

Смертность от злокачественных новообразований печени среди персонала ПО "Маяк"

Шильникова Н.С., Кошурникова Н.А., Болотникова М.Г.,
Нифатов А.П., Окатенко П.В., Хохряков В.Ф., Романов С.А.

Филиал N 1 Института биофизики Минздравмедпрома России, Челябинск-65

Эпидемиологическое исследование показало, что смертность от злокачественных новообразований печени среди персонала ПО "Маяк" за 35-45 лет наблюдения составила 13-14 на 10^5 чел./год для мужчин и женщин соответственно. Превышение фактической смертности над ожидаемой достоверно лишь среди женщин, работавших на плутониевом производстве, и было обусловлено высокой частотой гемангиоэндотелиом при поглощенных дозах на печень в среднем 150 Зв. Для лиц обоего пола при сочетанном альфа-гамма-облучении относительный риск злокачественных опухолей печени составил 0,23 на 1 Зв.

Mortality from malignant liver neoplasms among personnel of "Mayak" complex

Shilnikova N.S., Koshurnikova N.A., Bolotnikova M.G.,
Nifatov A.P., Okatenko P.V., Khokhryakov V.F., Romanov S.A.

Branch N1 of Institute of Biophysics,
Public Health Ministry of Medical Industry of Russia, Chelyabinsk-65

In epidemiological study it was found, that mortality from primary malignant liver neoplasms among the personnel of "Mayak" complex for 35-45 years of follow-up is 13-14 per 10^5 person-year for men and women, respectively. Statistically significant excess of observed mortality over expected one is only in the women, who worked at the plant for plutonium production. This excess is caused by high frequency of haemangiosarcomas. The average value of alpha-gamma-dose to liver for the cases of haemangiosarcomas is 150 Sv. Excess Relative Risk of liver neoplasms (including haemangiosarcomas) for both sexes is 0.23 per 1 Sv.

Введение

В экспериментальных работах, а также в исследованиях среди людей, подвергшихся внешнему и внутреннему облучению, установлено, что печень является относительно радиорезистентным органом. В это же время при больших дозах (порядка сотен и даже десятков Зв), особенно при внутреннем облучении от гепатотропных радионуклидов, отмечен ряд проявлений радиационного повреждения (радиационный гепатит, склеротические изменения) [6] и возникновения опухолей [5, 9-11]. Наиболее исчерпывающие сведения по радиационно-индуцированным опухолям печени накоплены в эпидемиологических исследованиях среди людей, которым с диагностической целью вводили торотраст [9-11].

^{239}Pu , как и Th, является одним из гепатотропных альфа-излучающих радионуклидов. Впервые возникновение злокачественных опухолей печени у работников плутониевого производства описано в работах [2, 4]. Однако частота опухолей в этих исследованиях оценивалась на основе относительно малочисленных выборок персонала ПО "Маяк" и период наблюдения охватывал менее 30 лет. В то же время в исследованиях среди пациентов, которым вводился торотраст, установлено, что сред-

ний латентный период (время от введения торотраста до смерти) составляет для различных гистологических типов опухолей 30-37 лет [10]. К настоящему времени период наблюдения для персонала ПО "Маяк" увеличился до 35-45 лет, кроме того, появилась возможность провести исследования смертности от рака печени сплошным методом на основе медико-дозиметрического регистра персонала ПО "Маяк". В предлагаемой работе приводятся результаты этого эпидемиологического исследования.

Материал и методы

Регистр включает всех людей, приступивших к работе на ПО "Маяк" в период 1948-1972 гг. Для настоящего исследования выбраны лица, начавшие работать в 1948-1958 гг., так как эта группа является критической по уровню облучения [3, 7] и наиболее подходящей по срокам наблюдения.

В работе изучена смертность персонала, работавшего на трех типах производств: объект А - промышленные атомные реакторы; объект Б - заводы по радиохимическому выделению плутония из облученного урана; объект В - завод по получению стандартного плутония. Для работников атомных реакторов основным видом радиационного

воздействия является внешнее гамма-облучение. На объектах Б и В, кроме внешнего облучения, могло иметь место ингаляционное поступление плутония.

Сведения о дозах внешнего гамма-облучения

получены в отделе техники безопасности по данным индивидуального фотопленочного контроля. Количественная характеристика изучаемой группы персонала и данные о дозах внешнего гамма-облучения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Количественная характеристика изучаемого персонала и средние значения доз внешнего гамма-облучения

Показатели	Пол	Место работы (объект)			
		А	Б	В	А+Б+В
Всего людей	М	2344	3929	2126	8399
		(97,29±2,23)	(168,51±2,23)	(67,91±1,72)	(128,33±0,99)
	Ж	829	1561	1058	3448
Из них с известным жизненным статусом	М	1978	3342	1853	7173
		(102,39±2,41)	(172,59±2,48)	(70,04±1,88)	(131,56±1,23)
	Ж	705	1349	924	2978
Число человеко-лет наблюдения	М	70440	114387	62363	247190
	Ж	26957	53061	35055	115073
Число умерших от всех опухолей	М	174	334	248	756
		(119,04±9,92)	(249,79±9,97)	(118,75±6,30)	(182,69±6,04)
	Ж	48	78	99	225
Число умерших от злокачественных опухолей печени	М	10	13	9	32
		(72,20±17,28)	(348,15±78,35)	(220,73±51,91)	(226,44±42,42)
	Ж	2	2	12	16
		(11,32±9,44)	(212,97±102,85)	(197,59±19,87)	(176,23±22,62)

Примечание: в скобках даны средние значения доз ($M \pm m$) внешнего гамма-облучения (сГр).

Дозы внутреннего альфа-облучения рассчитывались на основе данных об уровне экскреции плутония с мочой и результатов посмертной радиометрии органов. Мы располагаем данными о дозах внутреннего альфа-облучения для 2412 человек из числа начавших работать до 1958 г. Ко-

личественная характеристика группы персонала, прошедшего биофизическое обследование, данные о дозах на печень и распределение персонала в зависимости от дозы представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 2

Характеристика группы персонала, имеющего данные биофизического обследования, и средние значения накопленных доз альфа-гамма-облучения печени

Показатели	Мужчины	Женщины
Людей с известным жизненным статусом	1662	750
	(725,03±189,27)	(1100,45±344,91)
Число человеко-лет наблюдения	59465	29576
Число умерших от всех опухолей	244	70
Число умерших от злокачественных опухолей печени	8	10

Примечание: в скобках даны средние значения ($M \pm m$) альфа-гамма-доз облучения печени (сЗв).

Таблица 3

**Распределение персонала, имеющего данные биофизического обследования,
в зависимости от дозы альфа-гамма-облучения печени**

Показатели	Доза (сЗв)			
	менее 750		750 и более	
	М	Ж	М	Ж
Число людей	1309	579	353	171
Среднее значение дозы (М±m)	266,6±3,0	301,5±5,1	2439,6±522,3	3805,0±844,7
Удельный вклад альфа-составляющей (%)	50,8	54,8	77,8	81,7
Удельный вклад гамма-составляющей (%)	49,2	45,2	22,2	18,3

В качестве границы дозовых градаций (см. табл. 3) принята доза 750 сЗв - значение накопленной дозы за пятьдесят лет работы при облучении на уровне принятой в настоящее время ПДД. В нижнюю дозовую градацию вошли 78 % лиц, имеющих данные биофизического обследования. В этой градации альфа- и гамма-составляющие вносят равный вклад в общую альфа-гамма-дозу облучения печени, тогда как в верхней дозовой градации, включающей 22 % персонала, удельный вклад альфа-составляющей примерно в 4 раза выше, чем гамма-составляющей.

Жизненный статус бывших работников ПО "Маяк" устанавливали через адресное бюро различных населенных пунктов страны, через родственников и сослуживцев. Сведения о дате и причине смерти получали из ЗАГСов и верифицировали через учреждения здравоохранения. Из амбулаторных карт умерших от рака печени были выкопированы сведения о наличии производственных вредных факторов в предшествующей трудовой деятельности, об употреблении алкоголя, о заболеваниях, которые могли способствовать возникновению опухолей печени.

Анализировали показатели структуры (%) и уровня смертности, общие и стандартизованные по возрасту (сл. на 10^5 чел.-лет). В качестве стандарта использованы половозрастные коэффициенты в контрольной группе, в которую включены работники тех же производств с дозами облучения ниже ПДД. Для сравнения уровня смертности от рака печени у изучаемого персонала с таковым в контрольной группе рассчитывали стандартизованный относительный риск (СОР), который представляет собой отношение наблюдаемого числа случаев смерти к ожидаемому, рассчитанному на основе по возрастных показателей смертности в контрольной группе. Контрольная группа включает 9695 работников, имевших облучение ниже ПДД. Показатели смертности мужчин и женщин анализировали отдельно.

Результаты и обсуждение

В таблице 4 представлены данные об уровне смертности от злокачественных новообразований печени среди работников различных объектов ПО "Маяк".

Среднегодовой показатель смертности у мужчин составляет для работников всех объектов, вместе взятых, 13 на 10^5 чел./год без достоверных различий общих и стандартизованных показателей между объектами. У женщин-работниц всех объектов смертность от рака печени составила в среднем 14 на 10^5 чел./год. Смертность женщин, работавших на заводе В, достоверно выше, чем на объектах А и Б, о чем свидетельствуют как общие, так и стандартизованные по возрасту показатели смертности.

Для того, чтобы составить представление о величине смертности от изучаемой причины среди персонала ПО "Маяк" следует сравнить ее с литературными данными, которые свидетельствуют о том, что частота рака печени варьирует в широких пределах. Так, в 60-70 годы заболеваемость раком печени в различных областях Казахстана составляла 0,7-7,5 на 10^5 чел./год, в Латвии - 4,2, в Белоруссии - 3,2 [1]. В конце 70-х - начале 80-х годов в ряде городов и стран Европы заболеваемость составляла 0,1-13,9 у мужчин и 0,4-10,6 на 10^5 чел./год у женщин [8]. Таким образом, смертность от злокачественных опухолей печени среди работников ПО "Маяк" приближается к максимальным значениям, известным из литературы. Следует отметить, что проведенное сравнение является ориентировочным, во-первых, потому, что сравниваются общие (не стандартизованные по возрасту) показатели, во-вторых, показатели смертности мы сравниваем с показателями заболеваемости, хотя для рака печени нет существенных различий между уровнем заболеваемости и уровнем смертности [1].

Таблица 4
Показатели смертности от злокачественных новообразований печени среди работников
ПО "Маяк" (по состоянию на 01.01.93 г.)

Показатели	Пол	Место работы (объект)			
		А	Б	В	А+Б+В
Общий показатель, М±m	М	14,2±4,5	11,4±3,1	14,4±4,8	13,0±2,3
	Ж	7,4±5,2	3,8±2,7	34,2±9,9	13,9±3,5
Стандартизованный показатель, М±m	М	7,8±3,3	8,0±2,6	7,7±3,5	7,8±1,8
	Ж	7,6±5,3	4,0±2,7	32,6±9,6	14,1±3,5
Наблюдаемое число умерших	М	10	13	9	32
	Ж	2	2	12	16
Ожидаемое число умерших	М	6,90	8,73	6,29	21,92
	Ж	1,08	2,05	1,50	4,61
СОР (95% доверительный интервал)	М	1,45	1,49	1,43	1,46
		(0,55-3,81)	(0,63-3,51)	(0,52-3,96)	(0,85-2,51)
	Ж	1,86	0,98	8,01	3,47
		(0,18-19,31)	(0,14-6,86)	(1,47-43,69)	(1,23-9,76)

Более строгим является сравнение смертности среди изучаемого персонала с таковой в группе "внутреннего контроля". Такое сравнение нами проведено по показателям стандартизованного относительного риска (табл. 4), которые показывают, какую долю от ожидаемой составляет смертность, наблюдаемая в изучаемой группе персонала. Показатели СОР свидетельствуют о том, что смертность от рака печени среди работников всех и отдельных объектов выше, чем в контрольной группе как у мужчин, так и у женщин, но превышение является достоверным только у женщин, и это обусловлено повышенной смертностью среди женщин-работниц завода В (см. табл. 4). Уровень смертности от злокачественных опухолей печени у женщин-работниц завода В достоверно выше такового в контрольной группе и среди работниц других заводов. Более того, на объекте В смертность женщин превысила смертность мужчин, тогда как обычно опухоли этой локализации у мужчин встречаются чаще [1]. Объяснением этого факта служат данные о дозах облучения печени. Среднее значение дозы на печень для женщин, работавших на заводе В, составило 2048 сЗв, что в 2,3 раза выше соответствующего значения у мужчин, работавших на этом же заводе (879 сЗв) и в 3-4 раза выше, чем у работников завода Б (651 сЗв у мужчин и 496 сЗв у женщин). Следует отметить, что здесь приведены дозовые характеристики только для лиц, прошедших биофизическое обследование. Такое обследование проводилось выборочно. Больше шансов войти в эту выборку, особенно в первые годы, имели лица, работавшие на участках, где поступление плутония в организм было наибольшим. Следовательно, в случае сплошного биофизического обследования, если бы такое было проведено, средние значения дозы на печень, по-видимому, изменились бы в сторону некоторого уменьшения, но соотношение доз, вероятнее всего, осталось бы прежним. Наименьшие дозы на печень получили работники реакторов, для которых доза внешнего гамма-облучения всего тела может характеризовать дозу на печень. Среднее значение дозы у мужчин составило 103 сЗв, у женщин - 40 сЗв.

Злокачественные опухоли печени, как и опухоли других локализаций, являются полиэтиологическими заболеваниями. Известно достаточно

много факторов, с которыми связывают возникновение рака печени, среди них инфекции, протекающие с поражением печени, интоксикации профессиональные и бытовые, глистные инвазии печени, хронический гепатит, цирроз печени [1]. В настоящей работе мы проанализировали распространенность этих факторов только среди умерших от новообразований печени. Нам удалось найти медицинские документы для 45 человек из 48 умерших от злокачественных опухолей печени. Из этих 45 только у 8 человек (3 мужчин и 5 женщин) не нашли указаний на наличие каких-либо нерадиационных "факторов риска" рака печени. У 6 человек (4 мужчин, 2 женщин) зарегистрировано по 3 и более факторов, которые могли иметь значение в этиологии рака печени, и у 31 человека (23 мужчин, 8 женщин) - по 1-2 фактора. Следует отметить, что эти данные, особенно для людей, выехавших из города, являются неполными. Кроме того, заключение о возможной роли тех или иных факторов в этиологии рака печени можно сделать только на основании данных об их распространенности не только среди умерших, но среди всех работников изучаемого производства, что является задачей дальнейшего исследования.

Известно, что рак печени достаточно часто возникает на фоне цирроза [1]. В нашем наблюдении сочетание злокачественного новообразования печени с циррозом имело место в большинстве случаев. Однако нельзя утверждать, что цирроз всегда предшествовал опухоли. У лиц с большим содержанием плутония в организме оба процесса могли быть индуцированы одновременно.

Наибольший интерес представляет сравнение наших данных с результатами эпидемиологических исследований среди людей, которым с диагностической целью вводился торотраст, поскольку в обоих случаях имела место инкорпорация альфа-излучающего радионуклида. Распределение опухолей печени по гистологическому типу у изучаемого нами персонала отличалось от такового у больных, которым вводился торотраст. Мы располагаем данными гистологического исследования для 30 случаев из 48 умерших от злокачественных опухолей печени. Гепатоцеллюлярный рак обнаружен в 53 % случаев. В торотрастовой группе этот тип рака встречался реже других типов и составлял 16-22 %, в то время как холангиоцеллю-

лярный рак был диагностирован у 36-71 % умерших [9-11]. В нашей разработке холангиоцеллюлярный рак выявлен всего в 16,7 % случаев и только у мужчин. Очень близкой оказалась частота гемангиоэндотелиом в сравниваемых группах: 26,7 % в нашей разработке и 17-29 % в "торотрасовой" группе [9-11]. Известно, что гемангиоэндотелиома, "спонтанно" редко встречающаяся опухоль [1], у лиц, которым вводили торотраст, возникала при дозах, составляющих в среднем 800 сЗв [10]. В нашей разработке гемангиоэндотелиомы выявлены только у лиц, которые контактировали с плутонием, и поглощенная доза в печени у умерших от этого типа опухоли составила в среднем $15004,7 \pm 3342,9$ сЗв. Из 8 гемангиоэндотелиом 6 были выявлены у женщин, и это не удивительно, поскольку дозы облучения печени у женщин были значительно выше, чем у мужчин.

Таким образом, наше исследование подтвердило полученные ранее данные об увеличении смертности от злокачественных опухолей печени среди персонала плутониевого производства [2, 4], которое обусловлено, главным образом, высокой частотой гемангиоэндотелиом в основном при дозах, в десятки раз превышающих ПДД. На основании полученных данных мы оценили риск злокачественных новообразований печени среди работников, прошедших биофизическое обследование, поскольку для этих людей мы имеем полную оценку дозы облучения печени и статистически достоверное превышение наблюдаемой смертности над ожидаемой.

Избыточный относительный риск для этого персонала составил 0,23 на 1 Зв для лиц обоего пола, подвергавшихся облучению в возрасте старше 18 лет. В эпидемиологическом исследовании среди жертв атомного нападения в Японии не выявлено достоверного увеличения смертности от первичного рака печени. Увеличение смертности было достоверным только в том случае, когда в расчет включали и вторичные опухоли. В этом случае достоверное превышение являлось отражением того, что печень является органом, в который метастазируют опухоли многих локализаций, в частности, опухоли, для которых установлена связь с облучением. Таким образом, оценка риска рака печени в исследовании среди переживших атомную бомбардировку проведена с учетом всех опухолей печени, как первичных, так и вторичных, и даже при таком подходе величина избыточного относительного риска составила для людей обоего пола всех возрастов 0,24 на 1 Гр [12].

Заключение

Изучена смертность от злокачественных опухолей печени среди персонала ПО "Маяк", работавшего в период освоения производства и подвергавшегося внешнему и внутреннему облучению в дозах, превышающих допустимые. Смертность среди этого персонала за 35-45 лет наблюдения составляет 13-14 на 10^5 чел./год для мужчин и женщин соответственно и достигает максимальных значений для опухолей этой локализации по литературным данным. Превышение наблюдаемой смертности над ожидаемой имело место на всех объектах, но достоверным это превышение является только для женщин - работниц плутониевого производства. Увеличение смертности среди работников плутониевого производства обусловлено, главным образом, гемангиоэндотелиомами, возникшими при дозах в среднем 150 Зв. Избыточный относительный риск первичных злокачественных новообразований печени для лиц обоего пола составил 0,23 на 1 Зв сочетанного альфа-гамма-облучения печени.

Литература

1. Гранов А.М., Петровичев Н.Н. Первичный рак печени. - Л.: Медицина, 1977. - 244 с.
2. Кошурникова Н.А., Аристов В.П., Лемберг В.К. и др. //Бюллетень радиационной медицины. - 1983. - N 2. - С. 71-77.
3. Кошурникова Н.А., Комлева Н.С., Байсоголов Г.Д. и др. //Научный Информационно-Методический Бюллетень. Ядерное общество СССР. - 1992. - N 4. - С. 18-21.
4. Мигунова Н.И., Мороз Г.С., Окладникова Н.Д. и др. //Бюллетень радиационной медицины. - 1978. - N 4. - С. 67-72.
5. Москалев Ю.И., Стрельцов В.Н. Лучевой канцерогенез в проблеме радиационной защиты. - М.: Энергоатомиздат, 1982. - 120 с.
6. Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н. Отдаленные последствия радиационного поражения. Неопухольевые формы. //Итоги науки и техники. Серия: Радиационная биология. - Т. 6. - 1987. - 214 с.
7. Некипелов Б.В., Лызлов А.Ф., Кошурникова Н.А. //Природа. - 1990. - N 2. - С. 30-38.
8. Cancer Incidence in Five Continents. Volume 5. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1987. - 970 p.
9. Kaick G.V., Lieberman D., Lorenz D. et al. //Health Physics. - 1983. - V. 44, Suppl. N 1. - P. 299-306.
10. Kato Y., Mori T., Kumatori T. //Health Physics. - 1983. - V.44, Suppl. N 1. - P. 273-279.
11. Mori T., Kato Y., Aoki N. et al. //Health Physics. - 1983. - V.44, Suppl. N 1. - P. 281-292.
12. Shimizu Y., Kato H., Schull W.J. Life Span Study report 11 part 2. Cancer mortality in the years 1950-85 based on the recently revised doses (DS 86). Technical Report RERF TR 5-88. - 102 p.