

Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Стасенко В.Л., Ширлина Н.Г.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ЗНАЧИМОСТИ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЭТОЙ ПАТОЛОГИИ

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Омск

Проведён анализ анкетных данных (характеризующих образ жизни, место проживания, пищевой рацион, имеющиеся заболевания, симптомы) пациентов с установленным диагнозом колоректальный рак (КРР) и лиц группы сравнения без этого диагноза. Определены факторы (признаки), ассоциированные с риском развития колоректального рака, оценена вероятность их обнаружения у больных и здоровых, их диагностическая ценность (информативность). Установлены наиболее информативные, ассоциированные с риском развития КРР для жителей Омской области факторы (признаки): смена региона проживания, пристрастие к жирной пище, прохождение последнего медосмотра более четырёх лет назад, наличие родственников первой линии с колоректальным раком, сведения о состоянии здоровья (положительный результат исследования кала на скрытую кровь, симптомы наличия примеси крови в кале, ложные позывы на стул, наличие полипов, геморроя, трещин прямой кишки).

Ключевые слова: колоректальный рак; эпидемиология; факторы риска; отношение правдоподобия; диагностическая информативность; Омская область.

Для цитирования: Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Стасенко В.Л., Ширлина Н.Г. Перспективы первичной профилактики колоректального рака на основе оценки значимости факторов, ассоциированных с риском развития этой патологии. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(5): 424-428. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-5-424-428>

Для корреспонденции: Вильмс Елена Анатольевна, канд. мед. наук, доц. каф. эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Омск. E-mail: wilms26@yandex.ru

Vilms E.A., Turchaninov D.V., Stasenko V.L., Shirlina N.G.

PERSPECTIVES OF THE PRIMARY PREVENTION OF COLORECTAL CANCER BASED ON THE ASSESSMENT OF THE IMPACT OF FACTORS ASSOCIATED WITH THE RISK OF THIS PATHOLOGY

Omsk State Medical University, Omsk; 644099, Russian Federation

The analysis of personal data (characterizing a way of life, area of residence, food ration, an available disease, symptoms) of patients with the established diagnosis of colorectal cancer (CRC) and persons of the comparison group without this diagnosis was carried out. The factors (signs) associated with the risk of the development of colorectal cancer were determined, the probability of their detection in patients and healthy, their diagnostic value (informative value) was estimated. The most informative factors associated with the risk of the development of CRC were found for residents of the Omsk region: changing the region of residence, addiction to fatty food, passing the last prophylactic medical examination more than 4 years ago, having relatives of the first line with colorectal cancer, information on the state of health (positive the result of examination of feces for latent blood, symptoms of the presence of admixture of blood in the stool, false desires for stool presence of polyps, hemorrhoids, cracks in the rectum).

Key words: colorectal cancer; epidemiology; risk factors; likelihood ratio; diagnostic information Omsk region.

For citation: Vilms E.A., Turchaninov D.V., Stasenko V.L., Shirlina N.G. Perspectives of the primary prevention of colorectal cancer based on the assessment of the impact of factors associated with the risk of this pathology. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(5): 424-428. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-5-424-428>

For correspondence: Elena A. Vilms, MD, Ph.D., Associate Professor of the Department of Epidemiology of the Omsk State Medical University, Omsk; 644099, Russian Federation. E-mail: wilms26@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received: 12 September 2017

Accepted: 18 October 2017

Введение

Колоректальный рак (КРР) входит в число актуальных онкологических заболеваний, инцидентность которых значительно растёт, особенно в странах с быстро развивающейся экономикой и высоким уровнем доходов. Эта патология занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности почти во всех индустриально развитых странах, при этом ежегодно в мире регистрируется более 1300 новых случаев и более 500 тыс. смертей от КРР [1–3]. Существует значительная географическая разница в глобальном распределении заболеваемости, поскольку

ку КРР, главным образом, является болезнью развитых стран с западной культурой. Уровень заболеваемости варьирует между странами с самыми высокими показателями и теми, у которых самые низкие показатели в 10 раз: от более 40 на 100 тыс. населения в США, Австралии, Новой Зеландии и Западной Европе до менее пяти на 100 тыс. в Африке и некоторых частях Азии [1, 3]. В Российской Федерации заболеваемость КРР находится на среднем уровне по отношению к мировой, однако характеризуется неуклонным ростом [4]. В структуре онкологической заболеваемости в России вклад колоректального рака составляет более 11% и находится на третьем месте, в структуре смертности населения от

злокачественных новообразований он занимает второе место после рака лёгкого [5, 6].

Несмотря на то что КРР является заболеванием, характерным для лиц пожилого возраста (старше 50 лет), частота обнаружения этой патологии у молодых постоянно увеличивается. Так, в США в настоящее время КРР является одной из 10 наиболее часто встречающихся локализаций опухолевого процесса у лиц обоего пола в возрасте 20–49 лет [7]. Следует отметить, что рак прямой и ободочной кишки, как и многие заболевания кишечника, является труднодиагностируемым в связи с отсутствием выраженности и специфичности субъективных ощущений, латентным течением и низкой медицинской активностью населения. Внедрение скрининговых программ способствовало снижению заболеваемости населения КРР примерно на 3% в течение 10 лет, поскольку они позволили улучшить выявление предраковых заболеваний – полипов [8]. Тем не менее, ранняя диагностика КРР остаётся на низком уровне: у каждого третьего больного на момент установления диагноза отмечается распространённая форма опухолевого процесса, что существенно влияет на прогноз и определяет высокий уровень смертности при такой патологии [5, 6, 8]. Не только проблема выявления заболевания на ранней стадии, но и определение групп пациентов, относящихся к контингентам повышенного и высокого риска развития этой патологии приобретает в настоящее время всё большую актуальность [9].

К факторам, ассоциированным с риском развития КРР, относят имеющиеся воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) [8, 10]. Факторы образа жизни, включая курение, злоупотребление алкоголем, избыточный вес, низкая физическая активность, особенности питания (избыточное употребление животных жиров, красного мяса, алкоголя, недостаток в рационе пищевых волокон) принимаются в качестве основных факторов развития КРР [4, 11–13]. Определённую роль играют наличие в анамнезе КРР у родственников, а также различные генетические синдромы (диффузный семейный полипоз, наследственный семейный неполипозный КРР, ювенильный полипоз, синдром Пейтса – Егерса) [10]. Вероятность заболевания КРР увеличивается после 40 лет и резко увеличивается после 50 лет [2, 8, 10].

Разработка программ оценки индивидуального риска КРР, основанных на анализе совокупности диагностических признаков и симптомов заболевания, даёт возможность врачу лучше ориентироваться в определении вероятности развития заболевания у конкретного пациента [14]. Безусловно, в наборе таких признаков должно быть отведено определённое место установленным факторам риска, однако такое условие не является обязательным.

Материал и методы

Объектом проведённых эпидемиологических исследований (поперечного исследования и исследования «случай – контроль») являлись лица с установленным диагнозом КРР ($n = 51$, 26 мужчин и 25 женщин), постоянно проживающие на территории Омской области. Средний возраст лиц этой группы составил 61,27 года (95% ДИ 58,41 ÷ 64,13). В группу сравнения были отобраны лица без диагноза КРР с аналогичными остальными критериями включения ($n = 505$, 192 мужчины и 313 женщины). Средний возраст этой группы составил 58,19 лет (95% ДИ 57,29 ÷ 59,09). Каждая группа исследования являлась репрезентативной по отношению к генеральной совокупности, из которой она формировалась, что обеспечивалось предварительным необходимым расчётом минимальной достаточной численности участников (в программе Epi

Info 6.0) и наличием единых критериев включения (постоянное проживание на территории Омской области, возраст 30–69 лет). Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, каждый участник дал добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

В обеих группах был проведён анализ анкетных данных участников. Разработанная нами анкета для сбора данных включала 114 вопросов, характеризующих 49 факторов, включая образ жизни участников исследования (вредные привычки, характер труда и отдыха), производственные факторы, место проживания, значимые элементы пищевого рациона (частоту потребления мясopодуков, яиц, овощей и фруктов, предпочтение определённых блюд), а также сведения об имеющихся заболеваниях, симптомах, результатах исследований.

Полученные данные с помощью вероятностной модели, построенной на основе теоремы Байеса, были оценены с позиций их диагностической ценности (информативности). Также были рассчитаны шансы и отношения правдоподобий для каждого из 49 изученных признаков (факторов).

Наиболее важную информацию при вычислениях по формуле Байеса несёт отношение правдоподобия L (точнее, отношение двух правдоподобий [15], фактически – частот выявления признаков в альтернативных группах сравнения). Эта величина характеризует выраженность, специфичность симптома для заболевания или определённого состояния, т. е. его информативность при этом состоянии. Заметим, что при $L < 1$ анализируемый признак скорее нехарактерен для этого заболевания, чем характерен.

Анализ данных осуществлялся с использованием возможностей приложения Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

Определены признаки, факторы риска, симптомы, а также фоновые заболевания, ассоциированные с риском развития КРР, оценена вероятность их обнаружения у больных и здоровых (см. таблицу).

Обсуждение

Из факторов, характеризующих образ жизни, диагностически наиболее важными оказались такие разноплановые факторы, как смена региона проживания ($L = 5,767$), прохождение последнего медосмотра более четырёх лет назад ($L = 3,202$), проживание в частном доме ($L = 2,387$).

Следует отметить, что к информативным признакам относилось наличие вредных привычек: потребление алкоголя и курение. Наибольшую значимость из этой группы факторов показали: предпочтение крепкого алкоголя и суррогатов ($L = 2,004$), возраст начала употребления алкоголя до 18 лет и употребление алкоголя чаще 1 раза в месяц. Для прогнозирования риска развития КРР у конкретного пациента значимость количества выкуриваемых сигарет ежедневно была несколько выше, чем просто факт курения в настоящее время ($L = 1,645$ и 1,622 соответственно).

Среди пищевых привычек участников наиболее информативным признаком оказалось пристрастие к жирной пище ($L = 5,028$), предпочтение солёной и острой пищи также показали высокую информативность ($L = 2,388$ и 1,611 соответственно). Следует отметить высокую значимость количества яиц (более 5 штук в неделю)

Отношения правдоподобия и шансы ассоциации факторов риска (признаков) с развитием КРР, ед.

Фактор (признак)	Шанс для группы с КРР	Отношение правдоподобия для группы с КРР (L)
Показатели, характеризующие образ жизни:		
Смена региона проживания за последние 30 лет	1,83	5,767
Прохождение последнего медосмотра более четырёх лет назад	0,96	3,202
Проживание в частном доме	1,13	2,387
Сон менее 7 часов в сутки	0,70	1,682
Количество выкуриваемых сигарет в день, как правило более 10	1,11	1,645
Курение в настоящее время	0,59	1,622
Нахождение на открытом воздухе 2 и более часов в день	2,00	1,281
Занятия физической культурой менее 1 часа в неделю	0,34	1,141
Отдых менее 2 часов в день	0,31	1,102
Образование ниже высшего	2,00	1,089
Нахождение в положении сидя более 7 часов в день	0,42	1,000
Преимущественно физически тяжёлый труд	0,31	1,922
Неиспользование средств индивидуальной защиты на рабочем месте	4,88	1,709
Характер труда – управленческий	0,13	1,704
Наличие запахов, химических веществ в воздухе на рабочем месте	0,34	1,665
Характер труда – неквалифицированный физически тяжёлый	0,28	1,564
Нервно-эмоциональные нагрузки на рабочем месте	1,68	1,537
Нахождение на открытом солнце во время работы	1,43	1,406
Неблагоприятный микроклимат (температура, влажность, сквозняки и т. п.) на рабочем месте	0,46	1,378
Длительность рабочего дня больше 8 часов	0,59	1,280
Работа в ночные смены	0,28	1,243
Наличие вредных факторов на рабочем месте	50,00	1,216
Признаки, характеризующие питание:		
Предпочтение жирной пище	0,89	5,028
Употребление яиц (более 5 в неделю)	0,82	4,422
Часть дохода семьи, затрачиваемая на продукты, менее 30%	0,96	2,776
Предпочтение солёной пище	0,70	2,388
Преобладающий вид алкоголя – крепкий и суррогаты	0,50	2,004
Употребление красного мяса (более 15 раз в месяц)	3,25	1,743
Предпочтение острой пище	0,50	1,611
Употребление красного мяса (больше 100 г за один приём пищи)	2,19	1,462
Употребление свежих фруктов за один прием пищи – 200 г и менее	9,20	1,403
Возраст начала употребления алкоголя – до 18 лет	0,46	1,397
Употребление алкоголя более 1 раза в месяц	0,89	1,383
Жирность употребляемых молочных продуктов – более 3%	0,89	1,265
Предпочтение мясной пище	2,00	1,118
Вид потребляемой питьевой воды – централизованное водоснабжение	3,64	1,011
Предпочтение сладкой пище	0,42	0,898
Биомедицинские данные, симптомы:		
Наличие положительного анализа «кал на скрытую кровь»	0,65	19,216
Наличие родственников первой линии с КРР	0,38	10,664
Наличие примеси крови в кале, чёрный стул	2,64	10,157
Наличие ложных позывов на стул	1,32	7,961
Наличие полипов, геморроя, трещин прямой кишки	2,40	3,641
Склонность к запорам/поносам	2,40	2,306
Наличие родственников второй линии с КРР	0,13	1,922
Натуральный цвет волос – светлый	0,38	1,582
Высокий уровень холестерина (определён при анализе)	0,76	1,458
Цвет кожи без загара – белый/бледный	1,32	1,093
Национальность – русский (-ая)	24,50	1,086
Индекс массы тела – более 25 (вес в кг/квадрат роста в м)	2,64	1,077

в рационе респондентов ($L = 4,422$), а также присутствие в рационе мясных продуктов (красного мяса) чаще, чем 15 раз в месяц ($L = 1,743$), и количество мяса, съедаемого за один приём, более 200 г ($L = 1,462$). Сходной информативностью обладал признак недостаточного потребления свежих фруктов (менее 200 г за один прием) ($L = 1,403$). Употребление молочных продуктов с высоким процентом жирности показало меньшую информативность ($L = 1,265$).

Низкая величина (менее 30%) доли семейного бюджета, отводимой на продукты питания, несёт в себе тоже высокую информативность ($L = 2,776$). Такой удельный вес затрат на питание возможен при уровне доходов выше среднего или при высоком уровне. При этом такой уровень доходов связан с определённым образом жизни и соответствующим ему характером питания, что может повышать риск развития КРР.

Общая высокая диагностическая ценность признаков, определяемых профессиональной занятостью и характером труда, обуславливает необходимость более пристального внимания к ним при обследовании. При выяснении характера труда наибольшую информативность в нашем исследовании показала занятость обследуемого физически тяжёлым трудом ($L = 1,922$), а также, что весьма интересно, управленческой деятельностью ($L = 1,704$), на третьем месте по информативности – неквалифицированный тяжёлый физический труд ($L = 1,564$).

Наличие вредных производственных факторов на рабочем месте само по себе обладало невысокой информативностью по сравнению с другими признаками. Однако уточнение характера вредных факторов на рабочем месте показало, что диагностически более значимыми признаками, определяющим высокий риск КРР, являлось отсутствие средств индивидуальной защиты ($L = 1,709$), запахи, химические вещества в воздухе рабочей зоны ($L = 1,665$), нервно-эмоциональные нагрузки ($L = 1,537$), нахождение на открытом солнце ($L = 1,406$), неблагоприятный микроклимат (температура, влажность, сквозняки и т. п.) на рабочем месте ($L = 1,378$).

Оценка информативности медицинских данных, выявляемых симптомов и состояний показала, что наиболее ценным для диагностики КРР у пациентов являлось наличие положительного анализа «кал на скрытую кровь» ($L = 19,216$), а также такие симптомы, как наличие примеси крови в кале, чёрный стул ($L = 10,157$) и наличие ложных позывов к дефекации ($L = 7,961$). Следующими по значимости информативными признаками среди этих показателей являлись наличие полипов, геморроя, трещин прямой кишки ($L = 3,641$) и склонность к запорам либо поносам у обследуемого ($L = 2,306$). Стоит отметить, что данные результаты выглядят закономерными.

Не меньшей информативностью обладали наследственные факторы, которые следует отнести к некорригируемым. Среди них первым по диагностической ценности оказалось наличие родственников первой линии с колоректальным раком ($L = 10,664$). В сравнении с этим наличие этой патологии у родственников второй линии явилось менее информативным диагностическим признаком ($L = 1,922$). Нельзя исключить, что в таком случае может фигурировать семейный риск (связанный со схожестью образа жизни), а не только генетический. Из этой группы факторов следует отметить и естественный светлый цвет волос: признак также обладал высокой информативностью ($L = 1,582$).

Исходя из приведённой в таблице информации, в соответствии с формулой Байеса [14] и на основе конкретного комплекса значимых факторов (наличия вышеуказанных

признаков) можно рассчитывать индивидуальный риск развития КРР для принятия более обоснованных и эффективных решений в отношении проведения мер индивидуальной (персонализированной) профилактики этой патологии.

Выводы

1. К числу наиболее информативных факторов (признаков), ассоциированных с риском развития КРР, для жителей Омской области были отнесены:

- из группы показателей, характеризующих образ жизни: смена региона проживания ($L = 5,767$), прохождение последнего медосмотра более четырёх лет назад ($L = 3,202$), проживание в частном доме ($L = 2,387$), занятость преимущественно физически тяжёлым трудом ($L = 1,922$);

- из группы признаков, характеризующих питание: пристрастие к жирной пище ($L = 5,028$), употребление яиц больше пяти штук в неделю ($L = 4,422$), низкая величина (менее 30%) доли семейного бюджета, отводимой на продукты питания ($L = 2,776$).

- из группы биомедицинских данных: положительный результат исследования кала на скрытую кровь ($L = 19,216$), симптомы наличия примеси крови в кале, чёрный стул ($L = 10,157$), наличие родственников первой линии с КРР ($L = 10,664$), ложные позывы к дефекации ($L = 7,961$).

2. Получаемая информация о наличии либо отсутствии вышеуказанных признаков позволяет оценивать индивидуальный риск КРР и его популяционные параметры, что значительно расширяет горизонты и возможности как первичной, так и вторичной профилактики этой патологии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература (пп. 1, 3, 7, 8, 10–13 см. References)

2. Огнерубов Н.А., Иванников А.А., Милованов В.В., Чанг В.Л. Колоректальный рак в Тамбовской области: некоторые аспекты эпидемиологии. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки.* 2015; (6): 1679–1684.
4. Фельдблюм И.В., Алыева М.Х., Канина А.О., Грязнов В.Н., Зитта Д.В. Эпидемиологическая оценка факторов риска развития колоректального рака, ассоциированных с источниками водопотребления и некоторыми особенностями пищевого рациона в Пермском крае. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2015; 5: 44–50.
5. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. *Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993–2013 гг.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2015.
6. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году.* Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017.
8. Шаназаров Н.А., Машкин А.М., Батырбеков К.У., Мидленко А.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака на современном этапе. *Современные проблемы науки и образования.* 2014;3: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13440> (дата обращения: 10.08.2017).
9. Пасечник О.А., Ширлина Н.Г., Щербаков Д.В., Блох А.И. Распространенность факторов риска развития колоректального рака среди жителей в Омской области. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;6: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25567> (дата обращения: 10.08.2017).

14. Ширлина Н.Г., Турчанинов Д.В., Стасенко В.Л., Вильмс Е.А. Оценка информативности факторов риска развития рака молочной железы у женского населения Омской области: байесовский подход. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 6: 53-9.
15. Ластед Л. *Введение в проблему принятия решений в медицине*. М.: Мир; 1971.
7. O'Connell J.B., Maggard M.A., Livingston E.H., Yo C.K. Colorectal cancer in the young. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2004; 187(3). P: 343-348.
8. Shanazarov N.A., Mashkin A.M., Batyrbekov K.U., Midlenko A.A.. Epidemiological aspects of colorectal cancer. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;3: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13440> (in Russian)
9. Pasechnik O.A., Shirlina N.G., Shherbakov D.V., Bloh A.I. Prevalence of risk factors for colorectal cancer among residents in the Omsk region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;6: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25567> (in Russian)
10. Boyle P., Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer. *British Medical Bulletin*. 2002;64: 1-25.
11. Akin Hakan, Tözün Nurdan. Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014;48: 67-69.
12. Jo L. Freudenheim, Saxon Graham, Peter J. Horvath, James R. Marshall, Brenda P. Haughey, Gregg Wilkinson. Risks Associated with Source of Fiber and Fiber Components in Cancer of the Colon and Rectum. *Cancer Research*. 1990; 50: 3295-3300.
13. Franceschi S. Parpinel M. La Vecchia C. Favero A. Talamini R. Negri E. Role of different types of vegetables and fruit in the prevention of cancer of the colon, rectum, and breast. *Epidemiology*. 1998; 9:338-341.
14. Shirlina N.G., Turchaninov D.V., Stasenko V.L., Vilms E.A. Evaluation of informativity risk factors of breast cancer in the female population of the Omsk region: Bayesian approach. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2015; 6: 53-9. (in Russian)
15. Lasted L. *Introduction to the problem of decision-making in medicine*. М.: Мир; 1971. (in Russian)

References

1. Jemal A1, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2009;59(4):225-49.
2. Ognerubov N.A., Ivannikov A.A., Milovanov V.V., Chang V.L. Colorectal cancer in Tambov province: some aspects of epidemiology. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Serija: Estestvennye i tehniczeskie nauki*. 2015; (6): 1679-1684. (in Russian)
3. Fatima A. Hagggar, Robin P. Boushey. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2009; 22(4):191-7.
4. Feldblum I.V., Alyeva M.H., Kanina A.O., Gryaznov V.N., Zitta D.V. Epidemiological Evaluation of Colorectal Cancer Risk Factors Associated with the Sources of Water Consumption and the Some Features of Diet in Perm Krai. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2015; 5: 44–50. (in Russian)
5. Petrova G.V., Kaprin A.D., Grecova O.P., Starinskij V.V. *Malignant tumors in Russia: review of statistical information for 1993-2013*. М.: MNIOI im. P.A. Gercena; 2015.
6. *Condition of the oncologic help to the population of Russia in 2016*. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V., ed. М.: MNIOI im. P.A. Gercena; 2017. (in Russian)

Поступила 12.09.2017
Принята к печати 18.10.2017