DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114

Сравнительный анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на реке Теча и Восточно-Уральском радиоактивном следе

Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д., Епифанова С.Б., Аклев А.В.

ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины
ФМБА России, Челябинск

До настоящего времени нет чёткого понимания о величинах риска для здоровья и характере дозовой зависимости для населения, получившего хроническое облучение в пределах малых и средних уровней доз (до 1 Гр). В связи с этим, исследования в когортах достаточной численности и длительного периода наблюдения могут сыграть важную роль в получении необходимой информации. Цель работы – представить научному сообществу результаты сравнения отдалённых эффектов облучения у населения прибрежных сёл реки Теча и населения, проживавшего на территории образовавшегося Восточно-Уральского радиоактивного следа, получивших в результате деятельности ПО «Маяк» среднюю поглощённую дозу облучения мягких тканей 0,03-0,04 Гр. Индивидуализированные дозы в обеих когортах рассчитаны по улучшенной дозиметрической системе TRDS-2009. Показано, что величина риска на единицу дозы для смерти от солидных злокачественных новообразований при продолжительном радиационном воздействии низких и средних уровней доз в когортах населения Южного Урала сопоставима между собой и имеет линейный характер статистически значимого дозового ответа. Согласованность результатов представляет собой хороший потенциал для объединения двух когорт в будущем с целью увеличения статистической мощности исследований и уменьшения неопределённостей в оценках риска.

Ключевые слова: *ионизирующая радиация, ПО «Маяк», река Теча, Восточно-Уральский радиоактивный след, когортное исследование, солидные раки, риск смерти, отдалённые эффекты облучения, малые дозы облучения, дозовый ответ, хроническое облучение.*

Введение

Создание на Южном Урале в конце сороковых годов прошлого столетия ПО «Маяк», первого предприятия по производству оружейного плутония, привело к загрязнению радиоактивными отходами реки Теча (1950-1956 гг.) и тепловому взрыву хранилища жидких радиоактивных отходов (29.09.1957 г.). В результате население прибрежных сёл реки Теча и население, проживавшее на территории образовавшегося Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС), подверглось продолжительному воздействию малых и средних доз облучения (менее 1 Гр) [1-6].

В семидесятых (для населения реки Теча) и в девяностых (для ВУРС) годах в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины (УНПЦ РМ) был создан персонализированный регистр облучённого на Южном Урале населения и его потомков. На базе регистра были созданы когорты для анализа отдалённых эффектов облучения. Создание сотрудниками биофизической лаборатории УНПЦ РМ единой дозиметрической системы [7-10] позволило рассчитывать индивидуальные дозы, поглощённые органами за весь (более 50 лет) период наблюдения для членов когорты реки Теча (КРТ) и для членов когорты ВУРС. Цель настоящего исследования – сравнить дозовые эффекты у членов КРТ и Челябинской субкогорты ВУРС (ЧСВУРС) на примере риска смерти от солидных злокачественных новообразований (ЗНО) в зависимости от дозы [11, 12], а также сравнить параметры, от которых зависят базовые уровни смерти от солидных ЗНО, характер дозовой зависимости и факторы, модифицирующие эффект.

Крестинина Л.Ю.* – зав. лаб., к.м.н.; Силкин С.С. – мл. научн. сотр.; Микрюкова Л.Д. – научн. сотр., к.м.н.; Епифанова С.Б. – ст. инженер; Аклев А.В. – директор, д.м.н., проф., заслуж. деятель науки РФ. ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России.
*Контакты: 454076, Челябинск, ул. Воровского, 68-А. Тел.: +7 (351) 232-79-18; e-mail: ludmila@urcrm.ru.

Материалы и методы

Краткое описание когорт, жизненного статуса и причин смерти

Подробное описание радиационной ситуации и создания когорт, источников информации и методов наблюдения за членами когорт опубликовано в работах [1-6, 11-14]. В данном разделе представлены суммирующие данные.

Когорта реки Теча (КРТ) включает 29730 человек, родившихся до 1.01.1950 г. и проживавших в период с 1950 по 1960 гг. в каком-либо из 41 прибрежных сёл реки Теча, на территории Челябинской и Курганской областей [11]. В сформированную для анализа ЧСВУРС, численностью 21427 человек, включены жители 19 из 22 переселённых деревень, проживавшие или родившиеся в них с момента аварии до переселения (1957-1959 гг.), а также жители 14 непереселённых пунктов двух сельсоветов, примыкающих к головной части территории ВУРС, проживавшие или родившиеся в этих деревнях с 29 сентября 1957 г. до 1 января 1960 г. [12]. Из анализа были исключены жители трёх переселённых сёл Свердловской области (около 1000 человек) в связи с отсутствием системного доступа к информации о заболеваниях и причинах смерти на территории Свердловской области.

В составе КРТ, так же, как и в ЧСВУРС, преобладают женщины (58% и 56% соответственно), что связано с послевоенным периодом формирования когорт. Славянское население составляет в КРТ 80%, а в ЧСВУРС – 60%, соответственно, доля татар и башкир составляет 20% и 40%. В начальный период наблюдения (для КРТ – на 1.01.1950 г., для ЧВУРС – на 1.01.1960 г.) лица молодого возраста (до 20 лет) в обеих когортах составляют значительную часть – по 43%.

Наблюдение за членами КРТ начинается с даты начала проживания в прибрежных сёлах (в период с 1950 по 1960 гг.), а за членами ЧСВУРС – с 29.09.1957 г. (дата взрыва в хранилище радиоактивных отходов) или с даты рождения для родившихся на территориях образовавшегося ВУРС в период с 29.09.1957 г. до 1.01.1960 г. Таким образом, период наблюдения за членами когорт составил 58 лет для КРТ (1950-2007 гг.) и 50 лет для ЧСВУРС (1957-2006 гг.). В табл. 1 представлен жизненный статус членов когорт к концу периода наблюдения. Доля живых на территории наблюдения в КРТ составляет 19%, в ЧСВУРС – 27%, умерло соответственно 58% и 37%; потерянными из наблюдения (вышедшими из анализа до конца периода наблюдения) являются 23% в КРТ и 35% в ЧСВУРС. Значительную долю потерянных из наблюдения составляют мигранты за пределы наблюдаемой территории, которые за период 50 лет и более составили в обеих когортах по 16%. Среди умерших причина смерти известна для 91% в КРТ и для 89% в ЧСВУРС. Большая доля умерших в КРТ связана с более старшим возрастом.

Таблица 1

Жизненный статус членов КРТ и ЧСВУРС

Жизненный статус	КРТ		ЧСВУРС	
	человек	%	человек	%
Живы на территории наблюдения	5684	19	5731	27
Умерли, из них:	17307	58	8016	37
причина известна	15763	91	7164	89
Потеряны для наблюдения, из них:	6739	23	7680	35
мигранты	4696	16	3511	16
статус неизвестен	2043	7	4169	19
Всего	29730	100	21427	100

Территория наблюдения за смертностью для членов обеих когорт была ограничена Челябинской и Курганской областями, где мы имели возможность систематического сбора информации о причинах смерти и жизненном статусе. Источником сведений о причине смерти в обеих когортах являлось медицинское свидетельство о смерти или его копия из ЗАГСа. Все причины смерти были закодированы согласно правилам МКБ-9 сотрудниками УНПЦ РМ, прошедшими стажировку на международных курсах. Наиболее частой причиной смерти являлись болезни сердечно-сосудистой системы, в КРТ они составили 54%, в ЧСВУРС – 51%. Второе место по частоте занимали новообразования: в КРТ – 16%, в ЧСВУРС – 16%, третье место заняли случаи смерти от травм и отравлений: в КРТ – 10%, в ЧСВУРС – 12%.

Таблица 2

**Структура причин смерти от ЗНО по локализациям
(в КРТ за период 1950-2007 гг., в ЧСВУРС за период 1957-2006 гг.)**

Рубрика МКБ-9, локализация ЗНО	КРТ		ЧСВУРС	
	n	%	n	%
140-149 – губа, ротовая полость и глотка	47	1,9	18	1,6
150 – пищевод	114	4,7	76	6,9
151 – желудок	532	21,8	230	20,8
152-159 – тонкий и толстый кишечник, прямая кишка, печень и другие отделы брюшной полости	374	15,3	161	14,5
160-161 – носовая полость, гортань	46	1,9	19	1,7
162 – трахея, бронхи и лёгкое	431	17,6	231	20,9
163-169 – другие отделы дыхательной системы	4	0,2	4	0,4
170-171 – кости и соединительная ткань	40	1,6	12	1,1
172 – меланома	10	0,4	7	0,6
173 – кожа, не меланома	14	0,6	7	0,6
174 – молочная железа	86	3,5	34	3,1
175 – мужская грудная железа	0	0,0	2	0,2
179,182 – тело матки, матка БДУ	132	5,4	44	4,0
180, 181,183-184 – другие женские половые органы	169	6,9	61	5,5
185-187 – мужские половые органы	33	1,4	13	1,2
188-189 – мочевой пузырь и другие мочевыводящие органы	100	4,1	35	3,2
193 – щитовидная железа	13	0,5	5	0,5
190-199, 239.6 (исключая 193) – не уточнённые локализации	158	6,5	80	7,2
Всего солидных ЗНО (включая 239.6)	2303	94,3	1039	93,9
200-203 – лимфатическая ткань	47	1,9	21	1,9
204-208 – лейкоз	77	3,2	31	2,8
230-234 – рак in situ	0	0,0	0	0,0
239 ЗНО не уточнённой природы (исключая 239.6)	15	0,6	16	1,4
Всего НО	2442	100,0	1107	100,0

Среди всех причин смерти от злокачественных новообразований, солидные ЗНО составляют по 94% в обеих когортах, гемобластозы занимают в КРТ 5,1% и в ЧСВУРС – 4,7%, ЗНО неопределённого поведения соответственно – около 1% и 1,4% (табл. 2). Всего в КРТ за период наблюдения зарегистрировано 2303 случая солидных ЗНО, а в ЧСВУРС – 1039. В структуре смерти солидных ЗНО у членов КРТ наиболее частыми являются ЗНО желудка (21,8%), на втором месте – ЗНО трахеи, бронхов и лёгкого (17,6%) и на третьем месте – ЗНО кишечника и других органов пищеварения (исключая пищевод и желудок) – 15,3%. Структура хорошо сопоставима с таковой в ЧСВУРС, где первые три места по частоте занимают те же локализации: ЗНО лёгких – 20,9% и ЗНО желудка – 20,8%, ЗНО кишечника и других органов пищеварения (исключая пищевод и желудок) – 14,5%. Лейкозы в КРТ составляют 3,2% по сравнению с 2,8% в ЧСВУРС.

Дозы

Результаты анализа риска смерти для членов когорты ВУРС впервые получены на основе индивидуализированных доз, рассчитанных по системе TRDS-2009, которая используется также для оценки накопленных органных доз для членов КРТ.

Оценка доз наряду с биокинетическими и дозиметрическими моделями, используемыми в дозиметрической системе, тесно связана с историей проживания членов когорты в загрязнённых населённых пунктах, включая как населённые пункты на территории ВУРС, так и прибрежные сёла на реке Теча. Принципы расчёта доз и их неопределённостей подробно описаны в работах дозиметристов [7-10, 14, 15].

Для анализа риска смерти от солидных ЗНО аналогом дозы на мягкие ткани была выбрана доза на желудок, что связано с тем, что доза, накопленная в большинстве мягких тканей, очень близка к дозе на желудок, а также в связи с тем, что число случаев ЗНО желудка, лёгких и матки составляют более половины всех случаев ЗНО как в КРТ, так и в ЧСВУРС. Дозы, поглощённые в кости и в кишечнике, были выше, чем в других органах, за счёт избирательности поглощения радионуклидов и пути их поступления, поэтому, чтобы исключить возможное влияние этих доз на общий риск от солидных ЗНО, дополнительно были рассчитаны величины избыточного относительного риска при исключении ЗНО кишечника и кости.

В табл. 3 представлены оценки доз на желудок у членов КРТ и ЧСВУРС за весь период наблюдения. Можно видеть, что дозы очень близки по своему значению.

Таблица 3

Дозовые оценки на мягкие ткани (желудок) для членов когорт по TRDS-2009D

Кумулятивная доза, Гр	КРТ	ВУРС
Средняя	0,04	0,03
Медианная	0,01	0,02
Максимальная	0,97	0,69

Методы анализа

Анализ риска смерти в обоих исследованиях проводился с использованием простой параметрической модели избыточного относительного риска (ИОР) программы AMFIT статистического пакета EPICURE, который описан Д. Престоном [16]. Программа позволяет провести многофакторный анализ зависимости показателей смерти от радиационных и нерадиационных факторов и определить форму дозовой зависимости. Базовая модель ИОР для расчёта уровней смертности ЗНО может быть представлена следующим образом:

$$\lambda(a, d, z) = \lambda_0(a, z_0) (1 + \rho(d) \varepsilon(z_1)), \quad (1)$$

где a – это достигнутый возраст, d – доза (Гр), а z_0 – другие факторы, которые могут влиять на базисные уровни (λ_0), а z_1 – факторы, которые могут модифицировать ИОР.

Избыточный риск описан как произведение функции дозового ответа $\rho(d)$ (линейная модель) на функцию модификации эффекта ($\varepsilon(z_1)$). При использовании квадратичной модели функция дозового ответа будет иметь вид $\rho(d^2)$. С помощью программы DATAB пакета «Epicure» были созданы таблицы человеко-лет и случаев ЗНО со стратификацией в обеих когортах по полу, национальности (славяне; татары и башкиры), возрасту на начало облучения (5-летние категории от 10 до 60 и более лет) и достигнутому возрасту (по 5-летиям, начиная от 0 по 74 и более лет), календарным периодам (по 5-летиям, начиная с 1950 г. по 2005 г. и более

для КРТ и с 1957 г. по 2006 г. для ЧСВУРС), времени после облучения (11 категорий по 5 лет, начиная с 1950 г. в КРТ и с 1957 г. в ЧСВУРС), по двум категориям года рождения когорты (до 1925 или после 1925 г.). Временно-зависимые дозовые категории состояли из нулевой дозовой категории (которая включает первые пять лет наблюдения для каждого члена когорты) и категорий со следующими нижними границами дозы, накопленной в желудке к каждому году наблюдения в ЧСВУРС: 0, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 мГр, а в КРТ с нижними границами дозы 0, 2, 4, 8, 10, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300 и 500 мГр. При анализе использовалась доза с 5-летним лагом, т.е. доза, поглощённая в желудке, на 5 лет раньше наступления события (смерти или конца наблюдения). Например, если человек умер от рака в 1970 г., то будет использована доза, накопленная у этого человека к 1965 г., которая потенциально могла явиться причиной развития ЗНО, приведшего к смерти в 1970 г. В КРТ дополнительная стратификация была проведена по периоду начала облучения (1950-1952 гг. и 1953-1960 гг.) и по области начала облучения (Челябинская или Курганская), а в КВУРС – по факту эвакуации.

Детальная стратификация позволяла оценить возможную зависимость базовых уровней смертности от рассматриваемых факторов и скорректировать базовые уровни и дозовый ответ при выявлении статистически значимой зависимости от каких-либо из этих факторов. Статистическая значимость и доверительные интервалы определялись с помощью метода максимального правдоподобия, результат считался значимым при вероятности ошибки менее 5%.

Результаты и обсуждение

Базовые уровни смертности

В табл. 4 представлено распределение случаев солидных ЗНО, человеко-лет под риском по полу, национальности и по достигнутому возрасту.

Таблица 4

Распределение случаев солидных ЗНО и человеко-лет под риском по полу, национальности и по достигнутому возрасту

Характеристики	КРТ			ЧСВУРС		
	человеко-годы	солидные ЗНО	грубые показатели	человеко-годы	солидные ЗНО	грубые показатели
Всего	927743	2303	24,8	458131	1039	22,7
Пол						
Мужчины	373599	1188	31,8	197707	566	28,6
Женщины	554144	1115	20,1	260425	473	18,2
Национальность						
Славяне	706698	1803	25,5	232576	668	28,7
Татары и башкиры	221045	500	22,6	225555	371	16,4
Достигнутый возраст (лет)						
0 – 19	100137	3	0,3	74695	2	0,3
20 – 39	254725	67	2,6	132117	33	2,5
40 – 59	331223	687	20,7	156009	301	19,3
60 – 69	136055	760	55,9	53474	342	64,0
70 – 79	77622	613	79,0	30083	278	92,4
80+	27981	173	61,8	11751	83	70,6

Можно видеть, что как в КРТ, так и в ЧСВУРС наблюдаются тенденции к более высоким показателям смерти от ЗНО у мужчин по сравнению с женщинами, у славян по сравнению с татарами и башкирами, у облучённых в более старшем возрасте по сравнению с облучёнными в молодом возрасте.

Анализ базовых уровней смерти в обеих когортах с помощью программы AMFIT подтвердил зависимость показателей от пола, национальности и достигнутого возраста, указанных выше. Кроме того, были выявлены более сложные зависимости, особенно при одновременном включении нескольких временно-зависимых переменных в базовую модель, таких как возраст, период наблюдения, год рождения членов когорты. В результате проведенного анализа в модель расчёта базовых уровней при анализе риска смерти от солидных ЗНО в КРТ были включены параметры: пол, достигнутый возраст, связанный с полом (в виде логарифмической, лог-квадратичной функции и лог-квадратичным сплайном), а также лог-линейная зависимость от года рождения членов когорты, национальности, периода наблюдения, области проживания на начало облучения. Отдельно была заведена страта для жителей Курганской области в возрасте старше 70 лет в связи с найденной особенностью уровней смерти в этой категории. Анализ подробно описан в работе [11].

В ЧСВУРС для расчёта базовых уровней модель включала следующие статистически значимые переменные: пол, национальность, период наблюдения (3 категории), зависимость от достигнутого возраста в виде логарифма и квадрата логарифма достигнутого возраста, связанных с полом, и факт эвакуации [12].

Дозовая зависимость

В обеих когортах при оценке дозовой зависимости риска смерти от солидных ЗНО для сопоставимости был использован минимальный латентный период для манифестации заболевания, равный 5 годам. Для оценки вида дозовой зависимости были протестированы линейная, линейно-квадратичная и квадратичная модели. Точечные оценки ИОР были рассчитаны в дозе 100 мГр как для линейной, так и для квадратичной зависимостей (табл. 5).

Таблица 5

Величины ИОР смерти от солидных ЗНО в КРТ и ЧСВУРС

Когорта	Число ЗНО	ИОР/100 мГр	95% ДИ	P	Избыточные случаи	АР*, %
Линейная модель						
ЧСВУРС	1039	0,06	0,001; 0,13	0,046	25	2,4
КРТ	2303	0,06	0,004-0,13	0,030	50	2
Квадратичная модель						
ЧСВУРС	1039	0,01	-0,0003; 0,02	0,059	16	1,5
КРТ	2303	0,01	0,001-0,03	0,031	25,3	1,1

* Атрибутивный риск.

Было показано, что в КРТ за период с 1950 по 2007 гг. ИОР смерти от солидных ЗНО составил 0,06/100 мГр (95% ДИ: 0,004 – 0,13), и был статистически значим ($P=0,03$). Зависимость имела линейный характер [11]. Тестирование линейно-квадратичной модели не привело к значительному улучшению модели ($p>0,5$). Интересно, что использование квадратичной модели также показало статистически значимую зависимость от дозы ($P=0,03$).

В ЧСВУРС статистически значимая величина ИОР смерти от солидных ЗНО на 100 мГр при 5-летнем лаг-периоде и линейной модели составила 0,06; 95% ДИ: 0,001-0,13; ($P=0,046$) [12]. Линейно-квадратичная модель не улучшала подгонку модели ($P>0,5$), а чисто квадратичная модель была значима с 95% вероятностью (ИОР=0,01/100 мГр, $p=0,03$) при 10-летнем лаг-периоде [12] (данные не показаны), а с 5-летним лаг-периодом была значима только с 90% ве-

роятностью (ИОР=0,01/100 мГр; 90% ДИ: 0,001-0,02). В табл. 5 величины ИОР и доверительные интервалы представлены с 95% вероятностью при 5-летнем лаг-периоде.

Согласно линейной модели, в КРТ за 58 лет наблюдения атрибутивный риск (доля смертей от солидных ЗНО, которые могли быть ассоциированы с дозой) составил около 2% (50 из 2303 случаев ЗНО), а в ЧСВУРС за 50-летний период – 2,4% (25 из 1039 случаев ЗНО).

В табл. 6 приведено распределение по дозовым группам числа человеко-лет, наблюдаемых случаев ЗНО и рассчитанных по линейной модели избыточных и базовых случаев ЗНО и атрибутивного риска.

Таблица 6

Распределение наблюдаемых и избыточных случаев ЗНО, а также человеко-лет по дозовым группам в КРТ и ЧСВУРС

Дозовая группа, Гр*	Средняя доза, Гр	Человеко-годы	Наблюдаемые ЗНО	ЗНО, рассчитанные по модели		
				базовые	избыточные	АР, **%
Когорта реки Теча						
0	0,000	132563	142	150	0	0,0
<0,01	0,005	386817	963	952	3	0,3
0,01 -	0,023	273392	782	778	10	1,3
0,05 -	0,059	49714	152	145	5	3,5
0,075 -	0,108	41220	114	109	7	6,3
0,15 -	0,219	23808	69	55	7	11,6
0,35 >	0,424	20070	81	64	17	20,7
Всего	0-0,97	927584	2303	2253	50	2,2
Челябинская субкогорта ВУРС						
0	0,000	66328	70	87	0	0,0
<0,01	0,002	263172	616	592	1	0,1
0,01 -	0,019	51086	136	144	1	1,0
0,05 -	0,063	23282	47	46	2	3,4
0,075 -	0,094	29284	86	74	4	4,9
0,15 -	0,212	8454	19	21	3	10,8
0,35 >	0,510	16525	65	50	15	23,2
Всего	0-0.69	458131	1039	1014	25	2,4

* доза с учётом 5-летнего лаг-периода; ** атрибутивный риск.

В таблице в нулевую дозовую группу попали случаи и человеко-годы за первые 5 лет наблюдения. Согласно линейной модели доля радиационно-связанных случаев ЗНО увеличивается с увеличением дозы, атрибутивный риск в наибольших дозовых группах в обеих когортах составляет более 20%. По распределению числа человеко-лет можно видеть, что примерно 90% всех лет под риском относятся к лицам, получившим дозы до 75 мГр (91% в КРТ и 88% на ВУРС). Доля случаев ЗНО в дозовых группах до 75 мГр немного меньше, но также высока (89% – в КРТ и 84% – на ВУРС).

На рис. 1 представлены линейная и квадратичная модели, а также точечные оценки величин риска в дозовых группах в сравнении для двух когорт (КРТ и ЧСВУРС). Дозовые группы для точечных непараметрических оценок риска были укрупнены и их количество было уменьшено по сравнению с дозовыми категориями, используемыми при расчёте риска по линейной и квадратичной моделям.

Можно видеть почти полное наложение моделей в обеих когортах (как линейной, так и квадратичной). Также видно, что риск хорошо описывается линейной моделью, а при дозах ниже 400 мГр значения риска согласно квадратичной модели ниже, чем линейной. Хотя против беспороговой зависимости риска нет доказательств, в области малых доз от 100 мГр и меньше

сохраняются большие неопределённости, что связано как с малой статистикой, так и с различиями радиочувствительности разных лиц.

Рис. 1. Избыточный относительный риск смерти от солидных ЗНО при разных видах зависимости в двух когортах Южного Урала.

Модификация дозового эффекта

Возможная модификация дозового ответа различными нерадиационными факторами была оценена нами для линейной модели ИОР. Было проверено влияние следующих факторов: пола, национальности, факта переселения, календарного периода, возраста на начало облучения, достигнутого возраста (табл. 7). Значимое изменение величины риска, связанное с дозой, наблюдалось в ЧСВУРС только в зависимости от достигнутого возраста: риск увеличивался пропорционально увеличению возраста в степени 4,1 ($P=0,024$). В КРТ также наблюдалась тенденция к увеличению риска с увеличением достигнутого возраста, но различия не достигали статистической значимости ($P=0,1$). Статистически значимое наличие модификации риска в КРТ наблюдается только в зависимости от возраста на начало облучения: риск увеличивается с увеличением возраста начала облучения ($P=0,05$).

Таблица 7

Модификация ИОР смерти от солидных ЗНО нерадиационными факторами в КРТ и ЧСВУРС

Параметры	ИОР/100 мГр	Показатель (ДИ 95%), P
ЧСВУРС		
Пол: мужчины женщины	0,04 (-0,03; 0,13) 0,08 (-0,004; 0,18)	Отношение ж/м 1,99 (nf* <0,18; nf >7,0), $P>0,5$
Национальность: славяне татары/башкиры	0,05 (-0,005; 0,13) 0,09 (-0,08; 0,33)	Отношение татары и башкиры/славяне 1,7 (0,57; nf >33), $P>0,5$
Возраст к началу облучения: 10 лет 40 лет	0,02 (nf <-0,007; 0,10) 0,06 (0,04; 0,13)	% увеличения за декаду 41% (-15%; 186%), $P>0,1$
Достигнутый возраст: 50 лет 70 лет	0,02 (0,01; 0,08) 0,08 (0,02; 0,16)	Степень увеличения риска с возрастом 4,1 (0,5; 9,2), $P=0,026$

Продолжение таблицы 7

Параметры	ИОР/100 мГр	Показатель (ДИ 95%), P
КРТ		
<i>Пол:</i> мужчины женщины	0,06 (0,01; 0,15) 0,06 (0,01; 0,16)	Отношение ж/м 1,10 (ДИ: $nf > 0,05$; $nf > 1,81$), $P > 0,5$
<i>Национальность:</i> славяне татары/башкиры	0,05 (-0,01; 0,12) 0,14 (-0,02; 0,36)	Отношение татары и башкиры/славяне 2,81 (ДИ: 0,37; $nf > 54,2$), $P = 0,35$
<i>Возраст к началу облучения:</i> 10 лет 40 лет	0,03 (0,001; 0,09) 0,08 (0,01; 0,16)	% увеличения за декаду 47% (0%; 182%), $P = 0,05$
<i>Достигнутый возраст:</i> 50 лет 70 лет	0,01 (0,00002; 0,10) 0,07 (0,005; 0,15)	Степень увеличения риска с возрастом 5,15 (-0,72; 16,94), $P = 0,10$

*nf – граница не найдена программой для данного уровня значимости.

Обсуждение

В настоящее время нет чётких знаний относительно канцерогенных эффектов длительного радиационного воздействия с низкой мощностью дозы [17]. В связи с этим результаты исследований отдалённых эффектов облучения в когортах Южного Урала являются очень важным вкладом в понимание этой проблемы. В данной статье результаты сравнения базируются на анализах, описанных в [11, 12], но для лучшей сопоставимости результатов для ЧСВУРС используются также данные дополнительного анализа риска с 5-летним лаг-периодом, т.к. в предыдущей работе [12] акцент был сделан на 10-летнем лаг-периоде. Индивидуальные дозы, накопленные в мягких тканях у членов когорт за весь период наблюдения, рассчитанные на основе единой дозиметрической системы TRDS-2009, созданной в УНПЦ РМ усилиями сотрудников биофизической лаборатории [7-10], оказались не только сопоставимы, но и достаточно близки (табл. 3). Рассматриваемые когорты (КРТ и ЧСВУРС) имеют много общих черт: единая административная территория наблюдения (Челябинская и Курганская области), с едиными условиями проживания и оказания медицинской помощи, почти одинаковые периоды наблюдения, отражающие все социальные события в обществе (1950-2007 гг. в КРТ и 1957-2006 гг. на ВУРС), близкое соотношение представителей основных национальностей (славяне, татары и башкиры), единые источники и методы сбора информации, единая дозиметрическая система для расчёта доз, хронический характер облучения, наличие как внутреннего, так и внешнего облучения. Качество и полнота информации в двух когортах сопоставимы: доля подтверждённых причин смерти около 90% (табл. 1), близкая структура распределения причин смерти (табл. 2), и солидные ЗНО составляют 94% в обеих когортах. Сопоставление базовых уровней смертности показывает общие тенденции в КРТ и в ЧСВУРС: более высокие базовые показатели смерти от ЗНО у мужчин по сравнению с женщинами, у славян по сравнению с татарами и башкирами, у пожилых людей по сравнению с молодыми (табл. 4). Поскольку большая часть членов обеих когорт получила дозу менее 100 мГр, мы представили в этой работе величины ИОР на 100 мГр. Оценка дозовой зависимости с использованием многофакторного анализа и простой параметрической модели избыточного относительного риска в ЧСВУРС (21427 человек) и в КРТ (29730 человек), выявила статистически значимую дозовую зависимость риска смерти от со-

лидных ЗНО. Значения ИОР смерти от солидных ЗНО в обеих когортах после округления стали идентичными и по линейной модели составили 0,06/100 мГр, а по квадратичной модели – 0,01/100 мГр. Различие заключается только в том, что для ЧСВУРС значимость квадратичной модели при 5-летнем лаге достигается только с 90% достоверностью, а 95% – достигается при 10-летнем лаге.

Наличие достоверности риска в обеих моделях (линейной и квадратичной) говорит о сохраняющихся больших неопределённостях величин риска, особенно касающихся малых доз облучения, что хорошо видно на рис. 1. В этой связи весьма актуальным становится вопрос об увеличении статистической силы, что может быть достигнуто объединением указанных когорт для анализа. Большая доля мигрировавших в когортах за период более 50 лет также уменьшает силу исследования (хотя наличие информации о точной дате выезда с наблюдаемой территории позволяет нам цензурировать данные и число человеко-лет под риском, и уменьшить вероятность смещения оценок риска). Дозиметрическая модель, несмотря на её значительное улучшение в TRDS-2009 [15], сохраняет неопределённости и также влияет на величины риска [11].

Как указывалось ранее, была проведена дополнительная оценка ИОР смерти от солидных ЗНО с исключением ЗНО кости и толстого кишечника (в связи с особенностями накопления доз в этих органах). В КРТ для этого из анализа было исключено 95 ЗНО (73 ЗНО толстого кишечника и 22 ЗНО кости), а в ЧСВУРС – 40 ЗНО (33 – толстого кишечника и 7 – кости). Величины ИОР при этом изменились незначительно, в КРТ ИОР=0,054/100 мГр, ($p=0,07$), а в ЧСВУРС – 0,053/100 мГр, ($p=0,07$). Модификация эффекта нерадиационными факторами (пол, национальность, факт переселения и период наблюдения) оказалась статистически не значимой, $P>0,5$. Однако значимое увеличение значения ИОР наблюдалось с увеличением достигнутого возраста на ВУРС и с увеличением возраста на начало наблюдения на реке Теча [11, 12]. Эта зависимость (увеличения риска с возрастом) отличает Уральские когорты от японской когорты лиц, облучённых при атомной бомбардировке, и от когорты профессионалов ПО «Маяк». Возможно, эти различия связаны с разным ответом защитной системы организма на воздействие разных уровней дозы и характером облучения (острого или продолжительного). Но, чтобы исключить преждевременные выводы, необходимо продолжать изучение влияния временно-зависимых факторов на величины риска с увеличением периода наблюдения и увеличением статистической силы.

Важно отметить, что согласованные результаты анализа в ЧСВУРС и КРТ также связаны с тем, что члены обеих когорт подверглись продолжительному воздействию невысоких доз облучения и невысокой мощности доз, несмотря на разный путь распространения радиоактивного загрязнения (в одном случае водный, а в другом – воздушный). Величины риска смерти от солидных ЗНО в ЧСВУРС и КРТ также сопоставимы с количественными оценками риска у ликвидаторов чернобыльской аварии [18] и членов когорты работников ПО «Маяк» [19], а также у лиц, выживших после атомной бомбардировки в Японии [20]

Выводы

Сравнительный анализ риска смерти от солидных ЗНО в двух когортах, связанного с воздействием радиационного облучения, показал хорошо сопоставимые результаты.

- Величины риска смерти от солидных ЗНО в зависимости от дозы, накопленной в мягких тканях за более чем полувековой период наблюдения, в двух когортах Южного Урала практически идентичны.
- В обеих когортах дозовая зависимость хорошо описывается линейной моделью, при этом квадратичная зависимость также является значимой (в КРТ при 5-летнем лаг-периоде, а в ЧСВУРС при 10-летнем лаг-периоде).
- Анализ модификации эффекта нерадиационными факторами показал наличие тенденции в обеих когортах к увеличению риска смерти с увеличением достигнутого возраста и возраста на начало облучения. Несмотря на то, что направление возрастной зависимости отличается от таковой в японской когорте LSS, эта особенность повторилась в двух когортах, что заслуживает более пристального внимания и изучения.
- Хорошая сопоставимость результатов и необходимость увеличения статистической силы исследования для лучшего понимания механизмов формирования риска развития раковых эффектов в ответ на воздействие низкими и умеренными дозами облучения указывают на целесообразность создания единой когорты населения, облучённого на Южном Урале, для оценки радиационного риска.
- Сопоставимость величин риска с другими исследованиями подтверждает хороший потенциал использования будущих результатов исследования для оценки норм радиационной защиты населения.

Благодарности. Данные исследования выполнены при поддержке Федерального медико-биологического агентства РФ. Авторы признательны членам биофизической лаборатории УНПЦ РМ под руководством Дёгтевой М.О. (Толстых Е.И., Шагиной Н.Б, Воробьёвой М.О.) за работу по расчёту индивидуализированных оценок доз для членов когорты ВУРС и КРТ, а сотрудникам отдела База данных «Человек» под руководством Старцева Н.В. – за помощь в проведении работы по прослеживанию жизненного статуса членов когорт.

Литература

1. **Булдаков Л.А., Дёмин С.Н., Косенко М.М., Костюченко В.А., Кошурникова Н.А., Крестинина Л.Ю., Сауров М.М., Терновский И.А., Токарская З.Б., Шведов В.Л.** Медицинские последствия радиационной аварии на Южном Урале в 1957 г. //Медицинская радиология. 1990. № 12. С. 11-15.
2. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 года на ПО «Маяк» /под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселёва. М.: ФУ «Медбиоэкстрем» при Минздраве РФ», 2001. 290 с.
3. **Аклеев А.В., Косенко М.М., Крестинина Л.Ю., Шалагинов С.А., Дёгтева М.О., Старцев Н.В.** Здоровье населения, проживающего на радиоактивных территориях Уральского региона. М.: Радэкон, 2001. 194 с.
4. **Косенко М.М., Аклеев А.В., Крестинина Л.Ю., Старцев Н.В., Жидкова Е.М., Хоффман Д.А, Томас Т.Л., Престон Д.** Методология наблюдения за когортой лиц, облучившихся на реке Теча //Сибирский медицинский журнал. 2003. Т. 18, № 5. С. 40-48.
5. **Крестинина Л.Ю. Престон Д.Л., Остроумова Е.В., Рон Е., Вьюшкова О.В., Аклеев А.В.** Смертность от злокачественных новообразований в когорте лиц, облучённых на реке Теча: предварительные оценки риска //Бюллетень сибирской медицины. 2005. Т. 4, № 2. С. 52-62.
6. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча /под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселёва. М.: ФУ «Медбиоэкстрем» при Минздраве РФ, 2001. 530 с.
7. **Degteva M.O., Vorobiova M.I., Kozheurov V.P., Tolstykh E.I., Anspaugh L.R., Napier B.A.** Dose reconstruction system for the exposed population living along the Techa River //Health Phys. 2000. V. 78б, N 5. P. 542-554.
8. **Degteva M.O., Vorobiova M.I., Tolstykh E.I., Shagina N.B., Shishkina E.A., Anspaugh L.R., Napier B.A., Bougrov N.G., Shved V.A., Tokareva E.E.** Development of an improved dose reconstruction system for the Techa River population affected by the operation of the Mayak Production Association //Radiat. Res. 2006. V. 166. P. 255-270.
9. **Degteva M.O., Shagina N.B., Tolstykh E.I., Vorobiova M.I., Anspaugh L.R., Napier B.A.** Individual dose calculations with use of the Revised Techa River Dosimetry System TRDS-2009D. Final Report for Milestone 22. Chelyabinsk, Russia and Salt Lake City, Utah: Urals Research Center for Radiation Medicine and University of Utah, 2009. 42 p.
10. **Shagina N.B., Tolstykh E.I., Degteva M.O., Vorobiova M.I., Anspaugh L.R., Napier B.A.** Re-evaluation of radionuclide intakes for Techa River residents on the basis of revised source-term parameters //Health Phys. 2012. V. 103, N 2. P. 96-97.
11. **Schonfeld S.J., Krestinina L.Y., Epifanova S.B., Degteva M.O., Akleyev A.V., Preston D.L.** Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950-2007) //Radiat. Res. 2013. V. 179. P. 183-189.
12. **Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Епифанова С.Б.** Анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа за 50-летний период //Радиационная гигиена. 2014. Т. 7, № 1. С. 23-29.
13. **Крестинина Л.Ю., Аклеев А.В.** Онкологическая смертность при хроническом воздействии малых и средних доз облучения в когорте лиц, облучённых на ВУРС //Бюллетень сибирской медицины. 2005. Т. 4, № 2. С. 36-44.
14. **Аклеев А.В., Крестинина Л.Ю., Престон Д., Дэвис Ф., Дёгтева М.О., Анспо Л., Старцев Н.В., Нэпье Б., Рон И.** Радиационный риск злокачественных новообразований у жителей прибрежных сёл реки Теча //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2008. Т. 53, № 4. С. 13-37.
15. **Напье Б.А., Дёгтева М.О., Шагина Н.Б., Анспо Л.Р.** Анализ неопределённостей в дозиметрической системе реки Теча //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. Т. 58, № 1. С. 5-28.

16. **Preston D.L., Lubin D.B., Pierce D.A., McConney M.E.** Epicure Users Guide. Seattle, WA: Hirosoft International Corporation, 1993. 330 p.
17. National Research Council (US). Committee to assess health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, D.C.: National Academies Press, 2006. 424 p.
18. **Кашеев В.В., Чекин С.Ю., Максютов М.А., Туманов К.А., Иванов В.К.** Зависимость радиационного риска солидных раков среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС от возраста при облучении //Радиация и риск. 2009. Т. 18, № 3. С. 48-53.
19. **Shilnikova N.S., Preston D.L., Ron E., Gilbert E.S., Vassilenko E.K., Romanov S.A., Kuznetsova I.S., Sokolnikov M.E., Okatenko P.V., Kreslov V.V., Koshurnikova N.A.** Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex //Radiat. Res. 2003. V. 159, N 6. P. 787-798.
20. **Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A., Suyama A., Mabuchi K.** Studies of mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer diseases mortality: 1950-1997 //Radiat. Res. 2003. V. 160. P. 381-407.

Risk of death from solid cancer among residents of the Techa Riverside and the East Urals Radioactive Trace areas exposed to radiation: comparative analysis

Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Mikryukova L.D., Epifanova S.B., Akleyev A.V.

Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk

At present knowledge of health risks and health effects of protracted exposure to low and moderate (less than 1 Gy) doses of ionizing radiation is incomplete. Data from long-term follow up of cohorts of sufficient size can be important source of information for analysis and for filling in the knowledge gaps. The purpose of the study is to present results of comparative analysis of long-term health effects of exposure of residents of the Techa riverside and the East Urals Radioactive Trace areas to radiation due to the operation of the nuclear complex Mayak. The average accumulated dose to soft tissues received by the population is 30-40 mGy. Individual dose to members of the two cohorts were calculated with the improved version of the Techa River Dosimetry System TRDS-2009. Risks of death from solid cancer per dose unit in the cohorts of residents of the Techa riverside and the East Urals Radioactive Trace areas exposed to protracted low and moderate radiation doses are similar, a linear relation between dose and response suggests statistically significant association between the variables. Results from comparative analysis of the cohorts show the possibility to merge two cohorts into one, consequently to increase statistical power of the cohort and to decrease uncertainty in risk assessment.

Key words: *ionizing radiation, Nuclear Complex Mayak, the Techa River, the East Urals Radioactive Trace, cohort study, solid cancers, mortality risk, late effects of radiation, exposure to low doses of radiation, dose-response relation, chronic exposure.*

References

1. **Buldakov L.A., Demin S.N., Kosenko M.M., Kostyuchenko V.A., Koshurnikova N.A., Krestinina L.Yu., Saurov M.M., Терновский И.А., Токарская З.Б., Шведов В.Л.** Meditsinskie posledstviya radiatsionnoy avarii na Yuzhnom Urale v 1957 g. [Medical consequences of the radiation accident in the Southern Urals in 1957]. *Meditsinskaya radiologiya – Medical Radiology*, 1990, no. 12, pp. 11-16.
2. Ecological and health effects of the radiation accident of 1957 at the Mayak PA /Eds.: A.V. Akleyev, M.F. Kiselev. Moscow: "Medbioextrem" Rus. Min. of Health, 2001. 290 p. (In Russian).

Krestinina L.Yu.* – Head of Lab., C. Sc., Med.; **Silkin S.S.** – Researcher; **Mikryukova L.D.** – Researcher, C. Sc., Med.; **Epifanova S.B.** – Sen. Engineer; **Akleyev A.V.** – Director, MD, Prof., Honored Scientist of the Russian Federation. URCRM.

*Contacts: 68-a, Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russia, 454076. Tel.: +7 (351) 232-79-18; e-mail: ludmila@urcrm.ru.

3. **Akleyev A.V., Kosenko M.M., Krestinina L.Yu., Shalaginov S.A., Degteva M.O., Startsev N.V.** Zdorov'e naseleniya, prozhivayushchego na radioaktivnykh territoriyakh Ural'skogo regiona [Health status of population exposed to environmental contamination in the Southern Urals]. Moscow: Radekon Publ., 2001. 194 p.
4. **Kosenko M.M., Akleev A.V., Krestinina L.Yu., Startsev N.V., Zhidkova E.M., Hoffman D.A., Tomas T.L., Preston D.** Supervision methodology of the cohort of subjects who were exposed to radiation on the Techa River. *Sibirskij medicinskij zhurnal – Siberian Medical Journal*, 2003, vol. 18, no. 5, pp. 40-48. (In Russian).
5. **Krestinina L.Yu., Preston D.L., Ostroumova E.V., Ron E., V'yushkova O.V., Akleev A.V.** Cancer mortality in the Techa River cohort: preliminary risk estimates. *Bulleten' sibirskoy mediciny – Bulletin of the Siberian Medicine*, 2005, vol. 4, no. 2, pp. 52-62. (In Russian).
6. Medical-biological and ecological impacts of radioactive contamination of the Techa River. Eds.: A.V. Akleyev, M.F. Kiselev. Moscow: "Medbioextrem" Rus. Min. of Health, 2001. 530 p. (In Russian).
7. **Degteva M.O., Vorobiova M.I., Kozheurov V.P., Tolstykh E.I., Anspaugh L.R., Napier B.A.** Dose reconstruction system for the exposed population living along the Techa River. *Health Phys.*, 2000, vol. 78, no. 5, pp. 542-554.
8. **Degteva M.O., Vorobiova M.I., Tolstykh E.I., Shagina N.B., Shishkina E.A., Anspaugh L.R., Napier B.A., Bougrov N.G., Shved V.A., Tokareva E.E.** Development of an improved dose reconstruction system for the Techa River population affected by the operation of the Mayak Production Association. *Radiat. Res.*, 2006, vol. 166, pp. 255-270.
9. **Degteva M.O., Shagina N.B., Tolstykh E.I., Vorobiova M.I., Anspaugh L.R., Napier B.A.** Individual dose calculations with use of the Revised Techa River Dosimetry System TRDS-2009D. Final Report for Milestone 22. Chelyabinsk, Russia and Salt Lake City, Utah: Urals Research Center for Radiation Medicine and University of Utah, 2009. 42 p.
10. **Shagina N.B., Tolstykh E.I., Degteva M.O., Vorobiova M.I., Anspaugh L.R., Napier B.A.** Re-evaluation of radionuclide intakes for Techa River residents on the basis of revised source-term parameters. *Health Phys.*, 2012, vol. 103, no 2, pp. 96-97.
11. **Schonfeld S.J., Krestinina L.Y., Epifanova S.B., Degteva M.O., Akleyev A.V., Preston D.L.** Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950-2007). *Radiat. Res.*, 2013, vol. 179, pp.183-189.
12. **Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Epifanova S.B.** Analysis of solid cancer mortality risk for the population exposed in the territory of East-Urals radioactive trace over a 50-year period. *Radiatsionnaya gigiena – Radiation Hygiene*, 2014, vol. 7, no. 1, pp. 23-29. (In Russian).
13. **Krestinina L.Yu., Akleev A.V.** Cancer mortality in EURT cohort members exposed of chronic irradiation with low and intermediate doses. *Bulleten' sibirskoy mediciny – Bulletin of the Siberian Medicine*, 2005, vol. 4, no. 2, pp. 36-44. (In Russian).
14. **Akleyev A.V., Krestinina L.Y., Preston D., Davis F., Degteva M.O., Anspo L., Startcev N.V., Napier B., Ron E.** Radiogenic risk of malignant neoplasms for Techa riverside residents. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost' – Medical Radiology and Radiation Safety*, 2008, vol. 53, no. 4, pp. 13-37. (In Russian).
15. **Napier B.A., Degteva M.O., Shagina N.B., Anspaugh L.R.** Uncertainty Analysis for the Techa River Dosimetry System. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost' – Medical Radiology and Radiation Safety*, 2013, vol. 58, no. 1, pp. 5-28. (In Russian).
16. **Preston D.L., Lubin D.B., Pierce D.A., McConney M.E.** Epicure Users Guide. Seattle, WA, HiroSoft International Corporation, 1993. 330 p.
17. National Research Council (US). Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Level of Ionizing Radiation. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, D.C., National Academies Press, 2006. 422 p.

18. **Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksioutov M.A., Tumanov K.A., Ivanov V.K.** Dependence of radiation risk of solid cancers in emergency accident workers of the Chernobyl accident on their age at exposure. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2009, vol. 18, no. 3, pp. 48-53. (In Russian).
19. **Shilnikova N.S., Preston D.L., Ron E., Gilbert E.S., Vassilenko E.K., Romanov S.A., Kuznetsova I.S., Sokolnikov M.E., Okatenko P.V., Kreslov V.V., Koshurnikova N.A.** Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat. Res.*, 2003, vol. 159, no 6, pp. 787-798.
20. **Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A., Suyama A., Mabuchi K.** Studies of mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer Diseases Mortality: 1950-1997. *Radiat. Res.*, 2003, vol. 160, pp. 381-407.