

М.Б. Мосеева, Т.В. Азизова, М.В. Банникова

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства, Озерск, Россия

Контактное лицо: Азизова Тамара Васильевна, clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ показателей заболеваемости и смертности от первичных опухолей (ПО) центральной нервной системы (ЦНС) у работников, подвергшихся хроническому облучению.

Материал и методы: Изучаемая когорта включала 22237 работников Производственного объединения «Маяк». В работе использованы данные о профессиональном маршруте и оценках доз, содержащихся в «Дозиметрической системе для работников Производственного объединения «Маяк» – 2013». Клинико-эпидемиологические данные получены из базы данных «Клиника». Рассчитаны «грубые» и стандартизованные (косвенный метод) по возрасту показатели (СП) заболеваемости и смертности от ПО ЦНС на 100000 человеко-лет. Анализ динамики стандартизованных трендов заболеваемости и смертности был выполнен с помощью программы Jointpoint 4.0.4.

Результаты: В изучаемой когорте идентифицированы 53 случая и 47 смертей от злокачественных новообразований (ЗНО) головного и спинного мозга, черепных нервов и других отделов ЦНС (C70–C72 МКБ-10), а также 40 случаев и 7 смертей от доброкачественных новообразований (ДНО) головного мозга и других отделов нервной системы (D-33 МКБ-10). ЗНО ЦНС встречались чаще у мужчин (83%), а ДНО – у женщин (55%). У мужчин ЗНО и ДНО ЦНС развивались в более молодом возрасте по сравнению с женщинами, частота ПО ЦНС у мужчин увеличивалась с увеличением возраста. При анализе заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в зависимости от календарного периода установлена тенденция к росту только заболеваемости всеми ПО ЦНС у женщин ($p=0,008$). Не установлено влияния хронического профессионального облучения на показатели заболеваемости и смертности от ПО ЦНС ни у мужчин, ни у женщин.

Заключение: Полученные результаты следует рассматривать как предварительные, требующие дополнительных исследований.

Ключевые слова: персонал, хроническое облучение, центральная нервная система, первичные опухоли, злокачественные новообразования, доброкачественные новообразования

Для цитирования: Мосеева М.Б., Азизова Т.В., Банникова М.В. Заболеваемость и смертность от опухолей центральной нервной системы в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 42–48. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-42-48

Incidence and Mortality from Central Nervous System Tumors in the Cohort of Workers Chronically Exposed to Radiation

M.B. Moseeva, T.V. Azizova, M.V. Bannikova

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia.

Contact person: Azizova Tamara Vasilievna, clinic@subi.su

Abstract

Purpose: To analyze incidence and mortality rates of central nervous system (CNS) primary tumors (PT) in the cohort of workers chronically exposed to radiation.

Material and methods: Study cohort included 22237 Mayak Production Association workers. Work history data and dose estimates from the “Mayak Worker Dosimetry System 2013” were used. Clinical and epidemiology data were obtained from the “Clinic” database. Crude and age-adjusted (by indirect method) incidence and mortality rates for CNS PT per 100000 person-years were calculated. Standardized incidence and mortality trends were analyzed by Jointpoint 4.0.4.

Results: 53 cases and 47 deaths from malignant neoplasms (MN) of brain and spinal cord, cerebral nerve and other parts of CNS (C70–C72 ICD-10 codes) as well as 40 cases and 7 deaths from non-malignant neoplasms (NMN) of brain and other parts of CNS (D-33 ICD-10 code) were identified. CNS MN were more frequent among males (83%), and CNS NMN were more frequent among females (55%). Both CNS MN and NMN developed at younger ages among males as compared with females. CNS PT frequency increased with increased attained age. Analysis in relation to calendar period revealed the increasing trend for CNS PT incidence among females only ($p=0,008$). Effects of chronic occupational radiation exposure on CNS PT incidence and mortality rates were not established either among males or females.

Conclusion: Findings should be considered as preliminary and require further studies.

Keywords: workers, chronic radiation exposure, central nervous system, primary tumors, malignant neoplasms, non-malignant neoplasms

For citation: Moseeva MB, Azizova TV, Bannikova MV. Incidence and Mortality from Central Nervous System Tumors in the Cohort of Workers Chronically Exposed to Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):42-48. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-42-48

Введение

Первичные опухоли (ПО) центральной нервной системы (ЦНС), несмотря на высокую смертность, инвалидизацию и низкую продолжительность жизни больных с данной патологией, являются одной из наименее изученных медико-социальных проблем во всем мире. Они являются относительно редкой патологией по сравнению с другими новообразованиями у взрослых, но в то же время занимают второе место в структуре онкологической смертности среди лиц моложе 19 лет [1, 2]. Многочисленные исследования, проведенные в течение последних десятилетий, отмечают увеличение заболеваемости ПО ЦНС, и прежде всего, в экономически развитых странах [3–5], что вероятно связано с увеличением доступности методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии, улучшениями в регистрации доброкачественных новообразований (ДНО) ЦНС и успехами в клинической практике.

Несмотря на то, что ионизирующее излучение является одним из немногих признанных и единственным модифицируемым фактором риска [4, 6–10], информация по количественной оценке радиогенного риска развития различных видов опухолей ЦНС крайне ограничена. Целью настоящего этапа исследования являлся анализ показателей заболеваемости и смертности от ПО ЦНС у работников, подвергшихся хроническому облучению.

Материал и методы

Изучаемая когорта включала 22237 работников (25 % женщин), впервые нанятых на один из основных заводов Производственного объединения «Маяк» (реакторы, радионуклидный или плутониевый) в период 1948–1982 гг. независимо от пола, возраста, образования, национальной принадлежности и других характеристик. Идентификация работников изучаемой когорты осуществлялась на основании данных о профессиональном маршруте, содержащихся в «Дозиметрической системе для работников Производственного объединения «Маяк» – 2013» (ДСРМ–2013) [11]. Средний возраст найма работников на предприятие составил 25 лет (24 года для мужчин и 27 лет для женщин).

В процессе трудовой деятельности работники подвергались хроническому внешнему гамма-излучению. Этот вид излучения контролировался у всех работников. В исследовании использованы оценки суммарной дозы внешнего гамма-излучения, поглощенной в мозге, представленные в ДСРМ–2013. Работники плутониевого и радиохимического заводов также подверглись профессиональному воздействию альфа-активных аэрозолей плутония. Этот вид излучения контролировался у 45 % работников, которые потенциально могли подвергнуться внутреннему облучению. Поскольку в ДСРМ–2013 отсутствуют оценки суммарной дозы внутреннего альфа-излучения, поглощенной в мозге, в исследовании использованы оценки содержания (активности) плутония в организме, рассчитанные на основе измерений альфа-активности плутония в биосубстрате (моча) с использованием биокинетической модели. Часть работников также подверглась внешнему воздействию нейтронного излучения, однако доза от этого вида излучения была выше нуля лишь у 18 % когорты. Так как вклад нейтронного излучения в суммарную дозу был в сотни раз меньше по сравнению с дозой внешнего гамма-излучения, доза нейтронного излучения не учитывалась в настоящем исследовании.

Следует отметить, что первые десятилетия становления предприятия характеризовались крайне неудовлетворительными условиями труда [12, 13]. Лишь в конце 1950 – 1960 гг. после введения инженерно-технических, санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мер условия труда и, в том числе, радиационная обстановка

стали меняться коренным образом. Доля работников, нанятых на один из основных заводов Производственного объединения «Маяк» до 1960 г., составила 63 % (62,0 % мужчин и 67,0 % женщин).

Период наблюдения за изучаемой когортой начинался от даты найма на один из основных заводов и продолжался до первого из следующих событий: даты первого диагноза изучаемого заболевания (при анализе заболеваемости); даты смерти (при анализе заболеваемости и смертности); 31 декабря 2018 г. для тех работников, которые, как известно, были живы и проживали в г. Озерске (при анализе заболеваемости и смертности); 31 декабря 2005 г. для тех работников, которые, как известно, были живы и выехали из г. Озерска (при анализе смертности); даты выезда из г. Озерска при анализе заболеваемости; или даты последней медицинской информации в случае неизвестного жизненного статуса (при анализе заболеваемости и смертности).

Период наблюдения при анализе заболеваемости в настоящем исследовании был ограничен периодом проживания работников в г. Озерске (закрытое территориальное образование в Уральском Федеральном округе, расположенное вблизи Производственного объединения «Маяк»), в связи с тем, что не представлялось возможным собрать данные о заболеваемости после выезда работника из города. В связи с изменениями законодательства РФ по защите персональных данных стало невозможным получать информацию о жизненном статусе, дате и причинах смерти для лиц, выехавших из г. Озерска после 31 декабря 2005 г. Однако уровень миграции из г. Озерска к концу периода наблюдения уменьшился и составил 0,7 % для периода 2006 – 2018 гг., поэтому данный факт существенно не повлияет на качество данных, использованных в настоящем исследовании. Источником первичной информации о заболеваемости и смертности за время проживания в г. Озерске служили медицинские карты, истории болезни, журналы регистрации скорой медицинской помощи, протоколы патологоанатомического исследования, акты судебно-медицинской экспертизы, медицинские свидетельства о смерти. Информация о жизненном статусе, дате и причине смерти для мигрантов была предоставлена лабораторией эпидемиологии Южно-Уральского института биофизики из постоянно поддерживаемого медико-дозиметрического регистра персонала Производственного объединения «Маяк». Процедура поиска и сбора этой информации была подробно описана ранее [14]. Все медицинские данные, собранные на изучаемую когорту работников, введены в базу данных (БД) «Клиника» [15].

На конец периода наблюдения жизненный статус установлен для 95 % членов когорты; при этом известно, что 67 % работников умерли и 33 % – живы. Причина смерти известна у 99,7 % умерших членов когорты. Аутопсия проведена у 33,8 % умерших членов когорты, в том числе 52 % среди лиц, умерших в г. Озерске. Сведения о перенесенных заболеваниях за период проживания работника в г. Озерск собраны на 97,3 % работников изучаемой когорты.

Статистический анализ данных проведен с использованием стандартного пакета Statistica 6.0. Рассчитаны «грубые» или интенсивные показатели (ИП) и стандартизованные по возрасту показатели (СП) заболеваемости и смертности на 100000 (далее на 100 тыс.) человеколет с использованием методов медицинской статистики [16]. Для стандартизации был использован косвенный метод. Для оценки статистической значимости различий средних величин использовали *t*-критерий Стьюдента; уровень статистической значимости оценивали при $p < 0,05$.

Анализ динамики стандартизованных трендов заболеваемости и смертности был выполнен с помощью программы Jointpoint 4.0.4 [17]. Кусочная линейная модель использовалась для определения изменений временного тренда показателей заболеваемости и смертности за период 1948 – 2018 гг.

Результаты и обсуждение

На основе информации, содержащейся в БД «Клиника», были идентифицированы все случаи и смерти от злокачественных новообразований (ЗНО) головного и спинного мозга, черепных нервов и других отделов ЦНС (С70–С72 МКБ-10 [18]), а также случаи ДНО головного мозга и других отделов нервной системы (D-33 МКБ-10). Всего за исследуемый период наблюдения было выявлено 93 ПО ЦНС, а именно 53 (57 %) случая ЗНО и 40 (43 %) случаев ДНО. Результаты гистологического исследования (подтверждения диагноза) были доступны для 60,4 % работников с ЗНО и 65 % работников с ДНО ЦНС. В отличие от настоящего исследования в западных странах среди ПО ЦНС преобладают ДНО ЦНС. Так, по данным американского регистра опухолей мозга (CBTRUS) около 29,1 % всех ПО ЦНС в США являются злокачественными и 70,9 % – доброкачественными [19], а во Франции, согласно данным регистра в Жиронде, около 44 % всех ПО ЦНС являлись злокачественными и 56 % – доброкачественными [1]. К сожалению, авторы не располагают статистикой по заболеваемости ДНО ЦНС по России, что затрудняет сопоставление полученных результатов.

Подавляющее большинство случаев ПО ЦНС (84,9 % ЗНО и 87,5 % ДНО) в настоящем исследовании было установлено после 1980 г. К концу периода наблюдения были живы двое (3,8 %) из 53 работников с ЗНО ЦНС и 12 (30,0 %) из 40 работников с ДНО ЦНС. У 4 (7,5 %) работников с диагнозом ЗНО ЦНС причиной смерти была ЗНО почки (1 человек), ишемическая болезнь сердца (1 человек) и цереброваскулярные заболевания (2 человека). У 21 (52,5 %) человека с ДНО ЦНС причиной смерти была ЗНО печени (1 человек), ЗНО поджелудочной железы (2 человека), ЗНО почки (1 человек), хронический алкоголизм (1 человек), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (1 человек), врожденные аномалии (1 человек), ишемическая болезнь сердца (9 человек), цереброваскулярные заболевания (5 человек).

Как видно из табл. 1, ЗНО ЦНС встречались чаще у мужчин (83 %), а ДНО – у женщин (55 %), что согласуется с данными литературы [1, 2, 19]. У мужчин опухоли раз-

вивались в более молодом возрасте по сравнению с женщинами ($p < 0,05$ для заболеваемости ЗНО ЦНС и $p = 0,06$ для заболеваемости ДНО ЦНС). Не выявлено различий в среднем возрасте на дату смерти от ПО ЦНС между мужчинами и женщинами ни для ЗНО, ни для ДНО, вероятно, ввиду небольшого числа умерших. Для сравнения, средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО головного мозга и других неуточненных отделов ЦНС в России в 2019 г. составил 52,5 лет у мужчин и 54,0 лет у женщин, умерших – 57,3 и 62,2 лет соответственно [2].

В табл. 2 представлены повозрастные показатели заболеваемости и смертности от ПО ЦНС. Как видно из табл. 2, ИП заболеваемости ДНО ЦНС возрастал с увеличением возраста как у мужчин, так и у женщин, и в целом был выше ($p < 0,05$) у женщин по сравнению с мужчинами. СП заболеваемости ДНО ЦНС у женщин был почти в два раза выше чем у мужчин, однако статистически значимых различий по полу не выявлено. При анализе ИП заболеваемости ЗНО ЦНС обнаружен статистически значимо более низкий показатель у мужчин моложе 50 лет по сравнению с более старшей возрастной группой. При этом, в отличие от заболеваемости ДНО ЦНС, во всех возрастных группах отмечался более высокий «грубый» показатель у мужчин по сравнению с женщинами, однако статистически значимые различия в показателях заболеваемости (ИП и СП) между мужчинами и женщинами получены лишь при сравнении всех мужчин и женщин. В результате анализа заболеваемости любой опухолью (ДНО или ЗНО) установлено, что в возрасте моложе 50 лет у мужчин ПО ЦНС встречались статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем у женщин, и частота опухолей у мужчин увеличивалась с увеличением возраста.

При анализе повозрастных показателей смертности от ПО ЦНС (табл. 2) для мужчин и женщин, выявлено, что ИП смертности от ДНО статистически незначимо повышался с увеличением возраста как у мужчин, так и у женщин, и в целом у женщин был выше по сравнению с мужчинами. СП смертности от ДНО ЦНС у женщин был почти в три раза выше чем у мужчин, однако статистически значимых различий по полу не выявлено. ИП смертности от ЗНО ЦНС, напротив, были выше у мужчин по сравнению с женщинами (статистически значимые различия выявлены между группами 60–69 лет и вся когорта), при этом у мужчин ИП был статистически значимо ниже в группе работников моложе 50 лет по

Таблица 1

Распределение работников с ПО ЦНС в зависимости от достигнутого возраста на дату диагноза заболевания или смерти
Distribution of workers with CNS PT in relation to age attained by the date of diagnosis or death

Достигнутый возраст, лет	Заболеваемость				Смертность			
	ДНО		ЗНО		ДНО		ЗНО	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
< 50	6	2	14	–	–	–	10	–
50 – 59	4	2	15	3	1	–	13	3
60 – 69	3	7	11	3	–	2	13	1
> 70	5	11	4	3	1	3	4	3
Всего	18	22	44	9	2	5	40	7
Среднее ± СО	60,1 ± 16,6	69,2 ± 11,8 [§]	54,4 ± 12,1	66,3 ± 9,8*	65,5 ± 14,9	72,0 ± 7,0	56,9 ± 11,7	66,4 ± 10,9
Медиана (минимум – максимум)	57 (32–87)	70,5 (44–90)	57,5 (26–72)	68 (53–81)	65,5 (55–76)	72 (62–79)	59 (27–72)	68 (53–81)

Примечание: СО – стандартное отклонение; знаком * отмечены статистически значимые различия между средним возрастом заболевания ЗНО ЦНС у мужчин и женщин; знаком [§] отмечены различия на границе значимости ($p = 0,06$) между средним возрастом заболевания ДНО ЦНС у мужчин и женщин

Таблица 2

Повозрастные показатели (\pm стандартное отклонение) заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте за весь период наблюдения в зависимости от пола работников (на 100 тыс. человеко-лет)
Age specific rates (\pm standard errors) of CNS PT incidence and mortality in the study cohort for the whole follow-up period by sex (per 100000 person-years)

Показатель	Возраст, лет	Заболеваемость		Смертность	
		Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
<i>ДНО ЦНС</i>					
ИП	< 50	2,22 \pm 0,90	2,22 \pm 1,57	—	—
	50 – 59	5,32 \pm 2,66	5,84 \pm 4,13	0,80 \pm 0,80	—
	60 – 69	6,37 \pm 3,68	24,95 \pm 9,43	—	4,61 \pm 3,26
	\geq 70	20,12 \pm 9,00	43,35 \pm 13,07	2,66 \pm 2,66	8,21 \pm 4,74
	Всего	4,31 \pm 1,02	12,39 \pm 2,64 ^a	0,31 \pm 0,22	1,98 \pm 0,88
СП		4,95 \pm 1,09	9,42 \pm 2,30	0,39 \pm 0,25	1,33 \pm 0,72
<i>ЗНО ЦНС</i>					
ИП	< 50	5,17 \pm 1,38	—	2,53 \pm 0,80	—
	50 – 59	19,93 \pm 5,15 ^b	8,74 \pm 5,05	10,42 \pm 2,89 ^b	5,91 \pm 3,41
	60 – 69	23,31 \pm 7,03	10,65 \pm 6,15	16,31 \pm 4,52	2,31 \pm 2,31 ^a
	\geq 70	16,04 \pm 8,02	11,75 \pm 6,78	10,64 \pm 5,32	8,21 \pm 4,74
	Всего	10,52 \pm 1,59	5,05 \pm 1,68 ^a	6,28 \pm 0,99	2,77 \pm 1,05 ^a
СП		11,14 \pm 1,63	4,47 \pm 1,58 ^a	6,68 \pm 1,02	2,39 \pm 0,97 ^a
<i>ПО ЦНС</i>					
ИП	< 50	7,39 \pm 1,65	2,23 \pm 1,57 ^a	2,53 \pm 0,80	—
	50 – 59	25,29 \pm 5,8 ^b	14,62 \pm 6,54	11,23 \pm 3,00 ^b	5,91 \pm 3,41
	60 – 69	29,73 \pm 7,95	35,66 \pm 11,28	16,31 \pm 4,52	6,92 \pm 4,00
	\geq 70	36,21 \pm 12,07	55,23 \pm 14,76	13,30 \pm 5,95	16,42 \pm 6,70
	Всего	14,84 \pm 1,89	17,47 \pm 3,14	6,59 \pm 1,02	4,75 \pm 1,37
СП		16,3 \pm 1,98	14,43 \pm 2,85	7,14 \pm 1,06	3,97 \pm 1,25

Примечание: Знаком ^a отмечены статистически значимые различия по полу; знаком ^b – статистически значимые различия по сравнению с предыдущей возрастной группой

сравнению с более старшей возрастной группой. СП смертности от ЗНО ЦНС у мужчин был статистически значимо выше по сравнению с женщинами. При анализе смертности от любой ПО ЦНС не выявлено статистически значимых различий между мужчинами и женщинами. Установлено, что ИП смертности от ПО ЦНС у мужчин был ниже среди лиц моложе 50 лет по сравнению с более старшей возрастной группой.

Проведен анализ показателей заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в зависимости от календарного периода (рис. 1–2). Отмечен рост показателей ИП и СП заболеваемости ДНО ЦНС (рис. 1), начиная с периода 1964–1973 гг. у мужчин и у женщин, при этом у женщин «грубый» показатель заболеваемости был выше по сравнению с мужчинами на протяжении всего периода наблюдения. Статически значимые различия ИП заболеваемости наблюдались в периодах 1994–2003 гг. (3,30 \pm 2,33 у мужчин и 21,81 \pm 8,90 у женщин на 100 тыс. человеко-лет) и 2004–2013 гг. (4,83 \pm 3,42 у мужчин и 35,15 \pm 13,29 у женщин на 100 тыс. человеко-лет). Не выявлено статистически значимой возрастающей линейной тенденции СП заболеваемости ДНО ЦНС ни у мужчин, ни и у женщин на протяжении всего периода наблюдения, и не установлено статистически значимых различий по полу.

На рис. 1 видно, что случаи ЗНО ЦНС у мужчин были зарегистрированы уже в период 1954–1963 гг., то есть раньше почти на 10 лет, чем случаи ДНО ЦНС. В период 1994–2003 гг. выявлены значимые различия грубых показателей заболеваемости ЗНО ЦНС между мужчинами (19,77 \pm 5,71 на 100 тыс. человеко-лет) и женщинами (3,62 \pm 3,62 на 100 тыс. человеко-лет), а также СП заболеваемости ЗНО ЦНС между мужчинами (14,71 \pm 4,92 на 100 тыс. человеко-лет) и женщинами (3,62 \pm 2,18 на 100 тыс. человеко-лет). Не выявлено статистически значимой возрастающей линейной тенденции СП заболеваемости ЗНО ЦНС ни для мужчин, ни для женщин.

При анализе заболеваемости любой из ПО ЦНС (рис. 1), статистически значимых различий ни для ИП, ни для СП

между мужчинами и женщинами не выявлено. Следует отметить, что значимая возрастающая линейная тенденция ($R^2=0,85$, $p=0,008$) выявлена для заболеваемости ПО ЦНС у женщин после точки перегиба в периоде 1964–1973 гг.

На рис. 2 представлены распределения ИП и СП смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте работников за весь период наблюдения. Не установлено статистически значимых различий в значениях ИП и СП для смертности от ПО ЦНС между мужчинами и женщинами, также не установлено статистически значимого возрастающего линейного тренда ни для мужчин, ни для женщин, ни для одного из анализируемых заболеваний.

Для сравнения, согласно данным СВTRUS, в период 2008–2018 гг. наблюдался небольшой спад в заболеваемости ЗНО ЦНС, при этом наблюдалось повышение заболеваемости ДНО ЦНС в период 2004 – 2009 гг. и отсутствие значимых изменений в последующий период. Выявленное повышение заболеваемости ДНО мозга и других отделов ЦНС связывают с улучшением сбора информации о случаях в результате принятия законодательного акта, сделавшего подобный сбор обязательным в США [19]. Во Франции также с 2000 г. по 2012 г. наблюдался ежегодный прирост заболеваемости всех ПО ЦНС, обусловленный приростом ДНО ЦНС, который был выше у женщин, чем у мужчин. В отличие от западных стран, в России в период с 2009 г. по 2019 гг. наблюдался прирост стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО ЦНС и отсутствие статистически значимой динамики для стандартизованных показателей смертности от ЗНО ЦНС [2].

Поскольку первые десятилетия становления предприятия характеризовались крайне неудовлетворительными условиями труда, нами были проанализированы показатели заболеваемости и смертности от опухолей мозга в зависимости от периода найма на предприятие (до и после 1960 г.), а также в зависимости от уровня внешнего гамма-излучения и содержания плутония в организме.

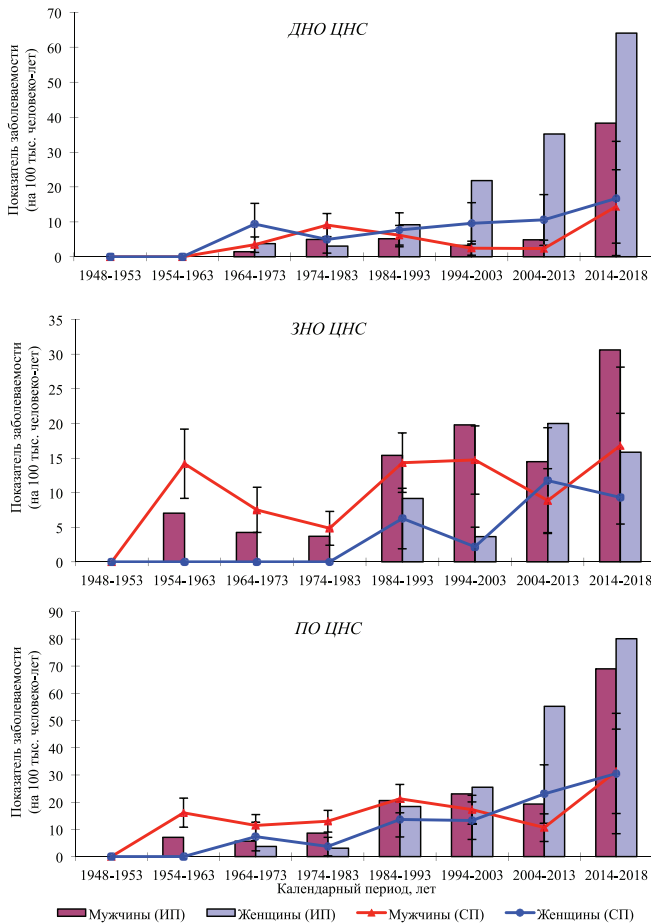


Рис. 1. Распределение ИП и СП заболеваемости ПО ЦНС в изучаемой когорте за весь период наблюдения
 Fig. 1. Distribution of "crude" and standardized incidence rates of CNS PT in the study cohort for the whole follow-up period

Установлено, что СП заболеваемости и смертности от ЗНО ЦНС были статистически значимо выше у мужчин, нанятых до 1960 г., то есть периода наиболее неблагоприятных условий труда, по сравнению с женщинами,

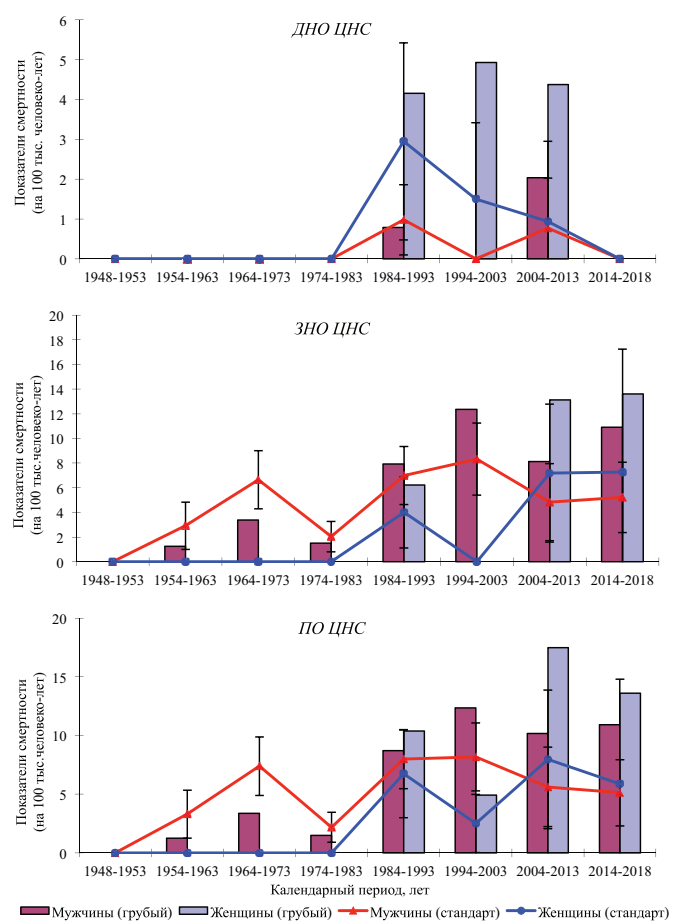


Рис. 2. Распределение ИП и СП смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте за весь период наблюдения
 Fig. 2. Distribution of "crude" and standardized mortality rates of CNS PT in the study cohort for the whole follow-up period

нанятыми в тот же период (табл. 3). Также установлено, что СП смертности от ЗНО и всех опухолей вместе был статистически значимо выше у мужчин, нанятых после 1960 г., чем у мужчин, нанятых до 1960 г.

Таблица 3

Стандартизованные показатели (\pm стандартное отклонение) заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте работников в зависимости от периода найма (на 100 тыс. человеко-лет)
 Standardized rates (\pm standard errors) of CNS PT incidence and mortality in the study cohort by employment period (per 100000 person-years)

Период найма	Мужчины		Женщины	
	Случай	Показатель	Случай	Показатель
<i>Заболеваемость ДНО ЦНС</i>				
до 1960 г.	12	5,37 \pm 1,53	15	10,20 \pm 3,05
после 1960 г.	6	4,33 \pm 1,51	7	8,10 \pm 3,45
<i>Заболеваемость ЗНО ЦНС</i>				
до 1960 г.	22	9,84 \pm 2,07	3	2,5 \pm 1,51 ^a
после 1960 г.	22	12,84 \pm 2,60	6	7,34 \pm 3,28
<i>Заболеваемость ПО ЦНС</i>				
до 1960 г.	34	15,23 \pm 2,58	18	13,72 \pm 3,54
после 1960 г.	28	17,82 \pm 3,07	13	15,56 \pm 4,78
<i>Смертность от ДНО ЦНС</i>				
до 1960 г.	1	0,26 \pm 0,26	4	1,47 \pm 0,91
после 1960 г.	1	0,77 \pm 0,57	1	0,96 \pm 1,13
<i>Смертность от ЗНО ЦНС</i>				
до 1960 г.	18	4,52 \pm 1,06	2	0,99 \pm 0,75 ^a
после 1960 г.	22	10,97 \pm 2,15 ^b	5	5,61 \pm 2,74
<i>Смертность от ПО ЦНС</i>				
до 1960 г.	19	4,79 \pm 1,09	6	2,84 \pm 1,26
после 1960 г.	23	12,01 \pm 2,26 ^b	6	6,59 \pm 2,97

Примечание: Знаком ^a отмечены статически значимые различия по полу; знаком ^b – статистически значимые различия между периодами найма

В табл. 4 представлены СП заболеваемости и смертности от опухолей ЦНС в изучаемой когорте работников в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-излучения, поглощенной в мозге. Установлены статистически значимые различия в СП заболеваемости и смертности от

ЗНО и всех ПО ЦНС в диапазоне суммарной поглощенной в мозге дозе 0,1–0,5 Гр между мужчинами и женщинами.

В табл. 5 представлены СП заболеваемости и смертности от опухолей ЦНС в изучаемой когорте работников в зависимости от содержания плутония в организме.

Таблица 4

Стандартизованные показатели (\pm стандартное отклонение) заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте работников в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-излучения, поглощенной в мозге (на 100 тыс. человеко-лет)
Standardized rates (\pm standard errors) of CNS PT incidence and mortality in the study cohort by total brain absorbed gamma-rays dose (per 100000 person-years)

Диапазон дозы, Гр	Мужчины		Женщины	
	Случай	Показатель	Случай	Показатель
<i>Заболеваемость ДНО ЦНС</i>				
< 0,10	5	4,68 \pm 1,74	10	9,73 \pm 3,46
0,10 – 0,50	9	7,05 \pm 2,24	3	4,26 \pm 2,97
> 0,50	4	3,24 \pm 1,71	9	15,5 \pm 6,12
<i>Заболеваемость ЗНО ЦНС</i>				
< 0,10	12	9,28 \pm 2,45	5	5,32 \pm 2,56
0,10 – 0,50	21	15,08 \pm 3,27	3	5,19 \pm 3,27 ^a
> 0,50	11	9,1 \pm 2,86	1	2,15 \pm 2,28
<i>Заболеваемость ПО ЦНС</i>				
< 0,10	17	14,23 \pm 3,03	15	15,37 \pm 4,36
0,10 – 0,50	30	22,37 \pm 3,99	6	9,52 \pm 4,44 ^a
> 0,50	15	12,3 \pm 3,33	10	19,51 \pm 6,87
<i>Смертность от ДНО ЦНС</i>				
< 0,10	1	0,73 \pm 0,55	3	1,89 \pm 1,31
0,10 – 0,50	1	0,54 \pm 0,50	1	0,86 \pm 1,10
> 0,50	0	—	1	0,98 \pm 1,24
<i>Смертность от ЗНО ЦНС</i>				
< 0,10	11	5,43 \pm 1,49	5	3,88 \pm 1,87
0,10 – 0,50	20	9,54 \pm 2,12	2	2,35 \pm 1,82 ^a
> 0,50	9	4,94 \pm 1,72	—	—
<i>Смертность от ПО ЦНС</i>				
< 0,10	12	6,19 \pm 1,59	8	6,03 \pm 2,33
0,10 – 0,50	21	10,17 \pm 2,19	3	3,36 \pm 2,18 ^a
> 0,50	9	4,91 \pm 1,71	1	1,29 \pm 1,42

Примечание: Знаком ^a отмечены статически значимые различия по полу

Таблица 5

Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте в зависимости от содержания плутония в организме (на 100 тыс. человеко-лет)
Standardized rates (\pm standard errors) of CNS PT incidence and mortality in the study cohort by plutonium body burden (per 100000 person-years)

Диапазон содержания, кБк	Мужчины		Женщины	
	Случай	Показатель	Случай	Показатель
<i>Заболеваемость ДНО ЦНС</i>				
< 0,1	2	3,19 \pm 2,1	9	15,35 \pm 6,14
0,1 – 0,5	7	8,19 \pm 3,17	8	13,89 \pm 6,09
> 0,5	1	1,4 \pm 1,4	4	9,1 \pm 5,33
<i>Заболеваемость ЗНО ЦНС</i>				
< 0,1	9	13,06 \pm 4,25	6	11,91 \pm 5,39
0,1 – 0,5	7	8,05 \pm 3,14	2	4,33 \pm 3,39
> 0,5	8	10,75 \pm 3,87	—	—
<i>Заболеваемость ДНО и ЗНО ЦНС</i>				
< 0,1	11	16,61 \pm 4,8	15	27,95 \pm 8,29
0,1 – 0,5	14	16,25 \pm 4,47	10	19,65 \pm 7,25
> 0,5	9	12,32 \pm 4,14	4	10,15 \pm 5,63
<i>Смертность от ДНО ЦНС</i>				
< 0,1	1	1,69 \pm 1,51	1	1,42 \pm 1,84
0,1 – 0,5	1	1,10 \pm 1,14	4	5,56 \pm 3,76
> 0,5	—	—	—	—
<i>Смертность от ЗНО ЦНС</i>				
< 0,1	12	17,59 \pm 4,87	5	9,67 \pm 4,8
0,1 – 0,5	7	7,89 \pm 3,05	1	2,05 \pm 2,28
> 0,5	4	5,23 \pm 2,63 ^b	—	—
<i>Смертность от ДНО и ЗНО ЦНС</i>				
< 0,1	13	19,38 \pm 5,11	6	11,09 \pm 5,14
0,1 – 0,5	8	8,98 \pm 3,26	5	9,64 \pm 4,95
> 0,5	4	5,26 \pm 2,64 ^b	—	—

Примечание: Знаком ^b отмечены значимые различия по сравнению с группой <0,1кБк.

Установлены статистически значимые различия в СП смертности от ЗНО и всех опухолей при содержании плутония > 0,50 кБк у мужчин при сравнении с группой < 0,10 кБк.

Проведен крупный мета-анализ по изучению влияния профессионального облучения в низких дозах на риск смертности от солидных опухолей [20]. Выявлена небольшая гетерогенность между исследованиями риска смертности от опухолей ЦНС ($P=0,31$, $I^2=11,9\%$). Мета-оценка стандартизованного отношения смертности (SOS) от опухолей ЦНС составила 1,05 (95 % ДИ 0,96–1,14) для модели с фиксированными эффектами и 1,09 (95 % ДИ 0,98–1,21) для модели со случайными эффектами. В то же время анализ чувствительности показал, что при исключении результатов анализа Национального регистра ядерных работников Соединенного Королевства, мета-оценка SOS составила 1,16 (95 % ДИ 1,02–1,31) с использованием модели фиксированных эффектов ($p=0,02$, $I^2=0,00\%$). Авторы предположили, что облучение в низких дозах может увеличивать риск смертности от ЗНО ЦНС, но требуются дополнительные исследования.

Анализ когорты работников Производственного объединения «Маяк» показал, что СП заболеваемости и смертности от ЗНО ЦНС статистически значимо выше у мужчин, нанятых до 1960 г., то есть периода наиболее неблагоприятных условий труда, по сравнению с женщинами, наня-

тыми в тот же период, но в то же время ниже при сравнении с мужчинами, нанятыми в более поздние годы, когда радиационная обстановка постепенно приближалась к современным условиям труда. Это может свидетельствовать о том, что высокие дозы облучения вероятно приводили преимущественно к развитию других радиационно-индуцированных патологий у работников и лучше выявлению опухолей ЦНС в поздние годы. Об этом также свидетельствуют данные, полученные при анализе СП опухолей мозга при различных уровнях внешнего и внутреннего облучения.

Заключение

Несмотря на то, что ионизирующее излучение является одним из немногих признанных факторов риска, информация по количественной оценке радиогенного риска развития различных видов опухолей головного мозга и ЦНС крайне скудна. Исследование потенциальных факторов риска опухолей мозга и ЦНС требует большого числа участников и длительного периода наблюдения. Полученные результаты следует рассматривать как предварительные, требующие дополнительных исследований. Долгосрочной целью настоящего исследования является оценка радиогенного риска развития ПО ЦНС в когорте работников первого в России предприятия атомной промышленности Производственного объединения «Маяк», подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Pouchieu C, Gruber A, Bertheaud E, Ménégon P, Monteil P, Huchet A, et al. Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000–2012): findings from a population based registry in Gironde (France). *BMC Cancer*. 2018;18:653. DOI: 10.1186/s12885-018-4545-9.
- Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред.: Каприна АД, Старинского ВВ, Шахзадовой АО. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. илл. 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5 [Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Eds.: Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadovoy AO. M.: P. Hertsen MORI – FSBI “NMRRC” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Ill. 252 c. ISBN 978-5-85502-260-5]
- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*. 2020;22(S1):1–96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200.
- Ohgaki H. Epidemiology of Brain Tumors. In: *Methods of Molecular Biology, Cancer Epidemiology*. Ed.: Verma M. Totowa, NJ, USA: Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, 2009, vol. 472, P. 323–342. DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0.
- Khodamoradi F, Ghoncheh M, Pakzad R, Gandomani HS, Salehiniya H. The incidence and mortality of brain and central nervous system cancer and their relationship with human development index in the world. *WCRJ*. 2017;4(4):e985. DOI: 10.32113/wcrj_201712_985
- Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the brain tumor epidemiology consortium. *Cancer*. 2008;113(7 suppl):1953–1968. DOI: 10.1002/ncr.23741.
- Schlehofer B, Hettlinger I, Ryan P, Blettner M, Preston-Martin S, Little J, et al. Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: results from an international case control study of adult brain tumours. *Int. J. Cancer*. 2005;113:116–125. DOI: 10.1002/ijc.20504.
- Alexiou GA, Kallinteri A, Nita E, Zagorianakou P, Levidiotou S, Voulgaris S. Serum IgE levels in patients with intracranial tumors. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015;2(1):15–17. DOI: 10.4103/2347-8659.149398.
- Wiedmann MKH, Brunborg C, Di Ieva A, Lindemann K, Johannesen TB, Vatten L, et al. Overweight, obesity and height as risk factors for meningioma, glioma, pituitary adenoma and nerve sheath tumor: a large population-based prospective cohort study. *Acta Oncologica*. 2017;56(10):1302–1309. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1330554.
- Ostrom QT, Fahmideh MA, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-Oncology*. 2019;21(11):1357–1375. DOI: 10.1093/neuonc/noz123.
- Radiation Protection Dosimetry. Special issue. 2017;176(1–2).
- Третьяков ФД. Характеристика радиационной обстановки на плутониевом производстве ПО «Маяк» в разные периоды его деятельности. В: *Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия*. Науч. ред.: Романов СА, Киселев МФ. Озерск: б. и., 2009; Ч. 1:4–50. [Tretyakov FD. Characteristics of the radiation environment at the Maya PA plutonium production plant during different periods of its activity. Eds.: Romanov SA, Kiselev MF. Ozyorsk: without p.h., 2009; P1:4–50.]
- Третьяков Ф.Д., Романов С.А. Характеристика радиационной обстановки на первом радиохимическом заводе ПО «Маяк». В: *Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия*. Науч. ред.: Киселев МФ, Романов СА. Челябинск: Челябинский дом печати, 2010; Ч. 2:8–34. [Tretyakov FD, Romanov SA. Characteristics of the radiation environment at the first Maya PA radiochemical plant. Eds.: Romanov SA, Kiselev MF. Ozyorsk: without p.h., 2009; P1:4–50.]
- Koshurnikova NA, Shilnikova NS, Okatenko PV. Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res*. 1999;152(4):352–363. PMID: 10477912
- Азизова ТВ, Тепляков ИИ, Григорьева ЕС, Власенко ЕВ, Сумина МВ, Дружинина МБ, и др. Медико-дозиметрическая база данных «Клиника» работников ПО «Маяк» и их семей. *Мед. радиология и радиационная безопасность*. 2009; 54(5): 26–35. [Azizova TV, Teplyakov II, Grigorieva EU, Vlasenko EV, Sumina MV, Druzhinina MB, et al. Medical dosimetric database «Clinic» of employees OF PA «Mayak» and their families. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2009;54(5):26–35. (In Russ.)]
- Мерков АМ, Поляков ЛЕ. Санитарная статистика Пособие для врачей. М.: Атомиздат; 1975. 245 с. [Merkov AM, Polyakov LE. Sanitary statistics M.1975.245pp.(In Russ.)]
- Joinpoint Trend Analysis Software. [https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/ дата обращения 23.03.2022].
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [https://mkb-10.com/ дата обращения 01.02.2021]
- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro-Oncology*. 2021; 23(S3):iii1–iii105. DOI: 10.1093/neuonc/noab200.
- Qu S, Gao J, Tang B, Yu B, Shen YP, Tu Y. Low-dose ionizing radiation increases the mortality risk of solid cancers in nuclear industry workers: a meta-analysis. *Molecular and clinical oncology*. 2018; 8:703–711. DOI: 10.3892/mco.2018.1590

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 15.03.2022. Принята к публикации: 11.05.2022.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 15.03.2022. Accepted for publication: 11.05.2022