

И.С. Кузнецова¹, М. Гиллис²

РАДИАЦИОННЫЙ РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ ЛЕЙКОЗА В ОБЪЕДИНЕННОЙ КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ОТРАСЛИ РОССИИ И ВЕЛИКОБРИТАНИИ

¹ Южно-Уральский институт биофизики, Озерск;² Центр радиационной, химической и экологической опасности общественного здравоохранения Великобритании, Оксфорд
Контактное лицо: Кузнецова Ирина Сергеевна, kuznetsova@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка радиационного риска заболеваемости и смертности от лейкоза при профессиональном облучении.

Материал и методы: Исследование проведено в объединенной когорте из 45817 работников двух предприятий атомной промышленности: 22774 работника, нанятых в 1948–1982 гг. на основные производства ПО «Маяк» (г. Озёрск, РФ) и 23443 работника, нанятых в 1947–2002 гг. на предприятие в г. Селлафилд (Великобритания). Период наблюдения был ограничен 2008 г. для лиц, продолжающих жить в г. Озёрске и 2005 г. для остальных членов когорты.

Результаты: Получены сопоставимые оценки радиационного риска заболеваемости и смертности от лейкоза среди работников ПО «Маяк» и Селлафилда как во всем диапазоне доз, так и в отдельных дозовых интервалах. Усредненная по возрасту оценка избыточного относительного риска на 1 Гр внешнего γ -облучения при использовании линейной зависимости составила 3,0 (95 % ДИ: 1,3–6,3). Наилучшее качество подгонки данных было получено при использовании квадратичной модели зависимости от дозы внешнего облучения с модификацией эффекта по достигнутому возрасту. Статистически значимый избыточный риск найден в области накопленных доз от 0,15 Гр. Не обнаружено зависимости лейкомогенной заболеваемости и смертности от дозы внутреннего α -облучения от инкорпорированного Pu-239.

Заключение: Анализ данных продемонстрировал возможность проведения и результативность исследовательского проекта по изучению канцерогенных радиационных рисков в объединенной когорте работников ПО «Маяк» и Селлафилда. Данное исследование позволило получить дополнительное подтверждение уже установленной зависимости между внешним γ -облучением и риском возникновения лейкоза, однако оно не позволило подтвердить наличие или отсутствие связи с облучением плутонием.

Ключевые слова: профессиональное облучение, радиационный риск, заболеваемость, смертность, лейкоз, Россия, Великобритания, объединенная когорта

Для цитирования: Кузнецова И.С., Гиллис М. Радиационный риск заболеваемости и смертности от лейкоза в объединенной когорте работников атомной отрасли России и Великобритании. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):74–86.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-74-86

Введение

Все страны, имеющие радиационно-опасные производства, тратят значительные усилия на эпидемиологические исследования медицинских последствий профессионального радиационного воздействия.

В России создано несколько регистров работников предприятий атомной промышленности: Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, предназначенный для оценки радиологических последствий аварии на ЧАЭС [1], медико-дозиметрические регистры персонала «Производственного объединения Маяк» [2], Сибирского химического комбината [3], Горно-химического комбината [4]. Основным источником оценок радиационного риска при профессиональном облучении является регистр работников ПО «Маяк» (№ свидетельства о государственной регистрации: 2020620210), созданный в конце 1980-х гг. и поддерживаемый до настоящего времени.

В Великобритании в 1976 г. создан Национальный регистр радиационных работников [5].

На основе накопленных в регистрах данных получают оценки радиационных рисков, в частности смертности от злокачественных новообразований, которые в свою очередь используются для определения и подтверждения пределов уровней облучения при работе с источниками ионизирующего излучения.

В настоящей статье представлены результаты совместного российско-английского исследования

радиационного риска заболеваемости и смертности от лейкоза в объединенной когорте работников ПО «Маяк» (Россия) и Селлафилда (Великобритания), проведенного в рамках Европейского проекта «Эпидемиологические исследования облученных популяций на Южном Урале» в 2012–2015 гг.

Материал и методы

Анализ был проведен в объединенной когорте (далее PuWC — Plutonium Worker Cohort) работников ПО «Маяк» (далее MWC — Mayak Worker Cohort) и работников производственного комплекса г. Селлафилд (далее SWC — Sellafield Worker Cohort). Методы сбора данных и источники информации в данной работе не представлены. Материалы по этой тематике, касающиеся SWC, были представлены ранее в [5], для MWC — в [2, 6].

Критерии включения в исследуемую когорту

Когорта работников Селлафилда (SWC) состоит из сотрудников компании BNFL (компания по производству ядерной энергии и топлива), Управления по атомной энергетике Великобритании (УКАЕА) и Министерства снабжения (MoS), когда-либо работавших на предприятии Селлафилда и в отношении которых проводился мониторинг профессионального облучения. Данная когорта включает работников, впервые трудоустроенных на предприятии Селлафилда в период 1947–2002 гг. Исключены работ-

Таблица 1

Распределение работников по полу и году найма
Distribution of workers by gender and year of employment

Годы найма	MWC			SWC			PuWC		
	М	Ж	Оба пола	М	Ж	Оба пола	М	Ж	Оба пола
1947–1953	5485	2919	8404	2332	76	2408	7817	2995	10812
1954–1958	3233	658	3891	1826	148	1974	5059	806	5865
1959–1972	5417	1188	6605	3693	347	4040	9110	1535	10645
1973–1982	2552	922	3474	4702	503	5205	7254	1425	8679
1982–2002	—	—	—	8037	1779	9816	8037	1779	9816
1947–2002	16687	5687	22374	20590	2853	23443	37277	8540	45817

Таблица 2

Распределение работников по полу и возрасту на момент найма
Distribution of workers by gender and age of employment

Возраст найма, годы	MWC			SWC			PuWC		
	М	Ж	Оба пола	М	Ж	Оба пола	М	Ж	Оба пола
< 20	5997	933	6930	3251	663	3914	9248	1596	10844
< 20–24	5708	2007	7715	5338	898	6236	11046	2905	13951
< 25–29	2302	1007	3309	3371	441	3812	5673	1448	7121
30+	2680	1740	4420	8630	851	9481	11310	2591	13901
Все возраста	16687	5687	22374	20590	2853	23443	37277	8540	45817

Примечание: для SWC использован возраст на момент первой регистрации дозы внешнего γ -облучения

ники, не контактировавшие с радиацией. Таким образом, в SWC содержатся данные на 23443 человека.

Когорта работников ПО «Маяк» (MWC) включает людей, трудоустроенных на основных производствах ПО «Маяк» в 1948–1982 гг. К основным заводам ПО «Маяк» были отнесены реакторный и радиохимический завод, а также завод по производству оружейного плутония. Критериям для включения в когорту соответствует 22377 работников. Однако для 3 работников были обнаружены противоречивые данные, касающиеся жизненного статуса и профессионального маршрута, поэтому они были исключены из когорты. Таким образом, MWC состоит из 22374 человек.

Объединенная когорта работников (PuWC) включает данные о 45817 работах.

Характеристика исследуемой когорты

Одна пятая часть работников, включенных в PuWC — женщины. Доля женщин в SWC и MWC различна и зависит от года найма. Женщины составляют четверть членов MWC в течение всего периода работы, однако в первые годы деятельности предприятия (1948–1953 гг.) их доля достигала 35 % вследствие демографической и кадровой ситуации послевоенного периода. Ужесточение требований по трудоустройству женщин детородного возраста в более поздние периоды привело к значительному снижению процентного вклада женщин (до 15–20 %). В SWC ситуация отличается: наблюдается постоянный рост доли женщин в зависимости от года найма с 3 % в первые годы (1947–1953 гг.) до 18 % в 1980-е гг. и позднее (табл. 1 и следующие таблицы). За весь период наблюдения в SWC женщины составляют 12 % работников.

Межкогортные различия также наблюдаются относительно количества работников, нанятых

в различные периоды: более половины работников из MWC были наняты в первые 10 лет деятельности предприятия (1948–1958 гг.), в то время как доля нанятых в этот же период в SWC составляет только 19 % (табл. 1) вследствие того, что количество работников на производстве в г. Селлафилде росло и достигло пика только в 1980-х гг.

Средний возраст найма в MWC ниже — 25,0 (\pm 7,5) лет, более того, только 20 % лиц достигли 30-летнего возраста к моменту найма на работу (табл. 2). В SWC 40 % работников были наняты в возрасте 30 лет и старше, средний возраст найма составлял 31,2 (\pm 11,0) года. Минимальный и максимальный возраст найма отличался незначительно и составил 16 лет, 66 лет и 16 лет, 69 лет в SWC и MWC соответственно.

Демографическая ситуация и численность персонала являлась основным фактором межкогортного различия по году рождения работников: большинство членов MWC родились в 1920–1939 гг., а SWC — в 1950–1984 гг. (табл. 3).

Таблица 3

Распределение работников по году рождения
Distribution of workers by year of birth

Год рождения	MWC		SWC		PuWC	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
1884–1909	592	2,6	941	4,0	1533	4,0
1910–1919	1595	7,1	1434	6,1	3029	6,1
1920–1929	6122	27,4	2704	11,5	8826	11,5
1930–1939	7056	31,5	3103	13,3	10159	13,2
1940–1949	3883	17,4	3261	13,9	7144	13,9
1950–1959	2551	11,4	4324	18,5	6875	18,4
1960–1984	575	2,6	7676	32,7	8251	32,7
Все года	22374	100,0	23443	100,0	45817	100,0

Среднее значение длительности работы на ПО «Маяк» составляло 18,3 ($\pm 14,0$) лет, более чем 40 % членов когорты MWC проработали на производстве более 20 лет, в SWC средняя длительность работы оказалась немного ниже — 13,0 ($\pm 11,1$) лет, только 25 % членов SWC работали более 20 лет (табл. 4).

Период наблюдения

Наблюдение за работниками было начато в день трудоустройства за исключением анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО), поскольку данные по ЗНО в SWC доступны только с 1971 г., поэтому период наблюдения для анализа онкологической заболеваемости в SWC начинается с 1971 г. Конец периода наблюдения определялся следующим образом:

- для анализа смертности наиболее раннее из следующих событий:
 - смерть (дата смерти);
 - потеря для наблюдения (дата последнего контакта);
 - 31 декабря 2005 г. для SWC;
 - 31 декабря 2005 г. для членов когорты, покинувших г. Озёрск;
 - 31 декабря 2008 г. для жителей г. Озёрска;
- для анализа заболеваемости наиболее раннее из следующих событий:
 - диагностика первого случая злокачественного новообразования за исключением немеланомного рака кожи (дата постановки диагноза);

- переезд члена MWC из г. Озёрска (год отъезда из г. Озёрска);
- смерть (дата смерти);
- потеря из-под наблюдения (дата последнего контакта);
- 31 декабря 2008 г. для жителей г. Озёрска;
- 31 декабря 2005 г. для SWC.

Характеристика исследуемой когорты в зависимости от жизненного статуса приведена в табл. 5.

Качество собранных данных о жизненном статусе в SWC и MWC очень высокое: 98 % и 95 % лиц с известным жизненным статусом соответственно. Только 1590 (3,5 %) человек потеряны из-под наблюдения: для жителей г. Озёрска собрана полная информация за весь период наблюдения; 1111 человек из MWC потеряны из-под наблюдения после выезда из г. Озёрска; лишь 57 человек из SWC не найдены (период наблюдения за ними ограничен окончанием их работы на предприятии); 442 человека мигрировали из Великобритании, окончание наблюдения за ними совпадает с датой выезда из страны.

Доля умерших в MWC и SWC отличается в два раза (53,8 %, 21,2 %), что можно объяснить различным распределением работников по году рождения (табл. 3). В MWC 41,3 % лиц выехали из г. Озёрска, что является существенным ограничением для анализа заболеваемости, т.к. данные по заболеваемости доступны только за период проживания работника в г. Озёрске. По этой причине период наблюдения при анализе заболеваемости ограничен годом выезда из

Таблица 4

Распределение работников по полу и длительности работы на производстве Distribution of workers by gender and duration of employment

Длительность, годы	MWC		SWC		PuWC	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
< 2	368-2,2 %	89-1,5 %	3928-19,1 %	508-17,8 %	4296-11,5 %	597-7,0 %
< 2-4	2892-17,3 %	845-14,9 %	3605-17,5 %	664-23,3 %	6497-17,4 %	1509-17,1 %
< 5-19	6534-39,2 %	2350-41,3 %	7465-36,2 %	1391-48,7 %	13999-37,6 %	3741-43,8 %
20+	6893-41,3 %	2403-42,3 %	5592-27,2 %	290-10,2 %	12485-33,5 %	2693-31,5 %
Все	16687-100 %	5687-100 %	20590-100 %	2853-100 %	37277-100 %	8540-100 %

Таблица 5

Характеристика исследуемой когорты в зависимости от жизненного статуса Vital status in the study cohort

	MWC	SWC	PuWC
Количество работников	22374	23443	45817
Количество человеко-лет наблюдения (анализ смертности)	842538	602311	1444849
Известный жизненный статус (% от общего количества работников)	21263 (95,0 %)	22964 (98,0 %)	44227 (96,5 %)
живых (% от известных)	9816 (46,2 %)	18087 (78,8 %)	27903 (63,1 %)
умерших (% от известных)	11447 (53,8 %)	4877 (21,2 %)	16324 (36,9 %)
Потерянных из-под наблюдения (% от общего количества работников)	1111 (5,0 %)	479 (2,0 %)	1590 (3,5 %)
Не выезжавших из г. Озёрска (% от общего количества работников)	13144 (58,7 %)	—	—
Выехали из г. Озёрска (% от общего количества работников)	9230 (41,3 %)	—	—
Количество лиц, включенных в анализ заболеваемости	22373	22808	45181
Количество человеко-лет наблюдения (анализ заболеваемости)	561774	496148	1057922
Количество лиц с диагнозом ЗНО	2853	2611	5464

Таблица 6

Структура причин смерти
Structure of the death causes

	MWC	SWC	PuWC
Общее количество смертей	11447	4877	16324
Причина смерти неизвестна ¹	483 (4,2 %)	5 (0,1 %)	488 (3,0 %)
Причина смерти известна ¹	10964 (95,8 %)	4872 (99,9 %)	15836 (97,0 %)
Злокачественные новообразования ²	2772 (25,3 %)	1455 (29,9 %)	4227 (26,7 %)
Все лейкозы ³	102 (3,7 %)	38 (2,6 %)	140 (3,3 %)
ХЛЛ	15	9	24
Лейкозы без ХЛЛ	87	29	116
Болезни системы кровообращения ²	5123 (46,7 %)	2322 (47,7 %)	7 45 (47,0 %)
Внешние причины ²	1674 (15,3 %)	215 (4,4 %)	1889 (11,9 %)
Другие заболевания ²	1395 (12,7 %)	880 (18,1 %)	2275 (14,4 %)

Примечание: ¹ — процент от всех случаев смерти; ² — процент от случаев смерти с известной причиной; ³ — процент от случаев смерти от злокачественных новообразований

города. Один работник из MWC имел диагноз ЗНО до поступления на работу, данные о нем были исключены из анализа.

В целом в объединенной когорте (PuWC) накоплено около 1,5 млн человеко-лет наблюдения для анализа смертности и более 1 млн — для анализа онкологической заболеваемости.

Таблица 7

Количество случаев смерти от Л_ХЛЛ и грубые показатели смертности (случаев на 10⁵ человеко-лет)
Number of leukemia excl. CLL deaths and crude rates (cases per 10⁵ person-years)

Когорта	Мужчины		Женщины	
	Случаи	Показатель смертности	Случаи	Показатель смертности
MWC	67	11,1	20	8,4
SWC	27	5,0	2	3,3
PuWC	94	8,2	22	7,4

Таблица 8

Количество случаев заболевания Л_ХЛЛ и грубые показатели заболеваемости (случаев на 10⁵ человеко-лет)
Number of leukemia excl. CLL cases and crude rates (cases per 10⁵ person-years)

Когорта	Мужчины		Женщины	
	Случаи	Показатель заболеваемости	Случаи	Показатель заболеваемости
MWC	48	12,1	12	7,3
SWC	32	7,3	2	3,6
PuWC	80	9,5	14	6,4

Исследуемые показатели

Проведен анализ риска смертности и заболеваемости лейкозом (код по МКБ-10: С91-95) за исключением хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) (код МКБ-10: С91.1). Далее для удобства группа лейкозов за исключением ХЛЛ обозначена как Л_ХЛЛ.

Анализ смертности проводился на основе имеющихся данных об основных причинах смерти. На конец периода наблюдения в объединенной когорте умерли 16324 работника, что составляет 36,9 % всех членов когорты с известным жизненным статусом (табл. 6). Из умерших работников только для 488 (3 %) человек причина смерти неизвестна или не установлена.

В рамках данного исследовательского проекта оценка радиационного риска, связанного со смертностью от Л_ХЛЛ, основывалась на 116 случаях, 87 из которых имели место в MWC и 29 — в SWC.

Грубые показатели смертности от Л_ХЛЛ (табл. 2) указывают на значительные различия между когортами. Наблюдаемая частота в SWC (4,8 случая на 10⁵ человеко-лет) была в 2 раза ниже, чем в MWC (10,3 случая на 10⁵ человеко-лет), разница в показателях Л_ХЛЛ между SWC и MWC статистически значима (SWC / MWC: 0,47; 95 % ДИ: 0,30–0,70).

Анализ данных о заболеваемости за весь период наблюдения основан на 5616 заболеваниях ЗНО. Напомним, что для MWC учитывались только случаи заболевания, выявленные в период проживания в г. Озёрске, а для SWC имеются данные только за период 1971–2005 гг.

В анализе заболеваемости Л_ХЛЛ учитывались данные о первом ЗНО, диагностированном у работника. При определении первого ЗНО не принимались в расчет случаи немеланомного рака кожи, поскольку учет этих заболеваний неполон. Таким образом, в исследование были включены 94 случая Л_ХЛЛ, включая 14 случаев, диагностированных у женщин. Грубые показатели заболеваемости Л_ХЛЛ представлены в табл. 8.

Внешнее облучение

Органные дозы внешнего γ -облучения для членов обеих когорт были оценены на основе индивидуальной дозиметрии [2, 7]. Для всех работников имелись данные о дозах внешнего γ -облучения. В рамках исследовательского проекта была проведена работа по сравнению принципов и методов измерения и после-

Таблица 9

Накопленная доза внешнего γ -облучения в зависимости от года найма (H_p(10) мЗв)
Accumulated external gamma-dose by year of employment (H_p(10), mSv)

Год найма	MWC	SWC	PuWC
1947–1953	959,2	178,6	785,3
1954–1958	488,2	140,6	371,2
1959–1972	189,4	105,4	157,5
1973–1982	89,6	75,7	81,3
1982–2002	—	22,7	22,7
1947–2002	515,0	74,7	289,7

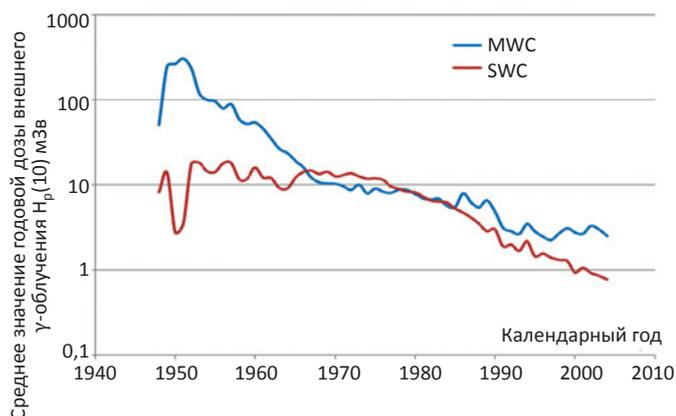


Рис. 1. Уровни внешнего γ -облучения $H_p(10)$, мЗв
Fig. 1. External gamma-exposure levels $H_p(10)$, mSv



Рис. 2. Распределение количества работников по уровню накопленной дозы внешнего γ -облучения
Fig. 2. Number of workers by accumulated external gamma-dose

Таблица 10

Характеристика накопленных доз внешнего γ -облучения
External gamma-doses

Доза	Когорта	Среднее значение	10 % перцентиль	Медианное значение	90 % перцентиль	Максимальное значение
$H_p(10)$, мЗв	MWC	515,0	7,9	202,1	1516,7	8434,3
	SWC	74,7	1,2	17,4	214,7	1875,8
Доза в красном костном мозге, мГр	MWC	389,2	5,2	145,4	1154,1	6969,7
	SWC	69,3	1,0	15,5	199,3	1767,5

душей оценки дозиметрических данных, которая показала их сопоставимость.

В исследовании использовались дозы в красном костном мозге (ККМ), а для общей характеристики облучения (динамики средней годовой дозы, изменения средней накопленной дозы по периоду найма работников, распределения количества работников по уровню накопленной дозы) использован эквивалент дозы, определяемой на глубине 10 мм $H_p(10)$.

Годовые дозы в MWC в ранний период деятельности ПО «Маяк» на порядок превышали значения в SWC (рис. 1). Как следствие, накопленные дозы за весь период наблюдения у работников MWC, нанятых в первые годы работы ПО «Маяк», были значительно выше, чем у аналогичных лиц из SWC (табл. 9). Для членов MWC значение средней годовой дозы снижается в течение всего периода наблюдения. В SWC плавное снижение наблюдается с 1980-х гг. К 1970-м гг. годовые значения полученных доз в MWC и SWC становятся сопоставимыми.

Доля работников с накопленными γ -дозами $H_p(10)$ выше 1 Зв в PuWC составляет 8,6 % (3920 работников). Только 56 человек из данной субкогорты относятся к SWC, все остальные — работники ПО «Маяк». Максимальные накопленные дозы $H_p(10)$ составили 8,4 и 1,9 Зв в MWC и SWC соответственно (табл. 4). В диапазоне низких доз (накопленные дозы $H_p(10)$ ниже 100 мЗв) количество работников SWC было в 2,4 раза выше MWC (рис. 2).

Дозы на ККМ были несколько ниже, чем значения $H_p(10)$: соотношение между средними оценками доз в ККМ и $H_p(10)$ составило 0,76 и 0,92 в MWC и

Таблица 11

Распределение работников по периоду первого обследования на содержание Pu-239 и достоверности измерений
Distribution of workers by the period of the first Pu-239 examination and validity of results

Год найма	MWC, %	SWC, %	PuWC, %
Количество обследованных работников	7499-100	12192-100	19691-100
Период первого обследования			
Во время работы на предприятии	5207-69,4	12192-100	17399-88,4
После увольнения с предприятия	2292-30,6	0	2292-11,6
Все измерения ниже ПДА			
Да	2804-37,4	6017-49,4	8821-44,8
Нет	4695-62,6	6175-50,6	10870-55,2

SWC соответственно, а характер изменений с течением времени был одинаковым (табл. 10).

Для обеих когорт доступны данные о нейтронном воздействии, однако в настоящем исследовании они не были использованы.

Внутреннее облучение

Помимо внешнего облучения, работники обоих предприятий подвергались (или могли подвергаться) внутреннему облучению вследствие вдыхания соединений плутония, преимущественно, плутония-239. Содержание Pu-239 в организме работников оценивалось на основе его содержания в моче.

На ПО «Маяк» систематическая программа по обследованию работников началась в 1970 г. Как

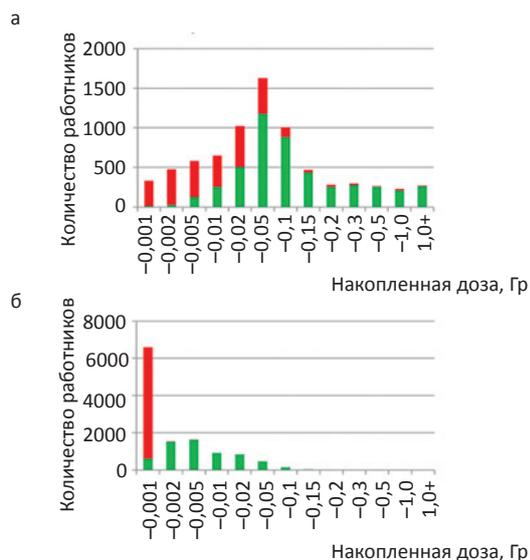


Рис. 3. Количество работников из MWC (а) и SWC (б) по уровню накопленной в ККМ дозы от Pu-239 и достоверности использованных измерений активности плутония в моче (зеленый столбик — имелись измерения выше ПДА; красный столбик — все измерения ниже ПДА)

Fig. 3. Number of workers in MWC (left panel) and SWC (right panel) by accumulated Pu doses in the red bone marrow and validity of measurements of Pu activity in urine (green bar — with measurements above LOD; red bar — all measurements under LOD)

следствие, только 42 % лиц, работавших на местах с потенциальной возможностью поступления плутония (радиохимический завод и завод по производству оружейного плутония) были обследованы. Более того, одна треть из них была впервые обследована только после увольнения с производства (табл. 11).

Все члены SWC, работавшие в местах контакта с плутонием, регулярно подвергались обследованию, начиная с первого года работы предприятия.

Методы обследования, обработки данных и оборудование менялись с течением времени как на ПО «Маяк», так и на производствах Селлафилда. Эти изменения влияли на качество измерений и оценки содержания плутония, в том числе на уровень минимальной детектируемой активности или предел детектирования (ПДА). Несмотря на то, что значение ПДА уменьшалось со временем, для членов MWC оно всегда было выше, чем для SWC. Тем не менее, доля работников с оценками доз, основанными только на измерениях ниже ПДА, ниже в MWC (37,4 %), чем в SWC (49,4 %). Это противоречие объясняется значительно более низкими уровнями поступления плутония на предприятиях г. Селлафилде, чем на ПО «Маяк» (табл. 11, рис. 3). В объединенной когорте 45 % лиц имеют оценки доз, основанные только на измерениях ниже ПДА.

Оценки доз для членов обеих субкогорт были получены на основе разработанной единой методологии. Для моделирования активности Pu-239 в различных органах и тканях была использована модифицированная версия модели из Публикации МКРЗ 60 и 30 [8, 9]. Использованные дозиметрические модели соответствовали рекомендуемым МКРЗ [10].

Таблица 12

Характеристика накопленных доз облучения Pu-239 в красном костном мозге

Accumulated Pu-239 dose in the red bone marrow

Когорта	Среднее значение, мГр	10 % перцентиль, мГр	Медианное значение, мГр	90 % перцентиль, мГр	Максимальное значение, мГр
MWC	39,7	0,3	6,7	78,2	3130,2
SWC	2,1	0,01	0,25	5,03	1281,23

Одним из главных различий при оценке параметров моделей поведения плутония на основе данных MWC и волонтеров Великобритании была скорость медленного всасывания нитрата плутония в легком [11]. Исследователи в области дозиметрии не смогли прийти к единому мнению, поэтому было создано два набора данных, соответствующих результатам оценки параметра по данным о работниках ПО «Маяк» ($s_s = 2,5 \times 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$) и английским данным ($s_s = 2,2 \times 10^{-3} \text{ сут}^{-1}$). Значение данного параметра оказывает незначительное влияние на величину дозы Pu-239 в ККМ, поэтому все результаты, касающиеся оценки влияния плутония на лейкомогенный риск, представлены только исходя из оценок доз, полученных с использованием первого значения.

Статистические характеристики доз представлены в табл. 12. Дозы от α -частиц плутония, накопленные работниками MWC, были на порядок выше доз, накопленных в SWC.

Методы анализа данных

Цель эпидемиологического анализа состояла в том, чтобы оценить уровень смертности и заболеваемости от Л_ХЛЛ в зависимости от дозы внутреннего α -облучения от инкорпорированного Pu-239 и внешнего γ -облучения с учетом известных нерадиационных факторов.

Для проведения анализа данные были собраны в многомерную таблицу и распределены по категориям каждого потенциального фактора. В каждой ячейке содержатся данные о количестве накопленных человеко-лет наблюдения и количестве случаев, а также средние значения факторов риска.

Для оценки радиационного риска использовалась модель избыточного относительного риска (ИОР). Полностью параметрические, полупараметрические и стратифицированные модели использовались при моделировании функции спонтанного (фоновый) риска.

В целях оценки риска от внешнего γ -облучения использовались данные всей когорты; при оценке зависимости от дозы внутреннего α -облучения от плутония — только лиц, обследованных на содержание плутония, и лиц, которые не подвергались воздействию плутония. Лица, которые, как считается, не подвергались воздействию плутония, — это работники реакторных заводов ПО «Маяк», и все работники Селлафилда, которые никогда не проходили обследования на содержание в организме плутония. Доза

внутреннего облучения этих работников приравнивалась к нулю.

В модели избыточного относительного радиационного риска суммируются три компонента: избыточный риск от дозы внешнего облучения, от дозы внутреннего облучения и от внутреннего облучения для необследованных работников [6].

Следует отметить, что при анализе канцерогенных эффектов среди членов MWC работник считался не обследованным до даты первого обследования на содержание плутония. Кроме того, из-за предположения, что некоторые работники MWC были обследованы вследствие подозреваемых заболеваний, обследованные работники считались не обследованными в течение двух лет после первой даты обследования.

Анализ был проведен с использованием 2-летнего лаг-периода.

Форма кривой зависимости доза-эффект была подробно исследована только в отношении внешнего γ -облучения. Были рассмотрены линейные, квадратичные и линейно-квадратичные модели связи риска заболеваемости и смертности от лейкоза с накопленной дозой внешнего гамма-облучения.

Для получения результатов использовался метод пуассоновской регрессии с применением программы AMFIT, которая является частью пакета EPICURE [12]. Все статистические тесты были двусторонними, а для определения статистической значимости параметров модели применялся уровень значимости 0,05, границы 90 %, 95 % доверительных интервалов были основаны на непосредственном исследовании профиля функции правдоподобия [12].

Результаты

Окончательная модель, используемая для оценки радиационного риска, имела следующий вид:

$$\Lambda = \lambda_0(\text{coh}, \text{ata}, \text{sex}) \cdot [1 + \text{ERR}(D_\gamma, \text{ata})],$$

где Λ — уровень смертности/заболеваемости Л_ХЛЛ; λ_0 — уровень спонтанной смертности/заболеваемости Л_ХЛЛ как функция когорты (coh — MWC, SWC), достигнутого возраста (ata), пола (sex); ERR — избыточный относительный риск как функция достигнутого возраста (ata) и накопленной дозы внешнего гамма-облучения (D_γ).

Спонтанный уровень

Было установлено, что фоновый уровень смертности от Л_ХЛЛ статистически значимо зависит от достигнутого возраста ($p < 0,001$) (рис. 4). Разница между фоновыми показателями по полу для PuWC находится на грани статистической значимости ($p = 0,06$). Эта гендерная разница обусловлена значительными различиями в MWC (Ж/М: 0,60–95 % ДИ: 0,35–0,98). В SWC не было признаков влияния пола (Ж/М: 1,37–95 % ДИ: 0,21–5,04), хотя было выявлено только 2 случая смерти от Л_ХЛЛ среди женщин, поэтому мощность данных для выявления эффекта была очень мала. Результаты параметрического моделирования фоновых уровней с использованием

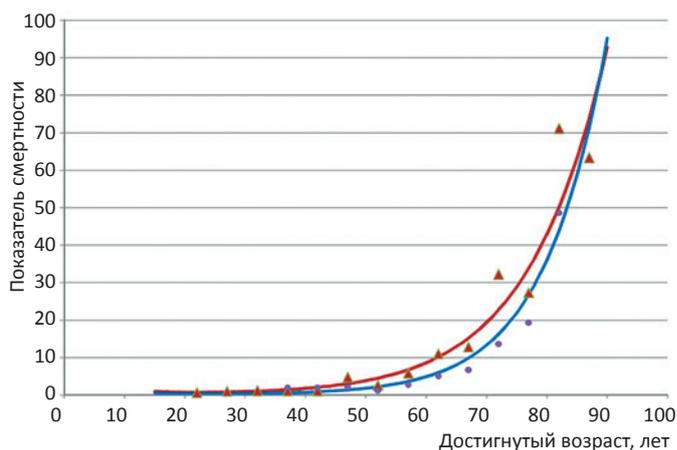


Рис. 4. Повозрастные показатели фоновой смертности от Л_ХЛЛ у мужчин в MWC (красная линия и точки) и SWC (синяя линия и точки). Линией показаны результаты моделирования с использованием функциональной зависимости; точками — с использованием непараметрической оценки

Fig. 4 Age-specific background rates of leukemia excl. CLL mortality among males in MWC (red line and points) and SWC (blue line and points). Line shows results of parametric function, dots — nonparametric

линейно-квадратичной функции логарифма достигнутого возраста согласуются с результатами, полученными при использовании категориального подхода для обеих когорт (рис. 4).

Учет года рождения ($p = 0,07$) и календарного года ($p = 0,28$) в модели спонтанной смертности статистически незначимо улучшил качество подгонки данных. Тем не менее, риск смертности от Л_ХЛЛ уменьшается с увеличением значений этих факторов как для MWC, так и для SWC, и такая же картина наблюдается для заболеваемости в MWC.

Было обнаружено, что другие изученные нерадиационные факторы, а именно миграционный статус в MWC ($p = 0,5$) и статус обследования на содержание плутония ($p > 0,5$), не влияют на фоновый уровень смертности ни в объединенной когорте, ни в MWC и SWC по отдельности.

Анализ данных о заболеваемости показал, что те же факторы были важны при моделировании фоновых показателей заболеваемости Л_ХЛЛ.

Таким образом, окончательная модель показателей фоновой заболеваемости и смертности от Л_ХЛЛ в объединенной когорте включала такие факторы как достигнутый возраст (линейно-квадратичная функция логарифма достигнутого возраста) и пол.

В отличие от грубых показателей, которые отличаются в два раза между MWC и SWC (табл. 7 и 8), разница между фоновыми показателями не является статистически значимой (SWC/MWC: 0,70; 95 % ДИ: 0,42–1,16 — для смертности и 0,82; 95 % ДИ: 0,47–1,42 — для заболеваемости), после того как модель была стратифицирована по полу и достигнутому возрасту.

Радиационный риск: внешнее γ -облучение

Распределение случаев Л_ХЛЛ (смертность и заболеваемость) в когортах MWC и SWC по категори-

Таблица 13

Избыточный относительный риск (ИОР) смертности от лейкоза в зависимости от уровня и на 1 Гр накопленной дозы внешнего γ -облучения на красный костный мозг

Excess relative risk (ERR) of leukemia mortality by levels and per 1 Gy of accumulated gamma-dose in the red bone marrow

Накопленная γ -доза на ККМ, Гр	MWC		SWC		PuWC	
	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)
-0,005 ¹	6	0	3	0	9	0
-0,15	16	0,1 (NA-NA)	14	0,1 (NA-NA)	30	0,1 (NA-NA)
-0,75	27	1,3 (0,2-4,3)	12	1,5 (0,1-5,6)	39	1,3 (0,3-4,1)
-1,50	19	3,3 (1,2-9,3)	0	—	19	2,9 (1,0-8,2)
-3,00	12	4,7 (1,6-13,6)	0	—	12	4,4 (1,5-12,8)
3,00+	7	36,0 (12,8-101,4)	0	—	7	34,4 (12,5-97,0)
Весь диапазон доз (ИОР/Гр)	87	3,4 (1,8-6,3)	29	3,6 (0,2-10,6)	116	3,4 (1,8-6,3)
С поправкой на облучение Pu (ИОР/Гр)		3,8 (2,0-7,3)		4,2 (0,4-12,4)		3,8 (2,0-7,1)

Примечание: ¹ — категория сравнения; NA — оценка невозможна

Таблица 14

Избыточный относительный риск (ИОР) заболеваемости лейкозом в зависимости от уровня и на 1 Гр накопленной дозы внешнего γ -облучения на красный костный мозг

Excess relative risk (ERR) of leukemia incidence by levels and per 1 Gy of accumulated gamma-dose in the red bone marrow

Накопленная γ -доза на ККМ, Гр	MWC		SWC		PuWC	
	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)
-0,005 ¹	4	0	5	0	9	0
-0,15	13	0,3 (NA-NA)	17	0,5 (NA-NA)	30	0,4 (NA-NA)
-0,75	14	0,8 (NA-NA)	12	1,9 (0,2-6,8) ²	26	1,2 (0,05-4,1)
-1,50	14	3,9 (1,1-11,6)	0	—	14	3,3 (0,9-10,1)
-3,00	10	6,3 (1,9-18,6)	0	—	10	5,9 (1,7-17,6)
3,00+	5	55,30 (15,9-171,1)	0	—	5	53,0 (15,1-164,7)
Весь диапазон доз (ИОР/Гр)	60	3,2 (1,6-6,0)	34	2,7 (-0,3-9,0)	94	3,1 (1,6-6,0)
С поправкой на облучение Pu (ИОР/Гр)		3,2 (1,4-6,4)		3,0 (-0,2-10,3)		3,2 (1,4-6,5)

Примечание: ¹ — категория сравнения; ² — 90 % доверительный интервал; NA — оценка невозможна

ям дозы внешнего γ -облучения в ККМ представлено в табл. 13 и 14, также показаны линейные оценки ИОР/Гр во всем диапазоне доз и оценки ИОР в каждой дозовой категории относительно контрольной категории (работники, подвергшиеся воздействию накопленной дозы внешнего гамма-излучения менее 5 мГр). Результаты свидетельствуют, что большинство случаев как смерти, так и заболеваний относятся к MWC (75 % случаев смерти и 64 % случаев заболевания). Более того, при дозах свыше 1,5 Гр в SWC отсутствуют случаи заболевания и смерти от лейкоза, все случаи сосредоточены в диапазоне низких (накопленных доз менее 0,15 Гр) и «умеренных» (0,15-0,75 Гр) доз. Напротив, значительная часть случаев, диагностированных в MWC, была обнаружена у работников с накопленными дозами, превышающими 750 мГр (44 % случаев смерти и 48 % случаев заболевания).

Категориальный анализ заболеваемости и смертности от Л_ХЛЛ по отношению к дозе внешнего облучения показал, что оценки ИОР увеличивались последовательно с увеличением категории дозы как в MWC, так и в SWC. Анализ выявил хорошую сопоставимость оценок относительного риска в диа-

пазоне «умеренных» доз между двумя когортами: ИОР в MWC составил 1,1-1,2, а в SWC — 1,3-1,7. В объединенной когорте относительный риск лейкоза работников, облученных в «умеренных» дозах, был в 2-2,5 раза выше, чем для работников, подвергшихся внешнему γ -облучению в дозах менее 5 мГр (ИОР = 1,2 при 95 % ДИ: 0,3-3,9 — для смертности). В диапазоне более высоких доз в SWC не было случаев заболевания, но в MWC наблюдалось стабильное увеличение оценок риска. Статистически значимая оценка ИОР наблюдалась как при высоких дозах, так и в диапазоне «умеренных» доз.

Во всем диапазоне доз оценки ИОР/Гр с использованием простой линейной зависимости были схожи как в MWC, так и в SWC как с учетом, так и без учета корректировки на наличие воздействия плутония. Оценка ИОР/Гр в объединенной когорте (PuWC) составила около 2,7-3,0 на Гр. Стоит отметить, что учет в модели фонового уровня заболеваемости и смертности для Л_ХЛЛ года рождения, несмотря на то, что не приводит к статистически значимому улучшению качества подгонки данных, снижает оценку радиационного риска примерно на 20 % в объединен-

Таблица 15

Параметры различных моделей радиационного риска смертности от Л_ХЛЛ в зависимости от накопленной дозы внешнего γ -облучения (95 % ДИ)

Parameters of the radiation (external gamma-dose) risk model for leukemia excl. CLL mortality (95% CI)

	MWC	SWC	PuWC	PuWC*
Линейная модель				
Линейный параметр	3,4 (1,8–6,3)	3,6 (0,2–10,6)	3,4 (1,8–6,3)	3,8 (2,0–7,1)
Дисперсия	1 686,1		1 686,1	1 683,0
Квадратичная модель				
Квадратичный параметр	1,0 (0,5–1,8)	2,0 (NA–NA)	1,0 (0,5–1,8)	1,1 (0,6–2,0)
Дисперсия	1 688,1		1 688,3	1 685,7
Линейно-квадратичная модель				
Линейный параметр	1,4 (-0,3–4,3)	2,4 (-0,3–7,8)	1,6 (-0,07–4,5)	1,9 (0,03–5,1)
Квадратичный параметр	0,6 (-0,3–1,6)	—	0,5 (-0,4–1,4)	0,5 (-0,4–1,6)
Дисперсия	1 684,4		1 684,8	1 681,7
Линейно-квадратичная модель с учетом достигнутого возраста				
Линейный показатель при достигнутом возрасте 60 лет	—	1,1 (-0,5–3,8)	—	—
Квадратичный параметр при достигнутом возрасте 60 лет	0,5 (0,1–1,1)	—	0,4 (0,1–1,0)	0,5 (0,1–1,1)
Эффект возраста	-3,8 (-6,1; -2,0)		-4,0 (-6,3; -2,1)	-4,0 (-6,2; -2,1)
Дисперсия	1 670,3		1 670,9	1 668,3

Примечание: * — с поправкой на облучение от Pu; NA — оценка невозможна

Таблица 16

Параметры различных моделей радиационного риска заболеваемости Л_ХЛЛ в зависимости от накопленной дозы внешнего γ -облучения (95 % ДИ)

Parameters of the radiation (external gamma-dose) risk model for leukemia excl. CLL incidence (95% CI)

	MWC	SWC	PuWC	PuWC*
Линейная модель				
Линейный параметр	3,2 (1,6–6,0)	2,7 (-0,3–9,0)	3,1 (1,6–6,0)	3,2 (1,4–6,5)
Дисперсия	1 393,1		1 393,1	1 389,0
Квадратичная модель				
Квадратичный параметр	1,6 (0,8–2,9)	1,6 (NA–NA)	1,6 (0,8–2,9)	1,6 (0,8–2,9)
Дисперсия	1 388,8		1 388,8	1 385,2
Линейно-квадратичная модель				
Линейный параметр	0,3 (-1,6–3,3)	1,9 (NA–NA)	0,7 (-1,1–3,7)	0,7 (-1,2–3,9)
Квадратичный параметр	1,6 (0,3–3,3)	—	1,4 (0,1–2,8)	1,4 (0,05–2,9)
Дисперсия	1 387,4		1 388,4	1 384,9
Линейно-квадратичная модель с учетом достигнутого возраста				
Линейный показатель при достигнутом возрасте 60 лет	—	0,4 (NA–NA)	—	—
Квадратичный параметр при достигнутом возрасте 60 лет	0,4 (0,06–1,2)	—	0,5 (0,1–1,2)	0,4 (0,1–1,2)
Эффект возраста	-4,3 (-8,2; -2,2)		-4,8 (-8,5–2,8)	-5,1 (-8,1; -3,0)
Дисперсия	1 357,8		1 364,8	1 360,4

Примечание: * — с поправкой на облучение от Pu; NA — оценка невозможна

ной когорте. Еще более существенное влияние учет года рождения оказывает на оценки в SWC: лейкомогенный риск заболеваемости уменьшился в 1,5 раза и составил 1,7 (95 % ДИ: -0,4–5,7).

Результаты исследования нелинейности зависимости доза-эффект приведены в табл. 15 и 16. Добавление квадратичного члена к простой линейной модели улучшило подгонку данных в MWC ($p < 0,01$). Чисто квадратичная модель описывала данные так же, как и линейно-квадратичная ($p > 0,5$). В SWC не было выявлено нелинейности, хотя мощность для выявления таких эффектов в диапазоне

«умеренных» и более высоких доз в SWC была очень низкой. В объединенной когорте (PuWC) оценка коэффициента ИОР/1 Гр² для заболеваемости составила 1,6 (95 % ДИ: 0,8–2,9).

Значение ИОР/Гр определяется MWC, поскольку большая часть случаев и все случаи в высоких дозах приходятся на MWC. Вследствие небольших уровней облучения и небольшого числа случаев в SWC (29 случаев смерти и 34 случая заболевания), изучение изменения оценки радиационного риска в зависимости от нерадиационных показателей возможно только в MWC.

Для лейкозов основным фактором, модифицирующим радиационный риск, является фактор времени, прошедшего с момента облучения. В случае с хроническим облучением в качестве зависящей от времени величины выступает также достигнутый возраст. Добавление в модель ИОР модификации риска по достигнутому возрасту статистически значимо улучшило качество подгонки данных. Оценка ИОР на 1 Гр² резко уменьшается с увеличением достигнутого возраста. Так, оценки параметров модели с учетом достигнутого возраста (табл. 13, 14) показывают, что в MWC радиационный риск заболеваемости лейкозом при дозе в 1 Гр равен 7,9 в возрасте 30 лет и 0,4 в возрасте 60 лет при том, что большинство работников были наняты на производство в возрасте до 25 лет (табл. 2).

Внутреннее облучение

Оценки доз внутреннего облучения от Pu-239 имеются для всех членов SWC. Тем не менее, около половины смертей от лейкозов в SWC (16 из 34 случаев) наблюдались в субкогорте работников, не подвергавшихся облучению Pu-239, поэтому они считались членами когорты с нулевой дозой. Только в двух случаях заболеваемости лейкозом в SWC накопленная доза плутония на красный костный мозг превысила 0,01 Гр.

В MWC 60 % работников с диагнозом лейкоза (36 из 60 человек) были обследованы на содержание плутония в организме. Однако первое обследование у 19 лиц проводилось после постановки диагноза или в течение двухлетнего периода, предшествующего постановке диагноза. Такие люди были отнесены к категории «не обследованных». Работники ПО «Маяк», не контактировавшие с плутонием (работники реакторных заводов), относились к группе обследованных с нулевой дозой (см. раздел Материал и методы). Таким образом, риск заболеваемости лейкозом в зависимости от дозы α-частиц Pu-239 в MWC был рассчитан на основе 25 случаев: 8 — с нулевой дозой и 17 — с положительными оценками дозы. Число случаев смерти в MWC несколько больше (36 смертей), в

основном из-за того, что наблюдение продолжалось и после отъезда работника из г. Озёрска, однако число случаев с положительными дозами от плутония лишь немного выше (20 смертей), чем для заболеваемости. Накопленные дозы были значительно выше, чем в SWC, при этом примерно в 30 % случаев накопленные дозы были в диапазоне 0,01-0,2 Гр.

Таким образом, число случаев лейкоза в объединенной когорте с положительными дозами от плутония было низким (34 случая смерти и 35 случаев заболевания), а диапазон доз был относительно небольшим, поэтому мощность для выявления значимых эффектов довольно мала и, очевидно, что мощность для выявления различий между когортами также недостаточна.

Анализ риска вследствие облучения от Pu-239 проводился с учетом результатов, полученных для внешнего γ-облучения. Интервалы доз, используемые в анализе, были довольно широкими (менее 0,01, 0,01-0,2 и 0,2 и более, Гр) из-за разреженности данных. Полученные оценки относительного риска были положительными для некоторых категорий доз. Однако сравнение оценок между интервалами доз или между когортами было невозможно из-за несходности моделей при оценке границ доверительных интервалов для большинства параметров. При использовании данных всего диапазона доз для смертности или заболеваемости не было получено статистически значимых оценок ИОР/Гр (табл. 17, 18).

Обсуждение

Анализ радиационного риска заболеваемости и смертности от лейкоза в объединенном наборе данных когорт работников ПО «Маяк» и Селлафилда в рамках совместного российско-английского научного проекта выполнялся параллельно с исследованием заболеваемости и смертности от рака легкого [13] и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Основная цель первого этапа исследования, результаты которого представлены в настоящей работе, состояла в том, чтобы оценить возможность дальнейшего определения радиационного риска,

Таблица 17

Избыточный относительный риск (ИОР) смертности от лейкоза на 1 Гр в зависимости от уровня накопленной дозы внутреннего α-облучения от Pu-239 в красном костном мозге
 Excess relative risk (ERR) of leukemia mortality per 1 Gy by levels of accumulated Pu-239 dose in the red bone marrow

Накопленная α-доза в ККМ, Гр	MWC		SWC	
	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)
0*	16	0	15	0
-0,01	11	2,1 (0,5-4,9)	12	<0
-0,2	9	NA	2	0,8 (NA-NA)
0,2+	0	—	0	—
Весь диапазон доз	36	<0	29	19,3 (NA-NA)

Примечание: NA — оценка невозможна

Таблица 18

Избыточный относительный риск (ИОР) заболеваемости лейкозом на 1 Гр в зависимости от уровня накопленной дозы внутреннего α-облучения от Pu-239 в красном костном мозге
 Excess relative risk (ERR) of leukemia incidence per 1 Gy by levels of accumulated Pu-239 dose in the red bone marrow

Накопленная α-доза в ККМ, Гр	MWC		SWC	
	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ИОР (95 % ДИ)
0*	8	0	16	0
-0,01	9	1,2 (NA-NA)	16	1,0 (NA-NA)
-0,2	8	<0	2	1,8 (NA-NA)
0,2+	0	—	0	—
Весь диапазон доз	25	0,7 (NA-NA)	34	15,7 (NA-NA)

Примечание: NA — оценка невозможна

главным образом, вследствие профессионального воздействия Pu-239. Лейкоз был выбран по следующим причинам: во-первых, тщательно изучен риск в отношении внешнего γ -облучения, во-вторых, отсутствуют убедительные доказательства риска при ингаляции Pu-239.

Исследуемая объединенная когорта (PuWC) является мощной когортой работников радиационно-опасных производств (45817 человек), как с точки зрения качества имеющихся данных, так и их полноты: жизненный статус известен для значительной части как MWC (95 %), так и SWC (98 %). К концу периода наблюдения умерли 36 % объединенной когорты. Доля умерших в MWC была выше 50 % (11447 человек), в то время как в SWC она составляла менее 30 % (4877 человек) из-за более низкого среднего достигнутого возраста на конец периода наблюдения. Что касается информации о радиационном воздействии, объединенная когорта содержит большое количество данных, основанных на индивидуальных измерениях: дозы внешнего γ -облучения доступны практически для 100 % когорты, доля лиц с индивидуально рассчитанными дозами внутреннего α -облучения от Pu-239 — 43 % (19691 человек). Методы измерения и оценки доз хорошо согласуются между когортами, более того, дозы от Pu-239 были рассчитаны с использованием единой методологии.

Исследование было основано на данных о заболеваемости и смертности. С точки зрения оценок радиационного риска каждый показатель имеет свои преимущества (заболеваемость — точный диагноз, гистологическая верификация; смертность — более высокая статистическая мощность данных в MWC, благодаря информации о членах когорты, выехавших из г. Озёрска) и недостатки (заболеваемость — ограниченный период наблюдения с 1971 г. в SWC и до года выезда из г. Озёрска в MWC; смертность — более низкое качество данных). Тем не менее, в результате анализа удалось получить сопоставимые оценки радиационных рисков от дозы внешнего γ -облучения с использованием как данных о смертности, так и заболеваемости.

При планировании исследования предполагалось, что основной целью проекта станет изучение радиационного риска от внутреннего α -облучения от Pu-239. Однако из имеющихся данных ясно, что статистической мощности для изучения влияния облучения плутонием на риск как заболеваемости, так и смертности от лейкоза в объединенной когорте недостаточно. Оценки доз были сделаны только для 59 работников с диагнозом лейкоза (за исключением ХЛЛ) (25 — в MWC; 34 — в SWC). Количество случаев было немного больше при анализе смертности (65 Л_ХЛЛ). Разреженность данных и широкий диапазон доз означали, что для оценки рисков можно было использовать только простую модель, и даже тогда проблемы сходимости модели не позволяли получить оценки риска для всех дозовых интервалов. Никаких статистически значимых оценок ИОР/Гр не было получено во всем диапазоне доз ни для смертности, ни для заболеваемости. Как и в других исследованиях,

текущий проект не предоставляет каких-либо убедительных доказательств отсутствия или наличия взаимосвязи между воздействием плутония и лейкогенным риском.

Основными результатами проведенного исследования были статистически значимые оценки избыточного относительного риска (ИОР) с использованием линейной зависимости, приблизительно составившие 3,0 на Гр накопленной дозы внешнего γ -облучения в красном костном мозге, и статистически значимые оценки ИОР с учетом нелинейной формы кривой доза-эффект и изменения радиационного риска в зависимости от достигнутого возраста (табл. 15 и 16). Оценки радиационного риска были очень схожи в MWC и в SWC, и не было выявлено неоднородности риска между когортами; хотя следует отметить, что из-за более низкой статистической мощности в SWC только радиационные риски, полученные с помощью усредненной по возрасту линейной модели, значительно отличались от нуля. При оценке эффекта во всем диапазоне доз явно преобладает влияние данных MWC, а SWC имеет очень небольшое влияние. Этот эффект обусловлен как гораздо более высокими дозами γ -излучения в MWC (средняя накопленная доза γ -облучения в ККМ: 389 мГр по сравнению с 69 мГр в SWC), так и большим достигнутым возрастом в MWC (почти 50 % членов когорты умерли). Более того, нелинейность зависимости эффекта в объединенных данных основывалась только на информации из MWC. Однако добавление данных SWC привело к увеличению количества информации в диапазоне «умеренных» и более низких доз, что позволило получить статистически значимую оценку избыточного относительного риска на основе данных о заболеваемости в диапазоне доз 0,15–0,75 Гр. Сопоставимости оценок в диапазоне «умеренных» доз, полученных в MWC и SWC по отдельности, свидетельствует об отсутствии порога эффекта в этой области.

Сравнение полученных в данном исследовании оценок радиационного риска и результатов предыдущих исследований когорт работников ПО «Маяк» и Селлафилда, в основном, свидетельствует о хорошей сопоставимости результатов, любые наблюдаемые различия в основном вызваны различными дозиметрическими оценками, использованными в исследованиях. Так, анализ в исследовании [2] был основан на показаниях дозиметров (архивная доза), в исследованиях работников Селлафилда использовался амбиентный эквивалент дозы $H_p(10)$ [5, 13]. Последний анализ лейкомогенного риска в когорте радиационных работников Великобритании (NRRW) [13] включал данные о 173081 работниках, период наблюдения был ограничен 2011 г., а средняя накопленная доза на поверхности тела составила 25,5 мЗв. Полученная в [13] оценка ИОР/Зв — 1,38 (90 % ДИ: 0,04–3,34) сопоставима с оценками настоящего исследования в диапазоне «умеренных» доз (от 100 до 1000 мЗв): оценка риска смертности от лейкоза, полученная на основе линейно-квадратичной модели, в объединенной когорте (PuWC) для дозы 100 мГр составляет 0,16 про-

тив 0,14 — в NRRW, и значительная ниже в области больших доз: ИОР при 1,5 Гр составляет 3,5 в PuWC против 2,1 в NRRW. Однако, как и в случае анализа данных о работниках производства г. Селлафилда (SWC), низкие накопленные дозы работников, включенных в исследование [13], не позволили выявить нелинейную зависимость. Более того, данные о радиационных работниках Великобритании свидетельствуют об отсутствии высокого радиационного риска в первые годы после начала облучения и, в отличие от настоящего исследования, других исследований MWC, а также LSS (когорты лиц, переживших атомные взрывы в Японии), где лаг-период оценивался в 2 года, оптимальным значением лаг-периода в [13] считается 20–25 лет.

Оценка избыточного относительного лейкомогенного риска, связанного с дозой γ -облучения, полученная в ходе самого большого исследования работников радиационно-опасных производств [14], была несколько ниже, чем в текущей работе, однако имела большую неопределенность и не была статистически значимой (ИОР/Гр: 1,93, 90 % ДИ: < 0–7,14, $p = 0,13$). Положительная связь между лейкомогенным риском и профессиональным внешним радиационным воздействием была также найдена в объединенной когорте работников Европы и США INWORKS [15,

16] (ИОР/Гр: 2,96, 90 % ДИ: 1,17–5,21), объединенной когорте работников Франции [17] (ИОР/Гр: 3,96, 90 % ДИ: < 0–16,82) и США (ИОР/Гр: 1,7, 90 % ДИ: –0,22–4,7).

Заключение

Первый анализ данных когорты работников атомной промышленности России и Великобритании продемонстрировал возможность объединения когорты для изучения радиационных рисков при профессиональном облучении. Увеличение количества данных в диапазоне «умеренных» и более низких доз позволило получить статистически значимые результаты при более низких уровнях по сравнению с результатами исследования когорты работников ПО «Маяк». Сопоставимые оценки радиационного риска в области «умеренных» доз свидетельствуют об отсутствии порогового эффекта. Однако, как показывает настоящее исследование, при работе с редкими заболеваниями, такими как лейкоз, очевидно, что даже этой объединенной когорты недостаточно для изучения связи заболевания и уровня облучения от Pu-239. Таким образом, настоящее исследование предоставляет дополнительные доказательства уже хорошо обоснованной связи между воздействием внешнего γ -излучения и лейкомогенным риском, однако не дает каких-либо твердых доказательств отсутствия или наличия связи с инкорпорацией плутония.

Radiation Risk of Leukemia Incidence and Mortality in the Pooled Cohort of Nuclear Industry Workers of Russia and Great Britain

I.S. Kuznetsova¹, M. Gillies²

¹ Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

² Centre for Radiation Chemical and Environmental Hazards, Public Health England, Oxford, UK

E-mail: kuznetsova@subi.su

ABSTRACT

Purpose: The estimation of the radiation risk of leukemia incidence and mortality for occupational exposure.

Material and methods: The study was conducted in the pooled cohort comprised 45,817 workers from the two enterprises; 23,443 radiation workers first employed in 1947–2002 from the Sellafield plant (Great Britain) and 22,774 workers from the Mayak PA (Russia) first employed at the main plants in 1948–1982. The period of follow-up was terminated at the end of 2008 for Mayak workers who were Ozyorsk city residents, and at the end of 2005 for Sellafield workers and Mayak workers who had migrated from Ozyorsk.

Results: Comparable radiation risk estimates of leukemia incidence and mortality were found among Mayak PA and Sellafield workers as for the whole dose range and separate dose intervals. Averaged by attained age estimate of excess relative risk per 1 Gy of external gamma-dose was 3.0 (95 % CI: 1.3–6.3) under the assumption of the linear dose-effect model. The quadratic model with attained age modification showed the best quality of fit. Risk estimates were statistically significant in the dose range 0.15–1.5 Gy. There was no evidence of any relationship between leukemia risks and accumulated red bone marrow dose of internal alpha-exposure due to incorporated Pu-239.

Conclusion: Preliminary analysis of the pooled cohort data has demonstrated the feasibility and efficiency of a research project looking at leukemia risks in a joint cohort of Mayak and Sellafield workers. The current study provides further evidence about the already well established link between external-gamma exposure and leukemia risk. However, it fails to provide any firm further evidence about the absence or presence of relationship between plutonium exposure and leukemia risk.

Key words: occupational exposure, radiation risk, incidence, mortality, leukemia, Russia, Great Britain, pooled cohort

For citation: Kuznetsova IS, Gillies M. Radiation Risk of Leukemia Incidence and Mortality in the Pooled Cohort of Nuclear Industry Workers of Russia and Great Britain. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):74–86 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-74-86

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Цыб АФ, Иванов ВК. Радиационно-эпидемиологические исследования в системе Российского национального Чернобыльского регистра. Изв. ВУЗов. 1994(2)3:44-53. [Tsyb AF, Ivanov VK. Radiation-epidemiological studies in Russian National Chernobyl registry. News of Inst. 1994(2)3:44-53. (In Russ.)].
2. Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, et al. Cancer mortality risk among workers at the Mayak Nuclear Complex. Radiat Res. 2003;159:787-98. DOI: 10.1667/0033-8587(2003)159[0787:cmrawa]2.0.co;2.
3. Тахауов РМ, Карпов АБ, Зеренков АГ, и др. Медико-дозиметрический регистр персонала Сибирского химического комбината — база для оценки эффектов хронического облучения. Радиационная биология. Радиоэкология. 2015(5):467-73. DOI: 10.7868/S0869803115050124. [Tahaouov RM, Karpov AB, Zerenkov AG, et al. Medical-dosimetry registry of personnel at Siberian chemical enterprise — database for estimation of effects of prolonged radiation exposure. Radiat Biology. Radioecol. 2015(5):467-73. (In Russ.)].
4. Трикман ОП, Ломакин АИ, Жилкина ЛА, и др. Медико-дозиметрический регистр персонала основных предприятий горно-химического комбината. Оценка значимости радиационного фактора по заболеваемости лейкозами и смертности от них среди персонала и населения ЗАТО г. Железногорск. Вестник КБ №51. 2015;5(2):24-30. [Trikman OP, Lomakin AI, Zhilkina LA, et al. Medical-dosimetry registry of personnel at mining and chemical enterprise. The estimation of radiation significance influence on leukemia morbidity and mortality among workers and population of town Zheleznogorsk. News CH № 51. 2015;5(2):24-30. (In Russ.)].
5. Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, et al. Third Analysis of the National Registry for Radiation Workers: Occupational Exposure to Ionising Radiation in Relation to Mortality and Cancer Incidence. Health Protection Agency. 2009:1-156.
6. Sokolnikov M, Preston D, Gilbert E, et al. Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers Other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948-2008. PLoS ONE. 2015;10(2):e0117784. DOI: 10.1371/journal.pone.0117784.
7. Napier BA, Efimov A, Baker SC. The Mayak worker dosimetry system (MWDS2013) for external irradiation. 2018.
8. ICRP Publication 66. Human respiratory tract model for radiological protection. Ann ICRP. 1994;24(1-3).
9. ICRP Publication 30 (part 1). Limits of intakes of radionuclides by workers. Ann ICRP. 1978;2(3-4).
10. Birchall A, Vostrotin V, Puncher M, et al. SOLO Sub-project 3, Work Package 3.1 — Deliverable 3.1.5: Internal dosimetry protocol for the Proposed Mayak-Sellafield Worker Epidemiological Study, 2013.
11. Riddell AE, Birchall A, Puncher M, et al. SOLO Sub-project 3, Work Package 3.3 — Deliverable 3.3.1: report on the development and validation of plutonium dose assessment systems for epidemiological research, 2015.
12. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. Epicure, release 2.10. HiroSoft: Seattle, WA, USA, 1998.
13. Gillies M, Haylock R, Hunter N, Zhang W. Risk of Leukemia Associated with Protracted Low-Dose Radiation Exposure: Updated Results from the National Registry for Radiation Workers Study. Radiat Res. 2019;192(5):527-37. DOI: 10.1667/RR15358.1
14. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risk. Radiat Res. 2007;167:396-416. DOI: 10.1667/RR0553.1.
15. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. Lancet Haematol. 2015;2(7):e276-81. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00094-0.
16. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Bertke SJ, et al. Cancer mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation. Radiat Res. 2015;183:620-31. DOI: 10.1667/RR13988.1.
17. Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E, et al. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. Occup Environ Med. 2013;70:630-8. DOI: 10.1136/oemed-2012-101149.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 21.08.2020. **Принята к публикации:** 27.08.2020.

Article received: 21.08.2020. **Accepted for publication:** 27.08.2020.

Information about the autor:

Kuznetsova I.S. <https://orcid.org/0000-0002-1214-295X>