

ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ У ПЕРСОНАЛА РАДИАЦИОННО-ОПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВ (НА ПРИМЕРЕ СИБИРСКОГО ХИМИЧЕСКОГО КОМБИНАТА)

**А.Б. Карпов^{1,2}, Р.М. Тахауов^{1,2,3}, Н.В. Королёва⁴,
Ж.О. Вострова¹, Л.Ф. Писарева⁵**

*Северский биофизический научный центр
Федерального медико-биологического агентства, г. Северск¹
Проблемная научно-исследовательская лаборатория
«Радиационная медицина и радиобиология» ТНЦ СО РАМН, г. Северск²
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск³
Центральная медико-санитарная часть № 81
Федерального медико-биологического агентства, г. Северск⁴
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»⁵*

Проведены изучение распространённости, структуры заболеваемости и оценка коэффициентов риска заболевания гемобластозами (ГБЛ) и отдельно лейкозами среди персонала радиационно-опасных производств (на примере Сибирского химического комбината (СХК)). Анализ проводился на 199 случаях заболевания в период 1955–2003 гг. Установлено, что показатели заболеваемости ГБЛ мужского персонала СХК статистически значимо выше аналогичных показателей среди мужского населения г. Томска. Имеет место статистически значимое (по сравнению с контролем) превышение стандартизованного относительного риска заболевания ГБЛ у мужского и женского персонала СХК, работающего на производствах, не связанных с воздействием техногенного облучения. Не выявлено зависимости заболеваемости лейкозами, за исключением хронического лимфолейкоза, от суммарной дозы внешнего γ -облучения в изучаемом дозовом диапазоне.

Ключевые слова: гемобласты, радиационная безопасность.

EVALUATION OF HEMOBLASTOSIS MORBIDITY AMONG THE PERSONNEL OF RADIATION DANGEROUS PRODUCTION (BY THE EXAMPLE OF SIBERIAN GROUP OF CHEMICAL ENTERPRISES)

*A.B. Karpov^{1,2}, R.M. Takhauov^{1,2,3}, N.V. Koroleva⁴, Zh.O. Vostrova¹, L.Ph. Pisareva⁵
Seversk Biophysical Research Centre of Russian Federal Medical and Biological Agency, Seversk¹
Problem Research Laboratory «Radiation Medicine and Radiobiology»
of Tomsk Scientific Centre SB RAMS, Seversk² Siberian State Medical University,
Tomsk³ Central Medical Department ¹ 81 of Russian Federal Medical and Biological Agency,
Seversk⁴ Cancer Research Institute of Tomsk Scientific Centre SB RAMS, Tomsk⁵*

The paper presents both the study of prevalence and morbidity structure as well as the evaluation of risk coefficients for hemoblastosis and leukemia morbidity rate among the personnel of radiation dangerous production (by the example of Siberian Group of Chemical Enterprises (SGCE)). 199 morbid cases during the period of 1955–2003 have been analyzed. It was established that the indices of hemoblastosis morbidity rate among SGCE male personnel proved to be higher as compared with those of Tomsk. There is a significant (as compared with the group under control) increase in the standardized relative risk of hemoblastosis morbidity rate among SGCE males and females working at the non-technogenic impact production. No dependence of leukemia morbidity rate, except for chronic lymphatic leukemia on cumulative dose of external γ -radiation in the dosage range under study has been revealed.

Key words: hemoblastosis, radiation safety.

Проблема малых доз ионизирующих излучений (ИИ) была и остаётся наиболее сложной, имеющей не только радиобиологическое, но и социально-экономическое значение [7, 9]. Неопределённость спек-

тра эффектов, вызываемых данным физическим агентом (малыми дозами можно считать дозы в 0,1 Зв и меньше с мощностью дозы 0,1 Зв/год и меньше), а также существующие сомнения относительно самой

возможности реализации патологических изменений в результате данного воздействия, свидетельствуют о целесообразности проведения изучения обозначенной проблемы. При этом нельзя игнорировать тот факт, что человек испытывает прессинг большого количества факторов (внешнесредовых – природных, антропогенных, техногенных и эндогенных), которые, действуя сочетанно, могут нейтрализовать либо усиливать действие друг друга. В настоящее время центр радиобиологических исследований неизбежно перемещается с хорошо изученных эффектов острого облучения на вероятные, отдалённые последствия, вызываемые «малыми» дозами облучения в сочетании с другими факторами.

При облучении человека традиционно рассматривается возможность следующих стохастических эффектов: генетических нарушений и онкологических заболеваний [1, 2, 3, 6, 10, 11, 16]. Канцерогенные эффекты расцениваются как основные отдалённые последствия действия «малых» доз ИИ. Принятие норм радиационной безопасности базируется в значительной мере на основании величин риска канцерогенных последствий [15]. Экспериментальные данные дают основания предполагать, что хроническое облучение может привести к иным величинам риска, меньшим по значению, по сравнению с острым. Вместе с тем в последние годы появились работы, показывающие, что даже сравнительно малые уровни хронического радиационного воздействия способны привести к повышенным уровням возникновения лейкемии [8, 13, 14].

В свете приведённых данных проблема оценки эффектов долговременного радиационного воздействия низкой интенсивности приобретает значительную актуальность в медицинском и социальном аспекте, принимая во внимание перспективы развития атомной энергетики и вовлечение в контакт с техногенным облучением всё больших групп «профессионалов» (персонал радиационно-опасных производств) и населения, проживающего в зоне их воздействия.

Материал и методы

Объектом исследования явилось население г. Северска, часть которого (персонал Сибирского химического комбината (СХК) – крупнейшего в мире комплекса предприятий атомной индустрии) подвергается длительному воздействию «малых» доз ИИ в про-

цессе профессиональной деятельности. В плане изучения стохастических эффектов радиационного воздействия оценивалась заболеваемость гемобластомами (ГБЛ) и отдельно лейкозами среди взрослого населения (от 15 лет). Исследование заболеваемости проводилось на базе регионального медико-дозиметрического регистра (РМДР) персонала СХК и населения г. Северска, в котором содержатся персонифицированные сведения относительно профессионального маршрута работников, величины дозовых нагрузок и вида облучения (внешнее, внутреннее, сочетанное), информация о заболеваемости, причинах смерти, вредных привычках, наследственности и т.д. Источниками медицинской информации служили: журналы регистрации случаев смерти городского ЗАГС и все доступные медицинские документы центральной медико-санитарной части № 81 г. Северска, лечебных учреждений г. Томска (амбулаторные карты, учётные карты онкологических больных, журналы клинической лаборатории, протоколы патологоанатомических исследований, записи в журналах биопсийных и цитологических исследований), архивные лабораторные материалы для верификации диагнозов.

За период с 1995 г. (первые случаи ГБЛ в г. Северске) по 31.12.03 зарегистрировано 597 случаев ГБЛ (МКБ-10, код С 81-С 96) среди взрослого населения, из них 288 мужчин и 309 женщин. Показатели заболеваемости рассчитывались на основании ежегодно уточняемых данных о численности населения (с учётом пола и возраста) по сведениям отдела экономического развития администрации ЗАТО Северск [4]. Стандартизация коэффициентов заболеваемости проводилась косвенным методом. В качестве контроля (стандарта) использовались показатели заболеваемости ГБЛ населения г. Томска в период 1989–2001 гг., который является географическим «соседом» г. Северска, что уравнивает их по уровню диагностики ГБЛ, климато-географическим условиям и другим параметрам, которые при сравнении с Российской Федерацией могут существенно отличаться. Были рассчитаны «трубы» (интенсивные) показатели заболеваемости (на 100 тыс. населения), характеризующие фактический уровень заболеваемости в исследуемой популяции и коэффициенты стандартизованного относительного риска (СОР).

Для оценки достоверности избытка (недостатка) случаев заболеваемости или смертности по сравне-

нию с популяцией, принятой за стандарт, определены границы доверительного интервала COP [12]:

$$НГ = COP \times \left(1 - \frac{1,96}{2 \times \sqrt{\Phi}}\right)^2,$$

$$ВГ = COP \times \left(1 + \frac{1,96}{2 \times \sqrt{\Phi+1}}\right)^2 \times \frac{\Phi+1}{\Phi},$$

где $НГ$ – нижняя граница 95 % доверительного интервала; $ВГ$ – верхняя граница 95 % доверительного интервала; Φ – фактическое число случаев.

Считается, что заболеваемость в исследуемой группе статистически значимо превышает таковую в группе, принятой за стандарт, если нижняя граница доверительного интервала COP больше единицы.

Результаты и обсуждение

Основной вклад в структуру заболеваемости ГБЛ вносят лейкозы (43,4 %). На втором месте стоят неходжкинские лимфомы (31,7 %), на третьем и четвертом – лимфогранулематоз (14,3 %) и множественная миелома (10,7 %), соответственно (табл. 1).

Число работников СХК, больных ГБЛ, составляет 199 человек (33,3% от численности больных ГБЛ г. Северска). Структура ГБЛ у работников СХК не отличается от таковой среди всего населения города. Ведущими локализациями у персонала СХК являются лейкозы, неходжкинские лимфомы, ЛГМ и ММ (табл. 2).

Таблица 1

Структура гемобластозов среди взрослого населения г. Северска (включая персонал СХК)

Нозологическая форма	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лейкозы, из них:	122	42,1	137	45,0	259	43,4
Острый лейкоз	34	27,9	55	39,9	88	34,2
Хронический лейкоз	40	32,8	41	29,7	81	31,2
Хронический лимфолейкоз	48	39,3	42	30,4	90	34,6
Неходжкинская лимфома	115	39,7	74	24,1	189	31,7
Лимфогранулематоз	32	11,0	53	17,3	85	14,3
Множественная миелома	21	7,2	43	13,6	64	10,7
Всего	290	100,0	307	100,0	597	100,0

Таблица 2

Структура гемобластозов у работников СХК

Диагноз	Вид производства						Всего
	Реакторное производство	Радиохимическое производство	Плутониевое производство	Разделительное производство	Сублиматное производство	Вспомогательное производство	
Гемобластозы, из них:	15/13	13/10	25/11	15/1	13/6	118/10	199 (100%)
Лимфогранулематоз	2/2	1/1	2	1	1	14	21 (10,6%)
Неходжкинская лимфома	6/6	10/7	9/2	10/1	7/3	35/2	71 (35,7%)
Множественная миелома	2/2	–	3/3	–	1/1	11/3	17 (8,5%)
Лейкозы, в том числе	5/3	2/2	11/6	4	4/2	58/5	84 (42,2%)
Хронический лимфолейкоз	1/1	2/2	5/4	1	2	24/2	
Всего							199/51

«Грубый» показатель заболеваемости ГБЛ мужского персонала СХК составил 19,6 (95 % ДИ: 16,4–23,2), что статистически значимо выше, чем в г. Томске (13,8). Это обусловлено более высокими уровнями заболеваемости в возрастных группах 30–34 (достоверность 90 %), 45–49 и 50–54 года (достоверность 95 %). Напротив, в возрасте 20–24 года заболеваемость ГБЛ значимо ниже, чем в г. Томске. Показатель заболеваемости ГБЛ женщин-работниц СХК (15,4; 95 % ДИ: 11,9–19,7) не отличается от такового для женщин г. Томска (13,5). При этом в возрастных группах 20–24 и старше 65 лет заболеваемость статистически значимо ниже, а в возрасте 50–54 года выше, чем у женщин г. Томска. Женщины болели гемобластозами реже мужчин в 1,3 раза. Стандартизированные показатели заболеваемости ГБЛ у мужчин СХК (21,5; 95 % ДИ: 18,1–25,6) статистически значимо выше, чем в г. Томске, у женщин (14,4; 95 % ДИ: 11,1–18,4) не отличались от контроля.

Таблица 3

Стандартизованный относительный риск заболевания гемобластозами персонала СХК

Вид производства	Мужчины	Женщины
Реакторное производство	1,0 (0,5–1,7)	0,2 (0–1,4)
Радиохимическое производство	1,1 (0,5–2,0)	0,9 (0,2–2,8)
Плутониевое производство	1,4 (0,8–2,2)	1,4 (0,6–2,7)
Разделительное производство	1,0 (0,4–1,9)	1,3 (0,5–2,9)
Сублиматное производство	1,4 (0,6–2,7)	1,3 (0,4–3,4)
Прочие производства	2,0* (1,6–2,5)	2,0* (1–42,7)
Все производства	1,6* (1,3–1,9)	1,1 (0,8–1,4)

Примечание: в скобках – 95 % доверительный интервал;
* – статистически значимые отличия от показателей стандарта (г. Томска), $p < 0,05$.

Одной из задач исследования являлась оценка риска заболевания ГБЛ персонала различных производств СХК (табл. 3). Заболеваемость ГБЛ для мужского персонала СХК (независимо от вида производства) статистически значимо выше стандарта (СОР=1,6), для женского (СОР=1,1) – существенного отличия не выявлено. Риск заболеть ГБЛ среди персонала отдельных производств (деятельность на которых не связана с воздействием радиационного фак-

тора) статистически значимо выше (в 2 раза), чем среди жителей г. Томска как для мужчин, так и для женщин (необходимо отметить, что как в группе персонала прочих производств (около 35 % всей численности данной когорты), так и среди работников СХК на момент обобщения результатов были лица с неизвестным жизненным статусом (жив, умер, причина смерти), что может приводить к недоучёту числа человеко-лет наблюдения и «завышению» показателей заболеваемости). В этой связи нами предпринимаются усилия по установлению жизненного статуса максимально большего числа работников СХК, уволившихся в разные годы с комбината.

Аналогично исследованию заболеваемости ГБЛ оценена заболеваемость лейкозами у персонала СХК. «Грубый» показатель заболеваемости лейкозами среди мужского (8,1; 95% ДИ: 6,1–10,5) и женского (7,4; 95% ДИ: 5,0–10,4) персонала СХК оказался на уровне аналогичных показателей для г. Томска (6,6 и 6,5 соответственно). У женщин старше 65 лет, работавших на СХК, показатели заболеваемости лейкозами статистически значимо ниже, чем у женщин-томичек сопоставимого возраста. На основании значений СОР отмечается повышенный риск развития лейкозов у мужчин СХК и отсутствие такового у женщин СХК в сравнении с аналогичным населением г. Томска. При этом особенно высок риск развития лейкозов у мужчин и женщин прочих производств (в 2,3 и в 2,2 раза соответственно) (табл. 4).

Таблица 4

Стандартизованный относительный риск заболевания лейкозами персонала СХК

Вид производства	Мужчины	Женщины
Реакторное производство	0,7 (0,2–1,8)	1,2 (0,1–4,2)
Радиохимическое производство	0,3 (0–1,4)	0,7 (0–4,0)
Плутониевое производство	1,4 (0,5–2,8)	1,6 (0,4–4,1)
Разделительное производство	0,5 (0,1–1,8)	1,0 (0,1–3,6)
Сублиматное производство	0,7 (0,1–2,5)	1,5 (0,2–5,5)
Прочие производства	2,3* (1,7–3,2)	2,2* (1,4–3,5)
Все производства	1,5* (1,1–1,9)	1,1 (0,8–1,6)

Примечание: в скобках – 95 % доверительный интервал;
* – статистически значимые отличия от показателей стандарта (г. Томска), $p < 0,05$.

Необходимо отметить, что использование данных мировой, национальной или региональной статистики в качестве стандарта может привести к систематической ошибке вследствие так называемого «эффекта здорового рабочего» [9]. Следует проявлять осторожность при оценке лейкомогенного риска среди персонала радиационно-опасных предприятий, поскольку наиболее строгий контроль при отборе работников на этих предприятиях проводится именно по гематологическим данным. Поэтому нами также проанализирована заболеваемость ГБЛ относительно внутреннего контроля («нулевая» группа) – группы лиц, не подвергавшихся радиационному воздействию (или подвергшихся в дозах, сопоставимых с уровнем естественного радиационного фона), но работающих на тех же

предприятиях.

Для оценки коэффициентов СОР заболевания лейкозами у лиц с различными дозовыми нагрузками персонал СХК был разделён на группы в зависимости от накопленной дозы внешнего γ -облучения. Риск для каждой группы рассчитан относительно «нулевой» (табл. 5). Согласно полученным результатам данного этапа исследования, нам не удалось выявить статистически значимого влияния уровня профессионального облучения на заболеваемость персонала СХК лейкозами.

Резюмируя приведённые результаты, можно констатировать, что показатели заболеваемости ГБЛ мужского персонала СХК статистически значимо выше, а у женщин не отличаются от аналогичных показателей населения г. Томска. Имеет место стати-

Таблица 5

Стандартизованный относительный риск заболевания лейкозами персонала СХК в зависимости от накопленной дозы внешнего γ -облучения

Интервал, Зв	0	0,010,1	0,11–0,2	0,21–0,5	0,51–1,0	1,1–2,0	2,0+
Средняя доза, Зв	0	0,04	0,14	0,3	0,7	1,4	4,1
Количество лиц	47 756	4 654	2 162	3 217	2 264	1 964	2 210
Больные лейкозом	71	4	4	1	3	5	2
СОР (уровень стат. значимости)	1	0,6 (p=0,2)	1,0 (p>0,5)	0,1 (p<0,01)	0,5 (p=0,1)	0,9 (p>0,5)	0,2 (p<0,01)
Больные лейкозом (за исключением ХЛЛ)	45	1	3	1	2	3	0
СОР (уровень стат. значимости)	1	0,2 (p<0,01)	1,2 (p>0,5)	0,2 (p<0,01)	0,6 (p=0,3)	0,9 (p>0,5)	–

стически значимое повышение риска возникновения ГБЛ, по сравнению с контролем, особенно у мужского и женского персонала СХК, работающего на производствах, не связанных с воздействием техногенного облучения.

Заболеваемость лейкозами среди мужского персонала СХК (все производства) выше, а у женского – на уровне показателей в г. Томске, при этом превышение заболеваемости у мужчин отмечается за счёт заболеваемости персонала прочих производств. Не выявлено зависимости заболеваемости лейкозами в целом и острыми лейкозами от суммарной дозы внешнего γ -облучения в изучаемом дозовом диапазоне.

Отсутствие прямой зависимости между уровнем заболеваемости ГБЛ в целом и лейкозами, в частности, от уровня профессионального облучения (суммарной дозы), по всей вероятности, закономерно, поскольку персонал СХК в процессе профессиональной деятельности подвергался воздействию ИИ

исключительно в диапазоне «малых» доз. Вполне возможно, что в данном случае, долговременное радиационное воздействие низкой интенсивности выступает в качестве агента, стимулирующего устойчивость системы костно-мозгового кроветворения и формирующего своеобразный адаптационный механизм, позволяющий сохранять устойчивое функционирование процессов пролиферации и дифференцировки клеток и не допускать его «сбоев» при воздействии прочих экзогенных факторов, способных в иных условиях выступать в качестве инициаторов, промоторов или катализаторов неопластического процесса. Полученные данные отчасти могут свидетельствовать в пользу теории радиационного гормезиса, однако, несомненно, необходимо проведение дальнейших исследований. Вместе с тем для полноценной интерпретации требуется серьёзное изучение причин достоверного превышения заболеваемости ГБЛ и лейкозами, в частности, мужского персонала СХК, не подвергающегося воздействию техногенного облучения, по сравнению с мужским населением г. Томска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К. Система окислительно-восстановительного гомеостаза при радиационно-индуцируемой нестабильности генома // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41, № 5. С. 489–499.
2. Гольдберг Е.Д. Радиационные лейкозы. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1969. 146 с.
3. Мазурик В.К., Михайлов В.Ф. Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41, № 3. С. 272–289.
4. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. М.: Медицина, 1974. 384 с.
5. Окладникова Н.Д., Мороз Г.С., Кошурникова Н.А. и др. Злокачественные новообразования у работников радиохимического предприятия, подвергшихся радиационному воздействию в дозах, превышающих допустимые (эпидемиологическое исследование) // Бюллетень радиационной медицины. 1990. № 1. С. 18–24.
6. Пелевина И.И., Афанасьев Г.Г., Готлиб В.Я. и др. Экспозиция клеток в культуре ткани и животных (мышей) в 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС. Влияние на чувствительность к последующему облучению // Радиационная биология. Радиоэкология. 1993. Т. 33. Вып. 1 (4). С. 508–520.
7. Радиационная безопасность. Рекомендации МКРЗ 1990 г. / Пер. с англ. Публ. 60. Ч. 1. М.: Энергоатомиздат, 1994. 192 с.
8. Радиационная безопасность. Рекомендации МКРЗ 1990 г. / Пер. с англ. Публ. 60. Ч. 2. М.: Энергоатомиздат, 1994. 207 с.
9. Рябухин Ю.С. Методологические трудности исследования показателей здоровья при низких уровнях облучения // Мед. радиология и рад. безопасность. 1998. Т. 43, № 1. С. 37–42.
10. Шибкова Д.З., Андреева О.Г., Ефимова Н.В. и др. Взаимосвязь между компонентами систем кроветворения и иммунитета при хроническом сопоставимом с продолжительностью жизни гамма-облучении мышей // Мед. радиология и рад. безопасность. 2002. Т. 47, № 5. С. 23–32.
11. Awa A. Persistent chromosome aberrations in the somatic cells of A-bomb survivors Hiroshima and Nagasaki // Rad. Res. 1991. Suppl. 1. P. 265–274.
12. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods In Cancer Research. New York, Oxford: Oxford University Press, 1987. 406 p.
13. Brogger K.E., Hagman L. Inter-Nordic prospective study on cytogenetic endpoints and cancer risk // Canc. Genet. And Cytogen. 1990. Vol. 45, № 1. P. 85–92.
14. Cardis E., Gilbert E.S., Carpenter L. et al. Effects of Low Doses and Low Dose Rates of External Ionizing Radiation: Cancer Mortality among Nuclear Industry Workers in Three Countries // Rad. Res. 1995. № 142. P. 117–132.
15. Pierce D.A., Shimizu Yu, Preston D.L. et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 12. Part I. Cancer: 1950–1990 // Rad. Res. 1996. № 146. P. 1–27.
16. Preston D., Kusumi S., Tomonaga M. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. RERF TR 24-92 // Rad. Res. 1994. № 137. P. 68–97.

Поступила 4.10.06