DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-1-18-31

УДК 616-006.6-02:614.876(470):312.6

Радиационные риски российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС за период 1992-2017 гг. Часть II: смертность от солидных раков

Иванов В.К., Карпенко С.В., Кашеев В.В., Чекин С.Ю., Максютлов М.А., Туманов К.А.,
Щукина Н.В., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Лашкова О.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д.¹

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск;
¹ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

В данной работе представлены результаты исследований Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) по оценке радиационных рисков смертности от солидных раков в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов) за период наблюдения 1992-2017 гг. Численность когорты ликвидаторов 1986-1987 гг. въезда – 69440 человек, суммарное число человеко-лет под наблюдением – 1292978, средний возраст на момент въезда в чернобыльскую зону аварии – 33,9 года, и средняя накопленная за период работы ликвидатора доза внешнего гамма-облучения всего тела – 132,9 мГр. За данный период наблюдения было диагностировано 4272 случая смерти от солидных раков (МКБ-10: C00-C80). В рамках линейной беспороговой (ЛБП) модели зависимости смертности от дозы облучения получены статистически значимые оценки коэффициента избыточного относительного риска на единицу дозы (ERR/Гр) для всех солидных раков в совокупности (ERR/Гр=0,63; 95% доверительный интервал (ДИ) (0,19; 1,11); $p=0,004$). Для 994 случаев смерти от рака пищевода, желудка и толстой кишки (МКБ-10: C15-C16 и C18-C21) и для 1484 случаев смерти от рака трахеи, бронхов и лёгкого (МКБ-10: C33-C34) получены оценки радиационного риска смертности: ERR/Гр=0,87 (95% ДИ: -0,01; 1,99) и ERR/Гр=0,60 (95% ДИ: -0,11; 1,47) соответственно. Непараметрические оценки относительного радиационного риска (RR) смертности от всех солидных раков в совокупности, полученные в дозовых интервалах, согласованы с оценками RR в рамках ЛБП модели, с учётом ДИ этих оценок. Возрастные показатели смертности в когорте ликвидаторов не отличались от соответствующих показателей мужского населения России. Стандартизованное отношение смертности (SMR) за период наблюдения 1992-2017 гг. было на уровне SMR=1,00 (95% ДИ: 0,97; 1,03). Дальнейшее наблюдение за этой когортой ликвидаторов позволит оценить радиационные риски смертности от рака по различным локализациям и определить статистическую приемлемость ЛБП модели риска в диапазоне малых доз (до 100 мГр).

Ключевые слова: когортные исследования, смертность, солидные раки, когорта ликвидаторов-мужчин, период наблюдения, избыточный относительный риск, непараметрические оценки радиационного риска, радиационный риск, доза облучения.

Введение

Оценки радиационного риска рака в области малых доз облучения (менее 0,2 Зв), используемые Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ) для обоснования дозовых пределов и ограничений, получены, в основном, в рамках линейной беспороговой (ЛБП) модели риска в широком диапазоне доз – от нуля до нескольких Зв, т.е. с применением экстраполяции из области высоких доз. При этом МКРЗ считает, что ЛБП модель радиационного риска предоставляет консервативную (завышенную) оценку риска при малых дозах [1]. В настоящее время даже при планируемом повышенном облучении дозы персонала атомных предприятий не могут превышать 0,02 Зв в год [2]. Поэтому идентификация моделей радиационных

Иванов В.К. – зам. директора по научн. работе, Председатель РНКРЗ, чл.-корр. РАН; Карпенко С.В.* – инженер; Кашеев В.В. – зав. лаб., к.б.н.; Чекин С.Ю. – зав. лаб.; Максютлов М.А. – зав. отд., к.т.н.; Туманов К.А. – зав. лаб., к.б.н.; Щукина Н.В. – ст. научн. сотр.; Кочергина Е.В. – зав. лаб., к.м.н.; Зеленская Н.С. – научн. сотр.; Лашкова О.Е. – научн. сотр.; Иванов С.А. – директор, д.м.н., проф. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Каприн А.Д. – ген. директор, акад. РАН, д.м.н., проф. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (484) 399-32-81; e-mail: nrer@obninsk.com.

рисков в области малых доз является актуальной проблемой не только в радиационной эпидемиологии, но и в радиологической защите [3-5].

Исследования когорты лиц, выживших после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки (когорты LSS), показывают, что избыточная смертность от солидных раков при увеличении периода наблюдения продолжает возрастать пропорционально дозе облучения, причём эта закономерность сохраняется по мере старения когорты. Для большинства локализаций солидных раков зависимость «доза-эффект» имеет тенденцию к приблизительно линейному увеличению с дозой облучения [6].

За последние 30 лет опубликовано большое число работ по анализу радиационных рисков в области малых и средних доз, полученных в связи с аварией 1986 г. на Чернобыльской АЭС [7-21]. Продолжаются также исследования радиационных рисков в когорте LSS [6, 22-24]. Радиационные риски в области малых доз изучаются также и в когортах работников атомной промышленности [25].

Данная работа продолжает серию исследований радиационных рисков в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов), зарегистрированных в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР) [7-11, 13-21, 26], и представляет анализ радиационных рисков смертности от солидных раков за период наблюдений 1992-2017 гг.

Материалы и методы

Описание когорты

В базе данных НРЭР зарегистрировано более 195 тыс. ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В анализе использованы индивидуальные медико-дозиметрические данные о ликвидаторах, накопленные к 2017 г. Процедуры сбора данных и верификации диагнозов в НРЭР описаны ранее [18].

Когорта ликвидаторов для исследования смертности от солидных раков была сформирована по медицинским и дозиметрическим данным НРЭР. В исследуемую когорту вошли мужчины-ликвидаторы, зарегистрированные в НРЭР до 1 января 1992 г., въехавшие в зону аварии в период 1986-1987 гг. и имеющие официальные данные об индивидуальной дозе внешнего гамма-облучения всего тела.

Общая численность исследуемой когорты ликвидаторов составила 69440 человек со средним возрастом при облучении 33,9 года и средней дозой облучения 132,9 мГр.

В указанной выше когорте ликвидаторов исследованы радиационные риски смертности от солидных раков для следующих диапазонов кодов диагнозов по Международной статистической классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) [27]: для всех солидных раков в совокупности (МКБ-10: C00-C80), для рака трахеи, бронхов и лёгкого (МКБ-10: C33-C34), а также для рака пищевода, желудка и толстой кишки (МКБ-10: C15-C16, C18-C21).

Статистические методы исследования зависимости смертности от солидных раков от дозы радиационного облучения

Для исследования зависимости смертности от солидных раков от дозы внешнего гамма-облучения был использован когортный метод анализа. Данные о ликвидаторах, вошедших в когорту, были стратифицированы по возрасту ликвидаторов на момент приезда в чернобыльскую зону; по достигнутому возрасту; по календарному году наблюдения с 1992 по 2017 гг.; по месту

регистрации и по дозе. Данные стратификации по возрасту, календарному периоду наблюдения и месту регистрации ликвидаторов проводились для учёта зависимости фоновых (в отсутствие облучения) показателей смертности от этих переменных модели риска. Более подробное описание исследуемой когорты представлено в предыдущей работе по оценке радиационных рисков заболеваемости ликвидаторов солидными раками [26].

Время нахождения каждого ликвидатора под риском умереть от любой из болезней исследуемой группы (или конкретной исследуемой болезнью) вычислялось как разница дат ***T1*** и ***T0***, где ***T0*** – дата прибытия его в чернобыльскую зону, а ***T1*** – дата смерти или выбытия из-под наблюдения по иным причинам.

Данные о месте регистрации ликвидаторов, представленные 78-ю субъектами России, были объединены в две страты, между которыми наблюдаемый показатель смертности от всех солидных раков различался статистически значимо. В первой страте этот показатель статистически значимо превышал показатель во второй страте, несмотря на то, что средний возраст начала облучения и средняя доза были немного меньше, чем во второй страте. Характеристики страт по месту регистрации ликвидаторов приведены в табл. 1. Такое различие (при разнице средних доз 0,5 мЗв между этими двумя стратами) в наблюдаемых показателях смертности полностью обусловлено региональными различиями фоновых (в отсутствие облучения) показателей смертности по субъектам России. Поэтому соответствующая стратификация модельных фоновых показателей смертности не приведёт в дальнейшем к заметному смещению оценок радиационного риска.

Таблица 1

**Характеристики страт по месту регистрации ликвидаторов
(78 субъектов РФ разделены на 2 страты)**

Страты по месту регистрации ликвидаторов	Страта 1	Страта 2
Средний наблюдаемый показатель смертности от солидных раков за период 1992-2017 гг. (95% ДИ), на 10 ³ чел.-лет	3,50 (3,34 – 3,66)	3,18 (3,06 – 3,31)
Средний возраст начала облучения, лет	33,6	34,2
Средняя доза облучения, мГр	132,6	133,1

Для сравнения смертности от солидных раков в когорте ликвидаторов и мужского населения России было проанализировано стандартизированное отношение смертности (SMR). Для каждого календарного года наблюдения в качестве контрольных показателей были использованы соответствующие возрастные показатели смертности мужского населения в России [28, 29].

Для оценки величины ***SMR*** для каждого календарного года наблюдения была использована Пуассоновская регрессия [30] со следующей моделью наблюдаемого показателя смертности от солидных раков в когорте ликвидаторов:

$$\lambda(a, c) = SMR(c) \cdot \lambda_{RF}(a, c), \quad (1)$$

где ***a*** – достигнутый возраст в годах; ***c*** – календарный год наблюдения; **$\lambda(a, c)$** – наблюдаемый показатель смертности от солидных раков в исследуемой когорте ликвидаторов для возраста ***a*** в календарном году ***c***; **$\lambda_{RF}(a, c)$** – контрольный показатель смертности от солидных раков мужского населения РФ для возраста ***a*** в календарном году ***c*** по данным [28, 29]; ***SMR(c)*** – стандартизированное отношение смертности в календарном году ***c***.

Оценка средней величины ***SMR*** за весь период наблюдения с 1992 по 2017 гг. проводилась в рамках аналогичной модели:

$$\lambda(a, c) = SMR_{1992-2017} \cdot \lambda_{RF}(a, c), \quad (2)$$

где $SMR_{1992-2017}$ – средняя величина стандартизованного отношения смертности за период 1992-2017 гг.

При оценке зависимости смертности от солидных раков от дозы внешнего облучения ликвидаторов использовалась Пуассоновская регрессия [30] с моделью избыточного относительного риска (ERR, от англ. Excess Relative Risk) смертности:

$$\lambda(e, r, c, d) = \lambda_0(e, r, c) \cdot RR(d) = \lambda_0(e, r, c) \cdot [1 + ERR(d)], \quad (3)$$

где e – категориальная переменная, обозначающая возраст при облучении в годах; r – категориальная переменная, обозначающая место регистрации ликвидатора; c – категориальная переменная, обозначающая календарный год наблюдения; d – доза внешнего облучения в Гр; $RR(d)=1+ERR(d)$ – относительный риск, зависящий от дозы облучения d ; $ERR(d)$ – избыточный относительный риск, зависящий от дозы облучения d ; $\lambda_0(e, r, c)$ – фоновая (в отсутствие облучения) смертность в когорте; $\lambda(e, r, c, d)$ – наблюдаемая смертность в когорте.

В работе получены оценки параметров линейной и квадратичной зависимостей ERR от дозы облучения d :

$$ERR_1(d) = \beta_1 \cdot d, \quad (4)$$

$$ERR_2(d) = \beta_2 \cdot d^2, \quad (5)$$

где β_1 и β_2 – неизвестные параметры.

Непараметрические оценки относительного риска (RR) смертности от солидных раков получены для трёх групп ликвидаторов, различающихся дозами облучения: 50-100 мГр, 100-150 мГр и более 150 мГр. В качестве контрольной группы (для которой $RR=1$ по определению) была принята группа ликвидаторов с дозами 0-50 мГр.

Модель относительного риска имела следующий вид:

$$\lambda(a, r, c, d) = \lambda_0(a, r, c) \cdot RR_n, \quad (6)$$

где RR_n – относительный риск n -ой дозовой группы ликвидаторов по отношению к контрольной группе ($n=0$ – для контрольной группы ликвидаторов с дозами 0-50 мГр, $n=1$ – для дозовой группы 50-100 мГр, $n=2$ – для дозовой группы 100-150 мГр, $n=3$ – для группы ликвидаторов с дозами более 150 мГр); $RR_0=1$.

При оценке радиационных рисков учитывался 10-летний латентный период индукции радиогенных заболеваний данной патологии.

Для оценки коэффициентов моделей (1-6) и их статистической значимости использовался метод максимального правдоподобия и реализующий его программный пакет EpiSure [31, 32]. Ранее такие же методики оценки радиационного риска использовались при анализе радиационного риска заболеваемости всеми солидными раками [26], других локализаций рака среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и населения, проживающего на территориях, загрязнённых радионуклидами в результате этой аварии [18-20].

Результаты

На рис. 1 приведены возрастные зависимости (по 5-летним возрастным интервалам) показателей смертности от солидных раков (МКБ-10: C00-C80) в исследованной когорте ликвидаторов и для мужского населения РФ [27, 28] за период наблюдения 1992-2017 гг.

Рис. 1. Возрастные зависимости (по 5-летним возрастным интервалам) показателей смертности от солидных раков в совокупности (МКБ-10: C00-C80) в когорте ликвидаторов и для мужского населения РФ за период наблюдения 1992-2017 гг.

На рис. 2 представлены оценки **SMR** с 95% ДИ в исследованной когорте ликвидаторов по 5-летним интервалам наблюдения и в среднем за весь период наблюдения 1992-2017 гг. В среднем смертность от солидных раков в когорте ликвидаторов не отличается от мужской популяции РФ: стандартизованное отношение смертности $SMR_{1992-2017}=1,00$ при 95% ДИ (0,97; 1,03). Рис. 2 также показывает, что с 1992 по 2001 гг. стандартизованный показатель смертности от солидных раков в когорте ликвидаторов ниже, чем соответствующий показатель для мужского населения России ($SMR_{1992-1996}=0,92$; $SMR_{1997-2001}=0,90$), а после 2001 г. оставался на уровне 1,01-1,03 относительно соответствующего российского показателя, статистически значимо от него не отличаясь.

Рис. 2. Стандартизованное отношение смертности (SMR) от солидных раков в когорте ликвидаторов по отношению к мужскому населению РФ по календарным периодам наблюдения и в среднем за весь период наблюдения 1992-2017 гг.

Всего в исследованной когорте ликвидаторов численностью 69440 человек было выявлено 4272 случая смерти от солидных раков (МКБ-10: C00-C80), среди которых 994 случая смерти от рака пищевода, желудка и толстой кишки (МКБ-10: C15-C16, C18-C21) и 1484 случая — от рака трахеи, бронхов и лёгкого (МКБ-10: C33-C34). При этом статистически значимые оценки ERR/Гр были получены только для смертности от солидных раков в совокупности, в отличие от радиационных рисков заболеваемости [26]. В табл. 2 приведены соответствующие оценки ERR/Гр, их 95% и 90% ДИ, а также величины p для статистики отношения правдоподобий [30, 31].

Таблица 2

Коэффициенты избыточного относительного риска (ERR/Гр) смертности от солидных раков в когорте российских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС за период наблюдения 1992-2017 гг.

Заболевание	Число чел.-лет под наблюдением	Наблюдаемые случаи смерти	ERR/Гр (95% ДИ)	ERR/Гр (90% ДИ)	p
Все солидные раки (МКБ-10: C00-C80)	1 292 978	4 272	0,63 (0,19; 1,11)	0,63 (0,26; 1,03)	0,004
Рак пищевода, желудка и толстой кишки (МКБ-10: C15-C16, C18-C21)	1 294 617	994	0,87 (-0,01; 1,99)	0,87 (0,12; 1,79)	0,053
Рак трахеи, бронхов и лёгкого (МКБ-10: C33-C34)	1 294 372	1 484	0,60 (-0,11; 1,47)	0,60 (-0,003; 1,315)	0,102

Непараметрические оценки относительного риска **RR** для смертности ликвидаторов от солидных раков были проведены по модели (6) в трёх дозовых интервалах: 50-100 мГр, 100-150 мГр и более 150 мГр, относительно контрольной группы ликвидаторов с дозами облучения 0-50 мГр. Статистически значимая оценка **RR** получена для ликвидаторов с дозами 150 мГр и более: $RR_{150+}=1,14$ при 95% ДИ (1,05; 1,23).

Линейная зависимость **RR** от дозы облучения в рамках ЛБП модели, выражающейся формулами (3) и (4), и непараметрические оценки **RR**, рассчитанные по модели (6), представлены на рис. 3. Линия, состоящая из длинных штрихов, соответствует среднему значению $RR(d)=1+ERR(d)$; линии, состоящие из коротких штрихов, соответствуют нижней и верхней границам 95% ДИ для оценки **RR**, определяемой по оценке $ERR/Гр=0,63$ с 95% ДИ (0,19; 1,11) из табл. 2. Точки и вертикальные отрезки соответствуют оценкам **RR** и их 95% ДИ, рассчитанным по модели (4). Кроме того, вариабельность точечных непараметрических оценок **RR** в более узких дозовых интервалах представлена на рис. 3 небольшими окружностями: оценки **RR** относительно контрольной группы ликвидаторов с дозами 0-5 мГр получены для 15 дозовых интервалов с нижними границами 5, 20, 30, 40, 50, 70, 90, 100, 110, 125, 150, 175, 200, 225 и 250 мГр.

Рис. 3. Относительный радиационный риск (RR) смертности ликвидаторов от солидных раков (МКБ-10: C00-C80) в рамках ЛБП модели (3, 4) и непараметрические оценки по дозовым интервалам в рамках модели (6).

На рис. 3 показано хорошее согласие оценок **RR**, полученных в рамках ЛБП модели (3, 4), с непараметрическими оценками **RR** (4) в рамках 95% ДИ этих оценок, только для доз облучения ликвидаторов свыше 150 мГр. Поэтому была проведена оценка квадратичной зависимости радиационного риска от дозы облучения по модели, определяемой формулами (3) и (5).

Для квадратичной модели (5) тест отношения правдоподобий [30, 31] показал статистическую значимость модели при оценке параметра $\beta_2=1,49$. Однако, величина $p=0,025$ для статистики отношения правдоподобий модели **ERR** (3) была в 7 раз больше, чем для ЛБП модели **ERR** (4) ($p=0,004$), что указывает на предпочтительность ЛБП модели в целом во всём диапазоне доз облучения исследованной когорты.

Зависимости **ERR** от дозы облучения, полученные в рамках ЛБП модели (4), квадратичной по дозе модели (5), а также непараметрические оценки **ERR**, полученные из модели (6) преобразованием **ERR**=**RR** – 1, приведены на рис. 4.

Рис. 4. Избыточный относительный риск (ERR) смертности ликвидаторов от солидных раков (МКБ-10: C00-C80) в рамках ЛБП модели (3, 4), квадратичной модели (3, 5) и непараметрические оценки по дозовым интервалам в рамках модели (6).

Обсуждение результатов

Анализ стандартизованного отношения смертности (SMR) показал, что за пятилетние периоды наблюдения, начиная с 2002 г., среднее значение показателя смертности от солидных раков в исследуемой когорте ликвидаторов, а также среднее значение показателя смертности за весь период наблюдения (1992-2017 гг.) значимо не отличается от среднего значения аналогичного показателя для мужской популяции РФ ($SMR_{1992-2017}=1,00$; 95% ДИ: 0,97; 1,03), а SMR для периодов наблюдения 1992-1996 гг. и 1997-2001 гг. на 8% и 10% ниже соответствующих показателей смертности мужского населения России.

Полученная в данном исследовании оценка коэффициента избыточного относительного риска смертности от солидных раков ($ERR/Гр=0,63$ и 95% ДИ (0,19; 1,11)) практически не отличается от аналогичной оценки для этой когорты ликвидаторов за предыдущий период наблюдения (1992-2009 гг.), для которого $ERR/Гр=0,58$ и 95% ДИ (0,002; 1,25) [19]. Это означает, что избыточный относительный риск смертности от солидных раков среди ликвидаторов, наблюдаемых в НРЭР, не имеет пока заметной зависимости от времени, прошедшего после облучения ликвидаторов, или от их достигнутого возраста.

Для японской когорты LSS (когорта лиц, облучённых в результате атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки в 1945 г.) аналогичный коэффициент $ERR/Гр$ зависит от возраста при облучении и от достигнутого возраста [6, 23-24], при этом, приведённый к достигнутому возрасту 70 лет после облучения в 30 лет, имеет оценку $ERR/Гр=0,47$ при 95% ДИ (0,38; 0,56).

Для сопоставления оценок радиационных рисков ликвидаторов, полученных в данном радиационно-эпидемиологическом исследовании, с прогнозными оценками, полученными путём переноса моделей риска LSS на когорту ликвидаторов, следует учитывать возраст ликвидаторов. Для среднего возраста при облучении 33,9 года и среднего достигнутого возраста 63,2 года в когорте ликвидаторов модель риска МКРЗ [1] приводит к прогнозной оценке $ERR/Gr=0,39$, а исходная модель LSS [6] – к оценке $ERR/Gr=0,32$ для всего диапазона доз и $ERR/Gr=0,58$ (для диапазона доз от 0 до 500 мЗв [22]). Прогнозные оценки на основе данных LSS меньше нашей непосредственной оценки $ERR/Gr=0,63$, но согласуются с ней в пределах ДИ.

В 2014 г. в когорте работников атомной промышленности Великобритании (когорты BNFL) [25] для смертности от солидных раков была получена оценка $ERR/Gr=1,03$, доверительный интервал которой (95% ДИ (0,37; 1,81)) пока не позволяет говорить об отличии радиационных рисков при пролонгированном (для работников атомной промышленности) и кратковременном (для когорты LSS и чернобыльских ликвидаторов) режимах облучения.

При исследовании линейной (4) и квадратичной (5) моделей дозовой зависимости ERR статистически значимых различий между моделями обнаружено не было. Обе модели, как видно из рис. 4, лежат в пределах доверительных границ непараметрических оценок ERR. Обе модели имеют статистически значимые оценки параметров, поэтому для прогноза пожизненных радиационных рисков рака в исследуемой когорте ликвидаторов можно использовать как линейную, так и квадратичную модели дозовой зависимости. Однако, исходя из полученных значений величины p для статистики отношения правдоподобий, стоит отметить, что линейная модель (4) имеет более высокий уровень значимости $p=0,004$ против $p=0,025$ для квадратичной модели (5). Поэтому для прогноза пожизненных радиационных рисков в когорте ликвидаторов следует использовать линейную модель дозовой зависимости (4).

Значение коэффициента избыточного относительного риска для смертности от солидных раков ($ERR_{MRT}/Gr=0,63$) превышает значение соответствующего коэффициента для заболеваемости всеми солидными раками ($ERR_{INC}/Gr=0,48$), в основном, за счёт рака пищевода, желудка и толстой кишки (МКБ-10: C15-C16, C18-C21): $ERR_{MRT}/Gr=0,87$; $ERR_{INC}/Gr=0,76$ [26]. Влияние отдельных локализаций на среднее значение коэффициента ERR/Gr для всех солидных раков как для смертности, так и для заболеваемости требует проведения отдельного исследования.

Следует отметить, что в данном когортном исследовании не было возможности проанализировать влияние на радиационный риск смертности генетической предрасположенности или нерадиационных канцерогенных факторов (курение, алкоголь, взаимодействие с токсичными химическими веществами и т.п.). Для такого анализа требуется сбор дополнительной информации и организация исследований методом «случай-контроль».

Выводы

По результатам проведённых исследований можно сделать следующие основные выводы.

1. Среднее значение показателя смертности от солидных раков в исследованной когорте ликвидаторов не отличается от среднего значения аналогичного показателя для мужской популяции России: $SMR=1,00$ при 95% ДИ (0,97; 1,03) и $p<0,001$.

2. В исследованной когорте ликвидаторов за период 1992-2017 гг. наблюдался статистически значимый радиационный риск смертности от всех солидных раков в совокупности (МКБ-10:

C00-C80). В рамках ЛБП модели (4) коэффициент избыточного относительного риска $ERR/Gr=0,63$ при 95% ДИ (0,19; 1,11), что хорошо согласуется с аналогичной оценкой для японской когорты лиц, переживших атомные бомбардировки в 1945 г. [23].

3. Во всём диапазоне доз облучения ликвидаторов ЛБП модель дозовой зависимости смертности от солидных раков показала лучшее статистическое согласие с данными, чем квадратичная модель дозовой зависимости.

4. Положительные оценки ERR/Gr для смертности от рака пищевода, желудка и толстой кишки (МКБ-10: C15-C16, C18-C21), $ERR/Gr=0,87$ при 90% ДИ (0,12; 0,79), позволяют предположить, что при дальнейшем увеличении периода наблюдения за когортой данный радиационный риск может выйти на статистически значимый уровень $p<0,05$.

5. В диапазоне малых доз облучения (для ликвидаторов с дозами менее 100 мГр) оценки радиационных рисков в рамках ЛБП модели пока не показали статистически значимых результатов. Непараметрические оценки относительного радиационного риска (RR) по интервалам доз облучения ликвидаторов статистически значимы также только для доз 150 мГр и более: $RR_{150+}=1,14$; 95% ДИ (1,05; 1,23), $p<0,001$.

Дальнейшее наблюдение за этой когортой ликвидаторов позволит оценить радиационные риски смертности по различным локализациям солидных раков, определить статистическую приемлемость ЛБП модели риска в диапазоне малых доз (до 100 мГр).

Литература

1. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 //Ann. ICRP. 2007. V. 37, N 2-4. P. 1-332.
2. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Санитарные правила и нормативы. СанПиН 2.6.1.2523-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с.
3. **Little M.P., Muirhead C.R.** Evidence for curvilinearity in the cancer incidence dose-response in the Japanese atomic bomb survivors //Int. J. Radiat. Biol. 1996. V. 70, N 1. P. 83-94.
4. **Little M.P., Muirhead C.R.** Curvilinearity in the dose-response curve for cancer in Japanese atomic bomb survivors //Environ. Health Perspect. 1997. V. 105, suppl. 6. P. 1505-1509.
5. **Little M.P., Muirhead C.R.** Curvature in the cancer mortality dose response in Japanese atomic bomb survivors: absence of evidence of threshold //Int. J. Radiat. Biol. 1998. V. 74, N 4. P. 471-480.
6. **Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K.** Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998 //Radiat. Res. 2007. V. 168, N 1. P. 1-64.
7. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Korelo A.M., Biryukov A.P., Matyash V.A.** Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995) //Radiat. Environ. Biophys. 1997. V. 36, N 1. P. 9-16.
8. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Biryukov A.P., Matyash V.A., Mould R.F.** Thyroid cancer among "liquidators" of the Chernobyl accident //Br. J. Radiol. 1997. V. 70, N 837. P. 937-941.
9. **Ivanov V.K., Rastopchin E.M., Gorsky A.I., Ryvkin V.B.** Cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: solid tumors, 1986-1995 //Health Phys. 1998. V. 74, N 3. P. 309-315.
10. **Kesminiene A., Cardis E., Tenet V., Ivanov V.K., Kurtinaitis J., Malakhova I., Stengrevics A., Tekkel M.** Studies of cancer risk among Chernobyl liquidators: materials and methods //J. Radiol. Prot. 2002. V. 22, N 3A. P. A137-A141.
11. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Petrov A.V., Maksyutov M.A., Shilyaeva T.P., Kochergina E.V.** Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: absence of dependence of radiation risks on external radiation dose //Radiat. Environ. Biophys. 2002. V. 41, N 3. P. 195-198.
12. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Maksyutov M.A., Vlasov O.K., Godko A.M., Tsyb A.F., Tirmarche M., Valenty M., Verger P.** Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident //Health Phys. 2003. V. 84, N 1. P. 46-60.
13. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Tsyb A.F., Ivanov S.I., Naumenko R.N., Ivanova L.V.** Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks //Radiat. Environ. Biophys. 2004. V. 43, N 1. P. 35-42.
14. **Ivanov V.K.** Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia //Health Phys. 2007. V. 93, N 5. P. 470-479.
15. **Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V., Maksyutov M.A., Tumanov K.A.** Latent period in induction of radiogenic solid tumors in the cohort of emergency workers //Radiat. Environ. Biophys. 2009. V. 48, N 3. P. 247-252.
16. **Ivanov V.K., Chekin S.Y., Kashcheev V.V., Maksyutov M.A., Tumanov K.A.** Risk of thyroid cancer among Chernobyl emergency workers of Russia //Radiat. Environ. Biophys. 2008. V. 47, N 4. P. 463-467.
17. **Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Tsyb A.F.** Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl

- accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period) //Radiat. Prot. Dosimetry. 2012. V. 151, N 3. P. 489-499.
18. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Khait S.E., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksoutov M.A., Tumanov K.A.** Leukemia incidence in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers //Radiat. Environ. Biophys. 2012. V. 51, N 2. P. 143-149.
19. **Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksoutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Kashcheeva P.V., Shchukina N.V.** Incidence and mortality of solid cancer among emergency workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up of 1992-2009 //Radiat. Environ. Biophys. 2015. V. 54, N 1. P. 13-23.
20. **Иванов В.К., Кашеев В.В., Карпенко С.В., Глебова С.Е., Туманов К.А., Чекин С.Ю., Максютлов М.А., Корело А.М., Ловачев С.С., Иванов С.А., Каприн А.Д.** Заболеваемость и смертность от лейкозов участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков за период наблюдения с 1986 по 2014 г. //Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 4. С. 7-17.
21. **Иванов В.К., Карпенко С.В., Кашеев В.В., Ловачёв С.С., Кашеева П.В., Щукина Н.В., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Максютлов М.А.** Зависимость минимально обнаружимого дозового уровня радиационных рисков рака от периода наблюдения в когорте российских ликвидаторов чернобыльской аварии //Радиация и риск. 2018. Т. 27, № 3. С. 24-31.
22. **Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., Vaeth M., Mabuchi K.** Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990 //Radiat. Res. 1996. V. 146, N 1. P. 1-27.
23. **Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K.** Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases //Radiat. Res. 2012. V. 177, N 3. P. 229-243.
24. **Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K.** Solid cancer incidence among the Life Span Study of atomic bomb survivors: 1958-2009 //Radiat. Res. 2017. V. 187, N 5. P. 513-537.
25. **Gillies M., Haylock R.** The cancer mortality and incidence experience of workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005 //J. Radiol. Prot. 2014. V. 34, N 3. P. 595-623.
26. **Иванов В.К., Карпенко С.В., Кашеев В.В., Чекин С.Ю., Максютлов М.А., Туманов К.А., Щукина Н.В., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Лашкова О.Е.** Радиационные риски российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС за период 1992-2017 гг. Часть I: заболеваемость солидными раками //Радиация и риск. 2019. Т. 28, № 4. С. 16-30.
27. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т. 1 (часть 1). Женева: ВОЗ, 1995. 698 с.
28. Злокачественные новообразования в России в 1992-2011 гг. (заболеваемость и смертность): справочник /под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М., 1994-2013.
29. Злокачественные новообразования в России в 2012-2017 гг. (заболеваемость и смертность): справочник /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М., 2014-2017.
30. **Breslow N., Day N.** Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon: IARC, 1987. 406 p.
31. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE User's Guide. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993.
32. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE Command Summary. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993.

Radiation risks of Russian liquidators of the Chernobyl accident for the period 1992-2017. Part II: Solid cancer mortality

Ivanov V.K., Karpenko S.V., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksoutov M.A., Tumanov K.A., Shchukina N.V., Kochergina E.V., Zelenskaya N.S., Lashkova O.E., Ivanov S.A., Kaprin A.D.¹

A. Tsyb MRRC, Obninsk;

¹ NMRR Russian Ministry of Health, Moscow

This paper presents results of the assessment of radiation risks of mortality from solid malignant neoplasms (MNs) in the cohort of Russian emergency workers involved in the recovery operations following the Chernobyl accident (liquidators) for the follow-up period 1992-2017. The research was carried out at the National Radiation and Epidemiological Registry (NRER). The cohort comprises 69,440 males entered the Chernobyl exclusion zone from 1986 over 1987, summed person-years of observation – 1,292,978, average age at arrival in the zone was 33.9 years, average whole-body external gamma-radiation dose, cumulated for the period of work in the exclusion zone was 132.9 mGy. For the follow-up period 4,272 deaths from solid cancers (ICD-10: C00-C80) were registered. Statistically significant estimates of excess relative risk (ERR) of mortality from all solid cancers per unit dose (ERR/Gy) was calculated with the linear non-threshold (LNT) model, the aggregate ERR/Gy=0.63; 95% confidence interval (CI) (0.19; 1.11); $p=0.004$. The aggregate radiation risk of mortality from 994 esophageal, gastric and colorectal cancers (ICD 10: C15-C16, C18-C21) and 1,484 tracheal, bronchial and lung cancers (ICD-10: C33-C34) were ERR/Gy=0.87 (95% CI: -0.01; 1.99) and ERR/Gy=0.60 (95% CI: -0.11; 1.47), respectively. Aggregate non-parametric estimate of relative radiation risks (RR) from all solid cancers, calculated in the dose intervals, were in agreement with the risk assessed with the LNT ERR model, taking into account 95% CI of these estimates. The age-related mortality rates in the cohort of liquidators did not differ from the corresponding rates in the male population of Russia. The standardized mortality ratio (SMR) for the follow-up period 1992-2017 was SMR=1.00 (95% CI: 0.97; 1.03). Further study of the cohort of liquidators will make it possible to assess radiation risks of mortality from cancers of different sites and to determine the statistical acceptability of the LNT risk model in the low-dose range (up to 100 mGy).

Key words: cohort studies, mortality, solid cancer, cohort of male liquidators, follow-up period, excess relative risk, nonparametric estimates of radiation risk, radiation risk, radiation dose.

References

1. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP*, 2007, vol. 37, no. 2-4, pp. 1-332.
2. Norms of radiation safety (NRS-99/2009). Sanitary rules and regulations. SanPiN 2.6.1.2523-09. Moscow, Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009. 100 p. (In Russian).
3. Little M.P., Muirhead C.R. Evidence for curvilinearity in the cancer incidence dose-response in the Japanese atomic bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1996, vol. 70, no. 1, pp. 83-94.
4. Little M.P., Muirhead C.R. Curvilinearity in the dose-response curve for cancer in Japanese atomic bomb survivors. *Environ. Health Perspect.*, 1997, vol. 105, suppl. 6, pp. 1505-1509.
5. Little M.P., Muirhead C.R. Curvature in the cancer mortality dose response in Japanese atomic bomb survivors: absence of evidence of threshold. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1998, vol. 74, no. 4, pp. 471-480.
6. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat. Res.*, 2007, vol. 168, no. 1, pp. 1-64.
7. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Korelo A.M., Biryukov A.P., Matyash V.A. Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995). *Radiat. Environ. Biophys.*, 1997, vol. 36, no. 1, pp. 9-16.

Ivanov V.K. – Deputy Director, Chairman of RSCRP, Corresponding Member of RAS; Karpenko S.V.* – Engineer; Kashcheev V.V. – Head of Lab., C. Sc., Biol.; Chekin S.Yu. – Head of Lab.; Maksoutov M.A. – Head of Dep., C. Sc., Tech.; Tumanov K.A. – Head of Lab., C. Sc., Biol.; Shchukina N.V. – Senior Researcher; Kochergina E.V. – Head of Lab., C. Sc., Med.; Zelenskaya N.S. – Researcher; Lashkova O.E. – Researcher; Ivanov S.A. – Director, MD, Prof. A. Tsyb MRRC, Kaprin A.D. – General Director, Academician of RAS, MD, Prof. NMRR.

*Contacts: 4 Korozyov str, Obninsk, Kaluga region, 249035, Russia. Tel.: (484) 399-32-81; e-mail: nrer@obninsk.com.

8. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Biryukov A.P., Matyash V.A., Mould R.F.** Thyroid cancer among "liquidators" of the Chernobyl accident. *Br. J. Radiol.*, 1997, vol. 70, no. 837, pp. 937-941.
9. **Ivanov V.K., Rastopchin E.M., Gorsky A.I., Ryvkin V.B.** Cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: solid tumors, 1986-1995. *Health Phys.*, 1998, vol. 74, no. 3, pp. 309-315.
10. **Kesminiene A., Cardis E., Tenet V., Ivanov V.K., Kurtinaitis J., Malakhova I., Stengrevics A., Tekkel M.** Studies of cancer risk among Chernobyl liquidators: materials and methods. *J. Radiol. Prot.*, 2002, vol. 22, no. 3A, pp. A137-A141.
11. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Petrov A.V., Maksyutov M.A., Shilyaeva T.P., Kochergina E.V.** Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: absence of dependence of radiation risks on external radiation dose. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2002, vol. 41, no. 3, pp. 195-198.
12. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Maksyutov M.A., Vlasov O.K., Godko A.M., Tsyb A.F., Tirmarche M., Valenty M., Verger P.** Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident. *Health Phys.*, 2003, vol. 84, no. 1, pp. 46-60.
13. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Tsyb A.F., Ivanov S.I., Naumenko R.N., Ivanova L.V.** Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2004, vol. 43, no. 1, pp. 35-42.
14. **Ivanov V.K.** Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia. *Health Phys.*, 2007, vol. 93, no. 5, pp. 470-479.
15. **Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V., Maksyutov M.A., Tumanov K.A.** Latent period in induction of radiogenic solid tumors in the cohort of emergency workers. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2009, vol. 48, no. 3, pp. 247-252.
16. **Ivanov V.K., Chekin S.Y., Kashcheev V.V., Maksyutov M.A., Tumanov K.A.** Risk of thyroid cancer among Chernobyl emergency workers of Russia. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2008, vol. 47, no. 4, pp. 463-467.
17. **Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Tsyb A.F.** Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period). *Radiat. Prot. Dosimetry*, 2012, vol. 151, no. 3, pp. 489-499.
18. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Khait S.E., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Tumanov K.A.** Leukemia incidence in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2012, vol. 51, no. 2, pp. 143-149.
19. **Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Kashcheeva P.V., Shchukina N.V.** Incidence and mortality of solid cancer among emergency workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up of 1992-2009. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2015, vol. 54, no. 1, pp. 13-23.
20. **Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Karpenko S.V., Glebova S.E., Tumanov K.A., Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Korelo A.M., Lovachev S.S., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Leukemia incidence and mortality of recovery operation workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up period of 1986-2014. *Radiatsionnaya ghygiena – Radiation Hygiene*, 2018, vol. 11, no. 4, pp. 7-17. (In Russian).
21. **Ivanov V.K., Karpenko S.V., Kashcheev V.V., Lovachev S.S., Kashcheeva P.V., Shchukina N.V., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Maksyutov M.A.** Effect of follow-up period on minimal significant dose level and radiation risk estimate in the cohort of Chernobyl liquidators. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2018, vol. 27, no. 3, pp. 24-31. (In Russian).

22. **Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., Vaeth M., Mabuchi K.** Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat. Res.* 1996. V. 146, N 1. P. 1-27.
23. **Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K.** Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat. Res.*, 2012, vol. 177, no. 3, pp. 229-243.
24. **Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K.** Solid cancer incidence among the Life Span Study of atomic bomb survivors: 1958-2009. *Radiat. Res.*, 2017, vol. 187, no. 5, pp. 513-537.
25. **Gillies M., Haylock R.** The cancer mortality and incidence experience of workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *J. Radiol. Prot.*, 2014, vol. 34, no. 3, pp. 595-623.
26. **Ivanov V.K., Karpenko S.V., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Shchukina N.V., Kochergina E.V., Zelenskaya N.S., Lashkova O.E.** Radiation risks of Russian liquidators of the Chernobyl accident for the period 1992-2017. Part I: Solid cancer incidence. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2019, vol. 28, no. 4, pp. 16-30. (In Russian).
27. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health*, 10th revision (ICD-10). Vol. 1 (Part 1). Geneva, WHO, 1995. 696 p. (In Russian).
28. *Malignant neoplasms in Russia in 1992-2011* (incidence and mortality). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy. Moscow, 1994-2013. (In Russian).
29. *Malignant neoplasms in Russia in 2012-2017* (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy. Moscow, 2014-2017. (In Russian).
30. **Breslow N., Day N.** Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon, IARC, 1987. 406 p.
31. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE User's Guide. Seattle, Hirosoft International Corp., 1993.
32. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE Command Summary. Seattle, Hirosoft International Corp., 1993.