

И.С. Кузнецова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАДИОГЕННОГО РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ СРЕДИ РАБОТНИКОВ РАЗНЫХ ПЕРИОДОВ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО «МАЯК»

Южно-Уральский институт биофизики, Озерск; Челябинская обл.

Контактное лицо: Ирина Сергеевна Кузнецова: kuznetsova@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнительный эпидемиологический анализ радиогенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями работников, начавших свою трудовую деятельность в разные периоды деятельности ПО «Маяк».

Материал и методы: Для анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями (без учета раков легкого, печени и скелета – органов основного депонирования плутония) выбрана когорта работников ПО «Маяк», нанятых на реакторы, радиохимический завод и завод по производству плутония, а также на ремонтно-механический завод и завод по водоподготовке в 1948–1982 гг., а в качестве субкогорт сравнения 1948–1958 гг. и 1959–1982 гг. найма.

В работе использованы регрессионные модели относительного риска, включающие описание показателей фоновой заболеваемости и избыточный радиогенный риск.

Результаты: Оценка радиогенного риска на единицу дозы внешнего гамма-облучения в субкогорте 1948–1958 годов найма (ИОР/Гр: 0,11; 95 % ДИ: 0,02; 0,21) оказалась близка к оценке, полученной для всей когорты в предыдущих исследованиях.

В субкогорте 1959–1982 гг. найма точечная оценка ИОР/Гр была в 3 раза выше, чем в субкогорте 1948–1958 гг. найма, но оказалась статистически незначима для всего диапазоне доз в целом. Ограничение данных дозами до 2 Гр позволило получить статистически значимую оценку ИОР/Гр при использовании линейной зависимости (0,45; 95% ДИ: 0,04; 0,95), которая в 4 раза превышает оценку ИОР/Гр для первой субкогорты, полученную при аналогичных ограничениях (0,11; 95 % ДИ: –0,01; 0,25).

Все межкогортные различия были статистически незначимыми, и об отличиях можно говорить только при описании точечных оценок.

Ключевые слова: радиационный риск, рак, профессиональное обучение, штатные условия, персонал, ПО «Маяк»

Для цитирования: Кузнецова И.С. Сравнительный анализ радиогенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями среди работников разных периодов деятельности по «Маяк» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 6. С.50–56.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-50-56

Введение

Атомная отрасль России за 75-летний период своего существования прошла огромный путь освоения технологий, промышленного внедрения, расширения производственных мощностей и географии их расположения.

Параллельно с развитием отрасли развивалась система радиационной безопасности.

В настоящее время ее научной основой служат оценки радиогенного риска стохастических эффектов. Основным и наиболее надежным источником данных о медицинских последствиях действия ионизирующего излучения на человека являются исследования среди лиц, переживших атомные взрывы в Хиросима и Нагасаки (Япония) [1].

В то же время страны, имеющие радиационно-опасные производства, тратят значительные усилия на оценку последствий работы в условиях штатной эксплуатации предприятий [2–4].

Регистр работников ПО «Маяк» – один из основных источников надежных статистически значимых оценок радиогенного риска канцерогенных эффектов, возникших вследствие профессионального контакта с источниками ионизирующего излучения на предприятиях атомной отрасли. Регистр включает идентификационную, кадровую, медицинскую, а также дозиметрическую (основанную на индивидуальных измерениях) информацию о работниках ПО «Маяк», нанятых на реакторный, радиохимический и плутониевый заводы, а также на ремонтно-механический завод и завод по водоподготовке, начиная с 1948 [5, 6].

Исследования радиогенного риска в когорте работников, включенных в регистр, показали, что как лейкемогенный риск, так и риск солидных злокачественных новообразований (ЗНО) зависит еще и от дозы внешнего гамма-излучения, в то время как канцерогенный риск ЗНО органов основного депонирования плутония-239 зависит и от дозы альфа-излучения инкорпорированного плутония.

Полученные результаты, главным образом, основаны на оценках риска в когортах, включавших лиц, нанятых в первые десять лет деятельности предприятия, работавших в условиях радиационного воздействия, существенно превышающего не только современные, но и принятые в 1960-е годы нормативы радиационной безопасности.

Целью исследования является сравнительный эпидемиологический анализ радиогенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями работников, начавших свою трудовую деятельность в разные периоды эксплуатации ПО «Маяк».

Материал и методы

Работа с источниками ионизирующего излучения в условиях нормальной (штатной) эксплуатации проводится в соответствии с требованиями и нормативами Норм радиационной безопасности (НРБ-99/2009), которые устанавливают основные пределы доз и допустимые уровни воздействия ионизирующего излучения [7].

В первые годы деятельности ПО «Маяк» знаний о действии хронического облучения при дозах в несколько раз меньших тех, которые вызывают детерминированные эффекты накоплено было мало. Отдаленность медицинских последствий, наличие лаг-периода также внесли задержку в более существенное ограничение уровней радиационного воздействия. Поэтому нормативы, отражающие научные знания о канцерогенном действии радиации, были утверждены лишь в 1960 г. и составили 5 бэр/год.

Поэтому для анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями (без учета раков легкого, печени и скелета – органов основного депонирования плутония) целесообразным представляется выбор когорты 1948–1982 гг. найма, а в качестве субкогорт для сравнения 1948–1958 гг. и 1959–1982 гг. найма.

Таблица 1

Состав исследуемой когорты
Composition of the cohort under study

Годы найма	Число лиц	Средняя доза ¹ внешнего гамма- облучения, мГр	Число человеко-лет наблюдения	Число диагнозов ЗНО	Число исследуемых ЗНО ²
1948–58	13434	671,8	326984	1953	1332
1959–82	12321	111,6	364813	1467	1126
Всего	25755	403,8	691797	3420	2458

Примечание: ¹ – Использована оценка дозы на толстую кишку; ² – ЗНО за исключением раков легкого, печени и скелета

Характеристика когорты

Основные сведения о численном составе исследуемой когорты, средней дозе внешнего гамма-излучения, накопленном количестве человек-лет наблюдения для анализа заболеваемости ЗНО, а также о числе диагнозов ЗНО представлены в табл. 1. Когорта состоит из 25755 работников трех основных производств ПО «Маяк» – реакторного, радиохимического и химико-металлургического, а также из работников двух вспомогательных подразделений: ремонтно-механического завода и завода по водоподготовке. Субкогорты работников 1948–1958 и 1959–1982 гг. найма имеют примерно одинаковый размер как по численности (52% и 48% от общего числа членов когорты), так и по накопленному количеству человеко-лет наблюдения (47% и 53% от общего количества человеко-лет). Более подробные сведения о методах создания регистра персонала (Номер регистрации (свидетельства) базы данных: 2020620210), источниках информации и численных характеристиках исследуемой когорты представлены в публикациях [5, 6].

Источником информации о дозах внешнего гамма-излучения является дозиметрическая система MWDS, представляющая оценки доз внешнего гамма-излучения в органах и тканях тела, полученных на основании измерений индивидуальных дозиметров с учетом таких характеристик как чувствительность различных типов дозиметров к областям спектра внешнего гамма-излучения, зависимость показаний конкретного типа дозиметра от направления излучения и т.д. [8]. В работе использована оценка дозы на толстую кишку. Как видно из данных табл. 1, среднее значение накопленной дозы в 6 раз выше в первой субкогорте, чем во второй.

Для представления результатов в отдельных дозовых интервалах использованы понятия малых, умеренных и высоких доз. В данной работе к малым дозам отнесены дозы гамма-облучения менее 25 мГр, накопленные за весь период профессиональной деятельности, а к высоким – более 1 Гр. Диапазон умеренных доз соответственно находится между областью малых и высоких доз.

Источником информации о заболеваемости злокачественными новообразованиями являлся созданный в лаборатории эпидемиологии ЮУрИБФ канцер-регистр населения ЗАТО Озерск (Номер регистрации (свидетельства) базы данных: 2019621208) [1]. В работе учтены первые ЗНО, а анализ проведен для суммы ЗНО за исключением раков легкого, печени и скелета, для которых необходимо использовать модели радиогенного риска, учитывающие зависимость частоты этих раков от дозы альфа-излучения инкорпорированного плутония.

Методы анализа данных

Данные для анализа были организованы в многомерную таблицу, где количество случаев и накопленных человеко-лет наблюдения были распределены в зависимости от пола, года рождения (до 1939; 1939–1942; 1943–1952; 1953–1965), календарного года (1948–1949; с 1950 по 2014 по 5-летним интервалам; 2015–2017), достигнутого возраста (с 15 до 84 по 5-летним возрастным

интервалам; 85–100 лет), статуса курильщика (когда либо курил, никогда не курил, нет информации), уровня накопленной дозы внешнего гамма-излучения в толстой кишке с лагом 5 лет (0; 0,001–0,009; 0,010–0,024; 0,025–0,049; 0,050–0,099; 0,10–0,199; 0,200–0,499; 0,500–0,749; 0,750–0,999; 1,000–1,499; 1,500–1,999; 2,000–2,999; 3,000 и более Гр).

Период наблюдения за работником начинался с даты найма на ПО «Маяк» и заканчивался при наступлении одного из следующих событий:

- выбытие из-под наблюдения (выезд из города или смерть);
- установление диагноза первого злокачественного новообразования (ЗНО);
- окончание наблюдения (31.12.2017 г.).

В работе использованы регрессионные модели относительного риска, включающие описание показателей заболеваемости среди лиц с нулевой дозой (фоновые показатели) и избыточный радиогенный риск.

Модель фонового показателя включала его зависимость от пола, года рождения, статуса курильщика и достигнутого возраста и имела вид:

$$\lambda_0 = \exp \{ \alpha_{\text{birth}} + \text{sm}_s + \delta \times \ln \frac{\text{age}_s}{60} + \varepsilon \times \left(\ln \frac{\text{age}_s}{60} \right)^2 \},$$

где α , sm , δ , ε – параметры модели; индексы birth, s обозначают, что параметр вычисляется отдельно для различных категорий по году рождения и полу; age – достигнутый возраст.

Модели избыточного относительного риска (ИОР), использованные в данной работе, включали:

Непараметрическую зависимость:

$$\text{ИОР} = \sum \theta_i I(D_i \leq \text{dose} \leq D_{i+1});$$

Линейную зависимость:

$$\text{ИОР} = \gamma \times \text{dose};$$

Квадратичную зависимость:

$$\text{ИОР} = \gamma \times \text{dose}^2;$$

С фиксированным отсутствием избыточного риска в дозах менее 1 Гр и линейной зависимостью в дозах более 1 Гр:

$$\text{ИОР} = \begin{cases} 0, & \text{dose} < 1 \text{ Гр} \\ \gamma \times \text{dose}, & \text{dose} \geq 1 \text{ Гр} \end{cases}$$

Пороговой зависимостью в дозе 1 Гр и линейной зависимостью в дозах более 1 Гр:

$$\text{ИОР} = \begin{cases} 0, & \text{dose} < 1 \text{ Гр} \\ \gamma \times (\text{dose} - 1), & \text{dose} \geq 1 \text{ Гр} \end{cases}$$

где θ – параметр модели – избыточный относительный риск (ИОР); γ – параметр модели – избыточный относительный риск на 1 Гр (ИОР/Гр) или на 1 Гр² (ИОР/Гр²) в случае квадратичной зависимости; dose – накопленная доза внешнего гамма-облучения в толстой кишке (Гр) с лагом 5 лет; I – интервалы дозы.

Таблица 2

Избыточный относительный риск заболеваемости ЗНО в зависимости от уровня накопленной дозы внешнего гамма-облучения
Excess relative risk of cancer incidence depending on the level of accumulated dose of external gamma radiation

Дозовый интервал, Гр	Число человеко-лет наблюдения		Число случаев исследуемых ЗНО		Избыточный относительный риск	
Годы найма	1948–1958	1959–1982	1948–1958	1959–1982	1948–1958	1959–1982
0	91081	97342	110	121	0	0
– 0,025	16588	81054	59	182	-0,11 (-0,36; 0,22)	-0,12 (-0,30; 0,12)
– 1,000	162950	185583	787	813	-0,09 (-0,26; 0,13)	-0,00 (-0,18; 0,23)
– 3,000	54756	834	359	10	0,02 (-0,19; 0,28)	0,65 (-0,20; 2,01)
3,000 +	1609	0	17	–	0,71 (-0,01; 1,80)	–
Статистическая значимость улучшения качества модели при учете дозовой зависимости					$p = 0,14$	$p = 0,08$

Оценка параметров моделей, границ 95 %-го доверительного интервала, тесты отношения правдоподобия были выполнены в программе AMFIT пакета EpiSure [9].

Результаты

За период наблюдения (1948 – 2017 гг.) из 2458 диагностированных заболеваний ЗНО (за исключением раков легкого, печени и скелета) 1332 заболевания (54 %) были выявлены у лиц, начавших работать на ПО «Маяк» в 1948–1958 гг., а 1126 (46 %) – у лиц, начавших работать в 1959–1982 гг.

В диапазоне высоких доз (1 Гр и выше) из 386 случаев только 10 (3 %) диагностированы у лиц, начавших работать после 1958 г. При малых дозах ситуация обратная: из 241 случая лишь 59 (24 %) заболеваний – работники первых 10 лет деятельности предприятия. При накопленных дозах от 25 мГр до 1 Гр количество ЗНО, диагностированных к концу 2017 г., и количество человеко-лет наблюдения сопоставимы между субкогортами (табл. 1). Стоит отметить, что более 200 случаев выявлено у лиц, имевших нулевую дозу внешнего гамма-облучения (нулевая дозовая категория).

Избыточный канцерогенный риск как в субкогорте лиц 1948–1958 гг. найма, так и в субкогорте 1959–1982 гг. найма отсутствовал в области малых и умеренных доз: полученные точечные оценки риска были близки к нулю, отрицательными и статистически незначимыми (см. табл. 2). В области высоких доз в обеих субкогортах наблюдалось увеличение риска, однако точечная оценка риска статистически незначимо отличалась от нуля. В субкогорте работников 1948–1958 гг. найма в интервале доз от 1 до 3 Гр оценка ИОР практически не отличалась от нуля, в то время как в субкогорте лиц 1959–1982 гг. найма ИОР составил 0,65, хотя и не был статистически значимым (95 % ДИ: -0,20; 2,01). При накопленных дозах, превышавших 3 Гр, в первой субкогорте оценка ИОР составила 0,71 (95 % ДИ: -0,01; 1,80), во второй субкогорте работников с такими дозами не было.

Таблица 3

Коэффициенты моделей избыточного относительного риска заболеваемости ЗНО
Coefficients of models of excess relative risk of cancer incidence

Годы найма	1948–1958	1959–1982
Линейная зависимость		
ИОР/Гр	0,11 (0,02; 0,21) $p = 0,05^1$	0,36 (-0,02; 0,85) $p = 0,03^1$
Квадратичная дозовая зависимость		
ИОР/Гр ²	0,04 (0,01; 0,08) $p = 0,05^1$	0,26 (NA; 0,80) $p = 0,07^1$
Модель с фиксированным отсутствием избыточного риска в дозах менее 1 Гр и линейной зависимостью в дозах более 1 Гр		
ИОР/Гр	0,08 (0,01; 0,17) $p = 0,08^1$	0,34 (-0,26; 1,27) $p = 0,08^1$
Модель с фиксированным порогом в дозе 1 Гр и линейной зависимостью в дозах более 1 Гр		
ИОР/Гр	0,16 (0,02; 0,33) $p = 0,08^1$	< 0

Примечание: ¹ – статистическая значимость улучшения качества модели при учете дозовой зависимости по сравнению с моделью без учета дозовой зависимости; NA – оценка невозможна

Линейная модель доза–эффект улучшала качество подгонки данных по сравнению с моделью без учета зависимости от дозы как в когорте работников, нанятых в 1948–1958 гг., так и в 1959–1982 гг. (p -value = 0,05 и 0,03 соответственно). Точечная оценка ИОР/Гр статистически значимо отличалась от 0 в субкогорте первых лет найма на 95 % уровне (0,11; 95 % ДИ: 0,02; 0,21), во второй субкогорте только на 90 % уровне (0,36; 95 % ДИ: -0,02; 0,85; 90 % ДИ: 0,03; 0,76).

Использование квадратичной формы зависимости «доза–эффект» также не показало статистически значимого результата (см. табл. 3). На грани статистической значимости был оценен коэффициент при квадрате накопленной дозы в случае использования квадратичной зависимости (0,04; 95 % ДИ: 0,01; 0,08) в субкогорте лиц, нанятых в первые 10 лет деятельности предприятия. Однако сама модель незначительно улучшала качество подгонки по сравнению с линейной моделью ($p = 0,05$ для обеих моделей). В субкогорте 1959–1982 гг. найма линейная модель оказалась предпочтительней квадратичной ($p = 0,03$ и 0,07 соответственно). Добавление в линейную зависимость квадратичного члена не улучшило качества модели ($p > 0,5$). Результат подгонки данных линейной моделью с фиксированным отсутствием избыточного риска в дозах менее 1 Гр не существенно отличался от полученного при использовании линейной модели для всего диапазона доз. Модель с учетом порога по дозовой зависимости также не улучшила качества подгонки по сравнению с линейной. Включение модификации эффекта дозовой зависимости с учетом достигнутого возраста не привело к улучшению качества подгонки ($p > 0,5$). Также не получено доказательств различий ИОР/Гр в зависимости от пола ($p > 0,5$).

Ограничение анализируемых данных в зависимости от уровня накопленной дозы и оценка избыточного относительного риска на единицу дозы с помощью линейной зависимости представлены в табл. 4. В субкогорте 1948–1958 гг. найма точечные оценки ИОР/Гр для всех

Таблица 4

Избыточный относительный риск заболеваемости ЗНО на 1 Гр при ограничении диапазона доз
Excess relative risk of cancer incidence per 1 Gy with a restricted dose range

Ограничение по дозам, Гр	Годы найма	
	1948–1958	1959–1982
Весь диапазон	0,11 (0,02; 0,21)	0,36 (-0,02; 0,85)
< 2,0	0,11 (-0,01; 0,25)	0,45 (0,04; 0,95)
< 1,0	0,10 (-0,12; 0,36)	0,36 (-0,08; 0,89)
< 0,5	+0,00	-0,00
< 0,2	< 0	0,18 (-1,03; 1,64)

доз в целом, а также, для интервалов, ограниченных 2 Гр и 1 Гр, составили 0,10 – 0,11. В субкогорте 1959–1982 гг. найма ограничение значений накопленной дозы величиной в 2 Гр, во-первых, увеличивает точечную оценку ИОР/Гр с 0,36 до 0,45, а, во-вторых, делает ее статистически значимой (95 % ДИ: 0,04; 0,95). Однако большее ограничение используемого дозового интервала до 1 Гр приводит к точечной оценке, равной 0,33 (95 % ДИ: -0,08; 0,89).

Для оценки количества радиационно-индуцированных случаев исследуемых ЗНО были вычислены количества фоновых и избыточных случаев на основе линейной зависимости доза–эффект во всем диапазоне доз (см. Табл. 5). В субкогорте 1948–1958 годов найма из 1332 случаев 1241 (93 %) оценены как фоновые, а 91 (7 %) как радиационно-индуцированные. Во второй субкогорте ситуация аналогичная из 1126 случаев 1075 (95 %) – фоновые, а 51 (5 %) – радиогенные. Поскольку точечные оценки ИОР/Гр в субкогортах отличаются в 3 раза, то наблюдаются различия в оцененном вкладе радиогенных случаев в отдельных дозовых интервалах. Так, если в первой субкогорте при накопленных дозах от 1 до 3 Гр только 15 % случаев отнесены к избыточным (54 случая), то во второй субкогорте в данном дозовом интервале избыток составляет 33 % (2,8 случая из 8,4 (фон + избыток)). В диапазоне доз от 25 до 200 мГр оцененный вклад радиационно-индуцированных случаев в субкогортах примерно одинаковый 4 % и 5 %.

С целью оценки влияния длительности периода наблюдения на радиогенный риск проведен анализ чувствительности при ограничении календарного периода диагностики (табл. 6). В субкогорте работников, нанятых в

первое десятилетие деятельности предприятия, статистически незначимые точечные оценки ИОР/Гр колебались в небольшом диапазоне от 0,04 до 0,11. Первая положительная оценка получена для периода наблюдения, ограниченного 1980 г., т.е. через 20–30 лет после начала наблюдения. В субкогорте работников 1959–1982 гг. найма оценка ИОР/Гр уменьшалась с расширением периода наблюдения от 0,52 для периода наблюдения до 1990 года, до 0,36 – для периода наблюдения до 2017 года.

Обсуждение

Оценка радиогенного риска ЗНО проводилась в когорте работников ПО «Маяк» как по показателям заболеваемости [10], так и смертности [11]. В этих исследованиях использовались данные всей когорты целиком без выделения субкогорт в зависимости от года найма. Величина оцененного риска в таких исследованиях очень сильно зависит от оценок в области высоких доз.

Существенное изменение как производственных условий, так и разрешенных пределов дозовых нагрузок привели к тому, что к 1960 г. темп накопления дозы внешнего гамма-излучения снизился [12]. Как следствие, снизились и суммарные дозы радиационного воздействия. Поэтому для исследования медицинских последствий ионизирующего излучения в диапазоне умеренных и малых доз важным представляется сравнение оценок радиогенного риска в субкогортах лиц, начавших работать при различных установленных нормативах штатного облучения.

Для исследования был выбран показатель заболеваемости от всех солидных раков за исключением ЗНО легкого, печени и скелета – органов основного депонирования плутония, влияние которого в данной работе не

Таблица 5

Количество фактических, фоновых и радиогенных случаев заболевания ЗНО
в зависимости от уровня накопленной дозы внешнего гамма-облучения
The number of actual, background and radiogenic cancer cases depending on the accumulated dose of external gamma radiation

Годы найма	1948–1958			1959–1982		
	Факт	Фон	Избыток	Факт	Фон	Избыток
Дозовый интервал, мГр						
0	110	98,4	0	121	114,3	0
– 0,025	59	58,7	0,1	182	194,0	0,7
– 0,200	787	764,2	33,2	813	761,2	47,3
– 1,000	359	311,3	54,0	10	5,6	2,8
3,000 +	17	8,7	3,4	0	0	0
Всего	1332	1241,3	90,7	1126	1075,1	50,8

Таблица 6

Избыточный относительный риск заболеваемости ЗНО на 1 Гр при ограничении периода наблюдения
Excess relative risk of cancer incidence per 1 Gy with a limited follow-up period

Период наблюдения	Годы найма	
	1948–1958	1948–1958
1948 – 1960	NA	NA
1948 – 1970	< 0	NA
1948 – 1980	0,10 (-0,07; 0,32)	NA
1948 – 1990	0,04 (-0,07; 0,18)	0,52 (< 0; 2,10)
1948 – 2000	0,08 (-0,02; 0,20)	0,56 (-0,09; 1,47)
1948 – 2010	0,11 (-0,01; 0,21)	0,42 (-0,05; 1,02)
1948 – 2017	0,11 (0,02; 0,21)	0,36 (-0,02; 0,85)

Примечание: NA – оценка невозможна

учитывалось, поскольку для исследуемых ЗНО ранее не было найдено свидетельств зависимости показателей от уровня облучения этим радионуклидом [10, 11].

Разделение исследуемой когорты на 2 субкогорты работников 1948–1958 и 1959–1982 гг. найма привело к тому, что субкогорты несущественно отличались как по численности, так и по накопленному количеству человеко-лет наблюдения (см. табл. 1). Количество случаев исследуемых ЗНО также было сопоставимо. В то же время, уровни радиационного воздействия оказались в 6 раз выше в первой субкогорте, чем во второй.

Как и следовало ожидать, оценка радиогенного риска на единицу дозы в субкогорте 1948–1958 гг. найма (ИОР/Гр: 0,11; 95 % ДИ: 0,02; 0,21) оказалась близка к оценке, полученной для всей когорты ИОР/Гр (заболеваемость): 0,07; 95 % ДИ: 0,01; 0,15; ИОР/Гр (смертность): 0,16; 95 % ДИ: 0,07; 0,26 (см. табл. 7).

В отличие от предыдущих исследований, где не было выявлено каких-либо свидетельств нелинейности зависимости от накопленной дозы, в данной работе в первой субкогорте квадратичная модель также хорошо описывает данные, как и линейная модель, если за основу брать значимость текста максимального правдоподобия отличия обеих моделей от модели, в которой вообще не учитывается зависимость от дозы ($p = 0,05$) или значение теста Акаика (12192 для обеих моделей). В то же время, добавление квадратичного члена в линейную модель статистически незначимо улучшало качество модели ($p = 0,10$).

В субкогорте 1959–1982 гг. найма точечная оценка ИОР/Гр была в 3 раза выше, чем в субкогорте 1948–1958 гг. найма, но оказалась статистически незначима для всего диапазона доз в целом. Здесь необходимо отметить, что во второй субкогорте не было работников с дозой более 3 Гр. Более того, в дозах от 2 до 3 Гр было накоплено лишь 123 человеко-года наблюдения и не было диагностировано ни одного случая исследуемых ЗНО. Ограничение данных дозами до 2 Гр позволило получить статистически значимую оценку ИОР/Гр при использовании линейной зависимости (0,45; 95 % ДИ: 0,04; 0,95), которая в 4 раза превышает оценку ИОР/Гр для первой субкогорты, полученную при аналогичных ограничениях (0,11; 95 % ДИ: -0,01; 0,25). Необходимо отметить, что все межкогортные различия были статистически незначимыми и об отличиях можно говорить только при описании точечных оценок.

Сопоставление результатов настоящего исследования с оценками риска, полученными в других когортах работников атомной промышленности, позволяют говорить о том, что оценки коэффициента избыточного относительного риска исследуемых ЗНО в когортах работников Великобритании, а также объединенной когорте работников Франции, Великобритании и США находятся между оценками, полученными для субкогорт 1948–1958 и 1959–1982 гг. Так, когорта радиационных работников Великобритании, состоящая из 167 тыс. человек, наблюдалась начиная с 1955 до 2011 г. Оценка средней накопленной дозы внешнего излучения с лагом 10 лет была основана на показаниях дозиметров и определялась как доза облучения поверхности тела. Помимо облучения от источников рентгеновского и гамма-излучений она включала также нейтронную составляющую и бета-излучение. ИОР/Зв для солидных ЗНО за исключением раков легкого и плевры составил 0,20 и был статистически незначим даже на 90 % уровне 90 % ДИ: -0,01; 0,42. В объединенной когорте работников атомной промышленности Франции, Великобритании и США, состоящей из 308297 работников, наблюдение начиналось через год после найма на работу или при первом дозиметрическом контроле (более позднее из двух событий), а для работников из Франции – не ранее 1968 года. Год окончания наблюдения ограничен 2004, 2001 и 2005 г. для субкогорт из Франции, Великобритании и США, соответственно. Средняя доза гамма-облучения в толстой кишке оказалась значительно ниже, чем в нашем исследовании, и составила 21 мГр; более того, в области доз выше 0,5 Гр накоплено менее 0,04% человеко-лет наблюдения. Оценка ИОР/Гр при 5-летнем лаг-периоде составила 0,38 (90 % ДИ: 0,05; 0,74).

Более низкие оценки радиогенного риска заболеваемости и смертности от солидных ЗНО (за исключением раков легкого, печени и скелета), полученные с использованием данных когорты работников ПО «Маяк», нанятых в 1948–1982 гг. отмечались авторами зарубежных публикаций и ранее [4]. Полученные в нашей работе данные свидетельствуют, что точечные оценки риска в субкогорте лиц, нанятых в 1959–1982 гг., ближе к оценкам риска, полученным в других когортах работников. Более того, ИОР/Гр (0,45 95 % ДИ: 0,04; 0,95) в субкогорте лиц, 1959–1982 гг. найма при ограничении в 2 Гр для накопленной дозы несколько выше оценки риска, полученной

Таблица 7

**Избыточный относительный риск заболеваемости / смертности от ЗНО на единицу дозы внешнего излучения
в исследованиях когорт работников атомной промышленности**
Excess relative risk of cancer incidence/mortality per unit dose of external radiation in studies of cohorts of nuclear industry workers

Исследованная популяция	Средняя доза внешнего излучения, мГр (мЗв)	Изученный эффект	Число ЗНО	ИОР/Гр (Гр, Зв) внешнего излучения (95% доверительный интервал)
Субкогорта работников ПО «Маяк» 1948–1958 гг. найма	672 ¹	Заболеваемость, солидные раки за исключением рака легкого, печени и скелета	1332	0,11 (0,02; 0,21)
Субкогорта работников ПО «Маяк» 1959–1982 гг. найма	112 ¹	Заболеваемость, солидные раки за исключением рака легкого, печени и скелета	1126	0,36 (-0,02; 0,85)
Когорта работников ПО «Маяк» 1948–1982 гг. найма [2]	510 ²	Заболеваемость, солидные раки за исключением рака легкого, печени и скелета	1447	0,07 (0,01; 0,15)
Когорта работников ПО «Маяк» 1948–1982 гг. найма [3]	354 ¹	Смертность, солидные раки за исключением рака легкого, печени и скелета	1825	0,16 (0,07; 0,26)
Когорта радиационных работников Великобритании [14]	62 ²	Заболеваемость, солидные раки за исключением рака легкого и плевры	15637	0,20 (-0,01; 0,42) ³
Когорта INWORKS [4]	20,9 ¹	Смертность, солидные раки за исключением рака легкого	12155	0,38 (0,05; 0,74) ³

Примечание: ¹ – доза на толстую кишку (мГр); ² – доза НР10 (мЗв); ³ – 90 % ДИ

в когорте LSS для мужчин, облученных в возрасте 20–60 лет в дозе менее 2 Гр (0,33 95 % ДИ: 0,17; 0,52).

Следует иметь в виду, что о различиях можно говорить лишь при описании точечных оценок риска. Учет доверительных интервалов оценок не позволяет сделать заключение о статистической значимости различий оценок, полученных в разных исследованиях. Это означает, что либо действительно различия отсутствуют, либо на данный момент объем данных недостаточен для выявления существующих отличий. Более того, оценки риска с доверительными интервалами показывают только вклад статистических колебаний данных в рамках выбранной модели риска. Существуют и другие источники неопределенности, такие как неполнота знаний об облучении или факторы и механизмы, влияющие на развитие заболеваний [7]. Одним из возможных объяснений большего значения точечной оценки ИОР/Гр заболеваемости ЗНО в субкогорте лиц, 1959–1982 гг. найма по сравнению с субкогортой 1948–1958 гг. найма может являться эффект конкуренции рисков. В когорте 1948–1958 гг. рождения выявлено значимое влияние облучения от плутонием на риск возникновения раков легкого и печени, и соответственно, выявлено избыточное количество случаев раков этих локализаций, обусловленное облучением плутонием. При этом можно выдвинуть предположение, что раки других локализаций либо не успели реализоваться, либо реализовались позднее, чем раки органов основного депонирования плутония.

К ограничениям данного исследования стоит отнести период наблюдения за лицами из второй субкогорты (менее 40 лет для работников, нанятых в 1982 г.) и отсутствие до-

зиметрической информации за последние 10 лет. Кроме того, в дальнейших исследованиях необходимо подтверждать или опровергать отсутствие влияния других радиационных факторов на уровень заболеваемости исследуемыми ЗНО, а также исследовать возможную модификацию эффекта в зависимости от нерадиационных факторов.

Выводы

Сравнительный анализ радиогенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями (без учета раков легкого, печени и скелета) среди работников ПО «Маяк» 1948–1958 гг. найма и 1959–1982 гг. найма показал, что:

1. Оценка радиогенного риска на единицу дозы в субкогорте 1948–1958 гг. найма (ИОР/Гр: 0,11; 95 % ДИ: 0,02; 0,21) близка к оценке, полученной для все когорты 1948–1982 гг. найма в предыдущих исследованиях.
2. В субкогорте 1959–1982 гг. найма точечная оценка ИОР/Гр была в 3 раза выше, чем в субкогорте 1948–1958 гг. найма, но оказалась статистически незначима для всего диапазоне доз в целом.
3. Ограничение данных первой субкогорты дозами до 2 Гр позволило получить статистически значимую оценку ИОР/Гр при использовании линейной зависимости (0,45; 95 % ДИ: 0,04; 0,95), которая в 4 раза превышает оценку ИОР/Гр для первой субкогорты, полученную при аналогичных ограничениях (0,11; 95 % ДИ: -0,01; 0,25).
4. Все межкогортные различия были статистически незначимыми и об отличиях можно говорить только при описании точечных оценок.

Comparison of Radiation Risk of Cancer Incidence among PA Mayak Workers Hired at Different Calendar Periods

I.S. Kuznetsova

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

Contact person: Irina Sergeevna Kuznetsova: kuznetsova@subi.su

ABSTRACT

Purpose: comparative epidemiological analysis of cancer incidence rates among PA Mayak workers hired at different calendar periods.

Material and Methods: The cohort of PA Mayak workers hired at reactors, radiochemical, plutonium, water preparing and repair plants in 1948–1982 was selected for analysis of solid cancer (except lung, liver and bone) incidence. The cohort was divided into two subcohorts 1948–1958 and 1959–1982 years of hire.

Regression models of relative risk included the description of background rates and excess radiation risk was used.

Results: The radiation relative risk per 1 Gy was (ERR/Gy: 0.11; 95 % CI: 0.02; 0.21) in the subcohort of workers hired in 1948–1958 and was close to the estimates from previous studies for the whole cohort.

In the subcohort of workers hired in 1959–1982 the point estimate of ERR/Gy was 3 times higher than in the subcohort 1948–1958 years of hire, but it was not statistically significant in the whole dose range. Restriction of doses up to 2 Gy allowed to get significant estimate of ERR/Gy (0.45; 95 % CI: 0.04; 0.95), which 4 times higher the estimate in the first subcohort calculated with the same restriction (0.11; 95 % CI: -0.01; 0.25).

All subcohorts differences were not statistically significant and we can say about point distinctions only.

Key words: radiation risk, cancer, occupation exposure, regular conditions, staff, Mayak PA

For citation: Kuznetsova IS. Comparison of Radiation Risk of Cancer Incidence (Except Lung, Liver And Bone Cancers) Among PA Mayak Workers Hired at Different Calendar Periods. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6): 50–56.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-50-56

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена одним автором.

Поступила: 26.01.2021. Принята к публикации: 05.09.2021.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. The article was prepared by one author.

Article received: 26.01.2021. Accepted for publication: 05.09.2021

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012. 252 p.
2. Ilyin, L.A., Kiselev M.F., Panfilov A.P., et al. Medical Dosimetric Registry of Russian Atomic Industry Employees: Current Status and Perspectives // *Int. J. Low Radiation*. 2006. V.2, No. 3-4, P. 207-218.
3. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., et al. Risk of Cancer from Occupational Exposure to Ionising Radiation: Retrospective Cohort Study of Workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) // *BMJ*. 2015. No. 351. P. 53-59.
4. Haylock R.G.E., Gillies M., Hunter N., et al. Cancer Mortality and Incidence Following External Occupational Radiation Exposure: an Update of the 3rd Analysis of the UK National Registry for Radiation Workers // *Br. J. Cancer*. 2018. No. 119. P. 631-637.
5. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СанПин 2.6.1.252309. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с.
6. Панфилов А.П. Эволюция системы обеспечения радиационной безопасности атомной отрасли страны и её современное состояние // *Радиация и риск*. 2016. T.25. № 1. С. 47-64.
7. Koshurnikova, N.A., et al., Characteristics of the Cohort of Workers at the Mayak Nuclear Complex // *Radiat. Res.* 1999. V.152, No. 4. P. 352-363.
8. Sokolnikov, M., 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. V.10, No. 2. P. E0117784.
9. Vasilenko, E.K., et al. Mayak Worker Dosimetry Study: an Overview // *Health Phys.* 2007. V.93, No. 3. P. 190-206.
10. Лабутина Е.В., Кузнецова И.С. Радиационный риск заболевания злокачественными новообразования органов основного депонирования плутония с учетом гистологического типа опухоли среди работников ПО «Маяк». // *Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия. Ч. IV / Под ред. Киселева М.Ф., Романова С.А. Челябинск: Челябинский Дом печати, 2012. С. 93-112.*
11. Preston D.L., Lubin J., Pierce D.A., McConney M.E., Shilnikova N.S. *Epicure User Guide*. Ottawa: Risk Sciences International, 2015. V.2.01.
12. Hunter N., Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Harrison J.D. Solid Cancer Incidence Other than Lung, Liver and Bone in Mayak Workers: 1948-2004 // *Br. J. Cancer*. 2013. V.109. P. 1989-1996.
13. Sokolnikov, M., 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. V.10, No. 2. P. e0117784.
14. Haylock, R.G.E., Gillies, M., Hunter, N., et al. Cancer Mortality and Incidence Following External Occupational Radiation Exposure: an Update of the 3rd Analysis of the UK National Registry for Radiation Workers // *Br. J. Cancer*. 2018. No. 119. P. 631-637. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0184-9>.
15. Richardson David B., Cardis E., Daniels Robert D., Gillies Michael, O'Hagan Jacqueline A., Hamra Ghassan B., et al. Risk of Cancer from Occupational Exposure to Ionising Radiation: Retrospective Cohort Study of Workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) // *BMJ*. 2015. No. 351. P. h5359. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h5359>.
16. Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009 // *Radiat. Res.* 2017. V.187, No. 5. P. 513-537. doi: 10.1667/RR14492.1. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28319463.
17. Ozasa K., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950-2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases // *Radiat. Res.* 2012. No. 177. P. 229-243.
18. Dauer L.T. Uncertainties in the Estimation of Radiation Risks and Probability of Disease Causation. NCRP Report No. 171 // *Med. Phys.* 2014. V.41, No. 4. P. 047301. <https://doi.org/10.1118/1.4869175>

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens. Lyon, IARC, 2012. 252 p.
2. Ilyin, L.A., Kiselev M.F., Panfilov A.P., et al. Medical Dosimetric Registry of Russian Atomic Industry Employees: Current Status and Perspectives. *Int. J. Low Radiation*. 2006;2;3-4:207-218.
3. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., et al. Risk of Cancer from Occupational Exposure to Ionising Radiation: Retrospective Cohort Study of Workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ*. 2015;351:53-59.
4. Haylock R.G.E., Gillies M., Hunter N., et al. Cancer Mortality and Incidence Following External Occupational Radiation Exposure: an Update of the 3rd Analysis of the UK National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer*. 2018;119:631-637.
5. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009). SanPiN 2.6.1.2523-09. Moscow Publ., 2009. 100 p. (In Russian).
6. Panfilov A.P. Evolution of the System Supporting Radiation Safety in Nuclear Industry of Russia and Its Current Status. *Radiation and Risk*. 2016;25;1:47-64. (In Russian).
7. Koshurnikova, N.A., et al., Characteristics of the Cohort of Workers at the Mayak Nuclear Complex. *Radiat. Res.* 1999;152;4:352-363.
8. Sokolnikov, M., 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.
9. Vasilenko, E.K., et al. Mayak Worker Dosimetry Study: an Overview. *Health Phys.* 2007;93;3:190-206.
10. Labutina E.V., Kuznetsova I.S. Radiation Risk of the Incidence of Malignant Neoplasms in Organs of Main Deposition for Plutonium with Regard to Histological Tumor Types in the Mayak Nuclear Workers. Radioactive Sources and Radiation Exposure Effects on the Mayak PA Workers and Population Living in the Area of Nuclear Facility Influence. Part IV, Ed. Kiselyov M.F., Romanov S.A. Chelyabinsk Publ., 2012. P. 93-112. (In Russian).
11. Preston D.L., Lubin J., Pierce D.A., McConney M.E., Shilnikova N.S. *Epicure User Guide*. Ottawa, Risk Sciences International, 2015. V.2.01.
12. Hunter N., Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Harrison J.D. Solid Cancer Incidence Other than Lung, Liver and Bone in Mayak Workers: 1948-2004. *Br. J. Cancer*. 2013;109:1989-1996.
13. Sokolnikov, M., 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.
14. Haylock, R.G.E., Gillies, M., Hunter, N., et al. Cancer Mortality and Incidence Following External Occupational Radiation Exposure: an Update of the 3rd Analysis of the UK National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer*. 2018;119:631-637. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0184-9>.
15. Richardson David B., Cardis E., Daniels Robert D., Gillies Michael, O'Hagan Jacqueline A., Hamra Ghassan B., et al. Risk of Cancer from Occupational Exposure to Ionising Radiation: Retrospective Cohort Study of Workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ*. 2015;351:h5359. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h5359>.
16. Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009. *Radiat. Res.* 2017;187;5:513-537. doi: 10.1667/RR14492.1. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28319463.
17. Ozasa K., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950-2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiat. Res.* 2012;177:229-243.
18. Dauer L.T. Uncertainties in the Estimation of Radiation Risks and Probability of Disease Causation. NCRP Report No. 171. *Med. Phys.* 2014;41;4:047301. <https://doi.org/10.1118/1.4869175>