

Риск смерти от солидных злокачественных новообразований в Уральской когорте населения, облученного в возрасте до 20 лет

С.С. Силкин, Л.Ю. Крестинина

Уральский научно-практический центр радиационной медицины
Федерального медико-биологического агентства России, Челябинск, Россия

Целью данного исследования являлась прямая оценка избыточного относительного риска смерти от солидных злокачественных новообразований у лиц, подвергшихся хроническому облучению в возрасте моложе 20 лет преимущественно в диапазоне малых и средних доз (до 1 Гр) и низкой мощности дозы. В исследуемую когорту включено население, подвергшееся облучению в возрасте моложе 20 лет на Южном Урале в результате двух крупных радиационных аварий на производственном объединении «Маяк». Численность когорты составила 32 762 человека, период наблюдения — 71 год (с 1950 по 2020 г.), число человеко-лет под риском — 1 218 855. Челябинская и Курганская области включены в территорию наблюдения за смертностью в когорте. За 71-летний период наблюдения в когорте зарегистрировано 1788 случаев смерти от солидных злокачественных новообразований. Средняя доза, накопленная в стенках желудка за весь период наблюдения, составила 0,04 Гр, максимальная — 1,1 Гр. Анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований проводился с использованием программ Amfit и Datab (статистический пакет EpiSure) методом Пуассоновской регрессии при помощи простой параметрической модели избыточного относительного риска. Оценка статистической значимости результата проводилась методом максимального правдоподобия с 95% вероятностью. Впервые получены прямые оценки избыточного относительного риска смерти от солидных злокачественных новообразований в Уральской когорте населения, облученного в возрасте до 20 лет за 71-летний период (избыточный относительный риск с 10-летним минимальным латентным периодом составил 0,84/Гр, 95% доверительный интервал: 0,24–1,55 и с 5-летним минимальным латентным периодом — 0,83 (0,24–1,55) соответственно). Получены достоверные оценки избыточного относительного риска в отдельных группах когорты (по полу, возрасту на начало облучения, области проживания на момент облучения).

Ключевые слова: избыточный относительный риск, риск смерти, солидные злокачественные новообразования, хроническое облучение, когортное исследование.

Введение

Высокая чувствительность к индукции развития злокачественных новообразований (ЗНО) воздействием радиации, обусловленная высокой пролиферативной и метаболической активностью тканей, у детей и подростков примерно в 2–3 выше, чем у взрослых [1].

В связи с повышенной радиочувствительностью детского организма оценка риска развития ЗНО является важной задачей современной радиобиологии и радиационной эпидемиологии.

После аварии на Чернобыльской АЭС было проведено немалое количество исследований, посвященных медицинским эффектам ионизирующего излучения у облученных в детском возрасте [1–3]. Однако многие из них не имели должной дозиметрической поддержки, и результаты этих исследований были достаточно противоречивыми.

Ранние исследования, проведенные в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины (УНПЦ РМ), посвященные анализу эффектов пренатального облучения и облучения в раннем детском возрасте у населения, проживавшего в населенных пунктах на реке Тече, выявили положительный риск смерти от солидных ЗНО и лейкозов. Однако риск был статистически не значимым [4]. Исследования эффектов облучения в когортах населения, облученного на реке Тече [5] и на Восточно-уральском радиоактивном следе (ВУРС) [6], включающих все возрастные группы, показали статистически значимый риск смерти от солидных ЗНО. Кроме того, достоверный риск смерти от солидных ЗНО был выявлен в Уральской когорте аварийно-облученного населения (УКАОН), объединяющей население, подвергшееся облучению в прибрежных селах реки Течи и на территории ВУРСа [7].

Силкин Станислав Сергеевич

Уральский научно-практический центр радиационной медицины

Адрес для переписки: 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: ssilkin@urcrm.ru

В 2019 г. в УНПЦ РМ на базе УКАОН была сформирована Уральская когорта населения, включающая лиц, облученных на Южном Урале в двух радиационных авариях в возрасте моложе 20 лет [8]. Анализ риска заболевания солидными ЗНО в этой когорте показал наличие статистически значимой зависимости уровня заболеваемости ЗНО от поглощенной дозы [9]. В текущей работе приводятся результаты анализа риска смерти от солидных ЗНО в изучаемой когорте.

Материалы и методы

Когорта

Изучаемая когорта была создана путем выделения из УКАОН лиц, облученных в возрасте моложе 20 лет, далее обозначаемая как УКАОН-19. Население Южного Урала подверглось хроническому облучению в результате сбросов производственным объединением «Маяк» жидких радиоактивных отходов в реку Течу и теплового взрыва в хранилище радиоактивных отходов в сентябре 1957 г., приведшего к образованию ВУРС.

Критериями включения в УКАОН-19 являются: 1) проживание в период с 1.1.1950 г. по 31.12.1960 г. на территории Челябинской или Курганской области в 41 населенном пункте на реке Тече или в период с 29.09.1957 г. по 31.12.1960 г. в 34 населенных пунктах на территории ВУРС в Челябинской области; 2) возраст начала облучения 0–19 лет включительно.

Критерием исключения являлась противоречивая информация о местах или времени проживания в данных населенных пунктах, что делало невозможным расчет индивидуализированных доз [8].

Территория наблюдения (ТН) за смертностью от ЗНО включала в себя всю Челябинскую и Курганскую области, что значительно больше, чем ТН за заболеваемостью ЗНО (которая включает только 5 районов Челябинской области, г. Челябинск и г. Озерск), и связано с возможностью систематического сбора информации о причинах смерти на данной территории. Период наблюдения за смертностью начинается с 1950 г., что раньше, чем за заболеваемостью (информация о которой доступна с 1956 г.). В связи с указанными отличиями численность аналитической когорты для анализа смертности отличается от таковой для заболеваемости и составляет 32 762 человека. Относительно жизненного статуса на конец периода наблюдения известно, что из 32 762 человек, входящих в когорту УКАОН-19, 39% (9968 человек) членов когорты живы, 50% (12 501 человек) умерло. На 93% умерших имеются акты с указанием причины смерти, что считается удовлетворительным показателем при столь длительном периоде наблюдения. Также известно, что 11% (2810 человек) считаются потерянными, 23% (7483 человека) мигрировали с ТН.

Демографические характеристики УКАОН-19 и распределение случаев смерти от ЗНО представлены в таблице 1.

Таблица 1

Демографические характеристики когорты и случаи смерти от ЗНО за 1950–2020 гг.

[Table 1]

Demographic characteristics of the cohort and solid cancer death cases for 1950–2020]

Характеристики когорты [Cohort characteristics]	Число человек [Number of persons]		Солидные ЗНО на ТН [Solid cancers in catch- ment area]		Средняя поглощенная доза, Гр [Mean absorbed dose, Gy]
	N	%	N	%	
Пол [Sex]					
Мужчины [Male]	16 326	50	1098	61	0,04
Женщины [Female]	16 436	50	690	39	0,04
Этнический состав [Ethnicity]					
Русские [Russians]	22 189	68	1182	66	0,06
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	10 573	32	606	34	0,03
Область проживания на начало облучения [Territory of the beginning of exposure]					
Челябинская область [Chelyabinsk Oblast]	25 323	77	1487	83	0,05
Курганская область [Kurgan Oblast]	7439	23	301	17	0,01
Причина облучения [Accident of exposure]					
Облучен только на реке Тече [Techa River exposed]	22 157	68	1320	74	0,04
Облучен на реке Тече и на ВУРСе [Techa River and EURT exposed]	1181	4	77	4	0,23
Облучен только на ВУРСе [EURT exposed]	9424	29	391	22	0,01
Возраст на начало облучения, лет [Age of beginning of exposure, years]					
0–4	20 418	62	662	37	0,03
5–9	1777	5	252	14	0,06
10–19	10 567	32	874	49	0,06
Всего в УКАОН-19 [Total]	32 762	100	1788	100	0,04

В УКАОН-19 равное число мужчин и женщин – по 50%. Преобладает русское население (68%), этническая группа татар и башкир составляет 32%. Большая часть когорты на начало периода наблюдения проживало на территории Челябинской области (77%), остальные – на территории Курганской области (23%). Большинство лиц из когорты (68%) были облучены в населенных пунктах на реке Тече. Лица, облученные в населенных пунктах ВУРСа, составили 29%. В обеих авариях были облучены 4% членов УКАОН-19. На момент начала облучения дети до 5 лет составляли 62%, от 5 до 9 лет – 5%, 10–19 лет – 32%.

Больше половины смертей от ЗНО зарегистрировано в когорте у мужского населения (61%), по этническому признаку распределение ЗНО соответствует доле населения в когорте: 66% ЗНО у 68% русского населения, остальные 34% ЗНО зарегистрированы у татар и башкир. Преобладает количество смертей от ЗНО у лиц, проживавших на территории Челябинской области (83%). На территории Курганской области доля составила 17%. По возрасту больше всего смертей от ЗНО зарегистрировано у лиц, которым на начало облучения было от 10 до 19 лет (49%), затем от 0 до 4 лет (37%) и от 5 до 9 лет (14%). Это обусловлено достижением более старшего возраста к концу периода наблюдения. Преобладающее количество ЗНО (74%) зарегистрировано у лиц, проживавших только в населенных пунктах реки Течи, у облученных только на ВУРСе – 22%; и на реке, и на ВУРСе – 4%.

Дозы облучения

Индивидуализированные дозы для членов УКАОН-19 были рассчитаны по усовершенствованной дозиметрической системе TRDS-2016 с учетом мест и периода проживания в населенных пунктах на реке Тече и ВУРСе [10–13]. Население, входящее в УКАОН-19, подверглось хроническому комбинированному (внешнему и внутреннему) облучению: внешнее – за счет загрязненной радионуклидами почвы, внутреннее обусловлено поступлением радионуклидов в организм с продуктами питания с загрязненных территорий и водой. Преимущественному облучению подвергся красный костный мозг (ККМ) за счет инкорпорации ^{90}Sr в костную ткань. Другие ткани и органы облучались более равномерно и в значительно меньшей степени. Вклад внутреннего облучения для членов УКАОН-19 варьировал от 0,3% до 100%, составляя в среднем 45%. Накопление дозы на мягкие ткани у членов когорты практически прекратилось в 1985 г.

В качестве реперной дозы для анализа риска смерти от солидных ЗНО использовалась доза на желудок, близкая к уровням облучения большинства внескелетных тканей. Средняя доза, накопленная у членов когорты в стенках желудка за весь период наблюдения, составила 0,04 Гр, максимальная – 1,1 Гр. При анализе дозовой зависимости риска смерти от солидных ЗНО использовалась доза с учетом минимального латентного периода (МЛП), необходимого для реализации ЗНО. Например, при 5-летнем МЛП и регистрации ЗНО в 1970 г. считалось, что на развитие ЗНО повлияла доза, накопленная уже к 1965 г., поэтому доза с учетом МЛП несколько отличалась. Средняя доза с 10-летним МЛП, использованная для расчета окончательной величины риска, составила 0,037 Гр.

Как видно на рисунке 1, 88% всех человеко-лет под риском приходится на диапазон малых доз (до 0,1 Гр). Всего 1% приходится на дозовую группу выше 0,5 Гр.

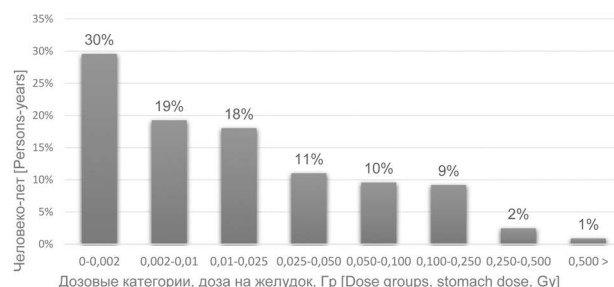


Рис. 1. Дозовое распределение человеко-лет под риском
[Fig. 1. Dose distribution of person-years]

Структура причин смерти от ЗНО

За период с 1950 по 2020 г. в УКАОН-19 на территории наблюдения было зарегистрировано 1935 случаев смерти от всех ЗНО, из них 1788 случаев солидных ЗНО, 121 случай гемобластозов. У мужского населения преобладали случаи смерти от ЗНО бронхов и легкого (384 случая, 35% от всех солидных ЗНО), желудка (139 случаев, 13%), простаты и других мужских половых органов (62 случая, 6%), толстого кишечника (54 случая, 5%) (рис. 2).

У женщин самыми частыми локализациями были молочная железа (93 случая, 13% от 690 солидных ЗНО у женщин), шейка и тело матки (80 случаев, 12%), желудок (78 случаев, 11%), яичник и другие женские половые органы (58 случаев, 8%), толстый кишечник и прямая кишка (по 53 случая, 8%).

Была проанализирована структура случаев смерти в зависимости от возраста начала облучения (0–4 года, 5–9 лет, 10–19 лет). Не было выявлено выраженных отличий в структуре причин смерти, кроме небольшого увеличения доли смерти от ЗНО отдельных локализаций у начавших облучаться в более старшем возрасте. В группе возраста начала облучения в 10–19 лет наблюдалось увеличение доли умерших от ЗНО желудка, толстого кишечника, прямой кишки, что ожидаемо, т.к. эти локализации являются возрастными ЗНО.

Методы анализа

При анализе использован когортный метод с применением внутреннего контроля. Контролем выступили члены когорты с наименьшей поглощенной дозой. Для расчета показателей смертности использованы стандартные методы расчета коэффициентов смертности на 100 тысяч человеко-лет. Расчет избыточного относительного риска (ИОР) сделан в программах Datab и Amfit статистического пакета Epicure [14]. Статистическая значимость и доверительные интервалы (ДИ) определялись методом максимального правдоподобия. Вероятность ошибки оценивалась менее чем в 5%.

Анализ риска смерти от ЗНО проводился с использованием простой параметрической модели ИОР на основе Пуассоновской регрессии. Модель ИОР представлена формулой:

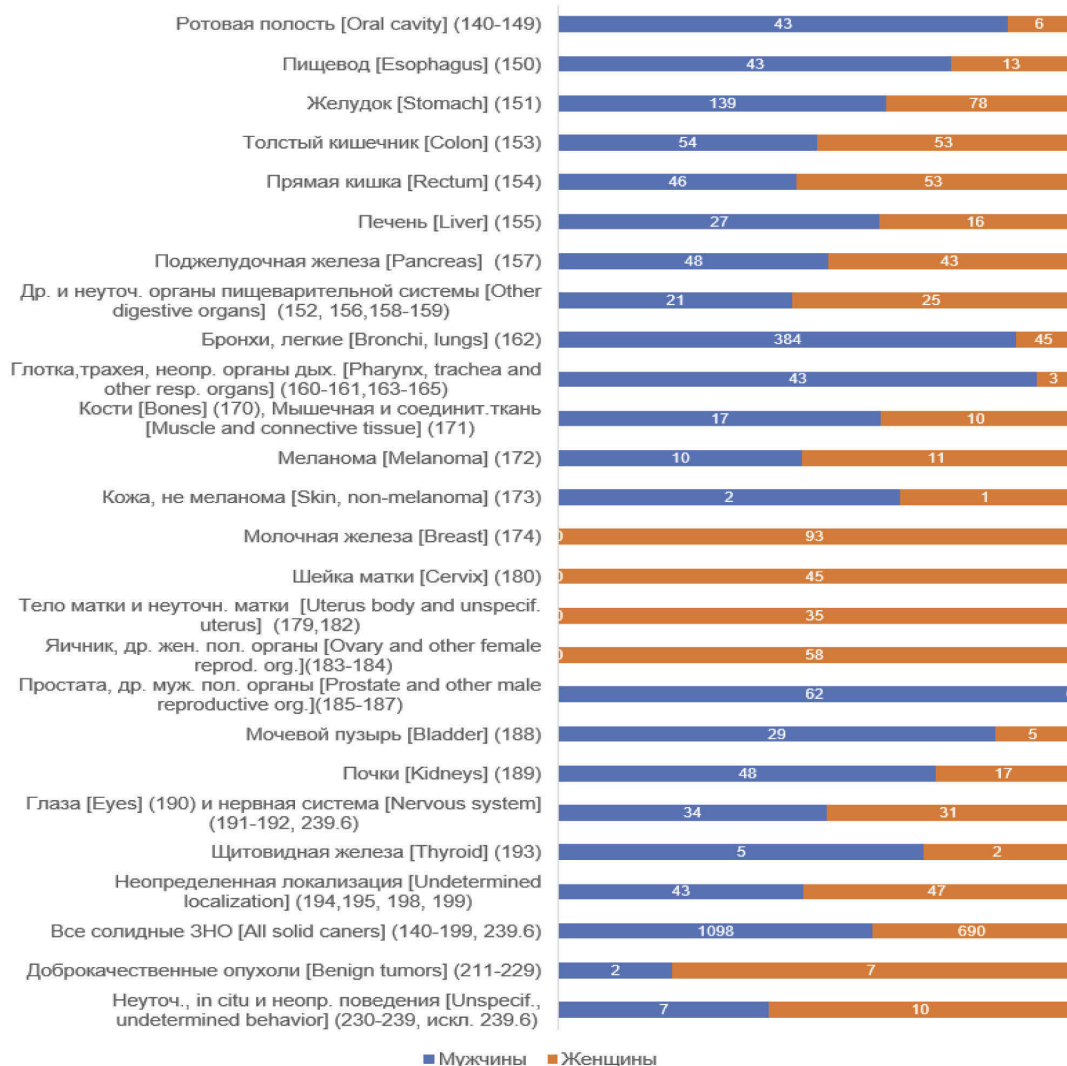


Рис. 2. Распределение случаев смерти от ЗНО по полу и рубрикам МКБ-9
[Fig. 2. Distribution of death cases by gender and ICD-9]

$$\lambda(a, d, z) = \lambda_0(a, z_0) (1 + p(d) \varepsilon(z_i)) \quad (1)$$

где $\lambda(a, d, z)$ – общий риск заболеваемости ЗНО в зависимости от достигнутого возраста (a), дозы (d) и других факторов (z); z_0 – другие факторы, которые могут влиять на базовые уровни (λ_0), z_i – факторы, которые могут модифицировать ИОР. Избыточный риск описывается как произведение функции дозового ответа $p(d)$ на функцию модификации эффекта ($\varepsilon(z_i)$).

В программе Datab созданы таблицы человеко-лет и случаев ЗНО со стратификацией по полу, этнической группе (2 категории: русские, татары и башкиры), факту переселения населенного пункта (переселенные и не переселенные), территории наблюдения, календарному периоду (15 категорий по 5 лет с 1950 по 2020 г.), дозовым категориям (с нижними границами в 0, 2, 10, 25, 50, 100, 250, 500 и более мГр), достигнутому возрасту (9 категорий по 10 лет, от 0 до 80 лет и старше), возрасту на начало облучения (4 категории: 0–4, 5–9, 10–14, 14–19 лет), времени после облучения (по 5 лет от 0 до 50 лет и больше), наличию ЗНО у родственников первой линии родства

(3 категории: нет ЗНО, есть, не известно), области проживания на момент облучения (Челябинская и Курганская), факту облучения на реке Тече или на ВУРСе либо в результате обеих аварий, периоду наблюдения (до 1985 г. и после), курению (3 категории: курит, не известно, не курит), индексу массы тела (3 категории: нормальный вес, избыточный, не известно), городской/сельский житель (городским считался житель, который после миграции из сельской местности прожил в городе не менее 10 лет). Стратификация по вышеперечисленным характеристикам дала возможность коррекции базовых уровней смертности при значимой зависимости от каких-либо из этих факторов.

Результаты и обсуждение

Расчет базовых уровней смертности

В начале анализа для расчета базовых уровней смертности проведена оценка значимости влияния перечисленных выше факторов на уровень смертности от солид-

ных ЗНО при включении их в модель оценки риска. Была оценена статистическая значимость влияния каждого из доступных факторов при включении их в модель в различных сочетаниях. Были выявлены следующие статистически значимые параметры: пол ($p<0,001$), этническая принадлежность ($p=0,01$), период наблюдения до 1985 г. и после ($p=0,01$), область проживания на момент облучения ($p=0,002$), наличие ЗНО у родственников первой линии родства ($p<0,001$), логарифмическая половозрастная зависимость достигнутого возраста ($p<0,001$), курение ($p<0,001$), городской/сельский житель ($p<0,001$). В итоге расчет базовых уровней в модели ИОР был проведен с учетом корректировки влияния каждого из указанных факторов на уровень смертности от солидных ЗНО.

Анализ дозовой зависимости

Для оценки характера дозовой зависимости тестировались линейная, квадратичная и линейно-квадратичная модели. В итоге было определено, что зависимость ИОР от поглощенной дозы наилучшим образом описывалась линейной моделью. Величина ИОР смерти от солидных ЗНО в УКАОН-19 при тестировании линейной модели с 10-летним МЛП была статистически значимой и составляла 0,84/Гр (95% ДИ: 0,24–1,55, $p=0,004$), значение AIC=14471,137. Критерий AIC (информационный критерий Акаике) применяется для выбора модели. Чем меньше его значение, тем лучше подгонка модели. Добавление квадратичного компонента к линейному не улучшало подгонку модели ($p=0,075$). Оценка ИОР при тестировании квадратичной модели оказалась статистически незначимой (0,98/Гр, 95% ДИ: -0,05; 2,26, $p=0,062$, AIC=14475,805).

На рисунке 3 представлены линейная модель с доверительными интервалами, квадратичная модель и оценки ИОР в дозовых группах.

Как проиллюстрировано на рисунке 3, точечные оценки ИОР в дозовых группах и линия квадратичной модели находятся внутри области между ДИ линейной модели, что подтверждает, что в области доз ниже 1 Гр дозовая зависимость ИОР хорошо описывается линейной моделью.

Тестирование влияния 4 МЛП на величину ИОР (0, 2, 5, 10 лет), необходимых для реализации случаев ЗНО по-

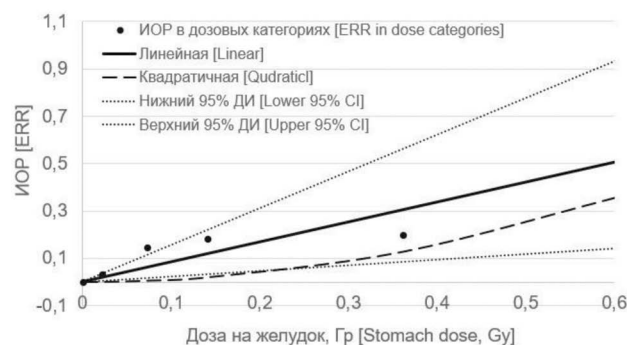


Рис. 3. Дозовая зависимость ИОР смерти от солидных ЗНО [Fig. 3. Dose dependence of solid cancer mortality ERR]

сле радиационного воздействия, показало практически идентичные значения ИОР с одинаковой статистической значимостью. Однако наименьшую относительную ширину ДИ имел ИОР при 10-летнем МЛП. В связи с указанным дальнейший анализ возможной модификации эффекта нерадиационными факторами проведен с использованием 10-летнего МЛП как более корректного с точки зрения статистической значимости. Для возможности сопоставления величины риска с другими исследованиями, где используется 5-летний МЛП, приводим также значение ИОР смерти в УКАОН-19 с 5-летним МЛП, которое составило 0,83/Гр (95% ДИ: 0,24–1,55; $p=0,004$).

Распределение случаев смерти от солидных ЗНО, наблюдаемых на территории наблюдения, числа человеко-лет и атрибутивного риска по дозовым группам, рассчитанное на основе линейной модели с 10-летним МЛП, представлено в таблице 2.

Атрибутивный риск рассчитывался как доля избыточных случаев смерти от солидных ЗНО от суммы избыточных и базовых случаев, рассчитанных по модели. Согласно линейной модели, с увеличением дозы происходит увеличение доли избыточных случаев смерти от ЗНО. Исходя из величины атрибутивного риска, у членов УКАОН-19 в дозовой группе выше 0,5 Гр дополнительные случаи смерти от ЗНО, связанные с облучением, могут составить до 35,7%. За весь 71-летний период наблюде-

Таблица 2
Распределение случаев смерти от солидных ЗНО, человеко-лет, атрибутивного риска по дозовым группам в когорте [Table 2
Distribution of solid cancer death cases, person-years, attributable risk by dose categories in the cohort]

Дозовые категории, Гр [Dose categories, Gy]	Солидные ЗНО [Solid cancers]	Человеко-годы [Person-years]	Случаи по линейной модели [Death cases according to the linear model]		
			Избыточные случаи	Базовые случаи	Атрибутивный риск, %
0-	716	721 921	1,6	739,9	0,2
0,01-	556	280 001	10,6	538,8	1,9
0,05-	205	95 489,5	11	179,5	5,4
0,1-	221	89 017,4	22,2	187,5	10,0
0,25-	60	24 115,8	15,5	50,1	25,8
0,5>	30	83 12,48	10,7	20,6	35,7
Вся когорта [Whole cohort]	1788	1 218 855,3	71,6	1716,4	4,0

ния у членов УКАОН-19 атрибутивный риск составил 4%, т.е. из 1788 случаев смерти от солидных ЗНО 72 могли быть вызваны облучением.

*Модификация дозового ответа
нерадиационными факторами*

Достаточная численность когорты и длительный период наблюдения позволили получить статистически значимые значения ИОР для отдельных групп и провести их корректное

сравнение. Была проведена оценка возможной модификации такими факторами, как пол, этническая принадлежность, факт переселения, возраст на начало облучения, достигнутый возраст, принадлежность к аварии (проживание в прибрежных селах реки Течи и населенных пунктах ВУРСа), факт облучения родителей, наличие ЗНО у родственников.

В таблице 3 представлены величины ИОР в каждой из исследуемых групп, рассчитанные по линейной модели с 10-летним МЛП.

Модификация ИОР смерти от солидных ЗНО нерадиационными факторами

Таблица 3

[Table 3]

Cancer mortality ERR modification by factors unrelated to exposure]

Факторы [Factors]]	ИОР/Гр(95% ДИ) [ERR/Gy (95% CI)]	P
Вся когорта [Whole cohort]	0,84(0,24;1,55)	0,009
<i>Пол [Sex]</i>		
Мужчины [Male]	0,17(-0,43;0,94)	>0,05
Женщины [Female]	2,1(0,92;3,50)	<0,001
<i>Этническая принадлежность [Ethnicity]</i>		
Татары/башкиры [Tatars/Bashkirs]	1,77(0,53;3,34)	0,007
Русские [Russians]	0,52(-0,10;1,28)	0,14
<i>Факт переселения [Resettlement]</i>		
Переселенные [Resettled]	0,83(0,23;1,54)	0,01
Непереселенные [Non-resettled]	2,36(0,29;4,78)	0,03
<i>Область облучения [Territory of exposure]</i>		
Челябинская [Chelyabinsk Oblast]	0,86(0,25;1,58)	0,008
Курганская [Kurgan Oblast]	-1,74(nf<0;5,94)	>0,5
<i>Жители города/села [City or village resident]</i>		
Сельские жители [Village]	0,58(-0,04;1,33)	0,09
Городские жители [City]	1,76(0,46;3,43)	0,01
<i>Статус облучения [Exposure status]</i>		
Родитель не облучен [Parents are not exposed]	0,85(0,24;1,57)	0,009
Родитель облучен или внутриутробное облучение [Parents are exposed or exposed in utero]	0,66(-1,22;3,09)	>0,5
<i>ЗНО у родственников первой линии родства [Cancer in relatives]</i>		
Нет ЗНО [No cancer]	0,91(-0,02;2,06)	0,07
Есть ЗНО [Have cancer]	0,83(0,1;1,74)	0,04
Не известно [Unknown]	-0,3(nf<0;5,95)	>0,5
<i>Возраст начала облучения [Age at exposure beginning, years]</i>		
1 год [1 years old]	1,69(0,39;3,27)	0,01
5 лет [5 years old]	1,15(0,09;2,04)	0,004
10 лет [10 years old]	0,71(nf<0;1,49)	>0,05
<i>Достигнутый возраст [Attained age, years]</i>		
30 лет [30 years]	0,33(nf<0;1,73)	>0,5
60 лет [60 years]	0,83(0,24;nf>1,14)	>0,05
<i>Причина/авария облучения [Cause of exposure]</i>		
Только река Теча [Techa River only]	0,86(0,25;1,57)	0,008
Только ВУРС [EURT only]	0,05(-2,61;3,34)	>0,5

Не для всех рассматриваемых групп были получены достоверные оценки риска. Полученные результаты не выявили статистически значимой модификации риска каким-либо из анализируемых факторов. Можно говорить только о наблюдаемых тенденциях. Точечная величина ИОР у женщин (2,1/Гр, 95% ДИ: 0,92–3,50, $p < 0,001$) выше, чем у мужчин и чем во всей когорте, но различия статистически незначимы. Данная тенденция наблюдается и в результатах большинства других когортных исследований радиогенного риска.

При оценке фактора этнической принадлежности наблюдался высокий статистически значимый ИОР у татар и башкир (1,77/Гр, 95% ДИ: 0,53–3,34, $p = 0,007$), у русских, напротив, не получено значимой оценки ($p = 0,14$), поэтому корректное сравнение затруднено.

Факт переселения не повлиял на величину дозового ответа. Статистически значимые величины ИОР получены как у переселенных членов когорты (0,83/Гр, 95% ДИ: 0,23–1,54, $p = 0,01$), так и у непереселенных (2,36/Гр, 95% ДИ: 0,29–4,78, $p = 0,03$), но достоверных отличий не наблюдается, ДИ величин ИОР у них перекрываются.

Достоверных отличий величины ИОР, связанных с областью облучения и проживания, не наблюдалось. В Курганской области величина риска указывала на большие неопределенности, имела отрицательное значение и большой диапазон ДИ, что, скорее всего, связано с недостаточной статистикой (средняя доза была ниже, чем у жителей загрязненных населенных пунктов Челябинской области (10 мГр), число жителей составляло 1/3 от всей когорты. Величина ИОР в Челябинской области соответствовала таковой во всей когорте (ИОР равен 0,86/Гр, 95% ДИ: 0,25–1,58, $p = 0,008$).

При оценке величины ИОР в зависимости от статуса облучения родителей выявлен статистически значимый ИОР у лиц, чьи родители не были облучены (0,85/Гр, 95% ДИ: 0,24–1,57, $p = 0,009$), соизмеримый с риском по когорте. У лиц, чьи родители были облучены или они облучались внутриутробно, ИОР был незначимым ($p > 0,5$). Эта группа представлена лицами, чье облучение произошло в более позднем периоде, следовательно, накопленная доза у них значительно ниже. Также можно предположить отсутствие влияния облучения родителей на радиационный риск солидных ЗНО.

Величина риска у членов когорты, которые начали облучаться в раннем детском возрасте, статистически значима и выше, чем в целом по когорте. ИОР у начавших облучаться в возрасте 1 год равен 1,69/Гр, 95% ДИ: 0,39–3,27, $p = 0,01$, в возрасте 5 лет ИОР составил 1,15/Гр, 95% ДИ: 0,09–2,04, $p = 0,004$. Однако различия недостоверны. Величина ИОР у лиц, начавших облучаться в возрасте 10 лет, статистически не значима ($> 0,05$). Различия в ИОР между возрастными группами также недостоверны.

При оценке изменений ИОР с увеличением достигнутого возраста были проанализированы риски при достижении возраста 30 лет и 60 лет. В обоих случаях величина ИОР была незначимой ($p > 0,5$).

Заключение

Анализируемая когорта (УКАОН-19) включает лиц, постнатально облученных в возрасте моложе 20 лет в двух радиационных авариях на Южном Урале в период с начала 1950 г. по конец 1960 г. Численность УКАОН-19 составила 32 762 человека. За период с 1950 по 2020 г. на тер-

ритории наблюдения (Челябинская и Курганская области) было зарегистрировано 1788 смертей от солидных ЗНО. Индивидуальные дозы на желудок рассчитаны по обновленной дозиметрической системе TRDS-2016. Средняя поглощенная доза в когорте, накопленная за весь период наблюдения, составила 0,04 Гр, максимальная – 1,1 Гр.

В результате анализа риска смерти от солидных ЗНО в УКАОН-19 выявлен статистически значимый ИОР, равный 0,84/Гр (95% ДИ: 0,24–1,55, $p = 0,004$), рассчитанный при 10-летнем МЛП и линейной модели. Анализ факторов возможной модификации дозового ответа не выявил статистически значимого влияния исследуемых факторов на величину риска. При этом была отмечена тенденция к более высокой величине риска смерти при возрасте начала облучения в 1 год ИОР/Гр 1,69 (95% ДИ: 0,39;3,27) и в 5 лет ИОР/Гр 1,15 (95% ДИ: 0,09;2,04).

Ранее, в 2021 г., у членов данной когорты было проведено исследование риска заболеваемости солидными ЗНО за период с 1956 по 2018 г., результаты которого показали наличие линейной зависимости ИОР заболевания солидными ЗНО от постнатальной дозы (при 5-летнем МЛП ИОР равен 0,66/Гр, 95% ДИ: 0,18–1,22, $p = 0,006$) [9]. Сравнение данной величины риска заболеваний солидными ЗНО и риска смерти от ЗНО в УКАОН-19 (при 5-летнем МЛП ИОР/Гр составил 0,83; 95% ДИ: 0,24–1,55) достоверных отличий не выявило.

Сравнение с показателями риска смерти от солидных ЗНО в УКАОН, включающей все возрасты начала облучения [7], также указывает на хорошее соответствие величин ИОР с отсутствием статистически значимых различий, но при этом наблюдается тенденция к увеличению риска при облучении в возрасте моложе 20 лет, относительно всех возрастов: в УКАОН при 5-летнем МЛП ИОР 0,78/Гр (95% ДИ 0,37–1,12), $p < 0,001$; в УКАОН-19 с 5-летним МЛП ИОР равен 0,83/Гр (95% ДИ: 0,24–1,55; $p = 0,004$), а при 10-летнем МЛП – 0,84/Гр (95% ДИ: 0,24–1,55), $p = 0,004$.

Длительный период наблюдения и достаточная численность когорты за счет объединения населения, облученного в молодом возрасте на Южном Урале в двух авариях, дали возможность получить статистически значимые значения ИОР не только для всей когорты, но и для отдельных групп. Однако, учитывая относительно молодой возраст членов когорты, можно ожидать, что дальнейшее наблюдение приведет к увеличению случаев ЗНО, реализация которых происходит преимущественно после 60-летнего возраста, и увеличит статистическую силу результатов расчета.

Также в будущем планируется оценка риска смерти и заболеваний ЗНО отдельных локализаций у облученных в детском возрасте на Южном Урале.

Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Силкин С.С. – анализ риска, интерпретация данных, написание статьи.

Крестинина Л.Ю. – дизайн исследования, анализ риска, обсуждение результатов, подготовка разделов статьи.

Благодарности

Выражаем благодарность сотрудникам биофизической лаборатории УНПЦ РМ (М.О. Дегтевой).

Е.А. Шишкиной, Е.И. Толстых) за расчет оценок индивидуальных доз, а также сотрудникам отдела Базы данных «Человек» УНПЦ РМ под руководством Старцева Н.В. за данные регистров медико-дозиметрической базы данных УНПЦ РМ, а также сотрудникам эпидемиологической лаборатории и лично Епифановой С.Б. за подготовку данных к анализу.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об источнике финансирования

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года».

Литература

1. UNSCEAR 2013. Report. Volume II. SCIENTIFIC ANNEX B: Effects of radiation exposure of children. Sources, effects and risks of ionizing radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. VOLUME II Scientific Annex B. 2013. Vol. 13-87320. 271 p.
2. Hatch M., Brenner A., Bogdanova T. et al. A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed in utero to iodine-131 from Chernobyl fallout // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009. Vol. 94, No. 3. P. 899-906. doi: 10.1210/jc.2008-2049.
3. Neta G., Hatch M., Kitahara C.M. et al. In utero exposure to iodine-131 from Chernobyl fallout and anthropometric characteristics in adolescence // Radiation Research. 2014. Vol. 181, No. 3. P. 293-301. doi: 10.1667/RR13304.1.
4. Ostroumova E.V., Akleyev A.V. Cancer Mortality Among Techa Riverside Residents (Southern Urals), Chronically Exposed to Radiation During the Prenatal Period and in Childhood. 11th International Congress of the International Radiation Protection Association [Internet]. Madrid, Spain. 2004. URL: irpa11.irpa.net/pdfs/1b21.pdf. 2003. (Дата обращения: 15.11.2023).
5. Schonfeld S.J., Krestinina L.Yu., Epifanova S. et al. Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950-2007) // Radiation Research. 2013. Vol. 179. P. 183-189.
6. Силкин С.С., Крестинина Л.Ю. Анализ смертности от злокачественных новообразований в когорте населения, облученного на Восточно-Уральском радиоактивном следе за 57-летний период // Медицина экстремальных ситуаций. 2019. Т. 21, № 2. С. 258-265.
7. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С. Риск смерти от солидных злокачественных новообразований в Уральской когорте аварийно-облученного населения: 1950–2019 // Радиационная гигиена. 2023. Т. 16, № 1. С. 19-31. DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-19-31.
8. Шалагинов С.А., Крестинина Л.Ю. Уральская когорта населения, облученного в детском возрасте // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13, № 1. С. 91–93. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-1-91-93.
9. Крестинина Л.Ю., Шалагинов С.А., Силкин С.С. и др. Радиогенный риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями у лиц, облученных на Южном Урале в детском возрасте // Радиационная гигиена. 2021. Т. 14, № 1. С. 49-59. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-1-49-59.
10. Tolstykh E.I., Peremyslova L.M., Degteva M.O., Napier B.A. Reconstruction of radionuclide intakes for the residents of East Urals Radioactive Trace (1957-2011) // Radiation and Environmental Biophysics. 2017. Vol. 56, № 1. P.17-45. DOI 10.1007/s00411-016-0677-y.
11. Tolstykh E.I., Degteva M.O., Peremyslova L.M. et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: Strontium-90 // Health Physics. 2011. Vol. 101, No. 1. P. 28–47.
12. Tolstykh E.I., Degteva M.O., Peremyslova L.M. et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: 137Cs // Health Physics. 2013. Vol. 104, No. 5. P. 481–498.
13. Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I. et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures // Health Physics. 2019. Vol. 117, № 4. P. 378–387.
14. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. Epicure Users Guide. Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation; 1993.

Поступила: 24.11.2023 г.

Силкин Станислав Сергеевич – кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности старшего научного сотрудника эпидемиологической лаборатории, Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России. **Адрес для переписки:** 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: ssilkin@urcrm.ru

ORCID: 0000-0002-4412-4481

Крестинина Людмила Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая эпидемиологической лабораторией, Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России, Челябинск, Россия

Для цитирования: Силкин С.С., Крестинина Л.Ю. Риск смерти от солидных злокачественных новообразований в Уральской когорте населения, облученного в возрасте до 20 лет // Радиационная гигиена. 2024. Т. 17, № 1. С. 76-85. DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-1-76-85

Solid cancer mortality risk in the cohort of Urals population exposed to radiation for up the age of 20

Stanislav S. Silkin, Lyudmila Yu. Krestinina

Ural Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

The objective of the current study is the direct assessment of the excess relative risk of solid cancer mortality in people affected by low dose-rate chronic exposure mainly in low-to medium dose range (up to 1 Gy) at the age of <20. The study cohort consists of the population exposed at the age of <20 as a result of two large radiation accidents at the "Mayak" Production Association. The size of the cohort is 32,762 persons, follow-up period – 71 years (from 1950 through 2020), the number of person-years at risk is – 1 218 855. For this cohort the mortality catchment area includes Chelyabinsk and Kurgan Oblasts. Over a 71-year follow-up period 1,788 solid cancer deaths were registered in the cohort. Mean dose accumulated in the stomach walls over the whole follow-up period was 0.04 Gy, maximum dose was 1.1 Gy. Statistical processing of data was performed using Amfit and Datab software packages (Epicure statistics software package). Solid cancer mortality risk was analyzed with the Poisson regression using simple parametric excess relative risk model. Statistical significance of the results was estimated using the maximum likelihood method with 95% probability. For the first time the direct assessments of the excess relative risk of solid cancer mortality have been obtained in the Urals Cohort of population exposed at age <20 for a 71-year period (Excess Relative Risk was 0.84/Gy, 95% confidence interval: 0.24–1.55 for 10-years minimal latency period and 0.83 (0.24–1.55) for 5-year minimal latency period). Statistically significant estimates of the excess relative risk have been obtained for specific groups within the cohort selected according to the sex, age at the onset of exposure, and Oblast of residence at the time of exposure.

Key words: excess relative risk, death risk, solid cancer mortality, chronic exposure, cohort study.

Authors' personal contribution

Silkin S.S. – risk analysis, data interpretation, article design, article writing.

Krestinina L.Yu. – development of study design, risk analysis, discussion of results, preparation of sections of the article.

Acknowledgments

We express our gratitude to the staff of the biophysical laboratory of the Ural Research Center for Radiation Medicine (M.O. Degteva, E.A. Shishkina, E.I. Tolstykh) for calculating estimates of individual doses, as well as to the staff of the Human Database department under the leadership of N.V. Startsev for data from the registers of the medical and dosimetric database of the URCRM, as well as to the employees of the epidemiological laboratory and personally S.B. Epifanova for preparing the data for analysis.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Sources of funding

The work was carried out within the framework of the federal target program «Ensuring nuclear and radiation safety for 2016–2020 and for the period until 2030».

References

1. UNSCEAR 2013. Report. Volume II. SCIENTIFIC ANNEX B: Effects of radiation exposure of children. Sources, effects and risks of ionizing radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. VOLUME II Scientific Annex B. 2013. Vol. 13-87320. 271 p.
2. Hatch M, Brenner A, Bogdanova T, Derevyanko A, Kuptsova N, Likhtarev I, et al. A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed in utero to iodine-131 from Chernobyl fallout. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(3): 899-906. doi: 10.1210/jc.2008-2049.
3. Neta G, Hatch M, Kitahara CM, Ostroumova E, Bolshova EV, Tereschenko VP, et al. In utero exposure to iodine-131 from Chernobyl fallout and anthropometric characteristics in adolescence. *Radiation Research*. 2014;181(3): 293-301. doi: 10.1667/RR13304.1.
4. Ostroumova EV, Akleyev AV. Cancer Mortality Among Techa Riverside Residents (Southern Urals), Chronically Exposed to Radiation During the Prenatal Period and in Childhood. 11th International Congress of the International Radiation Protection Association [Internet]; 2004 May 23-28; Madrid, Spain. – Available from: irpa11.irpa.net/pdfs/1b21.pdf. 2003. (Accessed 15 November 2023).
5. Schonfeld SJ, Krestinina LY, Epifanova S, Degteva MO, Akleyev AV, Preston DL. Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950-2007). *Radiation Research*. 2013;179: 183-189.
6. Silkin SS, Krestinina LY. Analysis of 57 years mortality from malignant neoplasms in a population cohort, irradiated in the

Stanislav S. Silkin

Ural Research Center for Radiation Medicine

Address for correspondence: Vorovsky str., 68A, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: ssilkin@urcrm.ru

- East-Ural radioactive trace. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations*. 2019;21(2): 276-283. (In Russian).
7. Krestinina LYu, Silkin SS. Solid cancer mortality risk in the Southern Urals populations exposed to radiation cohort: 1950-2019. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2023;16(1): 19-31. (In Russian) <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2023-16-1-19-31>.
 8. Shalaginov SA, Krestinina LYu. Ural cohort of the population exposed in childhood. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2020;13(1): 91-93. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-1-91-93.
 9. Krestinina LYu, Shalaginov SA, Silkin SS, Epifanova SB, Akleyev AV. Radiogenic risk of solid cancer incidence in persons exposed to radiation in childhood in the Southern Urals. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2021;14(1): 49-59. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-1-49-59.
 10. Tolstykh EI, Peremyslova LM, Degteva MO, Napier BA. Reconstruction of radionuclide intakes for the residents of East Urals Radioactive Trace (1957-2011). *Radiation Environmental Biophysics*. 2017;56(1): 27-45. DOI:10.1007/s00411-016-0677-y.
 11. Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Shishkina EA, Krivoschapov VA, et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: Strontium-90. *Health Physics*. 2011;101(1): 28-47.
 12. Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Vorobiova MI, Anspaugh LR, et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: ¹³⁷Cs. *Health Physics*. 2013;104(5): 481-98.
 13. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Shagina NB, Volchkova AY, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D Code for Reconstruction of Deterministic Estimates of Dose From Environmental Exposures. *Health Physics*. 2019;117(4): 378-387. DOI: 10.1097/HP.0000000000001067.
 14. Preston DL, Lubin J., Pierce DA, McConney ME. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation; 1993.

Received: November 24, 2023

For correspondence: Stanislav S. Silkin – candidate of medical science, acting senior researcher of the epidemiological laboratory, Ural Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia (Vorovsky str., 68A, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: ssilkin@urcrm.ru)

ORCID: 0000-0002-4412-4481

Lyudmila Yu. Krestinina – candidate of medical sciences, head of the epidemiological laboratory, Ural Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

For citation: Silkin S.S., Krestinina L.Yu. Solid cancer mortality risk in the cohort of Urals population exposed to radiation for up the age of 20. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2024. Vol. 17, No. 1. P. 76-85. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-1-76-85