DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-94-109

УДК 616-006.04-02-037:614.876(470.3)

Прогноз пожизненных радиационных рисков заболеваемости злокачественными новообразованиями российских участников ликвидации последствий чернобыльской аварии

Чекин С.Ю., Меняйло А.Н., Кашеев В.В., Ловачёв С.С., Максютов М.А.,
Горский А.И., Кашеева П.В.

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

Согласно российским Основным санитарным правилам обеспечения радиационной безопасности, радиационный риск является одной из основных характеристик радиационной безопасности. Лица, принимавшие участие в ликвидации последствий радиационных аварий, должны быть информированы о последующих рисках для их здоровья. Однако, математические модели прогноза радиационных рисков и методы их расчёта в настоящее время находятся в стадии научных исследований и пока не стандартизованы для решения практических задач прогноза рисков. На международном уровне модели радиационных рисков разработаны НКДАР ООН, МКРЗ и ВОЗ, с использованием радиационно-эпидемиологических данных для лиц из населения японских городов Хиросима и Нагасаки, переживших атомные бомбардировки в августе 1945 г. В последние десятилетия для идентификации и оценки радиационных рисков используются также данные радиационно-эпидемиологических наблюдений за когортами лиц, облучённых в результате аварии 1986 г. на Чернобыльской АЭС, в частности – данные НРЭР. Модели радиационных рисков, идентифицированные по чернобыльским когортам облучённых лиц, отличаются от моделей, идентифицированных по японской когорте, что приводит, соответственно, к разным прогнозам пожизненного радиационного риска. Целью данной работы является количественное сравнение прогнозов пожизненных радиационных рисков заболеваемости ЗНО для когорты российских ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, рассчитанных с применением моделей радиационных рисков МКРЗ, НКДАР ООН, ВОЗ и НРЭР. Показано, что после 2020 г. в когорте российских ликвидаторов ожидается 1297 случаев ЗНО, что в 2,4 раза выше значений, полученных по международным моделям. Модель радиационного риска лейкозов, построенная по наблюдениям НРЭР, предсказывает 145 случаев лейкозов в будущем среди наблюдаемой когорты ликвидаторов, что в 8 раз выше значений, полученных по международным моделям. Поскольку ликвидаторы рассмотренной когорты, в основном, старше 50 лет, полученные результаты могут свидетельствовать о необходимости корректировки в меньшую сторону дозовых ограничений, установленных действующими Нормами радиационной безопасности на основе моделей риска МКРЗ, для лиц старше 50 лет.

Ключевые слова: радиационный риск, поглощённая доза, модель показателя радиационного риска, избыточный абсолютный риск, избыточный относительный риск, пожизненный атрибутивный риск, DDREF, солидные злокачественные новообразования, лейкоз, ликвидаторы, чернобыльская авария.

Введение

Согласно российским Основным санитарным правилам обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010) [1], радиационный риск является одной из основных характеристик радиационной безопасности. Лица, принимавшие участие в ликвидации последствий радиационных аварий, должны быть информированы о последующих рисках для их здоровья [2]. При этом Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) не рекомендует использовать эффективную дозу для прогнозирования индивидуального радиационного риска человека. В настоящее время считается, что радиационный риск заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) человека зависит не только от дозы облучения, но и от индивидуальных характе-

Чекин С.Ю.* – зав. лаб.; Меняйло А.Н. – вед. науч. сотр., к.б.н.; Кашеев В.В. – зав. лаб., к.б.н.; Ловачёв С.С. – мл. науч. сотр.; Максютов М.А. – зав. отд., к.т.н.; Горский А.И. – вед. науч. сотр., к.т.н.; Кашеева П.В. – ст. науч. сотр., к.б.н. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (484) 399-30-79; e-mail: nrer@obninsk.com.

ристик облучаемого лица, таких как пол, возраст и предрасположенность к ЗНО [3]. Математические модели прогноза радиационных рисков и методы их расчёта в настоящее время находятся в стадии научных исследований и пока не стандартизованы для решения практических задач прогноза рисков.

На международном уровне анализом последствий действия ионизирующего излучения на здоровье человека занимаются несколько организаций. Наиболее известными из них являются Научный комитет ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН) [4], МКРЗ [3] и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [5]. Для идентификации и оценки моделей радиационных рисков эти организации в основном используют радиационно-эпидемиологические данные по заболеваемости и смертности лиц из населения японских городов Хиросима и Нагасаки, переживших атомные бомбардировки в августе 1945 г. Общее число лиц под наблюдением составляло около 121 тыс. человек, средняя доза облучения – 0,2 Гр, а максимальные индивидуальные дозы достигали нескольких Гр [6].

В последние десятилетия для идентификации и оценки радиационных рисков используются также данные радиационно-эпидемиологических наблюдений за когортами лиц, облучённых в результате аварии 1986 г. на Чернобыльской АЭС. В российском Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР) [7] с 1986 г. по настоящее время наблюдается когорта российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов), общей численностью 198690 человек. Дозы облучения российских ликвидаторов, как правило, не превышали 1 Гр, а средняя доза составила 0,1 Гр [8]. Данная когорта обеспечивает мощность статистического исследования при оценке моделей радиационного риска не меньше, чем японская когорта облучённых лиц [4].

Модели радиационных рисков, идентифицированные по чернобыльским когортам облучённых лиц, отличаются от моделей, идентифицированных по японской когорте, что приводит, соответственно, к разным прогнозам пожизненного радиационного риска. Следует отметить, что именно величина пожизненного радиационного риска используется для обоснования дозовых пределов и ограничений как в международной системе норм и правил радиационной безопасности [2, 3], так и в действующих российских Нормах радиационной безопасности (НРБ-99/2009) [9]. Причём в настоящее время для обоснования норм радиационной безопасности, в том числе и российских, используются модели радиационных рисков, идентифицированные на японской когорте облучённых лиц.

Прогноз радиационных рисков для российской когорты облучённых лиц, выполненный по регрессионным моделям, идентифицированным на этой же когорте, является более корректным с математической точки зрения, чем прогноз по моделям, ранее идентифицированным на японской когорте. Целью данной работы является количественное сравнение прогнозов пожизненных радиационных рисков заболеваемости ЗНО для когорты российских ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, рассчитанных с применением моделей радиационных рисков МКРЗ [3], НКДАР ООН [4], ВОЗ [5] и НРЭР [10].

Материалы и методы

Описание когорты

В исследовании использовались данные по когорте российских ликвидаторов мужского пола с зарегистрированными поглощёнными дозами внешнего гамма-облучения всего тела, состоящих на учёте в НРЭР в 2020 г. и не имевших диагнозов ЗНО, численностью 48983 челове-

ка. На рис. 1 представлено распределение исследуемой когорты ликвидаторов по достигнутому возрасту в 2020 г.

Рис. 1. Возрастное распределение исследуемой когорты ликвидаторов.

На рис. 2 представлена средняя поглощённая доза исследуемых ликвидаторов в зависимости от их возраста в 2020 г. Численность ликвидаторов имеет максимум в возрасте 64 года (рис. 1), и примерно на этот же возраст приходится локальный минимум доз. Максимальные значения доз приходятся на возраст в диапазонах 55-60 лет и 75-84 года, в которых численность ликвидаторов сравнительно невысока.

Средняя доза в исследуемой когорте равна 111,8 мГр. Максимальное значение равно 1460 мГр, но 95% ликвидаторов имеют дозу меньше 248,8 мГр. Медиана дозового распределения равна 95 мГр. Рис. 3 показывает плотность вероятности дозового распределения, построенную по фактическим данным по дозовым интервалам шириной 4,87 мГр. На графике видно два пика, соответствующих интервалам, в которые попало наибольшее число ликвидаторов, т.е. показывающих наиболее вероятные значения дозы: 2,53 мГр (2895 человек) и 95 мГр (2998 человек).

Рис. 2. Поглощённая доза исследуемых ликвидаторов в зависимости от их возраста в 2020 г.

Рис. 3. Плотность вероятности распределения поглощенной дозы в исследуемой когорте ликвидаторов.

Модели радиационных рисков

Показатель фоновой (или спонтанной, в отсутствие облучения) заболеваемости ЗНО обозначим как λ_0 (доля новых случаев ЗНО в год, приходящихся на одного человека). Воздействие радиации приводит к увеличению λ_0 на некоторую дополнительную величину $\delta\lambda$. Полный показатель заболеваемости ЗНО обозначим как λ :

$$\lambda = \lambda_0 + \delta\lambda. \quad (1)$$

Радиационно-обусловленная добавка $\delta\lambda$ называется избыточным абсолютным показателем риска (EAR, от англ. Excess Absolute Risk или, более корректно, Excess Absolute Rate) и зависит от дозы облучения d , текущего возраста a , локализации c , пола s и возраста на момент облучения g : $\delta\lambda = \delta\lambda(g, a, c, s, d)$.

Согласно МКРЗ [3], НКДАР ООН [4] и ВОЗ [5], избыточный абсолютный показатель риска EAR математически может быть представлен в виде двух форм: аддитивной и мультипликативной. В аддитивной форме $\delta\lambda$ не зависит от фоновой заболеваемости ЗНО, т.е. $\lambda = \lambda_0 + EAR$. В мультипликативной модели $\delta\lambda = ERR \cdot \lambda_0$, где безразмерная величина ERR есть избыточный относительный показатель риска (от англ. Excess Relative Risk или, более корректно, Excess Relative Rate).

В дальнейшем избыточные показатели риска (абсолютные и относительные) будут называться просто «избыточный риск» (абсолютный или относительный) в соответствии с терминологией, хотя и не вполне корректной, но сложившейся в документах МКРЗ [3].

Модель МКРЗ [3] избыточного абсолютного риска (аддитивная модель) заболеваемости солидными ЗНО после однократного облучения представлена в формуле (2), а модель МКРЗ [3] избыточного относительного риска после однократного облучения (мультипликативная модель) заболеваемости ЗНО представлена в формуле (3).

$$EAR(g, a, d) = d \cdot \beta_{EAR} \cdot \left(\frac{a}{70}\right)^{\omega_{EAR}} \cdot \left(1 + \frac{\gamma_{EAR}}{100}\right)^{0,1 \cdot (g-30)}, \quad (2)$$

$$ERR(g, a, d) = d \cdot \beta_{ERR} \cdot \left(\frac{a}{70}\right)^{\omega_{ERR}} \cdot \left(1 + \frac{\gamma_{ERR}}{100}\right)^{0,1 \cdot (g-30)}. \quad (3)$$

Здесь s – пол; c – локализация опухоли; g – возраст при облучении; a – возраст, на который рассчитывается риск (возраст дожития); d – эквивалентная доза облучения; β_{EAR} , ω_{EAR} , γ_{EAR} – параметры аддитивной модели; β_{ERR} , ω_{ERR} , γ_{ERR} – параметры мультипликативной модели. Значения этих параметров для всех солидных раков в целом представлены в табл. 1.

Таблица 1

Параметры моделей риска заболеваемости всеми солидными ЗНО для мужчин, модель МКРЗ [3]

β_{ERR} , Гр ⁻¹	γ_{ERR}	ω_{ERR}	β_{EAR} , 10 ⁻⁴ ×Гр ⁻¹	γ_{EAR}	ω_{EAR}
0,35	-17	-1,65	43,20	-24	2,22

Латентный период для солидных раков в модели МКРЗ T_{LS} равен 10 годам. То есть, в течение 10 лет после облучения избыточные риски как по мультипликативной, так и по аддитивной моделям, принимаются равными нулю. Другими словами: $EAR_{МКРЗ}^{однокр.}$ и $ERR_{МКРЗ}^{однокр.}$ равны 0, если $a < g + T_{LS}$.

В отчёте НКДАР ООН 2006 г. [4] не представлена отдельная модель радиационного риска для заболеваемости всеми солидными ЗНО в целом. Вместо этого даны мультипликативные и аддитивные модели риска заболеваемости ЗНО для 12 локализаций опухолей: пищевод, желудок, толстая кишка, печень, лёгкие, кость, немеланомный рак кожи, молочная железа, мочевого пузыря, мозг и ЦНС, щитовидная железа, остальные солидные (по одной мультипликативной и одной аддитивной модели на каждую локализацию). Поэтому риск EAR для всех солидных ЗНО в целом в данной работе вычисляется как сумма рисков EAR по отдельным локализациям (кроме молочной железы женщин).

В формулах (4) и (5) представлены модели рисков НКДАР ООН [4] для мужчин. В них c – локализация опухоли; g – возраст при облучении; a – возраст, на который рассчитывается риск (возраст дожития); d – эквивалентная доза облучения, выраженная в Гр.

$$EAR(c, g, a, d) = \begin{cases} 1.45293 \cdot 10^{-5} \cdot d, & c = \text{Пищевод} \\ 3.96925 \cdot 10^{-7} \cdot d \cdot a^{1,828}, & c = \text{Желудок} \\ 2.87527 \cdot 10^{-9} \cdot d \cdot (a - g)^{3,204}, & c = \text{Толстый кишечник} \\ 1.03736 \cdot 10^{-10} \cdot d \cdot a^{3,479}, & c = \text{Печень} \\ 1.00830 \cdot 10^{-11} \cdot d \cdot a^{4,211}, & c = \text{Лёгкие} \\ 6.13572 \cdot 10^{-15} \cdot d \cdot a^{5,748}, & c = \text{Мочевой пузырь} \\ 2.6287 \cdot 10^{-4} \cdot d \cdot g^{-0,3883}, & c = \text{Щитовидная железа} \\ 9.32940 \cdot 10^{-6} \cdot d^2, & c = \text{Кость} \\ 5.24549 \cdot 10^{-9} \cdot d^2 \cdot (a - g)^{2,885} \cdot e^{-0,2739 \cdot d}, & c = \text{НРК} \\ 4.92382 \cdot 10^{-5} \cdot d, & c = \text{Мозг и ЦНС} \\ 2.20751 \cdot 10^{-7} \cdot d \cdot (a - g)^{2,161}, & c = \text{Остальные солидные} \end{cases} \quad (1)$$

$$ERR(c, g, a, d) = \begin{cases} 0.52782 \cdot d, & c = \text{Пищевод} \\ 4.02503 \cdot 10^3 \cdot d \cdot a^{-2.253}, & c = \text{Желудок} \\ 1.48080 \cdot 10^6 \cdot d \cdot a^{-3.526}, & c = \text{Толстый кишечник} \\ 3.95106 \cdot 10^{-1} \cdot d, & c = \text{Печень} \\ 3.18224 \cdot 10^{-1} \cdot d, & c = \text{Лёгкие} \\ 8.98885 \cdot 10^{-1} \cdot d, & c = \text{Мочевой пузырь} \\ 3.80452 \cdot 10^4 \cdot d \cdot g^{-0.4405} \cdot a^{-2.197}, & c = \text{Щитовидная железа} \\ 6.90379 \cdot 10^7 \cdot d^2 \cdot a^{-4.472}, & c = \text{Кость} \\ 2.61526 \cdot 10^3 \cdot d^2 \cdot a^{-4.595} \cdot (a - g)^{3.196} \cdot e^{-0.272 \cdot d}, & c = \text{НРК} \\ 7.43145 \cdot d \cdot g^{-0.9879}, & c = \text{Мозг и ЦНС} \\ 1.43220 \cdot 10^2 \cdot d \cdot a^{-2.939} \cdot (a - g)^{1.645}, & c = \text{Остальные солидные} \end{cases} \quad (2)$$

Латентный период для моделей риска НКДАР ООН [4] равен 5 годам для всех солидных локализаций ЗНО, кроме мочевого пузыря, где латентный период равен 9 годам.

Модели ВОЗ были изложены в отчёте, посвящённом радиологическим последствиям после аварии на АЭС Фукусима-1 [5].

Модель ВОЗ избыточного абсолютного риска (аддитивная модель) заболеваемости солидными ЗНО после однократного облучения для мужчин представлена в формуле (6), а модель ВОЗ избыточного относительного риска после однократного облучения (мультипликативная модель) заболеваемости солидными ЗНО представлена в формуле (7).

$$EAR(g, a, d) = (1 - \tau_{EAR}) \cdot \beta_{EAR} \cdot d \cdot \left(\frac{a}{70}\right)^{\alpha_a^{EAR}} \cdot \exp[-\alpha_g^{EAR} \cdot (g - 30)], \quad (6)$$

$$ERR(g, a, d) = (1 - \tau_{ERR}) \cdot \beta_{ERR} \cdot d \cdot \left(\frac{a}{70}\right)^{\alpha_a^{ERR}} \cdot \exp[-\alpha_g^{ERR} \cdot (g - 30)]. \quad (7)$$

Здесь c – локализация опухоли; g – возраст при облучении; a – возраст, на который рассчитывается риск (возраст дожития); d – эквивалентная доза облучения; τ_{EAR} , β_{EAR} , α_g^{EAR} , α_a^{EAR} – параметры аддитивной модели; τ_{ERR} , β_{ERR} , α_g^{ERR} , α_a^{ERR} – параметры мультипликативной модели. Значения этих параметров представлены в табл. 2.

Таблица 2

Параметры модели риска заболеваемости всеми солидными ЗНО для мужчин, модель ВОЗ [5]

τ_{EAR}	$\beta_{EAR}, 10^{-4} \text{ Гр}^{-1}$	α_g^{EAR}	α_a^{EAR}	τ_{ERR}	$\beta_{ERR}, \text{ Гр}^{-1}$	α_g^{ERR}	α_a^{ERR}
0,1622	51,63	0,02805	2,406	0,2465	0,4666	0,01849	-1,621

В модели радиационного риска ВОЗ для солидных ЗНО латентный период равен 5 годам [5].

В работе [10] опубликованы последние результаты оценки радиационного риска возникновения солидных ЗНО у российских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС по данным НРЭР. Для оценки риска применялась мультипликативная модель вида:

$$EAR(d) = \beta \cdot d \quad (8)$$

с оценкой параметра $\beta=0,62$ и 95% доверительным интервалом (0,29-0,98).

Латентный период для солидных раков в модели НРЭР равен 5 годам.

МКРЗ [3] для оценки рисков заболеваемости лейкозами использует только аддитивную модель заболеваемости лейкозами [11]. Эта же модель использовалась в ранних отчётах НКДАР ООН. Вычисление EAR заболеваемости лейкозами после однократного облучения производится по формуле (9).

$$EAR_{\text{однокр. лейкоз.}}(s, g, a, d) = \beta(s, g) \cdot d \cdot (1 + 0,79 \cdot d) \cdot \exp[\alpha(s, g) \cdot (a - g - 25)]. \quad (9)$$

Здесь, так же, как и в случае с риском для солидных типов рака, g – возраст при облучении; a – возраст, на который рассчитывается риск; d – доза однократного облучения в Гр; β и α – параметры модели избыточного абсолютно риска заболеваемости лейкозами. Их значения, зависящие от возраста на момент облучения, приведены в табл. 3.

Таблица 3

Параметры модели для вычисления избыточного абсолютно риска заболеваемости лейкозами после однократного облучения [11]

Возраст при облучении	β	α
0-19 лет	3,3	-0,17
20-39 лет	4,8	-0,13
> 40 лет	13,1	-0,07

В отчёте НКДАР ООН 2006 г. [4] приведены другие модели для определения риска смерти от радиационно-индуцированных лейкозов. Это четыре актуальные модели, рекомендуемые НКДАР ООН на сегодняшний день. Две из них аддитивные и две мультипликативные.

В отчёте ВОЗ [5] в качестве моделей рисков заболеваемости от лейкозов принимается среднее между одной аддитивной и одной мультипликативной моделями смертности от лейкозов, предложенными НКДАР ООН в 2006 г. [4]. Объясняется это тем, что смертность от лейкозов практически равна заболеваемости. Критерием выбора двух из четырёх предложенных НКДАР ООН [4] моделей послужила линейно-квадратичная дозовая зависимость в этих моделях.

В формулах (10) и (11) представлены аддитивная и мультипликативная модели радиационного риска заболеваемости лейкозами соответственно, предложенные НКДАР ООН в отчёте 2006 г. [4] и затем принятые ВОЗ [5].

$$EAR_{\text{однокр. лейкоз.}}^{\text{НКДАР и ВОЗ}}(g, a, d) = (7,51650 \cdot d + 7,77620 \cdot d^2) \cdot 10^{-4} \cdot (a - g)^{-0,6141}, \quad (10)$$

$$ERR_{\text{однокр. лейкоз.}}^{\text{НКДАР и ВОЗ}}(g, a, d) = (864,552 \cdot d + 1020,9667 \cdot d^2) \cdot a^{-1,647}. \quad (11)$$

Здесь g – возраст при облучении; a – возраст, на который рассчитывается риск (возраст дожития); d – доза облучения, выраженная в Гр.

В работе [10] опубликованы последние результаты оценки радиационного риска возникновения лейкозов у российских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС по данным НРЭР. Для оценки риска применялась только мультипликативная модель вида (8), в которой была получена оценка параметра $\beta=4,40$ с 95% доверительным интервалом (0,24-14,23).

Латентный период для заболеваемости лейкозами равен 2 годам для всех рассматриваемых моделей.

При использовании международных моделей для расчёта радиационного риска для населения, отличного от того, на котором эти модели были идентифицированы, МКРЗ [3] и ВОЗ [5]

предлагают проводить усреднение аддитивной и мультипликативной модели. НКДАР ООН [4] не даёт указаний для усреднения моделей риска. В данной работе результаты получены при усреднении моделей, т.е. для вычисления избыточного абсолютного риска заболеваемости солидными ЗНО и лейкозами (кроме модели МКРЗ, где для лейкозов применяется только аддитивная модель) после однократного облучения применяется следующая итоговая формула расчёта избыточного абсолютного риска:

$$EAR(c, g, a, d) = \frac{1}{2} \cdot (\lambda_0^{заб.}(a, c) \cdot ERR_{мульти.}(c, g, a, d) + EAR_{add.}(c, g, a, d)). \quad (12)$$

Здесь индекс «мульти.» обозначает мультипликативную модель, а индекс «add.» – аддитивную; *c* – локализация (все солидные ЗНО или лейкозы).

Метод расчёта пожизненного риска

Пожизненный атрибутивный риск LAR (от англ. Lifetime Attributable Risk) характеризует количество избыточных над фоновым числом раковых заболеваний, которые могут произойти в течение всей последующей жизни после облучения группы лиц, у которых одинаковы модифицирующие риск факторы (пол, возраст при облучении и др.).

Эта величина принята в качестве основной меры пожизненного риска в рекомендациях МКРЗ [3] и в отчёте ВОЗ [5]. Хотя НКДАР ООН [4] предлагает в качестве основной меры пожизненного риска «риск радиационно-индуцированного случая» REIC (от англ. Risk of Exposure-Induced Cancer), по данным ВОЗ [5] существенное различие в данных величинах начинается после доз выше 1 Гр, а для доз меньше 500 мГр значения рисков REIC очень близки к значениям LAR.

Величина LAR вычисляется путём суммирования EAR с весом вероятности здорового дожития по всем возможным возрастам дожития, начиная от текущего возраста, в котором исследуемое лицо или группа лиц считаются живыми. Формула (13) отражает вычисления пожизненного атрибутивного риска заболеваемости ЗНО.

$$LAR(c, e, g, d) = \frac{1}{DDREF} \cdot \sum_{a=e}^{a_{max}} [S'(c, e, a) \cdot EAR(c, g, a, d)]. \quad (13)$$

Здесь *DDREF* – коэффициент эффективности дозы и мощности дозы; *e* – текущий возраст человека, в котором он жив; *g* – возраст на момент облучения; *S* – функция здорового дожития; *c* – локализация (все солидные ЗНО или лейкозы); *a_{max}* – максимальный возраст дожития. МКРЗ [3] в качестве *a_{max}* принимает 100 лет, а ВОЗ – 89 лет [5].

Функция здорового дожития *S'(c, e, a)* характеризует вероятность для человека возраста *e* дожить до возраста *a* и не заболеть при этом раком локализации *c*.

$$S'(c, e, a) = \exp \left[- \sum_{k=e}^{a-1} \lambda_0^{общ. смерт.}(k) + \lambda_0^{заб.}(k, c) - \lambda_0^{смерт.}(k, c) \right] a > e. \quad (14)$$

$$S'(s, c, e, a) = 1 \text{ при } a \leq e.$$

Здесь $\lambda_0^{общ. смерт.}(k)$ – показатель общей фоновой смертности в год от всех причин для лиц мужского пола в возрасте *k*; $\lambda_0^{заб.}(k, c)$ и $\lambda_0^{смерт.}(k, c)$ – фоновые показатели заболеваемости и смертности от ЗНО локализации *c* (все солидные ЗНО или лейкозы).

Согласно МКРЗ [3] *DDREF* – это «экспертно оценённый параметр, который объясняет обычно сниженную биологическую эффективность (на единицу дозы) радиационного воздействия малых доз и малых мощностей доз, если сравнивать её с эффективностью высоких доз и высоких мощностей доз». МКРЗ принимает величину *DDREF*, равной 2. В то же время, НКДАР ООН [4] и ВОЗ [5] в своих расчётах не используют *DDREF* (*DDREF*=1).

В данной работе для целей сравнения будем использовать DDREF=1 для всех моделей риска, включая МКРЗ. В связи с этим полученные результаты по модели МКРЗ будут консервативными.

Другим видом пожизненного риска является величина пожизненной атрибутивной доли (LARF, от англ. Lifetime Attributable Risk Fraction). Эта величина показывает долю (или %) радиационно-обусловленной заболеваемости ЗНО в течение всей оставшейся жизни, начиная с текущего возраста (15).

$$LARF(c, e, g, d) = \frac{LAR(c, e, g, d)}{LAR(c, e, g, d) + LBR(c, e)}. \quad (15)$$

Здесь LBR (от англ. Lifetime Baseline Risk) – величина пожизненного фонового риска возникновения солидных ЗНО или лейкозов, рассчитанного от текущего возраста e (16). Эта величина показывает ожидаемое число ЗНО, которые могут произойти у группы лиц мужского пола в возрасте e , в течение всей оставшейся жизни, в случае отсутствия облучения этой группы.

$$LBR(c, e) = \sum_{a=e}^{a_{max}} \lambda_0^{3ab}(s, c, a) \cdot S'(c, e, a). \quad (16)$$

В данной работе для прогноза радиационных рисков используются общероссийские показатели фоновой заболеваемости ЗНО и смертности от ЗНО для мужчин за 2013 г. [12]. В качестве фоновых показателей смерти от всех причин используются фактические данные, полученные по когорте ликвидаторов НРЭР [7].

Результаты

Произведение величины пожизненного атрибутивного риска на численность ликвидаторов даёт ожидаемое число случаев (ОЧС) возникновения ЗНО. Проведённые расчёты LAR позволили определить для исследуемой когорты ОЧС. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Ожидаемое число случаев возникновения в будущем солидных ЗНО, лейкозов и всех ЗНО среди исследуемой когорты ликвидаторов, полученное по различным моделям радиационного риска

Модель радиационного риска	Все солидные ЗНО	Лейкозы	Всего ЗНО
МКРЗ [3] (DDREF=1)	546,9	1,0	547,9
НКДАР ООН [4]	515,2	18,5	533,7
ВОЗ [5]	549,8	18,5	568,3
НРЭР [10]	1151,8	145,2	1297,0

На рис. 4 и 5 представлено ОЧС в зависимости от возраста ликвидаторов. Международные модели риска дают очень близкие оценки для солидных ЗНО, но не для лейкозов. ОЧС лейкозов по модели МКРЗ [3] значительно ниже ОЧС по моделям от НКДАР ООН [4].

Например, у ликвидаторов в возрасте 64 года ожидается максимальное число случаев лейкозов в будущем согласно моделям НКДАР ООН [4] и ВОЗ [5] (около одного случая), но модель МКРЗ [3] даёт значение в 28,5 раза меньше. Напомним, что ВОЗ использует ту же модель лейкозов, что и НКДАР ООН.

Модель НРЭР [10] по заболеваемости солидными ЗНО в среднем даёт в 2,4 раза большее значение ОЧС, чем модели МКРЗ [3], НКДАР ООН [4] и ВОЗ [5].

На рис. 6 представлена полученная по фактическим данным плотность вероятности распределения LAR для заболеваемости солидными ЗНО, а на рис. 7 – лейкозами. Распределение

LAR солидных ЗНО показывает, что риски, рассчитанные по модели МКРЗ [3] (без учёта DDREF), практически не отличаются от таких рисков, рассчитанных по модели ВОЗ [5]. Среднее значение LAR заболеваемости солидными ЗНО, рассчитанное по моделям МКРЗ [3] и ВОЗ [5] в когорте ликвидаторов, равно $1,12 \times 10^{-2}$. Средний LAR, полученный по модели НКДАР ООН [4], равен $1,05 \times 10^{-2}$, что очень близко к значению, полученному по МКРЗ и ВОЗ.

Рис. 4. Пожизненное ожидаемое число случаев солидных ЗНО в исследуемой когорте ликвидаторов последствий чернобыльской аварии в зависимости от их возраста в 2020 г.

Рис. 5. Пожизненное ожидаемое число случаев возникновения в будущем лейкозов в исследуемой когорте ликвидаторов последствий чернобыльской аварии в зависимости от их возраста в 2020 г.

Рис. 6 показывает, что в области значения LAR около 2×10^{-2} наблюдается локальный максимум доли ликвидаторов с таким риском. Это справедливо для всех рассматриваемых моделей. В то же время модель НРЭР [10] для существенной доли ликвидаторов даёт значения LAR солидных ЗНО выше $3,5 \times 10^{-2}$ (29,1% всех ликвидаторов), при этом ликвидаторов с такими величинами LAR, но полученными по остальным моделям, очень мало (всего 1,14% по моделям МКРЗ и ВОЗ и 0,67% по моделям НКДАР ООН). Среднее значение LAR заболеваемости солидными ЗНО согласно расчётам по модели НРЭР [10] равно $2,35 \times 10^{-2}$, что в 2,1 раза больше аналогичной

величины, полученной по моделям МКРЗ [3] и ВОЗ [5], и в 2,2 раза больше – по моделям НКДАР ООН [4].

Основная доля ликвидаторов (95%) имеет значение LAR заболеваемости солидными ЗНО меньше $2,84 \times 10^{-2}$ (модель МКРЗ [3]), $2,86 \times 10^{-2}$ (модель ВОЗ [5]), $2,50 \times 10^{-2}$ (модель НКДАР ООН [4]), $5,30 \times 10^{-2}$ (модель НРЭР [10]).

Рис. 6. Плотность вероятности распределения пожизненного атрибутивного риска заболеваемости солидными ЗНО (LAR) в исследуемой когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Величина LAR лейкозов по модели МКРЗ [3] в основном лежит в области очень малых значений рисков. Среднее значение – $2,04 \times 10^{-5}$. При этом 95% ликвидаторов имеют LAR ниже $7,04 \times 10^{-5}$. Модели ВОЗ [5] и НКДАР ООН [4] дают больший в 18,5 раза средний риск $3,77 \times 10^{-4}$. При этом для 95% ликвидаторов риск лейкозов по этим моделям лежит ниже $9,47 \times 10^{-4}$. Модель НРЭР [10] даёт значительно более широкое распределение рисков лейкозов. Средний LAR равен $2,96 \times 10^{-3}$, что в 7,9 раза больше, чем даёт модель НКДАР ООН и ВОЗ, и в 145 раз больше, чем даёт модель МКРЗ. 95% квантиль для модели лейкозов НРЭР [10] равен $6,77 \times 10^{-3}$.

Рис. 7. Плотность вероятности распределения пожизненного атрибутивного риска заболеваемости лейкозами (LAR) в исследуемой когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Плотность вероятности дана в логарифмическом масштабе.

Обсуждение

Рассматриваемые модели радиационных рисков не дают точных результатов, а имеют некоторую неопределённость, зависящую от неопределённости оценки доз облучения ликвидаторов [7], статистической неопределённости параметров использованных моделей, неопределённости фоновых показателей заболеваемости и смертности для исследуемой когорты. Существенный вклад в неопределённость рисков, основанных на модели НРЭР [10], вносит неопределённость параметров моделей. Для солидных ЗНО ширина доверительного интервала полученной оценки величины ERR/Гр – порядка самой средней оценки, а для лейкозов – в 3,5 раза больше средней оценки риска. Поэтому для полноценного понимания прогноза радиационных рисков возникновения ЗНО среди ликвидаторов требуется провести расчёты LAR с учётом факторов неопределённостей, что является предметом дальнейших исследований.

Важным вкладом в оценку LAR является применение параметра DDREF. МКРЗ [3] настаивает на том, чтобы в 2 раза снижать радиационные риски от их исходных, рассчитанных непосредственно по моделям EAR и EARR, значений. В данной работе был применён более консервативный подход, и для всех моделей величина DDREF принималась равной 1. Однако в уже сложившейся международной практике разработки систем норм и правил радиационной безопасности, именно модели риска МКРЗ используются для вычисления коэффициентов номинального риска и последующего обоснования дозовых нормативов [3, 9]. Поэтому вопрос об использовании DDREF в окончательных расчётах остаётся открытым.

При прогнозе LAR использовались фиксированные фоновые показатели заболеваемости ЗНО, смертности от ЗНО и общей смертности от всех причин, характеризующие средние показатели когорты ликвидаторов за время наблюдения, по которому были получены оценки радиационных рисков (период 1992-2019 гг.). В целях сравнения прогнозов по различным моделям радиационных рисков такой подход достаточен. Однако, при прогнозе абсолютных значений пожизненных радиационных рисков, на протяжении временного периода прогноза фоновые показатели будут меняться. В этом смысле использованный в данной работе подход может занижать абсолютные значения прогнозных радиационных рисков заболеваемости ЗНО, если наблюдавшаяся до сих пор тенденция увеличения онкозаболеваемости со временем сохранится и в будущем.

Заключение

В данной работе получены прогнозные значения пожизненных атрибутивных рисков заболеваемости ЗНО (отдельно для солидных ЗНО и для лейкозов) для когорты российских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, начиная с 2020 г. Риски были рассчитаны на основе международных моделей МКРЗ [3], НКДАР ООН [4], ВОЗ [5], а также на основе наблюдений НРЭР [7, 10]. Показано, что после 2020 г. в наблюдаемой когорте ликвидаторов ожидается 548 случаев ЗНО – согласно моделям МКРЗ [3], 534 случая ЗНО – согласно моделям НКДАР ООН [4] и 568 случаев ЗНО – согласно моделям ВОЗ [5]. Наблюдения НРЭР [10] дают оценку в 1297 случаев ЗНО, что в 2,4 раза выше значений, полученных по международным моделям.

Значительные различия наблюдаются в прогнозах ожидаемого числа случаев лейкозов. Так, модель МКРЗ [3] предсказывает только 1 радиационно-обусловленный случай в будущем, модели НКДАР ООН [4] и ВОЗ и [5] (в которых применяется одна и та же модель) предсказывают 18 случаев лейкозов, а модель, построенная по наблюдениям НРЭР [10], предсказывает 145 случаев лейкозов в будущем среди наблюдаемой когорты ликвидаторов, что в 8 раз выше значений, полученных по международным моделям.

Поскольку ликвидаторы рассмотренной когорты, в основном, старше 50 лет, полученные результаты могут свидетельствовать о необходимости корректировки в меньшую сторону дозовых ограничений, установленных действующими Нормами радиационной безопасности на основе моделей риска МКРЗ [3], для лиц старше 50 лет.

Литература

1. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010). Санитарные правила. СП 2.6.1.2612-10. М.: Центр санитарно-эпидемиологического нормирования, гигиенической сертификации Минздрава России, 2010. 80 с.
2. Радиационная защита и безопасность источников излучения. Международные основные нормы безопасности. Общие требования безопасности. Серия норм безопасности МАГАТЭ, № GSR Part 3. Вена: МАГАТЭ, 2015. 311 с.
3. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер с англ. /под ред. М.Ф. Киселёва и Н. К. Шандалы. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. 312 с.
4. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report Vol. I, Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. New York: United Nation, 2008. 314 p.
5. Health risk assessment from the nuclear accident after the 2011 Great East Japan earthquake and tsunami based on a preliminary dose estimation. Geneva: WHO, 2013. 172 p.
6. **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.
7. Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет /под общей ред. чл.-корр. РАН В.К. Иванова, чл.-корр. РАН А.Д. Каприна. М.: ГЕОС, 2015. 450 с.
8. **Питкевич В.А., Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максютлов М.А., Матяш В.А., Щукина Н.В.** Дозиметрические данные Российского государственного медико-дозиметрического регистра для ликвидаторов //Радиация и риск. 1995. Специальный выпуск 2. С. 3-44.
9. 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.
10. **Кашеев В.В., Чекин С.Ю., Карпенко С.В., Максютлов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Глебова С.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д.** Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС //Радиация и риск. 2021. Т. 30, № 1. С. 58-77.
11. **Preston D.L., Kusumi S., Tomonaga M., Izumi S., Ron E., Kuramoto A., Kamada N., Dohy H., Matsuo T., Nonaka H., Thompson D.E., Soda M., Mabuchi K.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987 //Radiat. Res. 1994. V. 137, N 2. P. S68-S97.
12. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015. 250 с.

Prospective lifetime radiation risk of cancer among Russian cleanup workers in Chernobyl

Chekin S.Yu., Menyajlo A.N., Kashcheev V.V., Lovachev S.S., Maksoutov M.A., Gorski A.I., Kashcheeva P.V.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

As stated in the Basic sanitary rules of radiation safety, radiation risk is one of the main characteristics of radiation safety. Before the work persons involved in cleanup operations after radiation accidents should be informed about subsequent risks to their health. However, mathematical models for radiation risk prediction and methods for its calculation are currently at the stage of scientific research and have not yet been standardized for solving practical problems of risk prediction. At the international level, UNSCEAR, ICRP and WHO developed radiation risk models on the basis of radiation-epidemiological data on survivors of Hiroshima and Nagasaki atomic bombings in August 1945. In recent decades, data on radiation-epidemiological follow-up of cohorts contained people exposed to radiation after the Chernobyl accident in 1986, in particular NRER data, have been used to identify and assess radiation risks. The radiation risk models identified from the Chernobyl cohorts of exposed individuals differ from the models identified from the Japanese cohort, which leads, respectively, to different projections of lifetime radiation risk. The purpose of this work is to compare quantitatively the possible lifetime radiation risks of cancer for a cohort of Russian liquidators of the Chernobyl accident, evaluated with radiation risk models developed by UNSCEAR, WHO and NRER. It is shown that after 2020, 1297 cases of cancer are expected in the cohort of Russian liquidators, this figure is 2.4 times higher than estimates obtained with the international models. The radiation risk model of leukemia, built on the basis of NRER follow-up data, predicts 145 cases of leukemia in the observed cohort of liquidators, which is 8 times higher than the values estimated with the use of international models. Since the liquidators of the considered cohort are generally over 50 years old, the results obtained may indicate the need to adjust the dose limits established by the current radiation safety standards based on ICRP risk models for people over 50 years old.

Key words: radiation risk, absorbed dose, radiation risk rate model, excess absolute risk, excess relative risk, lifetime attributable risk, DDREF, solid cancer, leukemia, liquidators, Chernobyl accident.

References

1. Basic Sanitary Rules for Radiation Safety (OSPORB-99/2010). Health regulations, SP 2.6.1.2612-10. Moscow, Center for Sanitary and Epidemiological Rationing, Hygienic Certification of Russian Ministry of Health, 2010. 80 p. (In Russian).
2. Radiation protection and safety of radiation sources. International Basic Safety Standards. General safety requirements. Series of standards of safety of IAEA No. GSR Part 3. Vienna, IAEA, 2015. 311 p. (In Russian).
3. Publication 103 International Commissions on Radiation Protection (ICRP). Eds.: M.F. Kiselyov and N.K. Shandala. Moscow, Prod. LLC PKF Alana, 2009. 312 p. (In Russian).
4. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report Vol. I, Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. New York, United Nation, 2008. 314 p.
5. Health risk assessment from the nuclear accident after the 2011 Great East Japan Earthquake and Tsunami based on a preliminary dose estimation. World Health Organization, 2013. 172 p.
6. 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.

Chekin S.Yu.* – Head of Lab.; Menyajlo A.N. – Lead. Researcher, C. Sc., Biol.; Kashcheev V.V. – Head of Lab., C. Sc., Biol.; Lovachev S.S. – Research Assistant; Maksoutov M.A. – Head of Dep., C. Sc., Tech.; Gorski A.I. – Lead. Researcher, C. Sc., Tech.; Kashcheeva P.V. – Senior Researcher; C. Sc., Biol. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249035. Tel.: (484) 399-30-79; e-mail: nrer@obninsk.com.

7. *Health effects of Chernobyl: prediction and actual data 30 years after the accident*. Eds.: Corresponding Member of RAS V.K. Ivanov, Corresponding Member of RAS A.D. Kaprin. Moscow, GEOS, 2015. 450 p. (In Russian).
8. **Pitkevich V.A., Ivanov V.K., Tsyb A.F., Maksyutov M.A., Matyash V.A., Shchukina N.V.** Dosimetric data of the All-Russia Medical and Dosimetric State Registry for emergency workers. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 1995, special issue 2, pp. 3-44. (In Russian).
9. Radiation Safety Standards (RSS-99/2009). Sanitary-epidemiological rules and standards. Moscow, Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009. 100 p. (In Russian).
10. **Kascheev V.V., Chekin S.Yu., Karpenko S.V., Maksiutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Glebova S.E., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Estimating of radiation risks of malignant neoplasms among Russian Chernobyl cleanup workers. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2021, vol. 30, no. 1, pp. 58-77. (In Russian).
11. **Preston D.L., Kusumi S., Tomonaga M., Izumi S., Ron E., Kuramoto A., Kamada N., Dohy H., Matsuo T., Nonaka H., Thompson D.E., Soda M., Mabuchi K.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat. Res.*, 1994, vol. 137, no. 2, pp. S68-S97.
12. *Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI, 2015. 250 p. (In Russian).