученные результаты могут служить платформой для разработки региональных и персонифицированных программ профилактики, а также организации поискового скрининга для прогнозирования развития КРР.

Методология и методы исследования. Данная работа представляет собой совокупность эпидемиологических (описательно-оценочных и аналитических исследований (типа «случай-контроль»)), молекулярно-генетических (выявление однонуклеотидных полиморфизмов генов), социологических (метод формализованного интервью) и статистических методов. Основными методологическими характеристиками работы являются целостность, комплексность, системность, объективность и валидность.

В работе обобщены данные, полученные за период с 2002 по 2014 г.

Положения, выносимые на защиту:

1. Профилактика КРР является одним из приоритетных направлений деятельности в здравоохранении. Заболеваемость раком ободочной кишки обусловлена преимущественно наличием на изучаемой территории факторов риска, заболеваемость раком прямой кишки – демографическим компонентом (изменение численности и половозрастной структуры населения). Для слежения за заболеваемостью КРР в рамках социально-гигиенического мониторинга целесообразно использовать как интенсивные, так и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости для выявления территорий риска, характеризующихся интенсификацией действующих или появлением новых факторов риска.

2. Частота встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов TP53 (rs1800371, rs1042522), CDKN2A (rs3731217, rs3088440) и MDM2 (rs2279744) в российской популяции (на модели Пермского края) достоверно отличается от таковых в других

географических популяциях мира (Африка, Америка, Восточная Азия, Европа и Южная Азия) и составляет 0,7%, 69,6%, 9,2%, 6,2%, 17,3% соответственно. Частота встречаемости гетерозиготного гаплотипа (G/T) по полиморфизму rs2279744 гена MDM2 выше в группе «контроль» по сравнению с группой «случай» (16,0 и 8,8% соответственно, $p = 0,035$). Вероятность развития КРР достоверно меньше при носительстве гетерозиготного генотипа (G/T) полиморфизма rs2279744 гена MDM2.

3. Приоритетными медико-социальными и средовыми факторами, ассоциированными с высокой вероятностью развития КРР, являются наличие полипоза толстой кишки, нерегулярное прохождение профилактических медицинских осмотров, длительные запоры, отягощенный семейный онкологический анамнез, возраст более 50 лет, употребление продуктов из переработанного мяса и красного мяса, употребление острой пищи. Заболеваемость КРР в популяции в целом на 56,4% детерминируется изученными факторами риска. Приоритетность факторов риска среди мужчин и женщин различна.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций обеспечены комплексным подходом, большим количеством и разнообразием изученных материалов, накопленных за длительный период наблюдения, применением адекватных современных эпидемиологических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на заседаниях Пермского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Пермь, 2014, 2015), Всероссийской конференции с международным участием «Профилактическая медицина – 2015» (Санкт-Петербург, 2015), VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» (Пермь, 2016), 3-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакто-

риальной патологии» (Курск, 2016), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы эпидемиологии от истории к современности» (к 85-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) (Москва, 2016).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании межкафедрального научного координационного совета по проблемам общественного здоровья и санитарно-эпидемиологического обеспечения населения ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 2 от 27.04.2017).

Публикации по материалам исследования. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования в практику. Методы оценки заболеваемости и смертности с использованием как интенсивных, так и стандартизованных по возрасту показателей внедрены в работу органов и учреждений Роспотребнадзора по Пермскому краю для слежения за проявлениями заболеваемости КРР в рамках социально-гигиенического мониторинга (Акт внедрения от 19.04.2017 г.). По итогам работы подготовлены региональные методические рекомендации по персонифицированной первичной профилактике КРР для врачей эпидемиологов, онкологов и врачей медицинских центров профилактики. Материалы исследования внедрены в практику работы ГБУЗ ПК «Центр медицинской профилактики» (Акт внедрения от 14.06.2017 г.), а также используются в учебном процессе на кафедрах эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования, онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии и общественного здоровья и здравоохранения Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (г. Пермь) при чтении лекций и проведения практических занятий со студентами медико-профилактического, лечебного и педиатрического факультетов, а также ординаторами и

слушателями факультета дополнительного профессионального образования (Акт внедрения от 10.04.2017 г.).

Личный вклад автора и благодарности. Автором запланированы, организованы и проведены исследования, сформированы цели и задачи, определены объемы и методы исследований, осуществлены эпидемиологические, лабораторные и социологические исследования, созданы электронные базы данных, проведена статистическая обработка, выполнены анализ, обобщение и обсуждение результатов, подготовлены публикации и методические рекомендации по теме диссертации.

Автор выражает сердечную благодарность и глубокую признательность научным руководителям д-ру мед. наук, профессору И.В. Фельдблём и д-ру мед. наук, С.Я. Звереву за мудрое руководство, всестороннюю поддержку и полученные знания; особую признательность – рецензентам д-ру мед. наук, профессору О.А. Орлову, д-ру мед. наук Н.В. Исаевой и официальным оппонентам д-ру мед. наук, профессору Е.Б. Брусиной и д-ру мед. наук, профессору В.Л. Стасенко конструктивные предложения и рекомендации. Исследователь благодарит главного врача канд. мед. наук Е.В. Сармометова и коллектив диагностической лаборатории ГКУЗ «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», на базе которого были проведены молекулярно-генетические исследования; заместителя главного врача по хирургии канд. мед. наук Ю.Б. Бусырева, заведующим колопроктологическим (канд. мед. наук Д.В. Зитта) и гастроэнтерологическим (канд. мед. наук Е.Н. Казаченко) отделениями ГБУЗ «ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля» г. Перми, госпитальных эпидемиологов ГБУЗ ПК «Пермский Краевой онкологический диспансер» А.О. Осиненко и Т.М. Жданову за активное содействие в сборе материалов для исследования, а также канд. физ.-мат. наук М.В. Радионову за методическую помощь при проведении статистического анализа результатов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3 глав собственных ис-

следований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 162 источника, из них 37 отечественных и 125 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 52 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе «Современные аспекты эпидемиологии коло ректального рака (обзор литературы)» проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы об основных проявлениях заболеваемости и смертности от КРР как в мире, так и в Российской Федерации. Рассмотрены генотипические факторы риска развития КРР и перспективы их использования в профилактике, также обсуждены медико-социальные и средовые факторы риска.

Вторая глава «Материалы и методы» посвящена детальному описанию использованных в исследовании материалов и методов. Исследование носило комплексный характер и включало эпидемиологические (описательно-оценочные и аналитические), молекулярно-генетические, социологические и статистические методы.

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности от КРР среди населения Пермского края за 2002–2014 гг. выполнен на основе расчета интенсивных и стандартизованных по возрасту показателей (прямой метод стандартизации) (Чиссов В.И., 2007). В качестве стандарта возрастной структуры населения был использован мировой стандарт (ВОЗ, 2001). Для определения долевого участия демографических изменений (численности населения и его возрастной структуры) и факторов риска в формировании прироста абсолютного числа случаев КРР применен метод компонент (Чиссов В.И., 2007).

Клинической базой для проведения исследования явился многопрофильный стационар г. Перми. Оценка влияния генотипических, медико-социальных и средовых факторов на риск развития КРР проведена в исследовании «случай-контроль».

Группу «случай» составили 204 пациента с КРР (79 пациентов с раком ободочной кишки, 125 – с раком прямой кишки), нахо-

дившихся на хирургическом лечении по поводу данной патологии в колопроктологическом отделении. Основным критерием включения в группу «случай» явилась верификация ЗНО толстой кишки (ободочной или прямой) гистологическими методами с использованием биопсийного или послеоперационного материала.

Контрольную группу составили 205 здоровых индивидов, не состоящих в родстве с больными исследуемой группы, у которых КРР исключен по результатам проведенной колоноскопии. Критерием невключения в группу «контроль» явилось наличие в анамнезе ЗНО любой локализации. Исследование проводилось на представительной выборке, в которую были включены лица, постоянно проживающие на территории Пермского края, соответствующие критериям включения / невключения, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании. Изучаемые группы были однородны по полу, возрасту, этнической принадлежности (русские) и территории проживания.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (выписка из протокола № 7 от 22.10.2014 г.).

Генотипические факторы риска развития КРР были представлены изученными однонуклеотидными полиморфизмами генов. Выбор SNPs проводили на основе изучения специализированных баз данных в сети Internet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>), учитывая совокупность таких критериев, как локализация полиморфизма в кодирующей области гена, замена должна быть не синонимичной, частота встречаемости в популяции не менее 1%, наличие ранее установленных ассоциаций с риском развития ЗНО.

Сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизмов генов среди российской (на модели Пермского края) и других популяций в мире проводили на основании данных проекта «1000 Genomes» (www.1000genomes.org).

Для определения аллельного состояния изучаемых полиморфизмов генов системы апоптоза использовали ДНК, полученную из лейкоцитов цельной венозной крови пациентов, включенных в исследование. Выделение ДНК проводили с применением реактива «ДНК-экспресс-кровь» (ООО «НПФ Литех», г. Москва) согласно инструкции по применению. Генотипирование образцов проводили с использованием наборов реагентов серии «SNP-экспресс» (ООО «НПФ Литех», г. Москва) для выявления однонуклеотидных полиморфизмов в геноме человека методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической схемой детекции результатов: Мутация 1 белка p53 (rs1042522, Pro72Arg) – каталожный номер 01338; Мутация 2 белка p53 (rs1800371, Pro47Ser) – каталожный номер 01341; Мутация 1 CDKN2A (rs3731217, IVS1+9477G>T) – каталожный номер 01339; Мутация 2 CDKN2A (rs3088440, C580T) – каталожный номер 01340 и Мутация убиквитиновой лигазы MDM2 (rs2279744, T410G) – каталожный номер 01344.

Статистический анализ результатов генотипирования выполнили с помощью программы SNPStats. Определяли распределение частот генотипов в контрольной группе на соответствие равновесию Харди Вайнберга (Hardy Weinberg equilibrium, HWE) при помощи критерия χ^2 с критическим значением вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу об отсутствии данного равновесия $p \geq 0,05$. Расчет показателей отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) для групп и подгрупп проводили по всем пяти моделям наследственности (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Наиболее значимой моделью считали ту, которая имела наименьшее значение информационного критерия Акаике (AIC).

Оценка влияния на заболеваемость КРР медико-социальных и средовых факторов риска проведена методом социологического опроса (формализованное интервью). Бланк интервью содержал паспортную часть (пол, возраст, вес, рост, тяжесть труда, социально-экономический статус), а также четыре раздела, характеризующих различные группы медико-социальных и средовых факто-

ров риска. С помощью бланка интервью были изучены следующие факторы риска развития КРР: употребление «красного» мяса и продуктов из переработанного мяса, фруктов и овощей, хлебобулочных изделий, молочных и кисломолочных продуктов, острой и пересоленной, а также жареной пищи, использование для питьевых целей воды из различных источников, табакокурение, наличие отягощенного семейного онкологического анамнеза и предраковых заболеваний, наличие длительных запоров, периодичность прохождения медицинских осмотров и диагностических процедур, наличие бронхиальной астмы, заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Для оценки влияния на заболеваемость КРР изучаемых медико-социальных и средовых факторов рассчитывали ОШ с 95%-ным ДИ. Связь оценивали как достоверную, если нижняя граница ДИ и величина ОШ больше 1 (Флетчер Р., Флетчер С., 1998). Для оценки статистической значимости различий двух несвязанных групп по количественным признакам применяли U-критерий Манна-Уитни. Сравнительный анализ долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия Пирсона χ^2 (при $n_{\text{абс}} < 10$ с поправкой Йетса). Различия считали статистически значимыми при вероятности абсолютно случайного их характера, не превышающей 5% ($p < 0,05$).

Для оценки сочетанного влияния различных медико-социальных и средовых факторов на вероятность развития КРР были построены модели бинарного выбора. Моделирование вероятности развития КРР в зависимости от влияния медико-социальных и средовых факторов риска проведено с помощью эконометрического пакета Gretl.

В третьей главе «Проявления заболеваемости и смертности от колоректального рака в Пермском крае» изучены интенсивность, многолетняя динамика и структура заболеваемости и смертности от КРР в Пермском крае.

Среднемноголетние интенсивные показатели заболеваемости РОК и РПК в 2002–2014 гг. в Пермском крае составили 21,4 (20,1–22,6) и 19,0 (18,3–19,8) на 100 000 населения соответственно. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости РОК

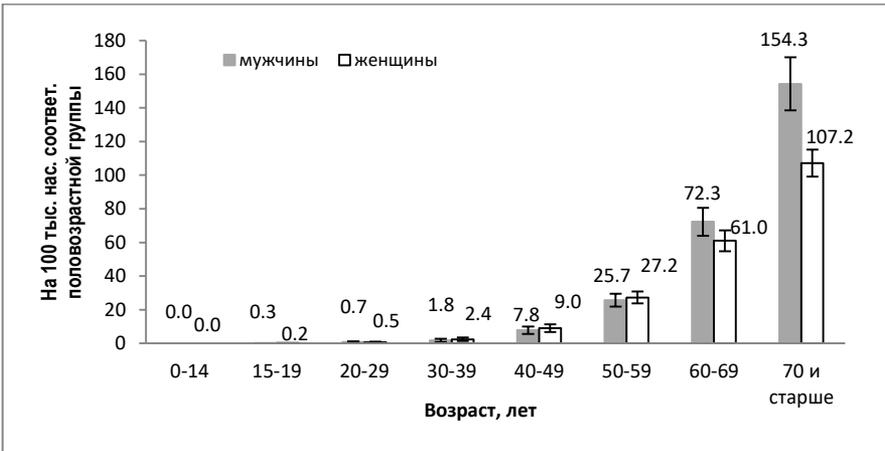
населения Пермского края за исследуемый период составил 14,9 (14,3–15,5) на 100 000 населения, РПК – 13,3 (13,0–13,6) на 100 000 населения, что достоверно превышало российские показатели ($p < 0,0001$).

Выявлены различия в тенденциях заболеваемости КРР, рассчитанные с использованием интенсивных и стандартизованных по возрасту показателей. Так, многолетняя динамика заболеваемости на основе расчета интенсивных показателей характеризовалась умеренной тенденцией к росту, со среднегодовым темпом прироста 2,06 % при РОК и 1,38% – при РПК.

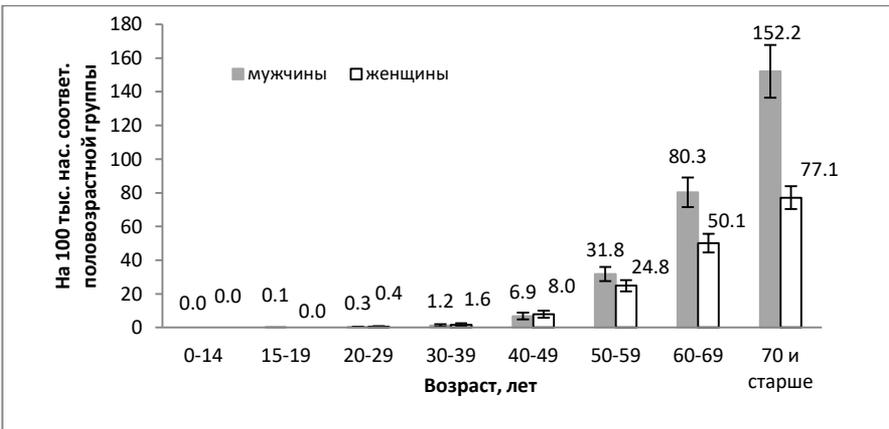
Многолетняя динамика заболеваемости, установленная на основе стандартизованных по возрасту показателей, была стабильной ($T_{пр.ср} = 0,96\%$ и $T_{пр.ср} = 0,24\%$ для РОК и РПК соответственно). Установленные различия в тенденциях заболеваемости свидетельствуют о том, что ежегодное увеличение числа вновь выявленных случаев РОК и РПК обусловлено как факторами риска, действующими на территории, так и изменением демографических показателей (увеличение численности и постарение населения).

В 2014 г. по сравнению с 2002 г. прирост абсолютного числа выявленных случаев РОК составил 21,1%, РПК – 7,4%. Компонентный анализ установил, что рост числа новых случаев РОК обусловлен преимущественно появлением новых или интенсификацией существующих факторов риска, а прирост случаев РПК – увеличением численности населения и его постарением.

В возрастной структуре заболеваемости КРР преобладали лица 50 лет и старше. Группой риска по заболеваемости РОК явились мужчины в возрасте 70 лет и старше, заболеваемость среди которых в 1,4 раза превышала заболеваемость женщин ($p < 0,001$); группой риска по заболеваемости РПК – мужчины в возрасте 60 лет и старше ($p < 0,001$) (рисунок, а). Группами риска по темпам прироста заболеваемости РОК явились мужчины и женщины 40–49 лет, мужчины в возрасте 20–39 лет и старше 70 лет, а также женщины 60–69 лет. Тенденция заболеваемости РПК к росту отмечена как среди мужчин, так и среди женщин 30–39 лет, а также среди мужчин 50–59 лет (рисунок, б)



а



б

Рис. 1. Заболеваемость раком ободочной кишки (а) и раком прямой кишки (б) в зависимости от пола и возраста среди населения Пермского края за 2002–2014 гг. (на 100 000 населения соответствующей половозрастной группы)

Выявленная тенденция к стабилизации в многолетней динамике заболеваемости при РОК и при РПК свидетельствует об отсутствии эффективности осуществляемых профилактических мероприятий, что диктует необходимость проведения популяционных исследований, направленных на выявление факторов риска развития заболеваемости.

Среднегодовой стандартизованный по возрасту показатель смертности, как от РОК, так и от РПК, за 2002–2014 гг. в Пермском крае остается высоким (10,4 и 9,0 на 100 000 населения соответственно) и превышает российский уровень в 1,3 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,0001$). Многолетняя динамика смертности от РОК и РПК за исследуемый период на основе стандартизованных показателей характеризовалась стабилизацией показателя ($T_{пр.ср} = 0,09\%$ и $T_{пр.ср} = -0,97\%$ соответственно) (таблица).

Среднегодулетний уровень смертности от рака ободочной и прямой кишки населения Пермского края и Российской Федерации за 2002–2014 гг. (стандартизованные показатели на 100 000 населения, мировой стандарт)*

Показатели	Пермский край		Российская Федерация	
	$\frac{\text{°}}{0000}$ (95%-ный ДИ)	$T_{пр.ср}$	$\frac{\text{°}}{0000}$ (95%-ный ДИ)	$T_{пр.ср}$
<i>Рак ободочной кишки</i>				
Мужчины	12,3 (11,9–13,0)	0,76	9,9 (9,7–10,0)	-0,20
Женщины	9,4 (9,2–10,0)	-0,17	7,3 (7,2–7,4)	-0,40
Население в целом	10,4 (10,1–10,8)	0,09	8,1 (8,0–8,3)	-0,25
<i>Рак прямой кишки</i>				
Мужчины	12,7 (11,9–13,4)	-1,38	9,3 (9,0–9,5)	-1,02
Женщины	7,2 (6,9–7,5)	-0,35	5,2 (5,0–5,4)	-1,24
Население в целом	9,0 (8,7–9,5)	-0,97	6,6 (6,4–6,8)	-1,07

* Примечание: $p\text{-value} < 0,0001$

Четвертая глава «Характеристика генотипических факторов, ассоциированных с вероятностью развития колоректального рака».

Для исследования генотипических факторов риска были отобраны пять однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNPs) апоптоза. Их ассоциации с вероятностью развития КРР, по данным

литературы, либо носили противоречивый характер (rs1042522 гена TP53 и rs2279744 гена MDM2), либо были мало изучены (rs1800371 гена TP53 и rs3731217 гена CDKN2A); исследования о связи rs3088440 гена CDKN2A с вероятностью развития КРР в зарубежной и в отечественной литературе практически отсутствуют.

На первом этапе исследования изучена распространенность данных SNPs среди населения Пермского края, которая характеризует в определенной мере российскую популяцию. Распространенность исследуемых полиморфизмов генов апоптоза в Российской Федерации ранее не изучена.

Установлено, что распространенность исследуемых полиморфизмов в Российской Федерации (на модели Пермского края) существенно отличается от таковой в популяциях других географических регионов мира (африканская, американская, восточноазиатская, европейская и южноазиатская популяции).

Наиболее высокой частотой встречаемости среди населения Пермского края характеризовался полиморфизм rs1042522 гена TP53 (69,7%), в африканской популяции его распространенность была аналогичной (66,9%, $p = 0,297$), в других же географических регионах - значительно ниже и колебалась от 49,2 до 28,5% ($p < 0,0001$). Достаточно часто среди популяции Пермского края встречался полиморфизм rs2279744 гена MDM2 (17,3%), распространенность которого в мире чрезвычайно вариабельна (от 7,3 до 53,8%). Реже, с частотными характеристиками соответственно 9,2% и 6,2%, встречались полиморфизмы гена CDKN2A rs3731217 и rs3088440. Самая низкая распространенность в популяции выявлена у полиморфизма rs1800371 гена TP53 (0,7%), что свидетельствует о нецелесообразности его включения в программы поискового скрининга для персонифицированной профилактики.

По полиморфизмам rs1042522 гена TP53 и rs2279744 гена MDM2, достаточно широко изученным за рубежом, но характеризующимся противоречивыми данными об их ассоциативных связях с вероятностью развития КРР, получены следующие результаты: rs1042522 характеризовался одинаковой вероятностью выявления связи в сравниваемых группах (ОШ = 0,82, 95% ДИ: 0,41–1,63, $p = 0,27$), что согласуется с выводами большинства метаанализов об отсут-

ствии влияния данного полиморфизма на вероятность развития КРР (Dahabreh I.J., 2010; Wang J.J., 2011; Theodoratou E., 2012; Ma X., 2013). Установлено, что частота встречаемости гетерозиготного гаплотипа (G/T) по полиморфизму rs2279744 гена MDM2 выше в группе «контроль» по сравнению с группой «случай» (16,0 и 8,8% соответственно, $p = 0,035$), т.е. носительство G/T снижает вероятность развития КРР (ОШ = 0,51, 95%-ный ДИ: 0,26–0,97). Проведенные ранее метаанализы (Sameer A.S., 2010; Qin X., 2013) показали, что данный полиморфизм не имеет достоверных ассоциаций с риском развития КРР в европейской популяции, но ассоциирован с увеличением риска развития КРР в исследованиях азиатской популяции.

Не обнаружено ассоциативных связей с вероятностью развития КРР и с такими полиморфизмами как rs1800371 гена TP53 и rs3088440 гена CDKN 2A (ОШ = 0,00, 95%-ный ДИ: 0,00–NA, и ОШ = 0,53, 95%-ный ДИ: 0,05–5,86, соответственно). Полученные результаты согласуются с немногочисленными данными литературы: в исследовании Sameer A.S. с соавт., проведенном в Индии, получены аналогичные результаты об отсутствии статистически значимой связи с риском развития КРР при носительстве мутантного аллеля полиморфизма rs1800371 (Ma X., 2013); результаты исследования, проведенного среди чешской популяции, также не обнаружили ассоциаций полиморфизма rs3088440 с вероятностью развития КРР (Polakova V., 2009).

Полиморфизм rs3731217 гена CDKN 2A, ассоциации которого с вероятностью развития КРР были исследованы в работе впервые, характеризовался одинаковой частотой встречаемости в группах «случай» и «контроль» (ОШ=0,89, 95%-ный ДИ: 0,53–1,49).

Таким образом, впервые были получены данные о распространенности SNPs апоптотических генов TP53 (rs1042522, rs1800371), CDKN2A (rs3731217, rs3088440) и MDM2 (rs2279744) в российской популяции (на модели Пермского края). Установлено, что вероятность носительства гетерозиготного генотипа (G/T) полиморфизма rs2279744 гена MDM2 достоверно меньше в группе больных КРР. Другие изученные полиморфизмы не ассоциированы с риском развития КРР.

Пятая глава «Характеристика медико-социальных и средовых факторов, ассоциированных с вероятностью развития колоректального рака».

Как показали исследования, на вероятность развития КРР существенное влияние оказывают такие факторы питания, как употребление острой пищи (ОШ = 3,05, 95%-ный ДИ: 1,97–4,73) и употребление жареной пищи (ОШ = 2,42, 95%-ный ДИ: 1,57–3,76).

Увеличивают вероятность развития КРР такие факторы питания, как употребление продуктов из переработанного мяса (ОШ = 2,24, 95%-ный ДИ: 1,43–3,51) и красного мяса (ОШ = 5,34, 95%-ный ДИ: 1,94–18,21). В 2015 г. экспертами Международного агентства по изучению рака сделано заключение о канцерогенном эффекте данных продуктов. В соответствии с классификацией факторов и веществ по уровню канцерогенности для человека, продукты из переработанного мяса отнесены к 1-му классу (имеют достаточные доказательства канцерогенности для человека), а красное мясо – к классу 2А (вероятно, канцерогенный агент, но доказательства канцерогенности для человека не являются окончательными) (Bouvard V., 2015).

Отсутствуют обратные ассоциации вероятности развития КРР с употреблением фруктов, некрахмальных овощей ($p = 0,987$) и ржаного хлеба (ОШ = 1,03, 95%-ный ДИ: 0,67–1,57) на изучаемой территории, в то время как в большинстве исследований, проведенных за рубежом, эти ассоциативные связи были выявлены (Ben Q., 2015). В Российской Федерации в целом, и в Пермском крае в частности, потребление овощей и фруктов в рационе питания недостаточно и составило в среднем (медиана), как показали наши исследования, 1400 г/неделю, в то время как защитный эффект, по результатам метаанализа, наблюдался при потреблении фруктов и овощей в количестве свыше 800 г/день (Godos J., 2016).

Ассоциации между количеством употребляемого молока, молочных продуктов и более низкой вероятностью развития КРР в исследовании не выявлены ($p = 0,713$). Установлено, что шансы выявить лиц, употреблявших сметану и кефир в 2,62 и 1,62 раза соответственно выше среди пациентов с КРР, чем среди лиц контроль-

ной группы (ОШ = 2,62, 95%-ный ДИ: 1,54–4,53 и ОШ = 1,62, 95%-ный ДИ: 1,01–2,61, соответственно). Молочные продукты с высоким содержанием жира потенциально могут увеличить вероятность развития КРР за счет повышения уровня провоспалительных желчных кислот в толстой кишке (Bernstein H., 2005).

Влияет на вероятность развития КРР и регулярное употребление для питья некипяченой водопроводной воды (ОШ = 1,72, 95%-ный ДИ: 1,07–2,78), что обусловлено наличием в такой воде галогенированных и негалогенированных побочных продуктов хлорирования, одним из которых является тригалометан, проявлявший свои канцерогенные свойства в опытах на животных. Кроме того, в качестве потенциальных канцерогенов рассматриваются хлороформ и четыреххлористый углерод (Hildesheim M.E., 1998). Напротив, регулярное использование для питья кипяченой воды ассоциировано с низкой вероятностью развития КРР (ОШ = 0,64, 95%-ный ДИ: 0,41–0,99).

Из числа факторов образа жизни и сопутствующих заболеваний выявлены ассоциации с вероятностью развития КРР при наличии полипоза толстой кишки (ОШ = 2,5, 95%-ный ДИ: 1,23–5,09), а также при частоте прохождения профилактических медицинских осмотров реже 1 раза в 3 года (ОШ = 1,58, 95%-ный ДИ: 1,05–2,38).

Шансы выявить такой фактор риска, как избыточная масса тела и ожирение (ИМТ = 25,0 и более) в исследуемых группах был одинаковым (ОШ = 0,95, 95%-ный ДИ: 0,62–1,46).

Ввиду того, что внешнесредовые факторы, ассоциированные с вероятностью развития КРР, поступают в организм не изолированно, а в комплексе друг с другом, для изучения их сочетанного влияния проведен многофакторный анализ на основе математической logit-модели.

Установлено, что заболеваемость КРР среди населения Пермского края в целом детерминирована исследованными средовыми факторами на 56,4%, у мужчин – на 39,26%, у женщин – на 48,36%. При этом наибольшее значение ($p < 0,001$) при их сочетанном воздействии имели такие факторы, как наличие полипоза толстой кишки, употребление острой пищи, нерегулярное прохождение

профилактических медицинских осмотров и длительные запоры.

Выявлены различия в приоритетности медико-социальных и средовых факторов, ассоциированных с вероятностью развития КРР среди мужчин и женщин. Среди мужчин значимыми факторами явились употребление острой пищи, продуктов из переработанного мяса, отягощенный семейный онкологический анамнез, наличие полипоза толстой кишки и других предраковых заболеваний, высокий уровень дохода, возраст старше 50 лет, табакокурение и длительные запоры; среди женщин – наличие полипоза толстой кишки и других предраковых заболеваний, длительность запоров, употребление острой пищи, красного мяса, соленой пищи.

ВЫВОДЫ

1. КРР является одним из приоритетных направлений профилактики в Пермском крае. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РОК и РПК за период с 2002 по 2014 г. составили 14,9 и 13,3 на 100 000 населения соответственно, достоверно превысив российские показатели ($p < 0,0001$). Многолетняя динамика заболеваемости как при РОК, так и при РПК характеризовалась тенденцией к стабилизации ($T_{пр.ср} = 0,96\%$ и $T_{пр.ср} = 0,24\%$ соответственно). Группой риска по заболеваемости КРР явились мужчины в возрасте 70 лет и старше. Прирост абсолютного числа выявленных случаев РОК (на 21,1%) за период с 2002 по 2014 г. обусловлен преимущественно появлением новых или интенсификацией существующих факторов риска, прирост случаев РПК (на 7,4%) – увеличением численности населения и его постарением.

2. Среднегодовой стандартизованный по возрасту показатель смертности от РОК и РПК в 2002–2014 гг. оставался высоким (10,4 и 9,0 на 100 000 населения соответственно) и превышал российский уровень в 1,3 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,0001$). Многолетняя динамика смертности характеризовалась тенденцией к стабилизации: $T_{пр.ср} = 0,09\%$ для РОК, $T_{пр.ср} = -0,97\%$ для РПК.

3. Частота встречаемости полиморфизмов генов апоптоза TP53 (rs1042522, rs1800371), CDKN2A (rs3731217, rs3088440) и MDM2 (rs2279744) в российской популяции (на модели Пермского края) составила 0,7%, 69,6%, 9,2%, 6,2% и 17,3% соответственно.

Частота встречаемости гетерозиготного гаплотипа (G/T) полиморфизма rs2279744 гена MDM2 выше в группе «контроль» по сравнению с группой «случай» (16,0 и 8,8% соответственно, $p = 0,035$), носительство G/T снижает вероятность развития КРР (ОШ = 0,51, 95%-ный ДИ: 0,26–0,97). Не выявлены ассоциации с заболеваемостью КРР полиморфизмов генов апоптоза TP53 (rs1042522, rs1800371), CDKN2A (rs3731217, rs3088440) как в целом, так и в отдельных половых и возрастных группах.

4. Приоритетными медико-социальными и средовыми факторами, ассоциированными с высокой вероятностью развития КРР, явились наличие полипоза толстой кишки, употребление острой пищи, нерегулярное прохождение профилактических медицинских осмотров, длительные запоры, отягощенный семейный онкологический анамнез, возраст старше 50 лет, употребление продуктов из переработанного мяса и красного мяса. Заболеваемость КРР в популяции в целом на 56,4% детерминирована изученными факторами риска, в том числе среди мужчин – на 39,2%, среди женщин – на 48,4%,

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценку заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, осуществляемую органами и учреждениями Роспотребнадзора в рамках социально-гигиенического мониторинга, проводить на основе интенсивных и стандартизованных по возрасту показателей в целях дифференциальной оценки влияния на формирование заболеваемости и смертности факторов риска, действующих на территории, и демографических изменений (постарение населения);

2. Разработать программу персонифицированной и региональной профилактики КРР среди населения Пермского края на основе on-line тестирования на наличие медико-социальных и средовых факторов риска;

3. В целях прогнозирования развития ЗНО, включая КРР, у населения Пермского края организовать сплошной скрининг новорожденных на наличие полиморфизмов генов, имеющих высокий уровень доказательности ассоциации с риском развития ЗНО.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК
Министерства образования и науки Российской Федерации:**

1. Ассоциация некоторых однонуклеотидных полиморфизмов генов системы апоптоза с риском развития колоректального рака в российской популяции / **М.Х. Алыева**, С.Я. Зверев, И.В. Фельдблюм, Е.Ю. Носкова, А.О. Канина, Н.И. Маркович // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 5. – С. 72–80.
2. Фельдблюм, И.В. Эпидемиологическое исследование ассоциации питания с вероятностью развития колоректального рака в Пермском крае / И.В. Фельдблюм, **М.Х. Алыева**, Н.И. Маркович // Вопросы питания. – 2016. – № 5. – С. 60–67.
3. Эпидемиологическая оценка факторов риска развития колоректального рака, ассоциированных с источниками водопотребления и некоторыми особенностями пищевого рациона в Пермском крае / И.В. Фельдблюм, **М.Х. Алыева**, А.О. Канина, В.Н. Грязнов, Д.В. Зитта // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. – № 5. – С. 44–50.
4. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Пермского края / **М.Х. Алыева**, И.В. Фельдблюм, А.О. Канина, Т.М. Жданова, С.Я. Зверев // Вопросы онкологии. – 2016. – № 1. – С. 53–56.
5. Эпидемиологические аспекты колоректального рака в Пермском крае / И.В. Фельдблюм, **М.Х. Алыева**, Н.И. Маркович, Н.В. Исаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 5. – С. 35–39.

в других изданиях:

6. Алыева, М.Х. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов системы апоптоза (TP53, CDKN 2A, MDM2) на развитие колоректального рака / **М.Х. Алыева**, И.В. Фельдблом, С.Я. Зверев // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: материалы 3 Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Курск: КГМУ, 2016. – С. 21–22.
7. Алыева, М.Х. Молекулярная эпидемиология рака: зарождение, текущие достижения и перспективы / **М.Х. Алыева**, Д.А. Стахеева, А.О. Канина // Проблемы эпидемиологии от истории к современности (к 85-летию юбилею кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова): материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых – М.: Издательство Первого московского государственного медицинского университета, 2016. – С. 6–7.
8. Алыева, М.Х. Рак толстой кишки и полиморфизмы генов TP53, CDKN2A, MDM2: возможные ассоциации / **М.Х. Алыева**, С.Я. Зверев, И.В. Фельдблом // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т. 4. – № 2. – С. 637.
9. Алыева, М.Х. Факторы риска развития колоректального рака в Пермском крае: эпидемиологическое ретроспективное исследование / **М.Х. Алыева**, И.В. Фельдблом, С.Я. Зверев // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием в 2 томах/ под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – 2016. – Т.2. – С. 194–198.

10. Эпидемиологическая характеристика колоректального рака в Пермском крае: заболеваемость и некоторые региональные факторы риска / **М.Х. Алыева**, И.В. Фельдблум, Н.М. Коза, Н.И. Маркович // Профилактическая медицина – 2015: материалы Всероссийской конференции с международным участием / под ред. А.В. Мельцера, И.Ш. Якубовой. Санкт-Петербург, 25 ноября 2015 г. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. – С. 16–17.
11. Alyeva, M. Diet risk of colorectal cancer in the population of Perm Krai: a case-control study / **M. Alyeva**, I. Feldblum // Perm medicine in the context of an international communication in science: book of abstracts. –Perm, 2016. – P. 15.
12. Alyeva, M.H. Incidence and mortality of cancer in Permski krai / **M.H. Alyeva**, A.O. Kanina // Book of abstracts of the scientific conference in foreign languages with an international participation for the scientific–teaching staff of the University, April 6, 2015. – Perm, 2015. – P. 3.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗНО	– злокачественные новообразования
КРР	– колоректальный рак
НИЗ	– неинфекционные заболевания
ОШ	– отношение шансов
РОК	– рак ободочной кишки
РПК	– рак прямой кишки
SNP	– однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism)

Научное издание

**КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК В ПЕРМСКОМ КРАЕ:
НЕКОТОРЫЕ ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ,
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И СРЕДОВЫЕ
ДЕТЕРМИНАНТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ**

14.02.02 – эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 30.06.2017.
Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1 .
Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в издательско-полиграфическом комплексе «ОТ и ДО»
614094, г. Пермь, ул. Овчинникова, 19
тел./факс (342) 224-47-47