DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-2-36-50

УДК 616.155.392-02:614.876(470.5)

Риск заболеваемости гемобластозами у членов когорты Восточно-Уральского радиоактивного следа

Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Аклеев А.В.

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

В статье впервые представлен анализ риска заболеваемости гемобластозами и лейкозами у членов когорты, облучённых на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС). Взрыв резервуара в хранилище радиоактивных отходов на ПО «Маяк» в 1957 г. и оседание радиоактивного облака на близлежащих территориях привели к облучению населения. Суммарная доза, накопленная в красном костном мозге (ККМ), составила менее 0,5 Гр для 95% членов когорты ВУРСа, а средняя доза – 90 мГр. За 53 года наблюдения (1957-2009 гг.) у членов когорты ВУРСа численностью 21373 человек зарегистрировано 76 гемобластозов, среди них 37 лейкозов, включая 8 случаев хронического лимфатического лейкоза. Избыточный относительный риск заболеваемости гемобластозами в когорте ВУРСа составил 1,1 (95% ДИ: 0,08; 2,8) на 1 Гр суммарной дозы на ККМ, а для заболеваемости лейкозами статистически значимой зависимости от дозы выявлено не было. Важно отметить, что величина риска для всех гемобластозов и лейкозов в когорте ВУРСа становилась не значимой и близкой к нулю при исключении из анализа около 1500 членов когорты, которые до аварии 1957 г. получили облучение на реке Тече, намного превышавшее таковое на ВУРСе. Результаты данного анализа предполагают, что доза на ККМ, полученная населением только в результате аварии 1957 г. на ВУРСе, недостаточна для выявления статистически значимой дозовой зависимости уровней заболеваемости лейкозами или гемобластозами, но статистическая сила исследования может быть увеличена при объединении когорты ВУРСа с когортой реки Течи.

Ключевые слова: Восточно-Уральский радиоактивный след, ВУРС, когорта, гемобластозы, лейкозы, избыточный относительный риск, эффекты облучения, дозовая зависимость, хроническое облучение.

Введение

В 1949 г. в рамках Советской ядерной программы на Производственном Объединении «Маяк» (ПО «Маяк») на Южном Урале было начато производство плутония. Из-за нарушения системы охлаждения в одном из резервуаров хранилища радиоактивных отходов в 1957 г. произошёл тепловой взрыв с возникновением радиоактивного облака, осевшего на территории с образованием Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС). Аварийный выброс был представлен следующими радионуклидами: $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr} = 66\%$; $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y} = 5,4\%$; $^{95}\text{Zr} + ^{95}\text{Nb} = 24,9\%$; $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh} = 3,7\%$ [1-3].

Двадцать два населённых пункта (НП) оказались внутри официальной границы территории, которая была принята опасной для здоровья (плотность загрязнения выше 2 Ки/км^2). В защитных целях было проведено переселение жителей указанных НП. В зависимости от уровня загрязнения жители были переселены в несколько этапов: из 19 НП Челябинской области – через 14, 250 и 330 дней, из 3 НП Свердловской области – через 670 дней [1-6].

Регистр населения, облучённого в 1957 г. на Южном Урале, был создан в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины (УНПЦ РМ) в девяностых годах прошлого века и включал около 31 тыс. человек. В его состав кроме переселённых жителей из 22 НП во-

Крестинина Л.Ю.* – зав. лаб., к.м.н.; Силкин С.С. – мл. научн. сотр.; Аклеев 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.

шли жители 13 НП, прилегавших к границе переселения в головной части ВУРСа, и потомки облучённых лиц [2]. В 2007 г. в регистр были добавлены (около 3,5 тыс. человек) жители НП «ОНИС» (Опытная научно-исследовательская станция), которые проживали в нём на момент аварии и не были переселены. Данный регистр явился основой для формирования когорты лиц, облучённых на Восточно-Уральском радиоактивном следе.

Предыдущие исследования [7], охватывающие 30-летний период наблюдения и меньшую по численности когорту, показали отсутствие связи изменения уровней смертности от дозы внешнего γ -излучения и от дозы, накопленной в красном костном мозге (ККМ).

В 2013 г. в УНПЦ РМ сотрудниками биофизической лаборатории для лиц, облучённых на территории ВУРСа, впервые были рассчитаны индивидуализированные органные дозы на основе дозиметрической системы TRDS-2009, а в 2016 г. был произведён перерасчёт доз по усовершенствованной дозиметрической системе TRDS-2016 [8, 9]. Сбор информации не только о причинах смерти, но и о прижизненных диагнозах злокачественных новообразований (ЗНО), расширение периода наблюдения более чем на 20 лет, увеличение численности когорты и доступность индивидуальных органных доз в последние годы позволили провести анализ отдалённых эффектов за 53-летний период в расширенной когорте ВУРСа (численностью около 21,5 тыс. человек).

Материалы и методы

Определение когорты ВУРСа. Когорта ВУРСа (КВУРС) включает в себя лиц, родившихся и/или проживавших в одном из 33 населённых пунктов на территории Челябинской области, подвергшихся аварийному радиоактивному загрязнению в период с 29.09.1957 по 31.12.1959 (или до даты выселения).

Населённые пункты включают 19 НП, жители которых переселены из Челябинской области и 14 НП, близко расположенных к границе переселения головной части ВУРСа, но жители которых не были переселены. Население, переселённое из 3 НП, расположенных во время аварии на территории Свердловской области, не включено в анализируемую когорту в связи с ограничением доступа к данным о причинах смерти и раковой заболеваемости на территории Свердловской области.

Характеристики КВУРС. По данным на ноябрь 2017 г., КВУРС включает 21373 человека. За период с 1957 по 31.12.2009 гг. у членов КВУРС зарегистрировано 76 гемобластозов, среди них 37 лейкозов, включая 8 случаев хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и 478482 человеко-года под риском.

Демографические показатели когорты ВУРСа для анализа заболеваемости гемобластомами, а также распределение гемобластозов и отдельно лейкозов по полу, национальности и возрасту представлены в табл. 1.

В КВУРС преобладают женщины (56%) и лица молодого возраста (42% в возрасте до 20 лет), что связано с особенностями послевоенного периода. Население представлено двумя этническими группами: славянской (в основном русские) составляют 60% от всей когорты, и 40% составляют лица татарской и башкирской национальностей. Организованно переселявшиеся лица составляют 40% от всей когорты, а постоянно проживавшие на территории ВУРСа составляют 60% когорты, при этом доля заболевших гемобластомами была выше среди постоянно проживавших людей (0,41% и 0,27% соответственно). Число гемобластозов по полу распре-

лено примерно равномерно (39 и 37), но доля заболевших среди мужчин, как всеми гемобластозами (0,41%), так и отдельно лейкозами (0,23%) или ХЛЛ (0,06%) больше, чем среди женщин (соответственно 0,31%, 0,13%, 0,02%). В КВУРС наибольшее количество гемобластозов зарегистрировано среди лиц, достигших возраста 20 лет и старше.

Таблица 1

Характеристики изучаемой когорты и распределение гемобластозов

Характеристики	Человек	%	Гемобластозы, % заболевших	В том числе:	
				лейкозы, % заболевших	ХЛЛ*, % заболевших
Пол					
Мужчины	9482	44	39 (0,41%)	22 (0,23%)	6 (0,06%)
Женщины	11891	56	37 (0,31%)	15 (0,13%)	2 (0,02%)
Национальность					
Татары и башкиры	8468	40	30 (0,35%)	13 (0,15%)	0
Русские	12905	60	46 (0,36%)	24 (0,19%)	8 (0,06%)
Факт переселения					
Переселены	8473	40	23 (0,27%)	11 (0,13%)	3 (0,04%)
Не переселены	12900	60	53 (0,41%)	26 (0,2%)	5 (0,04%)
Возраст					
на 31.12.1959			На дату диагноза		
0-14	7511	36	4	4	0
15-19	1410	6	4	3	0
20-59	10466	49	60	24	6
60 и старше	1986	9	8	6	2
Вся когорта	21373	100%	76	37	8

Примечание: ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

В табл. 2 представлен статус членов КВУРС к концу периода наблюдения (31.12.2009 г.) по данным на ноябрь 2017 г. Можно видеть, что 24% членов КВУРС живы, 40% умерли (на 89% из них имеется информация о причине смерти), для 16% статус неизвестен и 20% мигрировали с территории наблюдения (Челябинская и Курганская области). Большинство лиц с гемобластозами на территории наблюдения умерли (69 из 76), на 96% умерших имеются акты о смерти.

Таблица 2

Жизненный статус членов КВУРС к 31.12.2009 г.

Жизненный статус на ТНЗ	Лица с гемобластозами	Лица без гемобластозов		Всего	
		человек	%	человек	%
Жив	7	5097	30	5104	24
Умер	69	8554	50	8623	40
по акту	66 (96%)	7573	(89%)	7639	(89%)
со слов	3 (4%)	981	(11%)	984	(11%)
Статус не известен	-	3412	20	3412	16
Всего на ТНЗ	76	17063	100%	17139	80
Мигрант	2	4232		4234	20
Всего	78	21295		21373	100%

Примечание: ТНЗ – территория наблюдения за заболеваемостью.

Дозы, полученные населением. После аварии 1957 г. максимальные уровни радиоактивного загрязнения окружающей среды и максимальные дозы внешнего гамма-излучения (от короткоживущих радионуклидов) отмечались в первые 2 года после аварии. Через 2-3 года радиационная обстановка значительно изменилась, и преобладающим стало внутреннее облуче-

ние (преимущественно от ^{90}Sr) в результате потребления загрязнённых пищевых продуктов. Экстренная эвакуация около 1000 жителей 3 деревень (Бердяниш, Сатлыково, Галикаево), и плановое переселение жителей остальных 19 населённых пунктов ВУРСа, в которых уровни поступления ^{90}Sr представляли опасность для здоровья, позволили значительно уменьшить дозы облучения населения [6].

Создание в УНПЦ РМ регистра населения, облучённого на Южном Урале в разных инцидентах, потомков облучённых лиц, а также их семейных ячеек и историй проживания позволило выявить среди членов КВУРС лиц, проживавших до аварии 1957 г. в прибрежных сёлах реки Течи и получивших там облучение, превышавшее таковое на ВУРСе. В основном эту группу составили лица, которые в 1955-1956 гг. были переселены из села Метлино на реке Тече на территорию, которая позже попала под радиоактивное облако на ВУРСе, где была организована Опытная научно-исследовательская станция (ОНИС). Жители посёлка ОНИС, переименованного в девяностые годы в посёлок Метлино, проживавшие в нём в период с 1957 по 1960 гг., были включены в КВУРС наравне с жителями 13 непереселявшихся деревень на ВУРСе.

Расчёт индивидуализированных доз, накопленных в органах за весь период наблюдения у членов КВУРС, был выполнен сотрудниками биофизической лаборатории УНПЦ РМ с использованием дозиметрической системы TRDS, усовершенствованной в 2016 г. [8, 9]. Для анализа риска заболеваемости гемобластозами использовалась суммарная (внешняя и внутренняя) доза, накопленная в ККМ за период с 1957 по 2009 гг. На рис. 1 представлено распределение членов когорты по дозе на ККМ.

Рис. 1. Дозовое распределение членов КВУРС по дозе на красный костный мозг (TRDS-2016).

Согласно проведённым расчётам 95% (20270 человек) членов КВУРС получили дозу на ККМ менее 0,5 Гр, около 5% (1051 человек) получили дозу от 0,5 до 2 Гр, и 0,2% (52 человека) получили дозу на ККМ более 2 Гр. Из последних 52 человек 48 получили дозу от 2 до 4 Гр и 4 человека более 4 Гр, из них максимальная доза на ККМ составила 7,18 Гр (у 1 человека). Средняя доза на ККМ за весь период составила 90 мГр.

Выделение членов КВУРС (1457 человек), имевших дозу на ККМ более 1 Гр, показало, что это в основном были лица, получившие основную дозу облучения до аварии 1957 г. вследствие проживания на реке Тече (рис. 1).

Случаи заболевания гемобластозами в КВУРС на территории наблюдения. Сбор информации о случаях заболеваний гемобластозами и лейкозами на систематической основе для членов КВУРС был доступен только на территории Челябинской и Курганской областей,

поэтому данная территория была выделена как территория наблюдения за заболеваемостью (ТНЗ) гемобластозами. В регистре УНПЦ РМ содержится информация о местах проживания на каждого члена когорты за весь период наблюдения, которая необходима для расчёта человеко-лет под риском заболеть гемобластозом, а также для расчёта доз. Данная информация постоянно обновляется.

Как уже показано в табл. 1, у членов КВУРС за период с 1957 по 2009 гг. на ТНЗ зарегистрировано 76 случаев гемобластозов, из которых 37 случаев составляют лейкозы, включая 8 случаев ХЛЛ.

На рис. 2 представлена структура заболеваемости гемобластозами у членов КВУРС по рубрикам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В структуре заболеваемости гемобластозами у мужчин лейкозы суммарно составляют 56% (22 из 39 случаев). Наиболее частыми у мужчин являются хронические формы лейкоза (55% от всех лейкозов), острые лейкозы составляют 32%, другие – более 13%.

Рис. 2. Структура заболеваемости гемобластозами в КВУРС на ТНЗ по рубрикам МКБ-10.

У женщин, по сравнению с мужчинами, лейкозы суммарно составляют меньшую долю от всех гемобластозов (41%, 15 из 37) с преобладанием, наоборот, острой формы неуточнённого клеточного типа (80% от всех лейкозов). Хронические формы у женщин составляют 13%, другие – 7%. Значимую долю от всех гемобластозов, как у женщин (30%), так и у мужчин (21%), составляют также лимфосаркома и ретикулосаркома.

Распределение лейкозов в динамике после аварии, представленное на рис. 3, показывает, что около 30% случаев были зарегистрированы в первые 13 лет после аварии с относительно равномерным распределением в последующие 3 десятилетия (19%-22%) и некоторое снижение в пятом десятилетии. Если рассматривать группу всех гемобластозов, можно отметить почти равномерное распределение доли случаев по десятилетиям с первых лет после аварии. Число хронических лимфолейкозов увеличивается через 40 лет после аварии, что, скорее всего, связано с постарением членов когорты.

Рис. 3. Распределение случаев гемобластозов и лейкозов в динамике.

Методы анализа. Многофакторный анализ зависимости показателей заболеваемости от радиационных и нерадикационных факторов был проведен с помощью программ DATAB и AMFIT статистического пакета EPICURE [10] и использованием простой параметрической модели избыточного относительного риска (ИОР).

Базовая модель ИОР для расчёта уровней заболеваемости гемобластозами может быть представлена следующим образом:

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

где λ – уровень заболеваемости гемобластозами; λ_0 – базовый уровень заболеваемости гемобластозами; a – достигнутый возраст; d – доза; z – факторы, которые могут влиять на уровни заболеваемости гемобластозами; z_0 – факторы, которые могут влиять на базовые уровни (λ_0); z_1 – факторы, которые могут модифицировать ИОР.

Избыточный риск описан как произведение функции дозового ответа $\rho(d)$ на функцию модификации эффекта $\varepsilon(z_1)$.

Тестирование дозовой зависимости проводилось с использованием линейной, линейно-квадратичной и квадратичной моделей.

С помощью программы DATAB пакета EPICURE были созданы таблицы человеко-лет и случаев гемобластозов и лейкозов со стратификацией по полу, национальности (славяне; татары и башкиры), календарному периоду наблюдения (до 1986 г. и после), факту переселения, критерию оценки влияния года рождения членов когорты «birth cohort effect» (до 25 лет на момент аварии или старше 25 лет), возрасту на начало облучения (10-летние категории от 10 до 60 и более лет) и достигнутому возрасту (по 5-летиям, начиная от 0 по 75 и более лет), а также по дозовым категориям, со следующими нижними границами дозы на ККМ: 0, 0,005, 0,010, 0,020, 0,100, 0,350 Гр. В качестве дозы использована доза, накопленная в ККМ за весь период до даты конца наблюдения (дата заболевания, дата смерти или миграции с территории наблюдения или 31.12.2009 г.).

Детальная стратификация позволяет при необходимости скорректировать базовые уровни заболеваемости и дозовый ответ в зависимости от всех указанных факторов. Статистиче-

ская значимость определялась с помощью метода максимального правдоподобия, доверительные интервалы – с 95% значимостью.

Для оценки зависимости эффекта от дозы, полученной исключительно в период проживания на территории ВУРСа, был проведён отдельный анализ риска развития гемобластозов в субкогорте КВУРС (19916 человек) с исключением 1457 человек, получивших до аварии 1957 г. облучение на реке Тече.

Результаты

Анализ риска заболеваемости гемобластозами

Оценка базовых уровней. Для оценки зависимости базовых уровней заболеваемости гемобластозами и лейкозами от нерадиационных факторов с помощью программы AMFIT тестировались все указанные выше переменные (пол, национальность, календарный период наблюдения, факт эвакуации, год рождения, возраст на начало облучения, а также степенная зависимость от достигнутого возраста в виде логарифма и квадрата логарифма достигнутого возраста). При этом достоверная зависимость базовых уровней заболеваемости гемобластозами была выявлена только от пола ($p=0,02$) и достигнутого возраста ($p<0,001$), включённого в модель для расчёта базовых уровней в виде логарифма и квадрата логарифма достигнутого возраста.

Оценка дозовой зависимости. Поскольку большая часть членов КВУРС получила дозу на ККМ менее 1 Гр, и время, необходимое для реализации радиационно-связанного случая ЗНО после продолжительного воздействия облучения в низких дозах и низких мощностях доз, изучено недостаточно, то оценка риска в КВУРС была рассчитана с использованием разных минимальных латентных периодов (0, 2, 5, и 10 лет). В табл. 3 представлены величины избыточного относительного риска заболеваемости гемобластозами и лейкозами на 1 Гр при использовании линейной зависимости эффекта от дозы при различных минимальных латентных периодах. Статистически значимые значения ИОР были получены только для всех гемобластозов при нулевом, 2- и 5-летнем латентных периодах, причем величины ИОР для этих трёх латентных периодов почти не отличались. В связи с указанным, для лучшей сопоставимости результатов с аналогичными исследованиями риска лейкозов и гемобластозов в других когортах, был выбран минимальный латентный период, равный 2 годам. ИОР/Гр для всех гемобластозов составил 1,1 (95% ДИ: 0,08; 2,8), $p=0,03$.

Таблица 3

Величины избыточного относительного риска заболеваемости гемобластозами в зависимости от минимального латентного периода

Показатели	Минимальный латентный период			
	0 лет	2 года	5 лет	10 лет
Все гемобластозы ИОР/Гр, (95% ДИ), p	1,16 (0,11; 2,9) 0,025	1,1 (0,08; 2,82) 0,03	1,05 (0,02; 2,8) 0,04	0,67 (-0,23; 2,2) 0,18
Лейкозы ИОР/Гр, (95% ДИ), p	1,16 (nf<0; 4,0) 0,11	1,04 (nf<0; 3,7) 0,14	0,86 (nf<0; 3,5) 0,23	0,12 (nf<0; 2,0) >0,5
Лейкозы без ХЛЛ ИОР/Гр, (95% ДИ), p	1,31 (nf<0; 4,9) 0,13	1,15 (nf<0; 4,5) 0,17	0,90 (nf<0; 4,2) 0,29	-0,15 (nf<0; nf>0) >0,5

Примечание: nf (not found) – граница доверительного интервала не может быть точно вычислена программой; ДИ – доверительный интервал.

Не было получено достоверного улучшения подгонки модели при тестировании линейно-квадратичной зависимости эффекта от дозы ($p=0,4$ для гемобластозов, $p>0,5$ для лейкозов). При тестировании квадратичной модели значения ИОР не были значимы: для всех гемобластозов ($p=0,074$) ИОР/Гр=0,8 и для лейкозов ($p=0,18$) ИОР/Гр=0,87, при этом рассчитанное значение ИОР было близко к таковому при линейной зависимости от дозы.

В табл. 4 представлены человеко-годы, наблюдаемые случаи, а также избыточные случаи по дозовым категориям, рассчитанные по линейной модели с 2-летним минимальным латентным периодом.

Таблица 4

Распределение гемобластозов по дозовым группам

Дозовые группы (средняя доза), мГр	Человеко- годы	Гемобластозы		Лейкозы		Лейкозы без ХЛЛ	
		всего случаев	рассчитан- ный избыток	всего случаев	рассчитан- ный избыток	всего случаев	рассчитан- ный избыток
0-5 (2)	193255	22	0,07	11	0,03	8	0,03
5-10 (7)	78000	13	0,09	8	0,04	8	0,04
10-20 (14)	55313	11	0,12	4	0,05	3	0,05
20-100 (39)	58626	9	0,4	5	0,16	3	0,14
100-350 (191)	54440	7	1,7	2	0,75	1	0,64
≥ 350 (1024)	38848	14	6,5	7	2,87	6	2,42
Всего	478482	76	8,7	37	3,9	29	3,31
Атрибутивный риск, %		11%		10%		11%	

Согласно линейной модели, доля радиационно-связанных случаев увеличивается с увеличением дозы. Атрибутивный риск для гемобластозов в целом составил 11%, для лейкозов – 10%, а для лейкозов без ХЛЛ – 11%. В наибольшей дозовой группе атрибутивный риск составляет для гемобластозов – 18%, для всех лейкозов – 19%, а для лейкозов без ХЛЛ – 21%. При этом данные показатели для всех лейкозов и лейкозов без ХЛЛ не являются статистически значимыми. По распределению числа человеко-лет можно рассчитать, что 92% всех человеко-лет под риском относятся к лицам, получившим дозы до 350 мГр (табл. 4). Согласно линейной модели во всей КВУРС за 53-летний период на наблюдаемой территории 9 случаев гемобластозов могут быть атрибутированы радиации. Предполагаемое (статистически незначимое) число случаев, связанных с радиацией, для лейкозов могло составить около 4 случаев, для лейкозов с исключением ХЛЛ – 3 случая.

Оценка модификации дозового ответа. Для ИОР развития гемобластозов, лейкозов и лейкозов без ХЛЛ, рассчитанных по линейной модели и с использованием 2-летнего минимального латентного периода, была оценена модификация дозового ответа различными нерадиационными факторами, такими как пол, национальность, возраст к началу облучения, достигнутый возраст, факт переселения, календарный период (табл. 5).

Оценка модификации осуществлялась с использованием программы AMFIT статистического пакета EPICURE. При анализе не было получено значимой модификации эффекта в зависимости от исследуемых факторов. Скорее всего, это связано с небольшим количеством случаев, при разделении их на группы. Однако можно отметить некоторые тенденции: более высокие показатели ИОР у мужчин относительно женщин, и в период до 1986 г. по сравнению с более поздним периодом, а также у непереселённого населения в сравнении с переселённым. Остальные различия трудно оценить, т.к. доверительные интервалы в группах сравнения очень неопределённые, в большинстве групп нижняя граница доверительного интервала является отрицательной и не определяется с 95% значимостью.

Таблица 5

Модификация ИОР заболеваемости гемобластозами нерадиационными факторами в КВУРС

Параметры	Гемобластозы	Лейкозы	Лейкозы без ХЛЛ
	ИОР/1Гр (95% ДИ)		
Вся когорта	1,1 (0,08; 2,82)	1,04 (nf<0; 3,7)	1,15 (nf<0; 4,5)
Пол			
Мужчины	1,65 (0,03; 5,06)	2,34 (nf<0; 8,38)	2,50 (nf<0; 10,42)
Женщины	0,69 (nf<0; 2,91)	-0,16 (nf<0; 2,76)	0,06 (nf<0; 3,86)
Этническая принадлежность			
Татары и башкиры	0,97 (nf<0; 3,67)	1,65 (nf<0; 6,47)	2,70 (nf<0; 9,55)
Славяне	1,18 (-0,002; 3,28)	0,73 (nf<0; 3,73)	0,40 (nf<0; 3,66)
Возраст к началу облучения			
10 лет	0,85 (nf<0; 3,26)	0,77 (nf<0; 4,56)	0,54 (nf<0; 3,86)
30 лет	1,08 (0,08; 2,79)	1,02 (nf<0; 3,70)	1,14 (nf<0; 4,54)
Достигнутый возраст			
30 лет	2,32 (nf<0,13; 6,31)	2,59 (nf<0; 8,92)	2,22 (nf<0; 8,34)
60 лет	0,77 (nf<0; 2,40)	0,70 (nf<0; 2,91)	0,64 (nf<0; 3,30)
Факт переселения			
Переселены	0,33 (nf<0; 5,18)	-0,48 (nf<0; nf>0)	-0,31 (nf<0; nf>0,15)
Не переселены	1,16 (0,06; 2,94)	0,34 (nf<0,21; nf>0,45)	0,18 (nf<0,05; nf>0,31)
Календарный период			
До 1986 г.	1,81 (0,31; 4,4)	2,21 (0,07; 6,71)	0,98 (nf<0; nf>1,25)
После 1986 г.	0,24 (nf<0; 2,23)	-0,06 (nf<0; 2,59)	-0,39 (nf<0; nf>0)

Примечания: nf (not found) – граница доверительного интервала не может быть точно вычислена программой; жирным шрифтом выделены значимые величины риска.

Оценка ИОР заболеваемости гемобластозами и лейкозами при исключении из анализа лиц, облучённых на реке Тече

После исключения из КВУРС 1457 человек, являющихся также членами когорты реки Течи, число человеко-лет под риском за период с 29.9.1957 по 31.12.2009 гг. составило 434429. За этот период в когорте на ТНЗ было зарегистрировано 62 случая гемобластоза, включая 30 лейкозов, из них 6 случаев ХЛЛ. Дозу на ККМ менее 300 мГр получили 99% членов данной субкогорты, 72 человека (0,4%) получили дозу от 0,5 до 1 Гр, и 65 человек (0,3%) – от 1 до 2 Гр, максимальная доза на ККМ составила 2 Гр. В возрасте до 15 лет наблюдалось только 4 из 62 случаев гемобластоза (все относились к группе лейкозов без ХЛЛ). В возрасте от 20 до 39 лет было зарегистрировано 33 случая (53%) гемобластоза, из них 14 лейкозов. Среди мужчин и женщин наблюдалось одинаковое число гемобластозов (по 31 случаю). Доля заболевших гемобластозами среди этнической группы татар и башкир составила 0,34%, а среди славян – 0,29%, доля заболевших только лейкозами, напротив, несколько выше была среди славян (0,17% в сравнении с 0,12%), а случаи ХЛЛ наблюдали только у славян (6 случаев). К концу 2009 г. умерло 39% членов когорты, 20% мигрировали, 20% были живы на ТНЗ и для 17% членов КВУРС жизненный статус был известен на более раннюю дату, чем конец периода наблюдения.

Базовые уровни. После исключения из анализа лиц, получивших до аварии 1957 г. дозу на реке Тече, максимальная доза на ККМ у анализируемых членов когорты составила 2 Гр, а наибольшая доза у лиц с лейкозами составила 199 мГр, поэтому количество дозовых групп для

анализа было уменьшено до 5: 0-5 мГр, 5-10 мГр, 10-20 мГр, 20-100 мГр, >100 мГр. В модель базовых уровней были включены параметры достигнутого возраста (логарифм и квадрат логарифма достигнутого возраста). От других параметров, включённых в стратификацию (пол, национальность, период наблюдения, факт эвакуации, возраст на начало облучения) статистически значимой зависимости базовых уровней заболеваемости гемобластозами или лейкозами не было выявлено.

Дозовая зависимость. Анализ ИОР заболеваемости всеми гемобластозами, а также отдельно лейкозами или лейкозами без ХЛЛ в КВУРС при исключении из анализа лиц, ранее облучённых на реке Тече, не показал достоверного увеличения риска с увеличением дозы. При использовании линейной модели для анализа величина ИОР/Гр для гемобластозов была положительной, но статистически незначимой и составила 1,29 (95% ДИ: $pf < 0$; 6,2), $p = 0,38$. Для лейкозов и лейкозов без ХЛЛ положительный риск не определялся, $p > 0,5$. Тестирование квадратичной и линейно-квадратичной моделей при анализах дозовой зависимости для всех групп гемобластозов не улучшало подгонку, было не значимым, поэтому данные не приводятся. Так как величина ИОР для всех гемобластозов была положительной, мы оценили вероятное число избыточных случаев гемобластозов в данной когорте. Было получено, что 3 случая (5%) из 62 гемобластозов, предположительно, могли бы быть связаны с радиационным воздействием ($p = 0,38$).

Обсуждение

В отчёте впервые описаны результаты анализа риска заболеваемости всеми гемобластомами и отдельно лейкозами среди членов КВУРС за 53-летний период наблюдения. Впервые для анализа использованы дозы на ККМ [8, 9], рассчитанные сотрудниками биофизической лаборатории УНПЦ РМ по системе TRDS-2016.

Более ранние исследования риска лейкозов для населения, облучённого на ВУРСе, были основаны на изучении смертности за 30-летний период и более грубых оценках доз, значимой зависимости уровней смертности от лейкозов от полученной дозы не было выявлено [7]. Настоящий анализ, проведённый в КВУРС численностью 21373 человека, на основе 76 случаев заболеваний гемобластомами, 37 случаев лейкозов (29 случаев лейкозов при исключении ХЛЛ) и 478482 человеко-лет под риском за 53-летний период наблюдения показал наличие избыточного относительного риска заболеть гемобластомами, ИОР/Гр=1,1 (95% ДИ: 0,08; 2,8), $p = 0,03$. Анализ риска заболеваемости всеми лейкозами и лейкозами при исключении ХЛЛ показал наличие тенденции к увеличению ИОР с увеличением дозы, но не выявил статистически значимой дозовой зависимости (ИОР заболеваемости лейкозами равнялся 1,04 (95% ДИ: нижняя граница не определена < 0 ; 3,7); $p = 0,14$; а заболеваемости лейкозами при исключении ХЛЛ был равен 1,15/Гр (95% ДИ: нижняя граница не определена < 0 ; 4,5); $p = 0,17$).

Создание в УНПЦ РМ единого регистра населения, облучённого на Южном Урале, и возможность в последние десятилетия сопоставлять данные с помощью различных электронных регистров населения позволили выявить среди членов когорты ВУРСа лиц, получивших облу-

чение на реке Теча, до аварии 1957 г. (1457 человек из 21373). С целью оценки влияния на население облучения только вследствие аварии 1957 г., были рассчитаны величины риска заболеваемости гемобластомами в усечённой когорте ВУРСа, исключив лиц, облучившихся в двух радиационных инцидентах. Методика расчёта была полностью идентичной, с учётом влияния на базовые уровни пола и возраста. Проведённый анализ не выявил статистически значимых оценок риска развития как гемобластозов в целом, так и отдельно лейкозов или лейкозов с исключением ХЛЛ в когорте лиц, облучённых только вследствие аварии 1957 г.

Результаты анализа в полной КВУРС не противоречат исследованиям риска заболеваемости лейкозами в когорте реки Течи (КРТ) (ИОР/Гр=1,2; 95% ДИ: 0,4; 2,5) и лейкозами при исключении ХЛЛ (2,2; 95% ДИ: 0,8; 5,4) [11]. Однако, необходимо отметить, что близкие значения ИОР в КРТ и КВУРС связаны с тем, что большедозовую группу КВУРС в основном составляют лица, получившие ранее облучение на реке Тече. Меньшая статистическая значимость ИОР гемобластозов и лейкозов в КВУРС, по-видимому, обусловлена меньшими дозами облучения ККМ у них. Более низкое поступление жителям ВУРСа ^{90}Sr , который внёс значительный вклад в формирование доз облучения ККМ у жителей прибрежных сел реки Течи, объясняется более высокой эффективностью предпринятых на ВУРСе защитных мероприятий [9].

Результаты анализа в полной когорте ВУРСа и при исключении из анализа лиц, получивших до 1957 г. облучение на реке Тече, показывают, что даже при таком длительном наблюдении (53 года) за членами когорты ВУРСа для получения значимых выводов о величине риска заболеваемости лейкозами на единицу дозы необходима большая статистическая сила исследования, которая может быть достигнута при объединении когорт населения, облучённого на Южном Урале. Когорта ВУРСа может быть весомым дополнением к исследованию дозовых эффектов при объединении с когортой реки Течи.

Выводы

- Анализ риска заболеваемости всеми гемобластомами в КВУРС выявил статистически значимый избыточный относительный риск, ИОР/1Гр=1,1 (95% ДИ: 0,08; 2,82), $p=0,03$.
- Дозовая зависимость имеет линейный характер.
- Анализ модификации дозового эффекта не выявил статистически значимых различий в величинах риска в зависимости от пола, возраста начала облучения, достигнутого возраста, факта эвакуации, периода наблюдения. При этом выявлена тенденция к более высокому радиационно-связанному риску у мужчин относительно женщин; в период до 1986 г. относительно более позднего периода.
- Анализ риска развития всех лейкозов и лейкозов при исключении ХЛЛ при положительных величинах ИОР не обнаружил статистически значимой дозовой зависимости в КВУРС ($p=0,14$ и $p=0,17$ соответственно).
- Анализ показал, что в КВУРС радиационно-связанный риск развития гемобластозов определялся в основном дозой, полученной до аварии 1957 г. по причине проживания части членов когорты на реке Тече. При исключении из анализа лиц, получивших ранее облучение на

реке Тече, статистически значимой дозовой зависимости для всех гемобластозов и отдельно лейкозов не наблюдалось.

- Данные исследования показывают, что статистическая сила исследования дозовой зависимости риска развития гемобластозов и лейкозов, связанная с малыми величинами доз на ККМ в результате аварии на ВУРСе, является недостаточной и может быть значительно улучшена путём объединения когорты ВУРСа и когорты реки Течи.

Данные исследования выполнены при поддержке Федерального медико-биологического агентства РФ. Авторы признательны членам биофизической лаборатории УНПЦ РМ под руководством Дегтевой М.О. (Толстых Е.И., Шагиной Н.Б, Воробьевой М.О.) за работу по расчёту индивидуализированных оценок доз для членов когорты ВУРСа, сотрудникам отдела «База данных Человек» УНПЦ РМ под руководством Старцева Н.В. за помощь в проведении работы по прослеживанию жизненного статуса членов когорт и всем сотрудникам эпидемиологической лаборатории УНПЦ РМ, участвовавшим в сборе и подготовке данных для анализа.

Литература

1. **Бурназян А.И.** Итоги изучения и опыт ликвидации последствий аварийного загрязнения территории продуктами деления урана. М: Энергоатомиздат, 1990. 144 с.
2. **Kostyuchenko V.A., Krestinina L.Y.** Long-term irradiation effects in the population evacuated from the East Urals radioactive trace area //Sci. Total Environ. 1994. V. 142, N 1-2. P. 119-125.
3. **Бакуров А.С., Романов Г.Н., Шейн Г.П.** Динамика радиационной обстановки на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа //Вопросы радиационной безопасности. 1997. № 4. С. 68-74.
4. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 года на ПО «Маяк» /Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселёва. М.: ФУ «Медбиоэкстрем» Минздрава РФ», 2001. 294 с.
5. **Аклеев А.В., Косенко М.М., Крестинина Л.Ю., Шалагинов С.А., Дёгтева М.О., Старцев Н.В.** Здоровье населения, проживающего на радиоактивно загрязнённых территориях Уральского региона. М.: РАДЭКОН, 2001. 194 с.
6. **Аклеев А.В., Крестинина Л.Ю., Коньшина Л.Г., Косенко М.М., Костюченко В.А., Старцев Н.В., Горячева Л.В.** Состояние здоровья населения Челябинской, Свердловской и Курганской областей, проживающего на радиоактивно загрязнённых территориях //Последствия техногенного радиационного воздействия и проблемы реабилитации Уральского региона /Под общ. ред. С.К. Шойгу. М.: «Комтехпринт», 2002. Гл. 4.2. С. 204-237.
7. **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.
8. **Дёгтева М.О., Толстых Е.И.** Дозы внешнего и внутреннего облучения в когорте Восточно-Уральского радиоактивного следа //Зарождение радиозологии, её развитие и роль в обеспечении радиационной безопасности природной среды и человека: Материалы научно-практической конференции, 10-12 октября 2017 г. Озёрск, 2017. С. 75-76.
9. **Akleyev A.V., Krestinina L.Y., Degteva M.O., Tolstykh E.I.** Consequences of the radiation accident at the Mayak production association in 1957 (the 'Kyshtym Accident') //J. Radiol. Protection. 2017. V. 37, N 3. P. 19-42. DOI: 10.1088/1361-6498/aa7f8d.
10. **Preston D.L., Lubin D.B., Pierce D.A., McConney M.E.** Epicure Users Guide. Seattle, WA: Hirosoft International Corporation, 1993. 330 p.
11. **Krestinina L.Y., Davis F.G., Schonfeld S., Preston D.L., Degteva M., Epifanova S. Akleyev A.V.** Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953-2007 //Br. J. Cancer. 2013. V. 109, N 11. P. 2886-2893. DOI: 10.1038/bjc.2013.614.

Risk of developing hematological malignancies in the cohort of the East Urals Radioactive Trace

Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Akleyev A.V.

Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

The article presents the first analysis of risk of developing hematological malignancies and leukemias in the cohort exposed to radiation in the area of the East Urals Radioactive Trace (EURT). Explosion of the container in the storage of radioactive wastes at the Mayak PO in 1957 and sedimentation of radioactive substances on adjacent areas caused irradiation of the general public. In 95% of the cohort members the total dose to the red bone marrow was less than 0.5 Gy, average radiation dose was 90 mGy. For 52 years after the accident (1957-2009) 76 hemoblastosis cases were registered in the cohort of 21373 members, among them 37 cases were diagnosed as leukemias including 8 CLL cases. Excess relative risk of developing hematological malignancies in the EURT cohort was 1.1 (95% CI: 0.08; 2.8) per 1 Gy of the total dose to the red bone marrow, as for leukemias incidence there was no statistically significant dose-response relationship. It is important to stress that risk for all cases of hemoblastosis and leukemia detected in the cohort became insignificant and close to 0 after exclusion of 1500 members from the analysis. These people were exposed to radiation in the area adjacent to the Techa river before the accident at the Mayak PO, the dose they got there significantly exceeded the dose got in the EURT area. According to analysis results it is possible to suggest that dose to the red bone marrow got by the public members in the EURT area only is not sufficient to detect statistically significant dose-response relationship, however, statistical power of the study can be increased, if the EURT cohort to be combined with the Techa river cohort.

Key words: East Urals Radioactive Trace, EURT, cohort, hemoblastosis, leukemia, excess relative risk, radiation effects, dose-response relationship, long-continued irradiation.

References

1. **Burnazyan A.I.** Itogi izucheniya i opyt likvidatsii posledstvy avariynogo zagryazneniya territorii produktami deleniya urana [The results of the study and experience of clean-up operations after accidental contamination of the territory with uranium fission products]. Moscow, Energoatomizdat, 1990. 144 p.
2. **Kostyuchenko V.A., Krestinina L.Y.** Long-term irradiation effects in the population evacuated from the East Urals radioactive trace area. *Sci. Total Environ.*, 1994, vol. 142, no. 1-2, pp. 119-125.
3. **Bakurov A.S., Romanov G.N., Shein G.P.** Dinamika radiatsionnoy obstanovki na territorii Vostochno-Uralskogo radioaktivnogo sleda [Dynamics of radiation situation in the territory of the East-Ural's radioactive trace]. *Voprosy radiatsionnoi bezopasnosti – Issues of Radiation Safety*, 1997, no. 4, pp. 68-74.
4. *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. 294 p. (In Russian).
5. **Akleyev A.V., Kossenko M.M., Krestinina L.Yu., Shalaginov S.A., Degteva M.O., Startsev N.V.** Zdorov'ye 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.
6. **Akleyev A.V., Krestinina L.Yu., Konshina L.G., Kossenko M.M., Kostyuchenko V.A., Startsev N.V., Goryacheva L.V.** Sostoyanie zdorov'ya naseleniya Chelyabinskoy, Sverdlovskoy i Kurganskoy oblastey, prozhivayushchego na radioaktivnykh territoriyakh Uralskogo regiona [Health status of Population Exposed to environmental contamination in the Southern Urals] /Ed. S.K. Shoygu. *Consequences of technogenic ra-*

Krestinina L.Yu.* – Head of Lab., C. Sc., Med.; **Silkin S.S.** – Researcher; **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.

- diation exposure and rehabilitation problems of the Ural's region*. Moscow, «Comtekhpriint», 2002, Ch. 4.2, pp. 204-237.
7. **Krestinina L.Yu., Akleyev A.V.** Cancer mortality in EURT cohort members exposed of chronic irradiation with low and intermediate doses. *Byulleten` sibirskoj meditsiny – Bulletin of the Siberian Medicine*, 2005, vol. 4, no. 2, pp. 36-44. (In Russian).
 8. **Degteva M.O., Tolstykh E.I.** Dosy vneshnego i vnutrennego oblucheniya v kogorte Vostochno-Uralskogo radioaktivnogo sleda [External and internal doses in the East Ural's radioactive trace cohort]. *Radioecology genesis, its development and role in radiation safety of the environment and human: proceedings of the scientific conference*, 10-12 October 2017. Ozyorsk, 2017, pp. 75-76.
 9. **Akleyev A.V., Krestinina L.Yu., Degteva M.O., Tolstykh E.I.** Consequences of the radiation accident at the Mayak production association in 1957 (the 'Kyshtym Accident'). *J. Radiol. Prot.*, 2017, vol. 37, no. 3, pp. 19-42. DOI: 10.1088/1361-6498/aa7f8d.
 10. **Preston D.L., Lubin D.B., Pierce D.A., McConney M.E.** *Epicure Users Guide*. Seattle, WA, Hirosoft International Corporation, 1993.
 11. **Krestinina L.Y., Davis F.G., Schonfeld S., Preston D.L., Degteva M., Epifanova S., Akleyev A.V.** Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953-2007. *Br. J. Cancer*, 2013, vol. 109, no. 11, pp. 2886-2893. DOI: 10.1038/bjc.2013.614.