

"Бюллетень радиационной медицины", 1978 год, № 4, стр. 60-66.

Рак легкого у работников плутониевого производства

Кошурникова Н.А., Нифатов А.П.

Проанализирована смертность работников плутониевого производства от рака легкого в течение 27-летнего периода. Установлено, что случаи смерти от легочных карцином участились спустя 20 лет от начала работы на данном производстве и зависели, главным образом, от величины суммарной поглощенной дозы в легких, создаваемой инкорпорированным ²³⁹Pu. Дополнительными факторами, влияющими на заболеваемость раком легкого, являлись внешнее гамма-излучение, вредные факторы химической природы и предшествующие хронические заболевания органов дыхания. Показано, что принятая в настоящее время предельно допустимая доза излучения на легкие для персонала (15 бэр/год), в случае ингаляционного поступления ²³⁹Pu, не является безопасной.

Carcinoma of lung by the workers involved into plutonium production

Koshurnikova N.A., Nifatov A.P.

Mortality from carcinoma of lung during 27 years by the workers involved into plutonium production was analyzed. It was established that cases of mortality from carcinomas of lungs became more frequent 20 years after starting the work in this production and depended mainly on value of the total absorbed dose in lungs performed by incorporated ²³⁹Pu. Additional factors influencing morbidity with carcinoma of lung were an external gamma-radiation, harmful factors of chemical nature and previous chronic diseases of respiratory organs. Maximum permissible radiation dose on lungs for the staff (15 rem/year) accepted at the present time is demonstrated to be not safe.

При ингаляционном поступлении различных соединений ²³⁹Pu установлена возможность возникновения тяжелых отдаленных последствий, среди которых наиболее важны пневмосклероз, рак легкого и экстрапульмональные злокачественные опухоли. У экспериментальных животных эта патология занимает значительное место при ингаляционном поражении как растворимыми соединениями плутония, так и его двуокисью [1, 2].

В клинической практике наблюдались случаи тяжелого пневмосклероза и остеогенных сарком у работников плутониевых заводов [3], позже стали появляться сообщения о возникновении рака легкого. Хотя указанные случаи были единичными и касались людей, работавших в период становления производства в условиях высокой аэрозольной загрязненности ²³⁹Pu, сами по себе данные факты представляют определенный научный и практический интерес и свидетельствуют о высокой токсичности этого радионуклида для человека. Несомненно, однако, что гораздо большие кон-

тингенты контактировали и будут контактировать с малыми (допустимыми) количествами радионуклида. Поэтому уже сегодня необходимо иметь ясное представление о судьбе персонала современного плутониевого производства и о том, насколько существующие нормы гарантируют безопасность людей. Известно, что принятые для ²³⁹Pu нормы получены по аналогии с ²²⁶Ra, что связано с отсутствием достаточных сведений для прямых расчетов.

За 30-летний период деятельности предприятия накоплен материал, который позволяет проанализировать отдаленные исходы у людей, имевших производственный контакт с ²³⁹Pu. В настоящей работе представлены некоторые результаты этого анализа.

Материалом для исследования служили протоколы вскрытий работников предприятия, умерших в течение 27-летнего периода. Данные, характеризующие обследованный контингент, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характер радиационного воздействия и возрастно-половой состав обследованных (в скобках - %)

Группа	Вид радиационного воздействия	Количество умерших	В том числе		% лиц в возрасте, лет			Доза внешнего γ-излучения, Р
			муж.	жен.	до 40	40-59	60 лет и старше	
I	Внешнее γ-излучение и контакт с ²³⁹ Pu	408	341 (84)	67 (16)	35,6	51,4	13,0	149,5±10,2*
II	Внешнее γ-излучение	337	290 (86)	47 (14)	47,4	40,3	12,3	80,5±7,8

* Достоверность различий 95%.

Материалы таблицы 1 показывают, что возраст-половой состав групп очень близок. Сходны были условия быта и труда, за исключением уровня и характера радиационного воздействия. Учитывая, что основной задачей настоящего исследования являлось выяснение влияния плутония на формирование той или иной отдаленной патологии, мы сочли возможным использовать группу лиц, подвергавшихся только внешнему облучению, в качестве контроля. Поскольку в I группе дозы внешнего излучения были выше, чем во II, для каждой нозологической формы с помощью дисперсионного анализа устанавливали наличие или отсутствие связи с внешним и внутренним облучением.

Проведенный статистический анализ причин смерти указанного контингента показал, что у лиц I

группы имело место увеличение смертности от злокачественных новообразований, связанное с учащением случаев лейкозов только в первые 10-12 лет наблюдения и, как установлено с помощью дисперсионного анализа, зависевшее от дозы внешнего излучения. Уже в конце этого периода почти не было случаев большого переоблучения, а последние 10-15 лет практически весь персонал предприятия работает в условиях внешнего радиационного воздействия существенно ниже ПДД. Вероятно, в будущем среди работников предприятия не будет повышенной смертности от лейкемии.

Рак легкого, напротив, стал выявляться в более позднем периоде. Особенно участились случаи смерти от легочных карцином спустя 20 и более лет от начала наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Экстенсивные показатели смертности от рака легкого среди лиц I и II групп

Группа	Удельный вес рака легкого среди причин смерти, %		
	мужчины	женщины	всего
I	7,6 (26)	7,5* (5)	7,6** (31)
II	5,2 (15)	0	4,45 (15)

Примечание. Одной и двумя звездочками отмечена 95 и 90% достоверность различий соответственно. В скобках указано абсолютное количество случаев.

Как видно из таблицы 2, в I группе был обнаружен 31 случай рака легкого (7,6 %), а во II - 15 (4,4 %). Обращает на себя внимание высокий процент рака легкого у женщин I группы.

Одинаковая частота легочных карцином у мужчин и женщин, работавших с плутонием, связана, по нашему мнению, с тем, что женщины, умершие от рака легкого, имели в четыре раза большую поглощенную дозу, чем мужчины (395 и 90 рад соответственно). Анализ интенсивных коэффициентов, представленных в таблице 3, показывает, что действительно смертность от рака легкого среди лиц I группы была выше, чем во II, и повы-

шение смертности от этой причины за весь период наблюдения обусловлено значительным увеличением случаев рака легкого в последние годы наблюдения. В эти годы стандартизованный показатель смертности от рака легкого среди лиц, контактировавших с плутонием, составил 86,8 случая на 100 000 человек, что почти в три раза выше, чем во II группе и среди всего взрослого населения СССР.

Несмотря на то, что общее количество случаев рака легкого невелико, мы попытались проанализировать локализацию и гистологический тип опухолей (табл. 4).

Таблица 3

Интенсивные коэффициенты смертности от рака легкого в I и II группах обследованных

Период наблюдения, годы								Все взрослое население СССР, 22-й год наблюдения
1-11		12-21		22-27		1-27		
I	II	I	II	I	II	I	II	
0	8,5	12,1	6,4	83,4*	33,7	32,5*	15,0	31,1
	9,0	10,6	2,6	86,8* °	30,3	32,6*	12,4	

Примечание. В числителе - грубые, в знаменателе - стандартизованные показатели смертности от рака легкого на 100000 человек. Звездочкой отмечена 95% достоверность различий между I и II группами, кружочком - между I группой и населением СССР.

Таблица 4

Локализация и гистологический тип рака легкого, %
(в скобках - абсолютное количество случаев)

Локализация и гистологический тип рака легкого	I группа	II группа
Правое легкое	48,5 (15)	33,3 (5)
Левое легкое:	51,5 (16)	66,7 (10)
верхние доли	38,8 (12)	33,3 (5)
нижние доли	29,0 (9)	13,3 (2)
средняя доля	32,2 (10)	53,4 (8)
Плоскоклеточный рак	32,2 (10)	60,0 (9)
Аденокарцинома	42,0 (13)	26,7 (4)
Недифференцированный рак	25,8 (8)	13,3 (2)

Как видно из таблицы 4, у лиц I группы рак легкого возникал с одинаковой частотой в левом и правом легком и несколько чаще поражались верхние доли. Во II группе опухоль локализовалась в левом легком в два раза чаще, чем в правом, и более чем в половине случаев наблюдался центральный массивный рак. При гистологическом исследовании у лиц I группы несколько чаще, чем во II, выявлялись аденокарциномы и недифференцированные формы рака легкого.

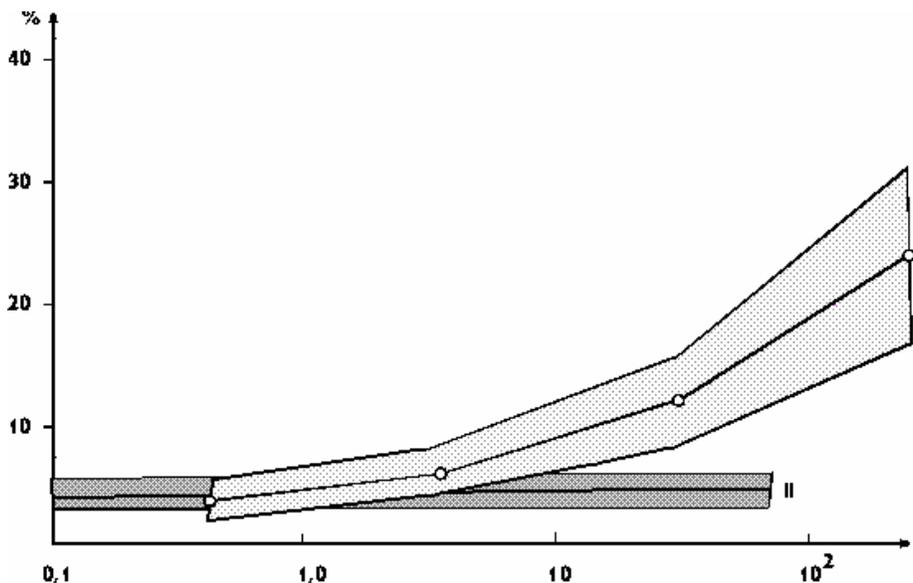
Немногочисленный материал не позволяет сделать заключение о характерных для плутониевого поражения локализации и гистологическом типе рака легкого. Создается лишь впечатление, что в случае инкорпорации ²³⁹Pu изменяется спектр опухолей.

У лиц, подвергшихся только воздействию внешнего γ -излучения, преобладал плоскоклеточ-

ный рак легкого, наиболее типичный и для "спонтанных" легочных карцином.

Содержание плутония в организме умерших лиц I группы и суммарные поглощенные дозы в органах колебались в широких пределах (табл. 5).

Данные, представленные в таблице 5 и на рисунке, показывают, что достоверное увеличение процента рака легкого у людей, имевших в организме ²³⁹Pu, по сравнению с лицами, подвергавшимися только внешнему облучению, наблюдается при поглощенной дозе порядка 33 рад, накопленной за 16 лет. При меньших дозах частота рака легкого была такой же, как в контроле, а увеличение дозы вело к учащению случаев опухолей. Так, при дозе порядка 300 рад рак легкого среди умерших составлял 23,5%. Дальнейшее увеличение дозы привело к резкому снижению процента легочных карцином, что связано, по нашему мнению, с возникновением тяжелого пневмосклероза как конкурирующей причины смерти.



Изменение частоты (%) рака легкого у лиц I группы (I) в зависимости от суммарной поглощенной дозы (рад); II - частота рака легкого у людей, подвергавшихся только внешнему γ -облучению

Таблица 5

Частота рака легких при разных поглощенных дозах

Показатель	Подгруппа I группы в зависимости от поглощенной дозы в легких						II группа (контроль)
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	
Общее количество умерших	28	126	133	76	34	11	337
Суммарная поглощенная доза в легких, рад (время t , лет; $M \pm m$)	0,046 \pm 0,004	0,42 \pm 0,015	3,6 \pm 0,14	32,8 \pm 2,03	265,7 \pm 28,0	1728,7 \pm 322,5	0
Количество (в скобках %) лиц, умерших от рака легкого	0	5 (3,97)	8 (6,01)	9 (11,8)*	8 (23,5)*	1 (9,1)	15 (4,45)
Время контакта с плутонием, годы (t)	9,1 \pm 1,2	13,4 \pm 0,4	15,4 \pm 0,4	16,3 \pm 0,6	18,4 \pm 0,8	16,4 \pm 1,5	0

* Достоверность различий с данными по II группе 95%.

С помощью дисперсионного анализа было установлено, что частота рака легкого зависит, главным образом, от величины суммарной поглощенной дозы в легких, хотя некоторое влияние оказывает внешнее воздействие.

Наибольшее практическое значение имеет установленный в настоящем исследовании факт увеличения частоты случаев рака легкого при дозе, близкой к предельно допустимой. При суммарной поглощенной дозе 33 рад, накопленной за 16 лет, среднегодовое облучение легких составит 2 рад. Допустимое облучение легких для персонала, принятое НРБ-69, составляет 15 бэр/год, или 1,5 рад/год при факторе качества для γ -излучения, равном 10.

Известно, что на частоту рака легкого оказывает влияние множество патогенных факторов: курение, вдыхание химических агрессивных аэрозолей и т.д. Для установления возможного влияния каких-либо дополнительных факторов на частоту рака легкого были проанализированы данные анамнеза жизни для всех лиц I группы, для людей, умерших от рака легкого, и отдельно для лиц, имевших допустимое облучение легких (4-я подгруппа, см. табл. 5). Установлено, что среди лиц I группы 100 % мужчин были курящими, из 67 женщин курили семь, т.е. 10 %. У 15 % лиц I группы в анамнезе отмечен производственный контакт с химически вредными веществами до поступления на предприятие, а у 20 % - хронические заболевания дыхательной системы. Примерно с такой же частотой дополнительные патогенные факторы встречались в анамнезе лиц 4-ой подгруппы. Несколько выше частота этих показателей для лиц, умерших от рака легкого. Так, из пяти женщин, умерших от рака, курила одна, т.е. 20 %. У 15 человек (12 мужчин и 3 женщины) до начала работы на предприятии был производственный контакт с различными химически вредными веществами (мышьяк, сера, ртуть, окислы азота, боевые отравляющие вещества).

Таким образом, почти 50 % работающих дополнительно подвергались воздействию химически вредных веществ. Кроме того, у 48,5 % лиц, умерших от рака легкого, в анамнезе отмечен хронический бронхит и у 41,9 % - повторные пневмонии. В 4-й подгруппе среди девяти умерших от рака легкого было восемь курящих мужчин и одна некурящая женщина. Контакт с вредными химическими веществами отмечен в анамнезе только у одной женщины, но шесть человек из девяти (5 мужчин и 1 женщина) страдали хроническими воспалительными заболеваниями легких и дыхательных путей.

Таким образом, умершие от рака легкого несколько чаще имели контакт с вредными факторами химической природы или страдали хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания, чем лица с таким же радиационным

воздействием, но умершие от других причин. По нашему мнению, основным индуктором неопластического процесса в легких является непосредственное действие α -излучения ^{239}Pu . Об этом в первую очередь свидетельствует дозовая зависимость канцерогенного эффекта. В то же время известно, что многие химические вещества обладают высоким бластомогенным действием. Так, в наших экспериментах с дополнительной ингаляцией хлора или окислов азота было показано усиление бластомогенного действия плутония [5]. Поэтому и в клинических случаях, обследованных нами, нельзя исключить коканцерогенное действие химически вредных веществ. Труднее увязать рак легкого и хроническое воспаление. Многие литературные источники свидетельствуют о том, что хроническое воспаление органов дыхания не сопровождается учащением случаев раковой болезни. В то же время несомненна связь хронического воспаления и пневмосклероза, а на фоне пневмосклероза рак легкого, по мнению некоторых исследователей, возникает несколько чаще [6].

Исходя из того, что рак легкого, по нашему мнению, является наиболее реальной угрозой в отдаленном периоде ингаляционного поражения ^{239}Pu , мы попытались количественно оценить риск возникновения рака легкого для персонала, работающего в настоящее время. Из общего количества контактирующих с аэрозолями плутония около 500 человек получили к настоящему времени дозу на легкие порядка 1,5 рад в год (15 бэр в год). За 20 лет (время среднего латентного периода для рака легкого) в легких людей, работающих в таких условиях, может накопиться доза порядка 30 рад. На кривой доза - эффект (см. рисунок) находим, что дозе 30 рад соответствует 11,45 % рака. Для 500 человек это составит $11,45 \pm 1,42$ %. Согласно данным о частоте рака легкого в нашей контрольной группе (4,45 %), спонтанная частота легочных карцином у 500 человек составит $4,45 \pm 0,92$ %. Даже при самой жесткой оценке можно ожидать не менее 2 % дополнительных случаев рака легкого в группе из 500 человек, имеющих суммарную поглощенную дозу в легкие 30 рад за 20 лет ($11,45 - 2,84 = 8,61$ %; $4,45 + 1,84 = 6,29$ %; $8,63 - 6,23 = 2,4$ % при 95% достоверности).

Наши данные о небезопасности облучения легких на уровне 15 бэр/год при инкорпорации ^{239}Pu согласуются с оценками других исследователей. Так, расчетным путем был оценен риск возникновения дополнительных случаев рака всех локализаций при ингаляционном поступлении нерастворимых соединений ^{239}Pu на уровне допустимых количеств [7]. Эти расчеты показали, что сверх спонтанной частоты можно ожидать ежегодно 0,4 % злокачественных опухолей в органах основного депонирования плутония, в том числе 0,16 % дополнительных случаев рака легкого. За 20 лет избыточная частота рака легкого окажется равной

3,2 %. Если учесть, что в указанных расчетах коэффициент качества для α -излучения ^{239}Pu был принят равным 20, то данная оценка риска весьма близка к нашей.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что принятая в настоящее время предельно допустимая доза излучения на легкие для персонала (15 бэр в год) в случае ингаляционного поступления ^{239}Pu не гарантирует безопасность в отношении риска возникновения дополнительных случаев рака легкого сверх спонтанной частоты. Поскольку не исключено влияние вредных химических веществ и хронических воспалительных заболеваний легких на частоту рака, необходимо строго соблюдать правило, согласно которому лица, ранее контактировавшие с любыми агрессивными аэрозолями, а также люди, страдающие хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания, не могут работать на плутониевом производстве.

Литература

1. Кошурникова Н.А., Лемберг В.К., Любчанский Э.Р. Отдаленные последствия ингаляции растворимых соединений плутония-239. - В кн.: Отдаленные последствия лучевых повреждений. Под ред. Ю.И.Москалева, М.: Атомиздат, 1971, с. 305.
2. Park J.F., Bair W.J., Busch R.H. Progress in beagle dog studies with transuranium elements at Battelle - Northwest. - "Health Phys.", 1972, 22, N 6, p. 803.
3. Байсоголов Г.Д., Бухтоярова З.М., Веденев В.С. и др. Материалы о влиянии ионизирующих излучений на организм человека в условиях плутониевого производства. 1964 г.
4. Якушина В.И., Иванов А.Е., Кириллов С.А. и др. Случай рака легкого у работницы плутониевого производства. - "Бюл. рад. мед.", 1972, N 2, с. 29.
5. Кошурникова Н.А., Поплыко М.Г. Влияние дополнительных патогенных факторов на отдаленные исходы ингаляционного поражения плутонием-239. - В кн.: Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации. Под ред. Ю.И.Москалева и В.С.Калистратовой, М.: "Медицина", 1972, с. 276.
6. Straus F.H., Dordal E., Kappas A. The problem of pulmonary scar tumors. - "Arch. Pathol.", 1963, 76, N 6, p. 693.
7. Thorne M.C., Vennart J. The toxicity of ^{90}Sr , ^{226}Ra , and ^{239}Pu . - "Nature", 1976, 263, p. 555.