

Риск смерти от гемобластозов в Уральской когорте аварийно облученного населения

Л.Ю. Крестинина

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

Результаты исследования отдаленных эффектов облучения населения на Южном Урале в 1950-х годах долгое время были основаны на изучении последствий облучения в когорте реки Течи и позже в когорте Восточно-Уральского радиоактивного следа. После создания Уральской когорты аварийно-облученного населения, объединяющей лиц, облученных в двух авариях в период с 01.01.1950 по 31.12.1960 годы на Южном Урале, численность когорты увеличилась в 2 раза, период наблюдения достиг 71 года, а число человеко-лет под риском увеличилось до 1 964 333. Средняя доза на красный костный мозг всех членов когорты составила 231 мГр. Регрессионный анализ с использованием простой параметрической модели избыточного относительного риска был проведен с помощью статистического пакета EPICURE. В результате анализа было получено подтверждение статистически значимой ($p < 0,001$) линейной зависимости смертности от всех гемобластозов, и лейкозов от дозы. Избыточный относительный риск смерти и 95% доверительные интервалы при 2-летнем латентном периоде от всех гемобластозов составили 0,71/Гр (0,28;1,31); от всех лейкозов – 1,28/Гр (0,55-2,39) и от лейкозов с исключением хронического лимфолейкоза – 1,52/Гр (0,64-2,94). При этом квадратичная модель также значимо описывала дозовую зависимость, (различия между моделями были не значимы). Увеличение периода наблюдения до 71 года привело к незначительному уменьшению оценок риска. Ширина доверительных интервалов показателей риска уменьшилась более, чем в 3 раза относительно ранних исследований в когорте реки Течи, что указывает на уменьшение неопределенностей оценок риска. Увеличение численности когорты позволило получить значимые величины риска для отдельных групп населения (по полу, возрасту и др.). Анализ модификации величин риска не выявил значимых различий дозовой зависимости от исследуемых факторов, включая достигнутый возраст и возраст на начало наблюдения. Исследование будет продолжено для более детального изучения влияния временно-зависимых факторов на дозовую зависимость, а также для оценки риска смерти от отдельных клеточных форм лейкозов.

Ключевые слова: лейкоз, гемобластозы, избыточный относительный риск, риск смерти, хроническое облучение, Уральская когорта аварийно-облученного населения, УКАОН.

Введение

Оценка величин радиогенного риска при хроническом облучении в диапазоне преимущественно низких или средних доз остается дискуссионной в связи с проблемами недостаточной статистической силы исследований, которая наряду с численностью когорты и частотой исследуемого эффекта напрямую связана с величиной дозы. В связи с этим величины риска здоровью, полученные в когортных исследованиях при длительном наблюдении играют важную роль в накоплении полученных знаний.

Результаты исследования, представленные в данной работе, являются продолжением серии публикаций по анализу радиогенного риска в Уральской когорте аварийно-облученного населения (УКАОН), объединяющей лиц, облученных при проживании в прибрежных селах реки Течи и на территории Восточно-уральского радиоактивного следа (ВУРС) в период с 1950 по 1960 годы [1-5]. Данная когорта сформирована на основе двух когорт, наблюдавшихся ранее отдельно. УКАОН является уникальной как по численности (около 63 тысяч человек),

так и по длительности периода наблюдения (с 1950 по 2020 годы). Достоинством когорты также является факт "невыбранного населения", наличие лиц обоего пола, всех возрастов, разного исходного уровня здоровья, разных социальных групп. Большая доля лиц, получивших низкие дозы облучения, сопоставимые с фоновыми уровнями, позволяет использовать внутренний контроль для оценки эффектов облучения.

Цель исследования - получение прямых оценок риска смерти от злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной тканей (далее именуемые как гемобластозы) за период наблюдения с 1950 по 2020 годы. На первом этапе анализа величины избыточного относительного риска (ИОР) смерти оцениваются суммарно для всех гемобластозов, а также для всех лейкозов с включением и исключением случаев смерти от хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), зависимость которого от радиационного воздействия во многих исследованиях не находит подтверждения [6-8], включая исследования в когорте реки Течи [9-11]. Оценка ИОР от отдельных клеточных форм лейкозов будет описана в следующих публикациях.

Крестинина Людмила Юрьевна

Уральский научно-практический центр радиационной медицины

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

Материалы и методы

Определение когорты

Уральская когорта аварийно-облученного населения (УКАОН) включает в себя лиц, облученных на территории Челябинской и Курганской областей в период с 01.01.1950 по 31.12.1960 гг. в результате двух радиационных ситуаций (планового и аварийного сброса радиоактивных отходов в реку Течу и образования Восточно-уральского радиоактивного следа в результате теплового взрыва в хранилище радиоактивных отходов) [1]. В англоязычной литературе данная когорта называется - "South Urals population exposed to radiation" (SUPER) cohort.

Численность когорты по данным на 2023 г. составляет 62652 человека, что немного отличается от численности в предыдущих работах и связано с уточнением мест проживания членов когорты в период с 1950 по 1960 годы.

Территория наблюдения (ТН) за смертностью включает всю Челябинскую и Курганскую области, период наблюдения составляет 71 год, с 1950 по 2020 годы включительно. Относительно последнего исследования риска лейкозов в когорте реки Течи [11], период наблюдения увеличился на 13 лет, численность когорты – более, чем в 2 раза, число человеко-лет под наблюдением также увеличилось в 2 раза и составило 1964337.

За 71 год с территории наблюдения мигрировало 18 % членов когорты, умерло 56%, 17% живы к концу 2020 года и проживают на ТН, а для 9% последний статус на ТН был известен ранее 2020 г.

Описание когорты и случаев смерти от гемобластозов

В таблице 1 представлены члены когорты и случаи смерти от гемобластозов по демографическим характеристикам.

Таблица 1

Распределение членов когорты и случаев смерти от гемобластозов по демографическим характеристикам

[Table 1]

Distribution of cohort members and deaths of hemoblastoses and leukemia by demographic characteristics

Характеристики [Characteristics]	Число человек [Persons number]	%	Гемобластозы [Hemoblastoses]	В том числе [Including]:	
				Все лейкозы [All leukemias]	ХЛЛ [CLL-chronic lympho- cytic leukemia]
Мужчины [Male]	27812	44	116 (49%)	72 (51%)	18 (53%)
Женщины [Female]	34840	56	121 (51%)	70 (49%)	16 (47%)
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	17587	28	66 (28%)	34 (24%)	4 (12%)
Русские [Russians]	45065	72	171 (72%)	108 (76%)	30 (88%)
Возраст на начало облучения [Age at exposure, years]					
0-9	22195	35	62 (26%)	39 (28%)	5 (15%)
10-19	10567	17	60 (25%)	33 (23%)	3 (9%)
20-59	25423	41	110 (47%)	67 (47%)	25 (73%)
60 >	4467	7	5 (2%)	3 (2%)	1 (3%)
Вся когорта [Total]	62652	100	237 (100%)	142 (100%)	34 (100%)
Средний возраст [Mean attained age]	43,2		58,7	57,5	72,0

В когорте преобладают женщины (56%), по этническому признаку больше русского населения (72%), остальные 28% составляют татары и башкиры. В возрасте до 10 лет облучилось 35%, а старше 60- только 7% членов когорты. Средний достигнутый возраст к концу наблюдения или на дату смерти составлял во всей когорте 43 года. Средний возраст смерти для умерших от всех гемобластозов составил около 59 лет, всех лейкозов - около 58 лет, от ХЛЛ – 72 года.

За период с 1950 по 2020 годы среди членов УКАОН на ТН было зарегистрировано 237 случаев смерти от гемобластозов. Из 237 смертей лейкозы составляют 60% (142 случая), из них 34 случая относятся к ХЛЛ. Доля случаев смерти от гемобластозов, лейкозов и ХЛЛ у мужчин была немного выше (49% 51% и 53%), чем доля самих мужчин (44%) в когорте. У русского населения можно отметить большую долю смертей от ХЛЛ относительно доли самого населения (88% у 72% населения). Доля случаев смерти от всех гемо-

бластозов и лейкозов в возрасте начала облучения от 10 до 60 лет преобладала над долей численности членов УКАОН.

У членов УКАОН миеломная болезнь и лимфомы составляли 40% от всех гемобластозов (95 случаев из 237). Из 142 лейкозов 69 случаев смерти представляли острые формы, 60 случаев смерти – хронические и 13 случаев другие формы лейкозов. Лимфолейкозы составляли 39 случаев, миелолейкозы – 49, неуточненного клеточного типа – 49, также было 2 случая моноцитарного лейкоза и 3 случая – другого типа. Только 3 из 39 лимфолейкозов имели острую форму заболевания, а 34 (87%) приходилось на ХЛЛ. Среди миелолейкозов доля хронических и острых форм составляла 53% и 40% соответственно. Относительно большое число (49 случаев) смертей наблюдалось от острого лейкоза неуточненной клеточной формы, что связано с получением информации из медицинских свидетельств о смерти, а не из историй болезни. В данной работе будет представлен

анализ дозовой зависимости риска смерти от всех гемобластозов, а также от всех лейкозов, включая и исключая случаи смерти от ХЛЛ.

Дозы

Хроническое облучение населения Южного Урала явилось следствием деятельности ПО "Маяк", приведшей к сбросам радиоактивных отходов в реку Течу, и к загрязнению территорий в результате образования Восточно-Уральского радиоактивного следа после теплового взрыва в хранилище радиоактивных отходов в 1957 году. Облучение носило комбинированный характер, внешнее облучение было обусловлено загрязнением почвы радионуклидами, а внутреннее – радионуклидами, поступавшими в организм с речной водой, молоком и продуктами местного производства. Для жителей на реке Тече основными дозообразующими радионуклидами являлись долгоживущие ^{137}Cs , и ^{90}Sr , а для жителей ВУРС – две трети активности выпавшего облака были за счет редкоземельных элементов и 5,5% составлял ^{90}Sr , основные радионуклиды, поступившие внутрь – ^{144}Ce и ^{90}Sr [12].

Сотрудниками биофизической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины была разработана единая дозиметрическая система [13], эволюционировавшая от TRDS-2000 до TRDS-2016, опирающаяся на данные об истории проживания облучавшихся лиц. Система представляет собой программный комплекс для расчета ежегодных индивидуальных доз внешнего и внутреннего облучения 23-х органов тела человека по данным об истории его проживания на загрязненных территориях, с учетом пола и возраста. При разработке дозиметрической системы был использован большой объем данных по содержанию радионуклидов в организме человека и объектах окружающей среды. Дозиметрическая система и ее развитие описаны во многих работах [12-16]. В 2022-2023 гг. были проведены усовершенствования TRDS-2016. Была уточнена базовая информация и параметры расчета доз; усовершенствован алгоритм оценки коэффициентов индивидуализации поступления ^{90}Sr в организм; переоценены коэффициенты перехода, $^{89,90}\text{Sr}$ в единицы мощности дозы на красный костный мозг (ККМ). Детально данные изменения будут описаны в отдельной публикации.

Комплекс изменений в параметрах дозиметрической системы привел к изменениям в поглощенных накопленных дозах за счет перераспределения людей внутри дозовых групп. Средняя доза облучения на ККМ в объединенной когорте составила 231 мГр (на реке Тече – 327 мГр, а на ВУРС – 26 мГр) а медианная во всей когорте – 44 мГр (на реке Тече – 162 мГр, а на ВУРС – 9 мГр). Уже к 1980 году практически все члены когорты накопили более 80% суммарной дозы на ККМ. К 1990 году этот вклад у всех превысил 95%. За весь период 57% членов когорты получили дозу на ККМ в диапазоне малых доз (до 0,1Гр), а 95% членов когорты получили дозу на ККМ до 1 Гр; около 4% получили дозу от 1 до 2 Гр и менее 1% получили дозу выше 2 Гр.

Статистические методы

Расчет величин риска смерти проводился с помощью программ DATAB и AMFIT статистического пакета EPICURE [17].

Для упрощения использования данных при моделировании базовых показателей смертности и при расчете дозовой зависимости случаи смерти и человеко-годы под риском для членов УКАОН были стратифицированы с помо-

щью программы DATAB по исследуемым параметрам и категориям. Дозовая зависимость показателей риска смерти оценивалась методом регрессии Пуассона. Для этого применялась простая параметрическая модель ИОР в программе AMFIT. Достоверность результатов и доверительные интервалы (ДИ) оценивались методом максимального правдоподобия с 95% уровнем значимости. Простая параметрическая модель ИОР описана в работе Д. Престона [17] и неоднократно – в наших предыдущих работах [2-5, 9-12].

Стратификация

Для анализа риска смерти от гемобластозов и лейкозов в УКАОН человеко-годы и случаи, были стратифицированы по следующим параметрам: пол, национальность (русские, татары и башкиры); факт эвакуации (да, нет); год рождения членов когорты (до 1937 г. или позже); календарный период (с 1950 по 10 летним интервалам по 2020 г.); возраст на начало облучения (7 категорий 0-, 10-, 20-, 30-, 40-, 50-, 60 и более лет); достигнутый возраст (9 категорий 0-, 10-, 20-, 30-, 40-, 50-, 60-, 70-, 80 и более лет); территория наблюдения (6 категорий); авария, в результате которой было облучение (река Теча, ВУРС); область проживания на начало облучения (Челябинская или Курганская), наличие родственников 1 линии родства со случаями ЗНО (нет, есть, неизвестно); сельский/городской житель (городской-если проживал в городе 10 и более лет); факт ожирения (нет, да, неизвестно); факт курения (курит, не курит, неизвестно); статус облучения (облучался только сам, дополнительно облучены родители или получено внутриутробное облучение); по дозовым категориям на ККМ (0-, 0,002-, 0,005-, 0,01-, 0,025-, 0,05-, 0,1-, 0,2-, 0,3-, 0,5-, 1,0 >); и с такими же дозовыми категориями для доз с 2-, 5-, -летними минимальными латентными периодами.

Результаты и обсуждение

Анализ зависимости базовых уровней от нерадикационных факторов

При анализе влияния отдельных факторов на базовые (при нулевой дозе) уровни смертности от всех гемобластозов суммарно, всех лейкозов и лейкозов без ХЛЛ, статистически значимая зависимость ($p < 0,05$) была выявлена от пола (более высокие показатели у мужчин), достигнутого возраста (увеличение с увеличением возраста) и фактора городской или сельский житель (более высокие показатели у сельских жителей). Дополнительно для всех гемобластозов суммарно оказывал влияние фактор год рождения членов когорты (больше у родившихся с 1937 г. и позже), а для всех лейкозов – фактор национальности (выше у русского населения). Факторы, значимо влияющие на показатели смертности для каждой группы (всех гемобластозов, лейкозов или лейкозов без ХЛЛ) были включены в модель расчета их базовых уровней смертности до оценки дозовой зависимости.

Анализ дозовой зависимости

Анализ риска смерти от всех гемобластозов, лейкозов суммарно и лейкозов без ХЛЛ был рассчитан в зависимости от дозы на ККМ.

С помощью программы AMFIT для выбора наиболее значимого минимального латентного периода (МЛП) мы провели расчеты ИОР для 0-, 2- и 5-летнего латентных периодов. Используя выбранный МЛП мы также проверили вид дозовой зависимости, применив в расчетах линейную, линейно-квадратичную и квадратичную модели (таблица 2).

Таблица 2

Величины ИОР смерти от гемобластозов при разных латентных периодах и моделях дозовой зависимости

[Table 2]

ERR mortality values of hemoblastoses at different latent periods and dose dependence models						
МЛП, лет [Minimal latent period, years]	ИОР/Гр, [ERR/ Gy]	95% ДИ [CI]	P	Избыток [Excess cases]	Атрибутивный риск, % [Attributable risk]	AIC
Все гемобластозы [All hemoblastoses]						
Линейная модель [Linear model]						
0	0,70	0,28; 1,28	<0,001	38,6	16,3%	3131,3
2	0,71	0,28; 1,31	<0,001	38,6	16,3%	3131,3
5	0,69	0,26; 1,28	<0,001	36,3	15,3%	3132,8
Квадратичная модель [Quadratic model]						
2	0,35	0,12; 0,68	<0,001	20,9	8,8%	3133,5
Все лейкозы [All leukemias]						
Линейная модель [Linear model]						
0	1,23	0,53; 2,3	<0,001	33,7	23,7%	2146,2
2	1,28	0,55; 2,39	<0,001	33,9	23,9%	2146,0
5	1,23	0,50; 2,33	<0,001	31,6	22,3%	2148,0
Квадратичная модель [Quadratic model]						
2	0,76	0,31; 1,43	<0,001	20,9	19,4%	2145,8
Все лейкозы без ХЛЛ [All leukemias without CLL]						
Линейная модель [Linear model]						
0	1,46	0,61; 2,82	<0,001	30,5	28,2%	1674,1
2	1,52	0,64; 2,94	<0,001	30,6	28,3%	1673,9
5	1,45	0,58; 2,84	<0,001	28,3	26,2%	1676,1
Квадратичная модель [Quadratic model]						
2	0,78	0,30; 1,52	<0,001	<0,001	16,9%	1677,7

Данные для линейно-квадратичной зависимости в таблице не указаны, т.к. ее применение не вносило улучшений относительно линейной модели ($p > 0,5$). Для сравнения значимости показателей мы использовали "Информационный критерий Акаике" (AIC) – который используется для выбора статистических моделей (чем меньше значение AIC, тем лучше модель описывает данные). А также мы обращали внимание на относительную ширину доверительного интервала, (которая равна разнице между верхней и нижней границей 95% ДИ, деленной на значение ИОР). Данный показатель был лучше при использовании линейной модели, чем квадратичной для всех видов гемобластозов.

Можно видеть, что при минимальном латентном периоде в 2 года, величина ИОР немного выше других во всех трех группах, при этом статистическая значимость всех показателей одинаково высокая ($p < 0,001$). Величина показателя AIC также почти одинаковая при всех латентных периодах, но немного лучше при использовании латентного периода в 2 года. Выбрав для анализа МЛП в 2 года, мы протестировали модели разной зависимости. Для всех локализаций (все гемобластозы или все лейкозы, или лейкозы с исключением ХЛЛ) зависимость значимо описывалась линейной моделью. Квадратичная модель во всех трех

случаях была также статистически значима, хотя линейная модель (судя по величине AIC) немного лучше описывала дозовую зависимость риска смерти от всех гемобластозов и лейкозов без ХЛЛ (при этом различия ИОР/Гр при разных моделях не достоверны). Поэтому вполне правомерно использование более простой, линейной дозовой зависимости для получения оценок ИОР смерти от гемобластозов.

По данным таблицы 2 можно также видеть, что атрибутивный риск для всех гемобластозов при 2-летнем МЛП составит 16,3%, для всех лейкозов – 23,9%, и для всех лейкозов без ХЛЛ – 28,3%. Исключение ХЛЛ из анализа увеличивает атрибутивный риск смерти от лейкозов и величину ИОР на единицу дозы в УКАОН, что косвенно подтверждает отсутствие дозовой зависимости развития смерти от ХЛЛ у населения, получившего хроническое облучение на Урале. Согласно результатам исследований, в когорте реки Течи, по анализу риска смерти и заболеваемости проведенным в 2005 г., 2010 г., и в 2013 г. через 50 и более лет после начала облучения [9-11] также не было выявлено зависимости риска ХЛЛ от дозы. Исследования последствий облучения в когорте LSS также не находят такой зависимости в отличие от результатов в Украинско-американском исследовании риска ХЛЛ среди ликвидаторов Чернобыльской аварии через 15 лет после начала облучения [18] и в некоторых

других исследованиях. Наличие данных о возможном влиянии радиации на развитие ХЛЛ указывает, что дозовую зависимость развития этой формы лейкоза необходимо также оценивать, особенно при длительном периоде наблюдения.

На рисунке дозовой зависимости смерти от лейкозов без ХЛЛ наглядно показано, что в представленном дозовом диапазоне до 2 Гр, (доза которую получили 99% членов когорты) точечные оценки ИОР в дозовых группах хорошо описываются линейной моделью, также, как и квадратичная модель лежит практически внутри доверительных интервалов линейной модели, а линейно-квадратичная модель, полностью лежит на линейной.

Модификация дозового ответа

Оценка модификации проводилась с использованием линейной модели и 2-летнего МЛП. В таблице 3 представлены результаты оценки возможной модификации дозовой зависимости смерти от гемобластозов, всех лейкозов и лейкозов без ХЛЛ нерадиационными факторами. Во всех трех группах не было выявлено статистически значимой разницы в величинах ИОР в отдельных группах. При этом можно выделить общие тенденции более высоких величин ИОР всех гемобластозов, лейкозов и лейкозов без ХЛЛ у непереселявшегося населения, в первые 35 лет после облучения (до 1986 г.), у лиц, облученных на реке Тече, у сельского населения, и у членов УКАОН, не имевших дополнительного внутриутробного облучения или облучения родителей. Тенденции к более высоким величинам ИОР связанным с воздействием дозы наблюдались также у женщин и у русского населения для всех гемобластозов и лейкозов без ХЛЛ, при включении ХЛЛ эти тенденции менялись.

Изменения дозовой зависимости ИОР смерти от всех гемобластозов и отдельных групп в связи с наличием ЗНО у родственников не наблюдалось. Не было отмечено достоверных различий в оценках ИОР в зависимости от достигнутого возраста или возраста на начало облучения для всех гемобластозов, всех лейкозов и лейкозов без ХЛЛ.

В таблице 4 представлены предыдущие оценки ИОР смерти от лейкозов, и лейкозов без ХЛЛ, опубликованные в 2005 г. для членов когорты реки Течи [9] и текущие оценки с разным периодом наблюдения. Стоит отметить, что усовершенствование дозиметрической системы, по данным сотрудников биофизической лаборатории привело к тому, что новые оценки доз на ККМ для членов УКАОН в среднем на 17% выше, чем предыдущие, что может вносить небольшой вклад в причину уменьшения величин риска. Однако, надо подчеркнуть, что качество и надежность величин ИОР, полученных в данном исследовании, значительно улучшились относительно предыдущих исследований. Относительная ширина 95% ДИ (ОШДИ) значений ИОР всех лейкозов уменьшилась почти в 2 раза. ОШДИ ИОР для когорты реки Течи составляла $2,81(=11,8/4,2)$, а для УКАОН за тот же период $1,53(=3,12/2,04)$, и за расширенный период $1,43(=1,84/1,28)$. Для лейкозов без ХЛЛ уменьшение неопределенности было выражено более, чем в 2 раза: аналогичные показатели были – 3,41 для когорты реки Течи, и 1,6 и 1,51 – для УКАОН.

Также выявлена тенденция (различия не достоверны) уменьшения показателей ИОР для всех гемобластозов и лейкозов с включением и исключением ХЛЛ с увеличением периода наблюдения от 50 лет до 71 года (см. ИОР/Гр в УКАОН за 1950-1999 и 1950-2020 в табл.4). Факт уменьшения величины риска с увеличением периода наблюдения отмечается и в других исследованиях [8].

Полученные оценки ИОР смерти от лейкозов согласуются и с другими исследованиями (таблица 5).

Необходимо отметить, что увеличенная численность когорты в данном исследовании позволила нам получить статистически значимые величины ИОР смерти в зависимости от пола и возраста для всех лейкозов, для лейкозов без ХЛЛ и для всех гемобластозов. Такая возможность появилась впервые, т.к. раньше на когортах меньшей численности значимых показателей для отдельных групп когорты мы получить не могли.

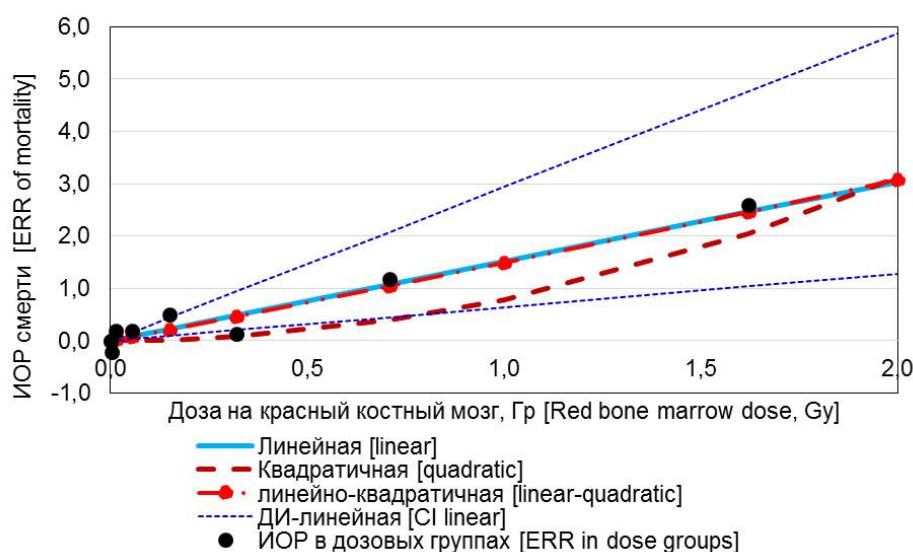


Рис. Дозовая зависимость ИОР смерти от лейкозов без ХЛЛ при использовании разных моделей
[Fig. Dose dependence of the ERR of death from leukemia without CLL using different models]

Таблица 3

Модификация величины ИОР для всех гемобластозов и всех лейкозов

[Table 3]

Modification of the hemoblastoses and leukemia mortality ERR, by non-radiation factors]

Параметры [Parameters]	Все гемобластозы [All he- moblastoses]	Все лейкозы [All leukemias]	Лейкозы без ХЛЛ [Leukemia without CLL]
	ИОР/Гр (95% ДИ) [ERR/Gy (95% CI)]	ИОР/Гр (95% ДИ) [ERR/Gy (95% CI)]	ИОР/Гр (95% ДИ) [ERR/Gy (95% CI)]
Мужчины [Male]	0,58 (-0,10;1,27)	1,31 (0,34;3,10)	1,41 (0,29;3,62)
Женщины [Female]	0,85 (0,24-1,81)	1,24 (0,33;2,88)	1,62 (0,46;3,90)
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	0,53 (0,08; 1,19)	2,85 (0,74;9,33)	1,27 (0,33;2,81)
Русские [Russians]	0,96 (0,35;1,84)	0,91 (0,22;2,03)	1,85 (0,65;3,86)
Переселенные [Resettled]	0,59 (0,14;1,24)	1,18 (0,41;2,39)	1,43 (0,49;2,96)
Не переселенные [Non-resettled]	0,92 (0,29;1,81)	1,46 (0,43;3,08)	1,69 (0,47;3,73)
Рак у родственников [Cancer in relatives]			
Нет [No]	0,77 (0,23;1,52)	1,40 (0,50;2,77)	2,15 (0,92;4,13)
Есть [Yes]	0,61 (0,11;1,34)	1,04 (0,24;2,37)	0,87 (0,07; 2,29)
Нет информации [No information]	3,55 (-0,79;7,90)	3,74 (nf<0;11,72)	0,33 (nf<0;10,57)
Календарный период, лет [Calendar period, years]			
1950-1985	1,24 (0,49;2,33)	1,65 (0,64;3,21)	1,82 (0,67;3,71)
1986-2020	0,4 (-0,09;0,89)	0,94 (0,20;2,18)	1,20 (0,25;2,84)
Авария, приведшая к облучению [Accidents of exposure]			
Река Теча [Techa River]	0,70 (0,27;1,28)	1,27 (0,54;2,39)	1,48 (0,61;2,88)
ВУРС [EURT]	-0,70 (-4,22;2,83)	0,72 (nf<0;12,03)	-0,82 (nf<0; nf)
Городской/сельский житель [Urban/rural]			
Сельский [Rural]	0,84 (0,24;1,44)	1,63 (0,74;3,04)	1,90 (0,82;3,72)
Городской [Urban]	0,19 (-0,60;0,98)	-0,07 (nf<0;0,02)	0,07 (nf<0;2,37)
Облучение родителей [Parental exposure]			
Не облучены [not exposed]	0,81 (0,26;1,36)	1,29 (0,53;2,45)	1,55 (0,62;3,05)
Облучены [Exposed]	0,09 (-0,66;0,83)	1,16 (nf<0; 3,76)	1,34 (nf<0;4,27)
Достигнутый возраст [Attained age]			
30 лет [30 years]	1,66 (0,68;3,37)	2,77 (1,19;5,84)	2,23 (0,88;4,78)
60 лет [60 years]	0,48 (0,15;1,0)	0,9 (0,34;1,84)	1,04 (0,32;2,44)
Возраст на начало облучения [Age at exposure]			
10 лет [10 years]	0,62 (0,22;1,18)	1,2 (0,46;2,34)	1,36 (0,50;2,75)
30 лет [30 years]	1,01 (0,41;1,88)	1,4 (0,58;3,78)	1,96 (0,78;3,89)

* nf – граница доверительного интервала не может быть вычислена в связи с большой неопределённостью [Note – nf (not found), the confidence interval limit cannot be calculated due to large uncertainty]

Таблица 4

Величины ИОР смерти от гемобластозов в разные годы у облученных на Южном Урале

[Table 4]

ERR values of death from hemoblastoses in different years among peoples exposed to radiation in the South Urals

Когорта, годы [Cohort, years]	Случаи [Cases]	ИОР/Гр, (95% ДИ) [ERR/Gy, (95% CI)]	Ширина ДИ [CI width]
Все лейкозы [All leukemias]			
КРТ* [TRC], 1950-1999	61	4,2 (1,2-13,0)	11,80
УКАОН, [SUPER cohort], 1950-1999	96	2,04 (0,88;4,0)	3,12
1950-2020	142	1,28 (0,55-2,39)	1,84
Лейкозы без ХЛЛ [Leukemia without CLL]			
КРТ* [TRC], 1950-1999	49	6,5 (1,8-24,0)	22,2
УКАОН, [SUPER cohort], 1950-1999	76	2,4 (1,0;4,83)	3,83
1950-2020	108	1,52 (0,64-2,94)	2,3
Все гемобластозы [All hemoblastoses]			
УКАОН, [SUPER cohort], 1950-1999	145	1,2 (0,48;2,30)	1,84
1950-2020	237	0,71 (0,28;1,31)	1,03

* КРТ – когорта реки Течи [Note – TRC – Techa River Cohort]

Таблица 5

Величины ИОР смерти от лейкозов без ХЛЛ в других исследованиях

[Table 5]

ERR of leukemia, excluding chronic lymphatic leukemia (CLL)

Автор, год, ссылка [Author, year, reference]	Случаи [Cases]	ИОР/Гр, (95% ДИ) [ERR/Gy, (95% CI)]
Daniels RD, 2012 [19], Мета-анализ, без ХЛЛ [Meta-analysis, NOCLL]*	1275	1,9 (0,7-3,2)
Hsu W-L, 2013, [8], когорта LSS [LSS cohort] Линейно-квадратичная модель [LQ модель]: линейный компонент [linear component] квадратичный [quadratic]	312	0,79 (0,03; 1,93) 0,95 (0,34;49,35)
Muirhead, 2009 [20], Работники Великобритании [UK nuclear workers, NRRW**]	198	1,71 (90%:0,06-4,29)

* NOCLL – лейкозы без ХЛЛ [NOCLL – Leukemia, excluding chronic lymphocytic leukemia (CLL)]. **NRRW – национальный регистр работников ядерных производств [National Registry for Radiation Workers]

Половозрастные величины ИОР/Гр, так же, как и общие величины ИОР/Гр можно использовать при прогнозе риска смерти от гемобластозов, всех лейкозов или лейкозов без ХЛЛ для населения с аналогичным сценарием облучения (хронического, комбинированного облучения, для невыбранного населения).

Заключение

Таким образом, в представленном анализе в 2 раза увеличена аналитическая когорта, увеличен период наблюдения до 71 года, численность человеко-лет достигает почти 2 млн, общее количество случаев смерти от гемобластозов составляет 237 случаев, лейкозов – 142 случая, а лейкозов после исключения ХЛЛ – 108 случаев. Дозы на

красный костный мозг, рассчитаны по усовершенствованной дозиметрической системе TRDS-2016. Данные изменения позволили получить надежные значимые оценки риска смерти от всех лейкозов и лейкозов без ХЛЛ при хроническом облучении населения преимущественно в диапазоне доз до 1 Гр, сохраняющиеся через 71 год после начала облучения. Неопределенность величины ИОР смерти от лейкозов с включением и исключением ХЛЛ уменьшилась в 2 и более раза. Появилась возможность получения значимых оценок ИОР в зависимости от пола и возраста. Также получены значимые величины риска смерти от всех гемобластозов, которые ранее не рассчитывались.

Отмечено снижение точечных оценок риска почти в 2 раза при увеличении периода наблюдения с 50 до 70-лет

(различия не значимы), что соответствует тенденциям в других исследованиях.

Длительный период наблюдения сопоставим с периодом пожизненного риска (70 лет), рассматриваемым в работах НКДАР и МКРЗ и позволяет сравнивать эти оценки с оценками пожизненного риска при хроническом облучении в диапазоне доз до 1 Гр в УКАОН.

ИОР смерти от всех гемобластозов составил 0,71/Гр (95% ДИ: 0,64; 2,94), для всех лейкозов ИОР составил 1,28/Гр (95% ДИ: 0,55; 2,39), а для лейкозов с исключением ХЛЛ был равен 1,52/Гр (95% ДИ: 0,64; 2,94). Полученные величины ИОР сопоставимы с результатами анализа в других исследованиях при хроническом воздействии преимущественно малых доз или малой мощности доз, и при мета-анализе.

Полученные прямые оценки риска можно использовать при прогнозировании последствий хронического облучения населения при схожих сценариях облучения в диапазоне доз преимущественно ниже 1 Гр и являются хорошим дополнением в копилку знаний и количественных оценок риска лейкозов и гемобластозов при длительном облучении.

Благодарности

Выражаем благодарность М.О. Дегтевой, длительное время возглавлявшей биофизическую лабораторию УНПЦ РМ, лично Е.А. Шишкиной и Е.И. Толстых и другим сотрудникам биофизической лаборатории за предоставленные оценки индивидуальных доз на красный костный мозг, рассчитанных по усовершенствованной дозиметрической системе; коллективу отдела Базы данных «Человек» под руководством Старцева Н.В. за обновленные данные регистров медико-дозиметрической базы данных УНПЦ РМ, а также коллективу эпидемиологической лаборатории за сбор и улучшение качества информации, необходимой для эпидемиологического анализа, и лично Епифановой С.Б. за подготовку данных к анализу.

Информация о конфликте интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об источнике финансирования

Исследование проведено в рамках выполнения НИР по Государственному заданию при финансовой поддержке ФМБА России в 2023 г.

Литература

- Силкин С.С., Крестинина Л.Ю., Старцев Н.В., Акеев А.В. Уральская когорта аварийно-облученного населения // Медицина экстремальных ситуаций. 2019. № 3. С. 393-402.
- Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д. и др. Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте аварийно-облученного населения: 1956–2017 // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13, № 3. С. 6–17. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17.
- Крестинина Л.Ю., Микрюкова Л.Д., Шалагинов С.А. и др. Риск заболеваемости раком молочной железы у аварийно-облученных лиц Южного Урала // Радиационная гигиена. 2021. Т. 14, № 3. С. 69-79. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-69-79.
- 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.
- Крестинина Л.Ю., Силкин С.С. Риск онкологических заболеваний репродуктивных органов у женщин Уральской когорты аварийно-облученного населения: 1956–2019 // Радиационная гигиена. 2023. Т. 16, № 1. С. 91-103. DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-91-103.
- Richardson D., Sugiyama H., Nishi N. et al. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bomb survivors, 1950-2000 // Radiation Research. 2009. Vol. 172. P. 368–382.
- Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al. The 15 Country Collaborative Study of Cancer risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risk // Radiation Research. 2007. Vol. 167. P. 396-416.
- Hsu W.-L., Preston D.L., Soda M. et al. The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950–2001 // Radiation Research. 2013. Vol. 179, No 3. P. 361-382. DOI: 10.1667/RR2892.1.
- Krestinina L.Yu., Preston D.L., Ostroumova E.V. et al. Protracted Radiation Exposure and Cancer Mortality in the Extended Techa River Cohort // Radiation Research. 2005. Vol. 164, № 5. P. 602–611.
- Krestinina L., Preston D.L., Davis F.G. et al. Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953-2005 // Radiation Environ Biophysics. 2010. Vol. 49. P. 195-201.
- Krestinina L.Yu., Davis F.G., Schonfeld S., et al. Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007 // British Journal of Cancer. 2013. Vol. 109. P. 2886–2893. DOI: 10.1038/bjc.2013.614.
- Akleyev A.V., Degteva M.O., Krestinina L.Yu. Overall results and prospects of the cancer risk assessment in the Urals population affected by chronic low dose-rate exposure // Radiation Medicine and Protection. 2022. Vol. 3, № 4. P. 159-166. DOI: 10.1016/j.radmp.2022.08.002.
- Дегтева М.О., Толстых Е.И., Воробьева М.И. и др. Дозиметрическая система реки Теча: настоящее и будущее // Вопросы радиационной безопасности. 2006. № 1. С. 81–95.
- 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. 378–87. DOI: 10.1097/HP.0000000000001067.
- Дегтева М.О., Напье Б.А., Толстых Е.И. и др. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64, № 3. С. 46–53.
- 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. 27-45. DOI: 10.1007/s00411-016-0677-y.
- Preston D.L., Lubin J., Pierce D., McConney. Epicure Users Guide. Seattle, Washington: Hirosoft International Company. 1993. 330 p.
- Zablotska L.B., Bazyka D., Lubin J.H., et al. Radiation and the risk of Chronic Lymphocytic and Other Leukemias among Chernobyl Cleanup workers // Environmental Health Perspectives. 2013. Vol. 121, № 1. P. 59-65.
- Daniels R.D., Schubauer-Berigan. A meta-analysis of leukemia risk from protracted exposure to low-dose gamma radiation // Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2011. Vol. 68. P. 457-464. DOI: 10.1136/oem.2009.054684.
- Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Hayloc R.G., et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for radiation Workers // British Journal of Cancer. 2009. Vol. 100. P. 206-12.

Поступила: 14.12.2023

Крестинина Людмила Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая эпидемиологической лабораторией, Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России. Адрес для переписки: 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: ludmila@urcrm.ru
ORCID: 0000-0003-0497-5879

Для цитирования: Крестинина Л.Ю. Риск смерти от гемобластозов в Уральской когорте аварийно-облученного населения // Радиационная гигиена. 2024. Т. 17, № 3. С. 57–66. DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-3-57-66

Risk of death from hematological malignancies in the South Urals Population Exposed to Radiation cohort

Lyudmila Yu. Krestinina

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

The results of studies of long-term effects of population exposure in the South Urals in the 1950s were based for a long time on studies of the effects of exposure in the Techa River cohort and later in the East Urals Radioactive Trace cohort. After the creation of the South Urals Population Exposed to Radiation cohort, combining all persons exposed in the South Urals in the period from January 1, 1950, to December 31, 1960 the size of the cohort doubled, follow-up period reached 71 years, and the number of person-years at risk increased to 1,964,333. The average dose to red bone marrow for all cohort members was 231mGy. Regression analysis using a simple parametric excess relative risk model was performed using the EPICURE statistical package. The analysis resulted in confirmation of a statistically significant ($p < 0.001$) linear dose-response relationship of mortality for all hemoblastoses, and leukemia. The excess relative risk and 95% confidence intervals of death at 2-year latency period from all hemoblastoses were 0.71/Gy (0.28;1.31); from all leukemias - 1.28/Gy (0.55-2.39) and from leukemias excluding chronic lymphocytic leukemia - 1.52/Gy (0.64-2.94). The quadratic model also significantly described the dose dependence; (the differences between the models were not significant). Increasing the follow-up period to 71 years resulted in a slight decrease in risk estimates. The width of the confidence intervals of the risk estimates decreased by more than a factor of 3 compared to earlier studies in the Techa River cohort, which indicates a decrease in uncertainties of risk estimates. Increasing the size of the cohort made it possible to obtain significant risk values for individual population groups (by sex, age, etc.). Analysis of risk values modification did not reveal significant differences in dose dependence on the studied factors, including attained age and age at exposure. The study will be continued to investigate in more detail the influence of time-dependent factors on dose dependence, as well as to assess the risk of death from different cellular forms of leukemia.

Key words: leukemia, hemoblastoses, excess relative risk, risk of death, chronic exposure, South Urals Population Exposed to Radiation cohort, SUPER..

Acknowledgments

We express our gratitude to M.O. Degteva, who for a long time headed the biophysical laboratory of the Ural Research Center for Radiation Medicine, personally E.A. Shishkina and E.I. Tolstykh and other employees of the biophysical laboratory for providing estimates of individual doses to red bone marrow, calculated using an improved dosimetric system; and to the team of the Human Database department under the leadership of N.V. Startsev for updated data from the registers of the medical and dosimetric database of the URCRM, as well as to the team of the epidemiological laboratory for collecting and improving the quality of information necessary for epidemiological analysis, and personally S.B. Epifanova. for preparing the data for analysis.

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Sources of funding

The work was carried out as part of the research work on the Government assignment with the financial support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia in 2023.

References

1. Silkin SS, Krestinina LYu, Startsev NV, Akleyev AV. Ural cohort of emergency-irradiated population. *Meditina ekstremalnykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations*. 2019;21(3): 393-402. (In Russian).
2. Krestinina LYu, Silkin SS, Mikryukova LD, Epifanova SB, Akleyev AV. Solid cancer incidence risk in the Ural cohort of the accidentally exposed population: 1956–2017. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2020;13(3): 6-17. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17.
3. Krestinina LYu, Mikryukova LD, Shalaginov SA, Silkin SS, Epifanova SB, Akleyev AV. Breast cancer incidence risk in accidentally exposed persons of the Southern Urals. *Radi-*

Lyudmila Yu. Krestinina

Urals Research Center for Radiation Medicine

Адрес для переписки: 68А Vorovsky street, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: ludmila@urcrm.ru

- atsionnaya Gygienna = *Radiation Hygiene*. 2021;14(3): 69-79. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-69-79.
4. Krestinina LYu, Silkin SS. Solid cancer mortality risk in the Southern Urals populations exposed to radiation cohort: 1950–2019. *Radiatsionnaya Gygienna = Radiation Hygiene*. 2023;16(1): 19-31. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-19-31.
 5. Krestinina Yu, Silkin SS. Cancer incidence risk of female reproductive organs in the Southern Urals Populations Exposed to Radiation Cohort: 1956-2019. *Radiatsionnaya Gygienna = Radiation Hygiene*. 2023;16(1): 91-103. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-91-103.
 6. Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Yu, Grant EJ, et al. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bomb survivors, 1950-2000. *Radiation Research*. 2009;172: 368–382.
 7. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. The 15 Country Collaborative Study of Cancer risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risk. *Radiation Research*. 2007;167: 396-416.
 8. Hsu W-L, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, et al. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiation Research*. 2013;179(3): 361-382. DOI: 10.1667/RR2892.1.
 9. Krestinina L.Y, Preston DL, Ostroumova EV, Degteva MO, Ron E, Vyushkova OV, et al. Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Extended Techa River Cohort. *Radiation Research*. 2005;164 (5): 602–611.
 10. Krestinina L, Preston DL, Davis FG, Epifanova S, Ostroumova E, Ronet E, et al. Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953-2005. *Radiation Environmental Biophysics*. 2010;49: 195-201.
 11. Krestinina LY, Davis FG, Schonfeld S, Preston DL, Degteva M, Epifanova S, et al. Leukemias incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. *British Journal of Cancer*. 2013;109(11): 2886–93. DOI: 10.1038/bjc.2013.614.
 12. Akleyev AV, Degteva MO, Krestinina LYu. Overall results and prospects of the cancer risk assessment in the Urals population affected by chronic low dose-rate exposure. *Radiation Medicine and Protection*. 2022;3(4): 159-166. DOI: 10.1016/j.radmp.2022.08.002.
 13. Degteva MO, Tolstykh EI, Vorobyeva MI, Shagina NB, Anspo LR, Napier BA, et al. Techa river dosimetric system: present and future. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Issues of radiation safety*. 2006;1: 81–95. (In Russian).
 14. 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.
 15. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Bougrov NG, Krestinina LYu, et al. Individual dose distribution in cohort of people exposed as a result of radioactive contamination of the Techa River. *Medical Radiology and radiation safety*. 2019;3: 46-53. (In Russian) DOI: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475.
 16. 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.
 17. Preston DL, Lubin J, Pierce D, McConney. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington: Hirosoft International Company; 1993. 330 p.
 18. Zablotska LB., Bazyka D, Lubin JH, Gudzenko N, Little MP, Hatch M, et al. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chernobyl cleanup workers. *Environmental Health Perspectives*. 2013; 121(1): 59-65.
 19. Daniels RD, Schubauer-Berigan. A meta-analysis of leukemia risk from protracted exposure to low-dose gamma radiation. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2011;68: 457-464. DOI: 10.1136/oem.2009.054684.
 20. Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GLC, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for radiation Workers. *British Journal of Cancer*. 2009;100: 206-12.

Received: December 14, 2023

For correspondence: Lyudmila Yu. Krestinina – Candidate of Medical Sciences, head of the epidemiological laboratory of Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia (68A, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: ludmila@urcrm.ru)
ORCID: 0000-0003-0497-5879

For citation: Krestinina LYu. Risk of death from hematological malignancies in the South Urals Population Exposed to Radiation cohort. *Radiatsionnaya Gygienna = Radiation Hygiene*. 2024. Vol. 17, No. 3. P.57-66. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-3-57-66