

ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛИМФОИДНОЙ И КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНЕЙ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Азизова Т. В.^{1*}, Брагин Е. В.¹, Банникова М. В.¹, Григорьева Е. С.¹, Коробкин А. В.^{2,3}

¹ ФГБУН «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА России, 456783, Озерск, Челябинская обл., Россия

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 454048, Челябинск, Россия

³ АНО «Челябинское региональное гематологическое общество», 454048, Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Риск заболеваемости злокачественными новообразованиями лимфоидной и кроветворной тканей (ЗНО ЛикТ) в группах лиц, подвергшихся острому облучению, повышен. Однако количество работ, посвященных влиянию хронического облучения на возникновение злокачественных новообразований системы крови, невелико.

Цель — оценить показатели заболеваемости и смертности от ЗНО ЛикТ в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Материалы и методы. Изучены показатели заболеваемости и смертности от ЗНО ЛикТ в когорте работников предприятия атомной промышленности, нанятых в период 1948–1982 гг. и наблюдавшихся до конца 2018 г. (22377 работников). Все работники изучаемой когорты в процессе профессионально-производственной деятельности подвергались внешнему и/или внутреннему облучению. В изучаемой когорте работников были идентифицированы 186 случаев и 123 смерти (основная причина) от ЗНО ЛикТ за весь период наблюдения (1948–2018 гг.).

Результаты. «Грубые» показатели заболеваемости и смертности от ЗНО ЛикТ у работников изучаемой когорты зависели от пола, достигнутого возраста работников и календарного периода наблюдения. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности у мужчин были статистически значимо выше по сравнению с женщинами. Стандартизованный показатель заболеваемости ЗНО ЛикТ (на 1000 человеко-лет наблюдения) у мужчин составил $0,36 \pm 0,03$, у женщин — $0,23 \pm 0,04$, а смертности — $0,16 \pm 0,02$ и $0,09 \pm 0,02$ соответственно.

Заключение. Выявлены статистически значимые тенденции увеличения показателей заболеваемости хроническими лейкозами и лимфомами.

Ключевые слова: злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной тканей, гемобласты, острые лейкозы, хронические лейкозы, показатели, заболеваемость, смертность, хроническое облучение, когорта работников ПО «Маяк»

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Азизова Т.В., Брагин Е.В., Банникова М.В., Григорьева Е.С., Коробкин А.В. Показатели заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной тканей в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(1): 8–20. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-8-20>

INCIDENCE AND MORTALITY RATES OF TUMORS OF THE HEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TISSUES IN A COHORT OF WORKERS CHRONICALLY EXPOSED TO IONIZING RADIATION

Azizova T. V.¹, Bragin E. V.¹, Bannikova M. V.¹, Grigoryeva E. S.¹, Korobkin A. V.^{2,3}

¹ Southern Urals Biophysics Institute, 456783, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 454048, Chelyabinsk, Russian Federation

³ Chelyabinsk Regional Hematological Society, 454048, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Individuals acutely exposed to ionizing radiation demonstrated an increased risk of incidence of malignant neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues (HLTT). Meanwhile papers describing the impact of chronic radiation exposure on the hematopoietic system are sparse.

Aim — to assess incidence and mortality rates for HLTT in a cohort of workers exposed to chronic, occupational ionizing radiation.

Materials and methods. Incidence and mortality rates of HLTT were assessed for workers of a nuclear industrial enterprise who had been hired at the facility from 1948–1982 and followed up until the end of 2018 (22,377 workers). All workers of the study cohort were externally and/or internally exposed to ionizing radiation during occupational industrial activities. In the studied cohort of workers, 186 cases and 123 deaths (as a main cause) from HLTT were registered throughout the entire follow-up period (1948–2018).

Results. Crude incidence and mortality rates of HLTT in workers of the study cohort were associated with sex, attained age of workers and calendar follow-up period. Standardized incidence and mortality rates for males were significantly higher compared to females. The standardized HLTT incidence rates (per 1000 person-years of observation) were 0.36 ± 0.03 in males and 0.23 ± 0.04 in females while the standardized HLTT mortality rates were 0.16 ± 0.02 in males and 0.09 ± 0.02 in females.

Conclusions. The study revealed significant increasing trends for incidence rates of chronic leukemia and lymphoma by the end of the follow-up period (31.12.2018).

Keywords: tumors of lymphoid and hematopoietic tissues, hemoblastosis, acute leukemia, chronic leukemia, rates, incidence, mortality, chronic radiation exposure, Mayak Production Association worker cohort

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Azizova T.V., Bragin E.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S., Korobkin A.V. Incidence and mortality rates of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues in a cohort of workers chronically exposed to ionizing radiation. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(1): 8–20 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-8-20>

Введение

В настоящее время злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из наиболее значимых проблем здравоохранения в развитых странах. По данным ВОЗ, ЗНО занимают второе место среди всех причин смертности населения в мире. Злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани (ЗНО ЛиКТ) входят в число наиболее распространенных ЗНО [1].

Система кроветворения высокочувствительна к воздействию ионизирующего излучения [2]. В результате многочисленных исследований показан повышенный риск заболеваемости ЗНО ЛиКТ в различных группах лиц, подвергшихся острому облучению (лица, пережившие атомную бомбардировку в Японии; лица, подвергшиеся облучению вследствие радиотерапии; лица, подвергшиеся облучению в результате несчастных случаев или аварийного облучения) [2]. В то же время количество работ, посвященных влиянию хронического облучения на возникновение злокачественных новообразований системы крови, относительно невелико [3–7]. Изучение динамики заболеваемости ЗНО ЛиКТ обусловлено необходимостью рационального и эффективного планирования гематологической помощи, выявления факторов риска, в том числе профессионально-производственных факторов, на конкретных территориях проживания, для совершенствования медицинского обеспечения. Поэтому представляется актуальной проблема оценки заболеваемости и смертности от ЗНО ЛиКТ в когортах лиц, подвергшихся хроническому облучению.

Целью настоящего исследования явилась оценка показателей заболеваемости и смертности от ЗНО ЛиКТ в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению с низкой мощностью дозы.

Материалы и методы

В ретроспективном когортном исследовании изучена когорта всех работников предприятия атомной промышленности производственного объединения (ПО) «Маяк», нанятых в период 1948–1982 гг. (22 377 работников; 25,4 % — женщины). ПО «Маяк» — первое в бывшем СССР крупное предприятие атомной промышленности, расположенное на Южном Урале недалеко от г. Озерск, было введено в эксплуатацию в июне 1948 г. [8]. Все работники ПО «Маяк» в процессе профессионально-производственной деятельности подвергались внешнему и/или внутреннему облучению. Средняя суммарная поглощенная в костном мозге (КМ) доза внешнего гамма-излучения (\pm стандартная ошибка) у мужчин была $0,41 \pm 0,01$ Гр, у женщин — $0,33 \pm 0,01$ Гр; а средняя суммарная поглощенная в КМ доза внутреннего альфа-излучения от инкорпорированного плутония — $0,039 \pm 0,002$ и $0,072 \pm 0,007$ Гр соответственно. Период наблюдения за изучаемой когортой начинался от даты найма на предприятие и про-

должался до первого из следующих событий: даты впервые установленного диагноза ЗНО ЛиКТ; даты смерти; 31 декабря 2018 г. для живых работников, проживающих в г. Озерск (резиденты); даты «последней медицинской информации» для работников-резидентов с неизвестным жизненным статусом и для работников, выехавших из г. Озерск на другое постоянное место жительства (мигранты).

Средний возраст работников на момент найма у мужчин был $24,10 \pm 7,13$ года, а у женщин — $27,30 \pm 7,97$ года; продолжительность работы составила $18,40 \pm 14,83$ и $17,36 \pm 12,79$ года соответственно. К концу периода наблюдения жизненный статус известен у 95,4 % работников изучаемой когорты; 67,2 % из них умерли и 32,8 % живы. Средний возраст на момент смерти у мужчин составил $62,30 \pm 13,75$ года, у женщин — $72,06 \pm 12,61$ года, а средний возраст тех, кто жив, — $73,19 \pm 10,37$ и $80,83 \pm 10,05$ года соответственно.

В настоящем исследовании изучена заболеваемость ЗНО ЛиКТ в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Статистический анализ. Проанализирована структура заболеваемости и смертности от ЗНО ЛиКТ. С помощью двустороннего точного критерия Фишера проведено сравнение удельного веса хронических и острых форм изучаемых заболеваний в структуре заболеваемости и смертности [9].

Выполнен расчет нестандартизованных («грубых»), повозрастных и стандартизованных показателей заболеваемости и смертности от ЗНО ЛиКТ. Сравнение проводили внутри изучаемой когорты. В качестве стандарта рассматривали показатели заболеваемости и смертности всей когорты в целом. Стандартизованный косвенным методом показатель был рассчитан как произведение общего показателя заболеваемости и смертности в стандарте (P^c) на отношение наблюдаемого числа заболеваний и смертей (n) к ожидаемому ($E(n)$) [10]:

$$СП = P^c \frac{n}{\sum P_i^c * N_i * 10^{-3}} = P^c \frac{n}{\sum E(n_i)} = P^c \frac{n}{E(n)},$$

где

$СП$ — стандартизованный показатель;

n и $E(n)$ — общее наблюдаемое и ожидаемое число заболеваний и смертей;

P^c — общие показатели заболеваемости и смертности в стандарте;

P_i^c — показатель заболеваемости и смертности в i -том возрасте стандарта;

N_i — количество человеко-лет наблюдения в i -той возрастной группе.

Показатели заболеваемости и смертности рассчитывали на 1000 человеко-лет в соответствии с методами

медицинской статистики [11]. В таблицах представлены «грубые» и стандартизованные показатели ± стандартная ошибка (СО). Для оценки статистической значимости различий показателей (по полу и возрасту) использовали двусторонний t-критерий Стьюдента [9].

Оценка временных трендов стандартизованных показателей заболеваемости и смертности от ЗНО ЛикТ была выполнена с помощью *join point* (сегментированной) регрессии, с использованием статистического пакета Joinpoint [12]. Модели линейной и лог-линейной сегментированных регрессий имели вид [13]:

$$E[\gamma_i|x_i] = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_i + \gamma_1(x_i - \tau_1)^+ + \dots + \gamma_n(x_i - \tau_k)^+$$

$$E[\gamma_i|x_i] = e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot x_i + \gamma_1(x_i - \tau_1)^+ + \dots + \gamma_n(x_i - \tau_k)^+}$$

где

$x_i, i = 1, 2, \dots, n$; $x_1 < \dots < x_n$ — календарные годы наблюдения;

$\gamma_i, i = 1, 2, \dots, n$ — стандартизованные показатели заболеваемости и смертности;

$\beta_0, \beta_1, \gamma_1, \dots, \gamma_n$ — коэффициенты регрессии;

$\tau_k; k < n$ — точки соединения сегментов регрессии.

Оптимальное количество точек соединения сегментов регрессии и их расположение определяли методом поиска по сетке (*grid search*) [14]. Модель, наилучшим образом описывающая данные, определяли на основе байесовского информационного критерия.

В случаях, когда данные описывались линейной сегментированной регрессией, оценка значимости регрессии в отдельных сегментах выполнялась с помощью

двустороннего F-критерия Фишера. Также для характеристики сегментов рассчитывали коэффициент детерминации R^2 [9].

Если данные описывались лог-линейной сегментированной регрессией, то для каждого сегмента рассчитывали ежегодное изменение стандартизованного показателя заболеваемости и смертности в процентах (*annual percentage change, APC*) и его 95%-ный доверительный интервал. Значение APC рассчитывали по формуле [13]:

$$APC = 100 \cdot e^{\beta} - 1$$

где β — коэффициент лог-линейной сегментированной регрессией для соответствующего сегмента.

Отличие значения APC от нуля оценивали с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента.

Для всех тестов критический уровень значимости принимали равным 5 %.

Результаты

На основании медико-дозиметрической базы данных «Клиника» [8] были идентифицированы все случаи заболеваний и смертей от ЗНО ЛикТ [15] в изучаемой когорте работников за весь период наблюдения: 186 случаев и 123 смерти (ЗНО ЛикТ — первоначальная причина смерти). Структура заболеваемости и смертности от ЗНО ЛикТ представлена в таблицах 1 и 2.

Основной вклад в структуру заболеваемости у мужчин и женщин изучаемой когорты вносили хрони-

Таблица 1. Структура заболеваемости ЗНО ЛикТ в изучаемой когорте работников

Table 1. LHT tumor incidence pattern

Заболевание / Disease	Мужчины / Males		Женщины / Females		Оба пола / Both sexes	
	Число Number of cases	%	Число Number of cases	%	Число Number of cases	%
Все ЗНО ЛикТ / Total LHT tumors	137	100,00	49	100,00	186	100,00
Острые лейкозы / Acute leukemia	25	18,25	10	20,41	35	18,82
Хронические лейкозы / Chronic leukemia	43	31,38	13	26,53	56	30,11
Лимфомы / Lymphoma	54	39,42	22	44,90	76	40,85
Другие и неуточненные ЗНО ЛикТ / Other and unspecified LHT tumors	15	10,95	4	8,16	19	10,22

Таблица 2. Структура смертности от ЗНО ЛикТ в изучаемой когорте

Table 2. LHT tumor mortality pattern

Заболевание / Disease	Мужчины / Males		Женщины / Females		Оба пола / Both sexes	
	Число Number of cases	%	Число Number of cases	%	Число Number of cases	%
Все ЗНО ЛикТ / Total LHT tumors	93	100,00	30	100,00	123	100,00
Острые лейкозы / Acute leukemia	25	26,88	7	23,33	32	26,02
Хронические лейкозы / Chronic leukemia	25	26,88	7	23,33	32	26,02
Лимфомы / Lymphoma	29	31,19	12	40,10	41	33,33
Другие и неуточненные ЗНО ЛикТ Other and unspecified LHT tumors	14	15,05	4	13,33	18	14,63

Таблица 3. Показатели заболеваемости ЗНО ЛикТ в зависимости от пола и возраста работников (на 1000 человеко-лет наблюдения)
Table 3. LHT tumor incidence rates in relation to sex and age of workers (per 1000 person years of observation)

Возраст, лет / Age, years	Мужчины / Males		Женщины / Females	
	Число случаев Number of cases	Показатель ± СО Rate ± SE	Число случаев Number of cases	Показатель ± СО Rate ± SE
< 40	28	0,15 ± 0,03	4	0,07 ± 0,04
41–50	22	0,25 ± 0,05*	3	0,08 ± 0,05
51–60	27	0,37 ± 0,07	7	0,21 ± 0,08
61–70	32	0,7 ± 0,12 ^а	11	0,4 ± 0,12
71–80	18	0,92 ± 0,22	19	1,05 ± 0,24 ^а
> 80	9	2,22 ± 0,74	5	0,82 ± 0,37
Всего случаев / Total		0,33 ± 0,03		0,28 ± 0,04
Стандартизованный показатель Standardized rate	136	0,36 ± 0,03	49	0,23 ± 0,04*

Примечание. ^а – значимые различия при сравнении с предыдущим возрастом; * – значимые различия при сравнении с мужчинами; СО – стандартная ошибка.

Note. ^а – significant differences from the previous age group, * – significant differences from females, SE – standard error.

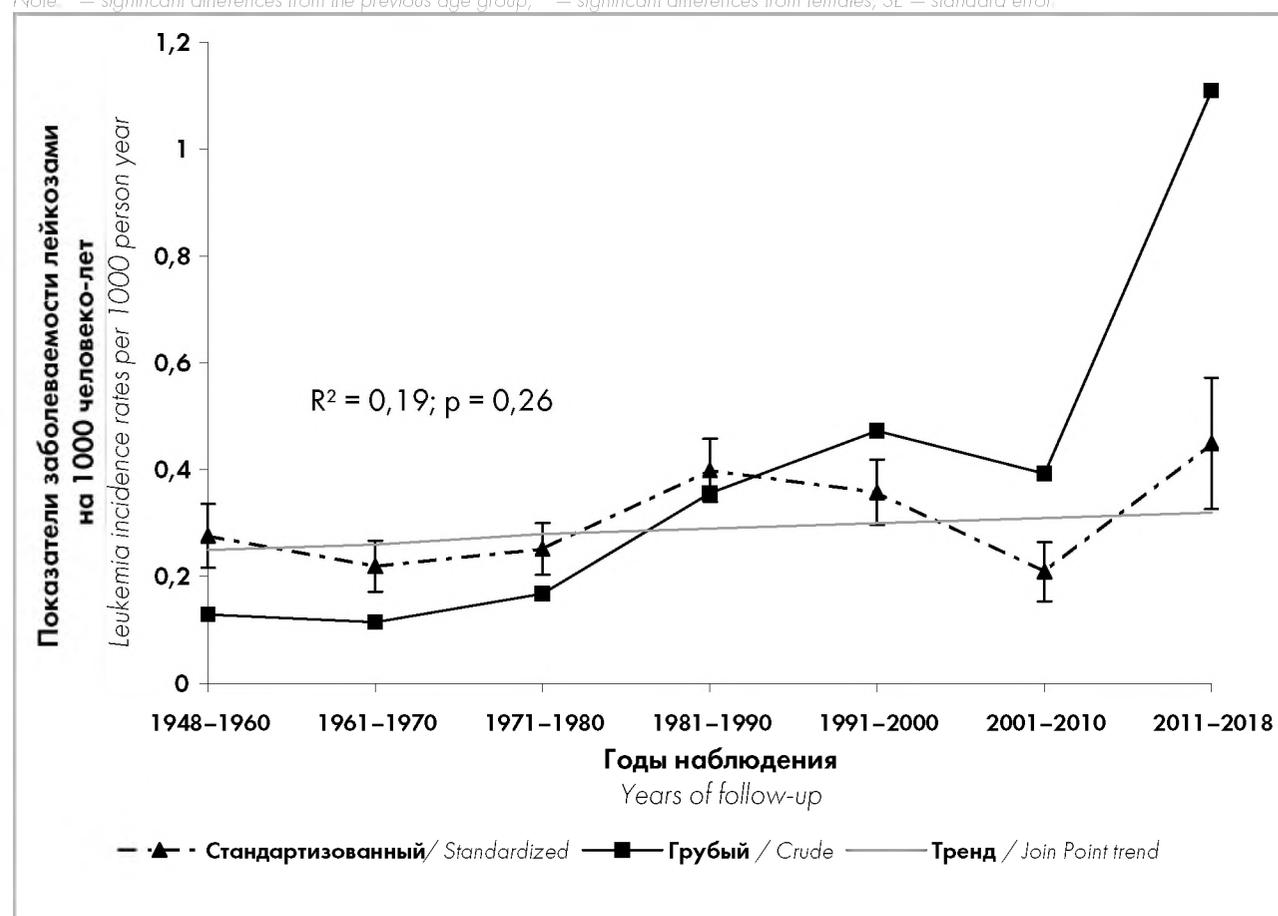


Рисунок 1. «Грубые» и стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО ЛикТ в изучаемой когорте работников (на 1000 человеко-лет наблюдения)
Figure 1. Crude and standardized incidence rates of LHT tumors in the studied cohort of workers over the entire follow-up (per 1000 person-years)

ческие лейкозы и лимфомы (79,96 % по сравнению с 18,82 % для острых лейкозов и 10,22 % для других и неуточненных ЗНО ЛикТ, $p = 0,0001$); а в структуре смертности преобладали лимфомы (33,33 % по сравнению с 26,02 % для острых и 26,02 % для хронических лейкозов, однако различия не были статистически значимыми, $p = 0,21$). Показатели заболеваемости ЗНО ЛикТ в зависимости от пола и достигнутого возраста работников изучаемой когорты на 1000 человеко-лет наблюдения представлены в таблице 3.

Показатели заболеваемости ЗНО ЛикТ повышались с увеличением возраста как у мужчин, так и у женщин (табл. 3). Заболеваемость ЗНО ЛикТ у мужчин в возрастной группе 41–50 лет была значимо выше ($p < 0,05$) при сравнении с женщинами соответствующего возраста. Стандартизованный показатель заболеваемости (СПЗ) у мужчин изучаемой когорты был статистически значимо выше при сравнении с женщинами. Динамика показателей заболеваемости ЗНО ЛикТ за весь период наблюдения представлена на рисунке 1.

Таблица 4. Показатели заболеваемости острыми лейкозами в зависимости от пола и возраста работников (на 1000 человеко-лет наблюдения)

Table 4. Acute leukemia incidence rates in relation to sex and age of workers (per 1000 person years of observation)

Возраст, лет / Age, years	Мужчины / Males		Женщины / Females	
	Число случаев Number of cases	Показатель ± СО Rate ± SE	Число случаев Number of cases	Показатель ± СО Rate ± SE
< 40	10	0,05 ± 0,02	1	0,02 ± 0,02
41–50	5	0,06 ± 0,03	1	0,03 ± 0,03
51–60	4	0,05 ± 0,03	1	0,03 ± 0,03
61–70	4	0,09 ± 0,04	4	0,14 ± 0,07
71–80	2	0,10 ± 0,07	2	0,11 ± 0,08
> 80	0	–	1	0,16 ± 0,16
Всего случаев / Total		0,06 ± 0,01		0,06 ± 0,02
Стандартизованный показатель Standardized rate	25	0,06 ± 0,01	10	0,05 ± 0,02

Примечание. СО – стандартная ошибка.

Note. SE – standard error

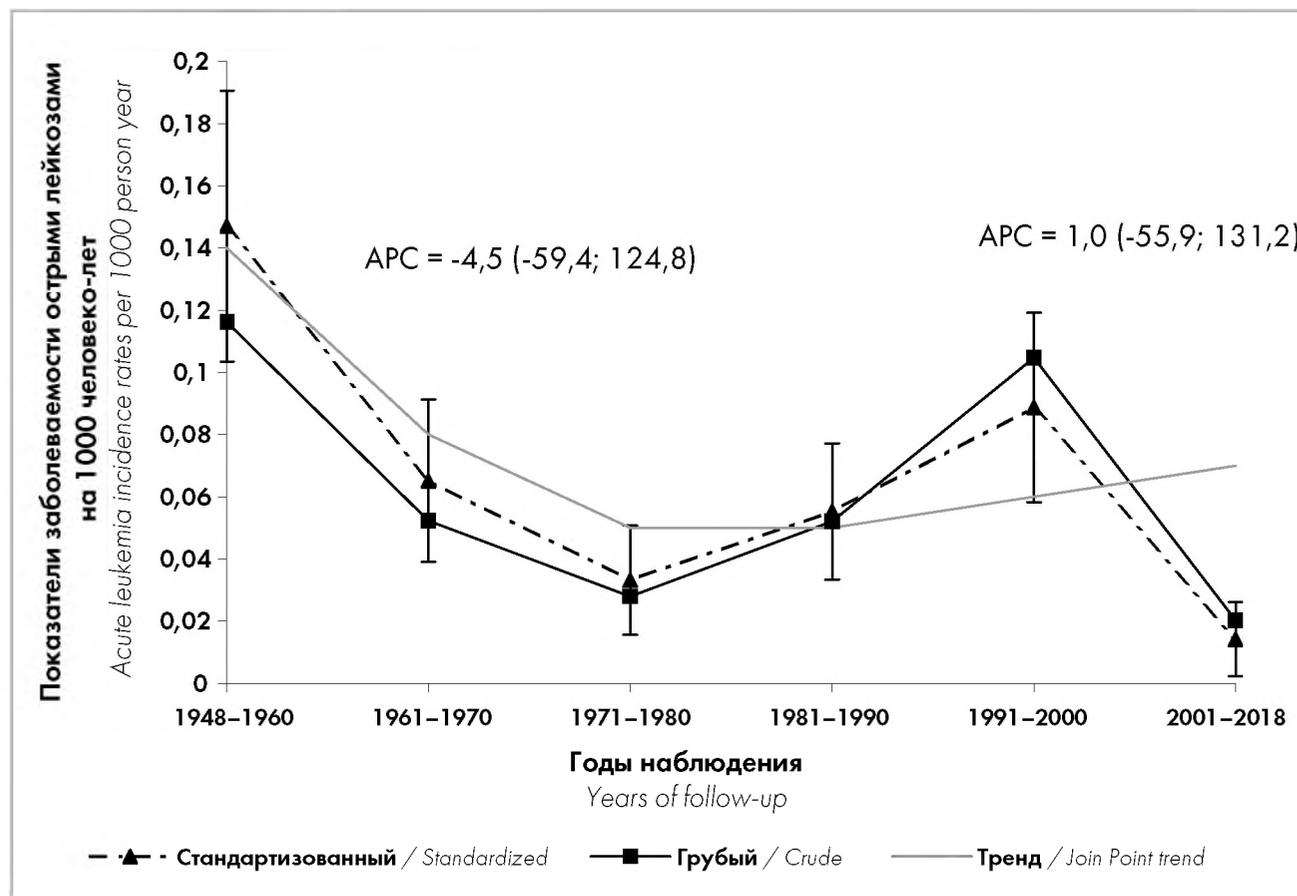


Рисунок 2. «Грубые» и стандартизованные показатели заболеваемости острыми лейкозами в изучаемой когорте работников за весь период наблюдения (на 1000 человеко-лет наблюдения)

Figure 2. Crude and standardized incidence rates of acute leukemia in the studied cohort of workers over the entire follow-up (per 1000 person-years of observation)

«Грубые» показатели заболеваемости (ГПЗ) ЗНО ЛиКТ ожидаемо увеличивались к концу периода наблюдения, что связано с увеличением достигнутого возраста работников изучаемой когорты. СПЗ заболеваемости ЗНО ЛиКТ незначительно увеличивались к концу периода наблюдения, но эта тенденция была слабой и статистически незначимой ($R^2 = 0,19$). В таблице 4 представлены показатели заболеваемости

острыми лейкозами в зависимости от пола и достигнутого возраста работников изучаемой когорты.

Наибольшее число случаев острых лейкозов (60 %) установлено у мужчин изучаемой когорты в возрасте до 50 лет в первые десять лет от начала работы в контакте с источниками ионизирующего излучения. Показатели заболеваемости острыми лейкозами повышались с увеличением достигнутого возраста как у мужчин

Таблица 5. Показатели заболеваемости хроническими лейкозами в зависимости от пола и возраста работников (на 1000 человеко-лет наблюдения)

Table 5. Chronic leukemia incidence rates in relation to sex and age of workers (per 1000 person years of observation)

Возраст, лет / Age, years	Мужчины / Males		Женщины / Females	
	Число случаев / Number of cases	Показатель ± СО / Rate ± SE	Число случаев / Number of cases	Показатель ± СО / Rate ± SE
< 40	6	0,03 ± 0,01	0	–
41–50	8	0,09 ± 0,03	0	–
51–60	9	0,12 ± 0,04	1	0,03 ± 0,03
61–70	10	0,22 ± 0,07	4	0,14 ± 0,07
71–80	6	0,3 ± 0,12	7	0,38 ± 0,15
> 80	3	0,74 ± 0,43	1	0,16 ± 0,16
Всего случаев / Total	42	0,1 ± 0,02	13	0,07 ± 0,02
Стандартизованный показатель / Standardized rate		0,11 ± 0,02*		0,06 ± 0,02

Примечание. * — значимые различия при сравнении с женщинами; СО — стандартная ошибка.

Note: * — significant differences from females; SE — standard error.

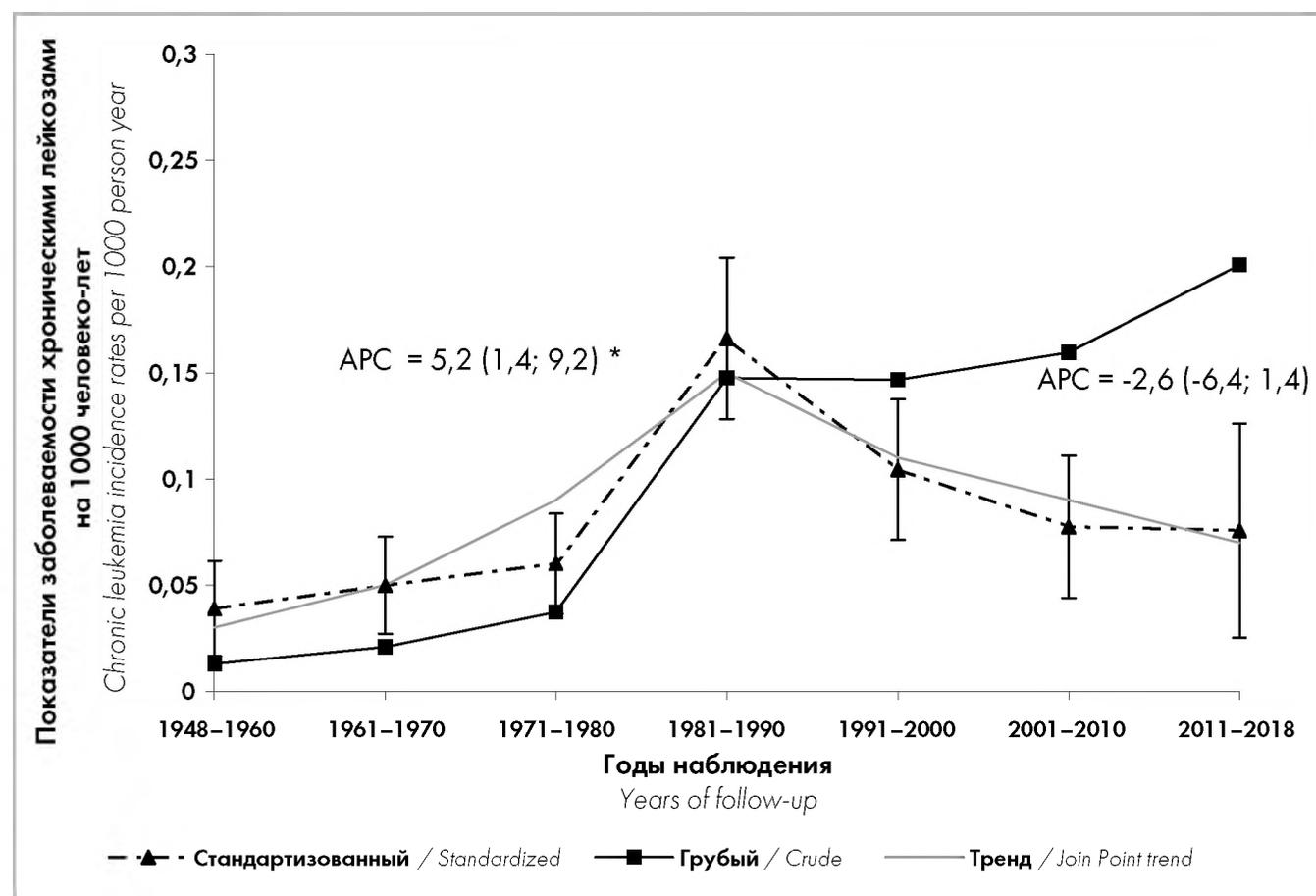


Рисунок 3. «Грубые» и стандартизованные показатели заболеваемости хроническими лейкозами (на 1000 человеко-лет наблюдения)

Figure 3. Crude and standardized incidence rates of chronic leukemia in the studied cohort of workers over the entire follow-up (per 1000 person-years of observation)

(от 0,05 ± 0,02 в возрасте моложе 40 лет до 0,10 ± 0,07 в возрастной группе 71–80 лет), так и у женщин (от 0,02 ± 0,02 в возрасте моложе 40 лет до 0,11 ± 0,08 в возрастной группе 71–80 лет). Однако различия между возрастными группами были статистически незначимыми, вероятно, вследствие небольшого количества случаев в группах. СПЗ острыми лейкозами у мужчин был 0,06 ± 0,01, у женщин — 0,05 ± 0,02 ($p > 0,1$). Динамика

показателей заболеваемости острыми лейкозами за весь период наблюдения представлена на рисунке 2.

ГПЗ и СПЗ острыми лейкозами постепенно снижались в период 1961–1980 гг., по сравнению с периодом 1948–1960 гг., с последующим повышением в период 1991–2000 гг., однако выявленные тенденции не были статистически значимыми (APC = -4,5 [-59,4, 124,8] и APC = 1,0 [-55,9, 131,2]).

Таблица 6. Показатели заболеваемости лимфомами в зависимости от пола и возраста работников (на 1000 человеко-лет наблюдения)
Table 6. Lymphoma incidence rates in relation to sex and age of workers (per 1000 person years of observation)

Возраст, лет / Age, years	Мужчины / Males		Женщины / Females	
	Число случаев / Number of cases	Показатель ± СО / Rate ± SE	Число случаев / Number of cases	Показатель ± СО / Rate ± SE
< 40	6	0,03 ± 0,01	2	0,04 ± 0,03
41–50	7	0,08 ± 0,03	1	0,03 ± 0,03
51–60	12	0,16 ± 0,05	3	0,09 ± 0,05
61–70	15	0,33 ± 0,08*	3	0,11 ± 0,06
71–80	9	0,46 ± 0,15	10	0,55 ± 0,17°
> 80	5	1,23 ± 0,55	3	0,49 ± 0,28
Всего случаев / Total	54	0,13 ± 0,02	22	0,12 ± 0,03
Стандартизованный показатель / Standardized rate		0,15 ± 0,02		0,10 ± 0,02

Примечание. ° — значимые различия по сравнению с предыдущим возрастом; * — значимые различия по сравнению с мужчинами; СО — стандартная ошибка.

Note. ° — significant differences from the previous age group; * — significant differences from females; SE — standard error.

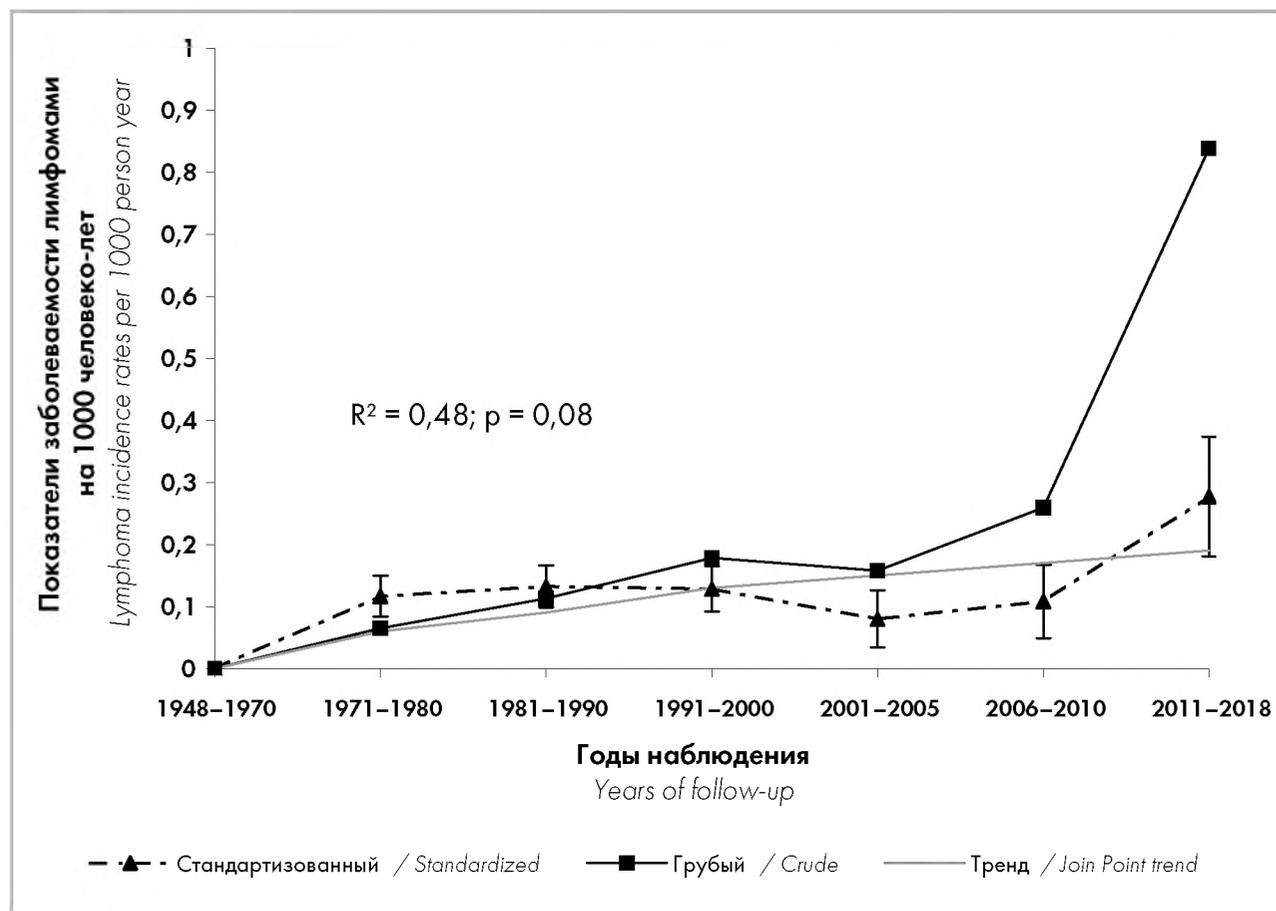


Рисунок 4. «Грубые» и стандартизованные показатели заболеваемости лимфомами в изучаемой когорте работников за весь период наблюдения (на 1000 человеко-лет наблюдения)

Figure 4. Crude and standardized incidence rates of lymphoma in the studied cohort of workers over the entire follow-up (per 1000 person-years of observation)

Показатели заболеваемости хроническими лейкозами в зависимости от пола и возраста работников изучаемой когорты на 1000 человеко-лет наблюдения представлены в таблице 5.

ГПЗ хроническими лейкозами увеличивались с увеличением достигнутого возраста, однако различия между возрастными группами были статистически незначимыми. СПЗ хроническими лейкозами у мужчин изучаемой когорты был статистически значимо выше

при сравнении с женщинами (табл. 5). Динамика показателей заболеваемости хроническими лейкозами в изучаемой когорте за весь период наблюдения представлена на рисунке 3.

ГПЗ хроническими лейкозами ожидаемо увеличивались к концу периода наблюдения, что связано с увеличением достигнутого возраста работников изучаемой когорты. СПЗ хроническими лейкозами постепенно повышались с начала периода наблюдения

к 1988 г., а затем постепенно снижались к концу периода наблюдения. Обнаружена статистически значимая тенденция повышения СПЗ в период 1948–1988 гг. (АРС = 5,2 [1,4, 9,2]) и статистически незначимая тенденция снижения СПЗ хроническими лейкозами в период 1988–2018 гг. (АРС = -2,6 [-6,4, 1,4]).

В таблице 6 представлены показатели заболеваемости лимфомами в изучаемой когорте работников в зависимости от пола и возраста работников (на 1000 человеко-лет наблюдения).

ГПЗ лимфомами ожидаемо повышались с увеличением возраста работников. Однако статистически значимые различия были выявлены только у женщин, что обусловлено, скорее всего, небольшим числом случаев в отдельных возрастных категориях. Показатель заболеваемости лимфомами у женщин в возрасте 71–80 лет был выше ($p < 0,05$) при сравнении с женщинами в возрасте 61–70 лет. Показатель заболеваемости лимфомами у мужчин в возрастной группе 61–70 лет был статистически значимо выше при сравнении с женщинами соответствующего возраста. СПЗ лимфомами у мужчин изучаемой когорты был выше соответствующего показателя у женщин, но различия были статистически незначимыми (табл. 6). Динамика показателей заболеваемости лимфомами в изучаемой когорте работников за весь период наблюдения представлена на рисунке 4.

ГПЗ лимфомами ожидаемо увеличивались к концу периода наблюдения, что связано с увеличением возраста работников изучаемой когорты, причем наиболее сильный рост наблюдался в период 2003–2018 гг. СПЗ лимфомами постепенно увеличивались с 1960 г., достигнув максимальных значений в конце периода наблюдения (тенденция была статистически значимой, $R^2 = 0,55$).

Показатели смертности от всех ЗНО ЛикТ в изучаемой когорте работников за весь период наблюдения представлены в таблице 7.

Показатели смертности от ЗНО ЛикТ в изучаемой когорте работников увеличивались с увеличением

возраста работников. Различия были статистически значимыми у мужчин в возрасте 61–70 лет и у женщин в возрасте 71–80 лет при сравнении с предыдущей возрастной категорией (табл. 7). Стандартизованные показатели смертности (СПС) ЗНО ЛикТ у мужчин были статистически значимо выше при сравнении с женщинами. Показатель смертности у мужчин в возрастной группе 41–50 лет был выше ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующим показателем у женщин. Динамика показателей смертности от ЗНО ЛикТ в изучаемой когорте за весь период наблюдения представлена на рисунке 5.

«Грубые» показатели смертности (ГПС) от ЗНО ЛикТ ожидаемо увеличивались к концу периода наблюдения в связи с увеличением возраста работников изучаемой когорты, а СПС от ЗНО ЛикТ незначительно варьировали в течение всего периода наблюдения. Динамика СПС от острых лейкозов повторяла динамику заболеваемости.

Показатели смертности от хронических лейкозов увеличивались с увеличением возраста как у мужчин (от $0,04 \pm 0,02$ в возрасте моложе 41–50 лет до $0,83 \pm 0,37$ в возрастной группе старше 80 лет), так и у женщин (от $0,02 \pm 0,02$ в возрасте моложе 61–70 лет до $0,23 \pm 0,17$ в возрастной группе старше 80 лет). СПС от хронических лейкозов у мужчин ($0,05 \pm 0,01$) был статистически значимо выше при сравнении с женщинами ($0,02 \pm 0,01$). СПС от хронических лейкозов в изучаемой когорте работников незначительно варьировал в течение всего периода наблюдения.

Как было показано выше, значимый вклад в структуру смертности в изучаемой когорте работников вносили лимфомы. В таблице 8 представлены показатели смертности от лимфом у работников изучаемой когорты.

Показатели смертности от лимфом увеличивались с увеличением возраста как у мужчин, так и у женщин; однако различия были статистически значимыми только в возрастной категории 61–70 лет при сравнении с предыдущей возрастной категорией.

Таблица 7. Показатели смертности от всех ЗНО ЛикТ в зависимости от пола и возраста работников (на 1000 человеко-лет наблюдения)
Table 7. LNT tumor mortality rates in relation to sex and age of workers (per 1000 person years of observation)

Возраст, лет / Age, years	Мужчины / Males		Женщины / Females	
	Число случаев / Number of cases	Показатель ± СО / Rate ± SE	Число случаев / Number of cases	Показатель ± СО / Rate ± SE
< 40	17	0,07 ± 0,02	2	0,03 ± 0,02
41–50	15	0,11 ± 0,03*	1	0,02 ± 0,02
51–60	13	0,1 ± 0,03	3	0,06 ± 0,03
61–70	23	0,29 ± 0,06 ^а	7	0,16 ± 0,06
71–80	17	0,54 ± 0,13	13	0,46 ± 0,13 ^а
> 80	8	1,34 ± 0,47	4	0,47 ± 0,23
Всего случаев / Total	93	0,15 ± 0,02	30	0,12 ± 0,02
Стандартизованный показатель / Standardized rate		0,16 ± 0,02*		0,09 ± 0,02

Примечание. ^а — значимые различия по сравнению с предыдущим возрастом; * — значимые различия по сравнению с мужчинами; СО — стандартная ошибка.

Note. ^а — significant differences from the previous age group; * — significant differences from females; SE — standard error

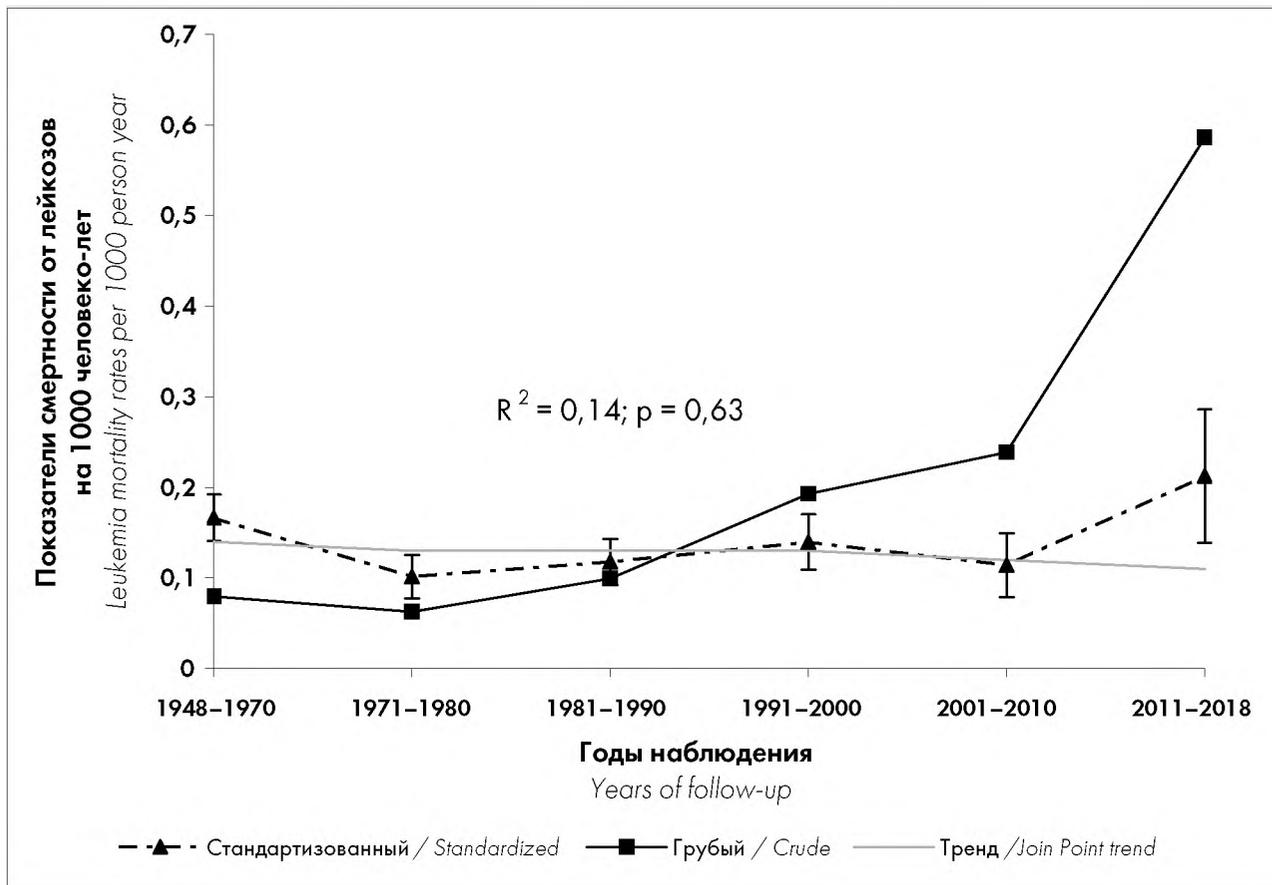


Рисунок 5. «Грубые» и стандартизованные показатели смертности от всех ЗНО ЛикТ в изучаемой когорте работников (на 1000 человеко-лет наблюдения)
Figure 5. Crude and standardized mortality rates of LHT tumors in the studied cohort of workers (per 1000 person-years of observation)

Таблица 8. Показатели смертности от лимфом в зависимости от пола и возраста работников (на 1000 человеко-лет наблюдения)
Table 8. Lymphoma mortality rates in relation to sex and age of workers (per 1000 person years of observation)

Возраст, лет / Age, years	Мужчины / Males		Женщины / Females	
	Число случаев / Number of cases	Показатель ± СО / Rate ± SE	Число случаев / Number of cases	Показатель ± СО / Rate ± SE
< 40	1		0	
41-50	3	0,02 ± 0,01	0	
51-60	4	0,03 ± 0,02	1	0,02 ± 0,02
61-70	11	0,14 ± 0,04 ^а	3	0,07 ± 0,04 ^а
71-80	8	0,25 ± 0,09	6	0,21 ± 0,09
> 80	2	0,33 ± 0,24	2	0,23 ± 0,17
Всего случаев / Total	29	0,05 ± 0,01	12	0,05 ± 0,01
Стандартизованный показатель / Standardized rate		0,05 ± 0,01		0,03 ± 0,01

Примечание. ^а — значимые различия по сравнению с предыдущим возрастом; СО — стандартная ошибка.
 Note. ^а — significant differences from the previous age group, SE — standard error.

ГПС от лимфом увеличивались к концу периода наблюдения, причем более существенно, в период 2003–2018 гг. (рис. 6).

СПС от лимфом в изучаемой когорте работников также увеличились к концу периода наблюдения (тенденция была статистически значимой, $R^2 = 0,50$).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что структура заболеваемости и смертности от ЗНО ЛикТ в изучаемой когорте работников согласуется с результатами

других исследований [16]. ГПЗ и ГПС от ЗНО ЛикТ у работников изучаемой когорты зависели от пола, достигнутого возраста и календарного периода наблюдения. СПЗ и СПС ЗНО ЛикТ зависели от пола и календарного периода наблюдения. СПЗ и СПС у мужчин изучаемой когорты были статистически значимо выше при сравнении с женщинами, так же, как и в других популяциях [16–19]. СПЗ гемобластозами (на 1000 человеко-лет наблюдения) у мужчин составил $0,36 \pm 0,03$, у женщин — $0,23 \pm 0,04$, а смертности — $0,16 \pm 0,02$ и $0,09 \pm 0,02$ соответственно. Обнаружена статисти-

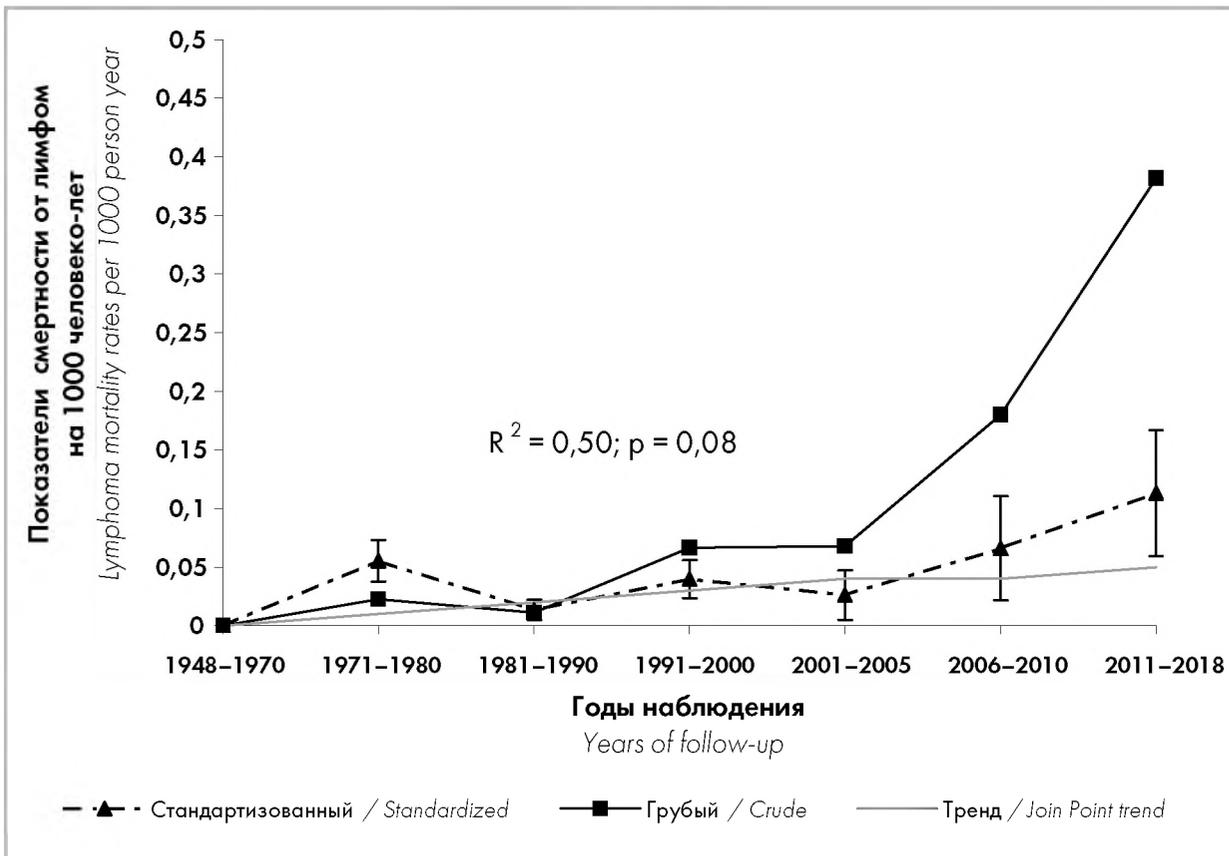


Рисунок 6. «Грубые» и стандартизованные показатели смертности от лимфом в изучаемой когорте работников (на 1000 человеко-лет наблюдения)
Figure 6. Crude and standardized mortality rates of lymphoma in the studied cohort of workers over the entire follow-up (per 1000 person-years of observation)

чески незначимая тенденция к увеличению СПЗ ЗНО ЛикТ в изучаемой когорте работников к концу периода наблюдения, в то время как СПС от ЗНО ЛикТ варьировали незначительно, что согласуется с результатами других исследований [16–19].

Наиболее высокие СПЗ и СПС острыми лейкозами регистрировали в первые 5 лет наблюдения за когортой, т. е. в период, когда работники подвергались облучению в дозах, существенно превышающих предельно допустимые дозы (ПДД) [20]. Обнаружена статистически значимая тенденция снижения СПЗ острыми лейкозами к 1965 г., когда дозы облучения снизились и уже не превышали ПДД. СПЗ хроническими лейкозами значимо увеличивались к 1985 г., а затем незначимо снижались к концу периода наблюдения (31 декабря 2018 г.). В то же время СПС от хронических лейкозов варьировали примерно на одном и том же уровне в течение всего периода наблюдения. Выявлена статистически значимая тенденция к увеличению СПЗ и СПС от лимфом к концу периода наблюдения (31 декабря 2018 г.).

При сравнении результатов настоящего исследования и результатов других исследований в различных регионах РФ обнаружена схожая динамика показателей заболеваемости. Однако показатели заболеваемости ЗНО ЛикТ в изучаемой когорте работников, подвергшихся профессиональному хро-

ническому облучению, были выше при сравнении с соответствующими показателями, полученными в других исследованиях [16–19]. Например, при анализе заболеваемости ЗНО ЛикТ в Санкт-Петербурге [17] стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 18,63 у мужчин и 14,37 у женщин. В Республике Башкортостан средний показатель заболеваемости гемобластомами за период 2004–2008 гг. составил $9,55 \pm 1,09$ на 100 тыс. населения [18]. Заболеваемость гемобластомами в среднем по России составила 14,8 среди мужчин и 11,0 среди женщин на 100 тыс. населения [19]. Различия в показателях заболеваемости ЗНО ЛикТ обусловлены, скорее всего, несколькими причинами. Известно, что ионизирующее излучение повышает риск развития ЗНО ЛикТ [2]. Кроме того, тщательное ежегодное медицинское наблюдение за работниками ПО «Маяк» в течение всего периода наблюдения с обязательным осмотром гематологом способствовало лучшей выявляемости патологии. Настоящее исследование является когортным, все работники изучаемой когорты были старше 18 лет, и для расчетов использовали внутренний стандарт, а другие исследования носили популяционный характер, расчет показателей производили на 100 тыс. всего населения (в том числе и детского), а для стандартизации использовали рекомендованный мировой стандарт. В то же время основные

тенденции в динамике заболеваемости и смертности от ЗНО ЛикТ в целом, а также отдельных заболеваний, за исключением острых лейкозов, совпадают с соответствующими данными других исследований. Изучение показателей заболеваемости и смертности от гемобластозов, и особенно в динамике, в конкретных регионах с определенными экологическими условиями проживания, и в популяциях с учетом производственных факторов, позволяет более эффективно планировать медицинское обеспечение. На следующ-

щем этапе исследования будет оценен риск заболеваемости ЗНО ЛикТ с учетом влияния радиационных и нерадиационных факторов.

Таким образом, заболеваемость и смертность от ЗНО ЛикТ в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, зависела от пола, достигнутого возраста и календарного периода наблюдения. Выявлены статистически значимые тенденции увеличения показателей заболеваемости хроническими лейкозами и лимфомами.

Литература

1. World Health Organization Global Health Observatory Data Repository, Mortality and Global Health Estimates 2012. URL: <https://apps.who.int/gho/data>.
2. Clement C.H., Stewart F.A., Akleyev A.V., et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann ICRP*. 2012; 41(1–2): 1–322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
3. Akleyev A.V., Kossenko M.M., Startsev N.V. Techa River population: Long term medical follow-up. *Br J Radiol*. 2002; (Suppl. 26): 32–40.
4. Gidali J. Effects of protracted and chronic irradiation on the haemopoietic system in mouse. *Exp Eye Res*. 2002; (69): 219–35.
5. Guskova A.K., Gusev L.A., Okladnikova N.D. Russian concept of chronic radiation disease in man. *Br J Radiol*. 2002; (Suppl. 26): 19–23.
6. Okladnikova N.D., Kudryavtseva T.I., Belyaeva Z.D. Плутониевый пневмосклероз, итоги многолетнего медицинского наблюдения. *Вопросы радиационной безопасности*. 2000; (1): 42–9.
7. Seed T.M., Fritz T.E., Tolle D.V., Jackson W.E. 3rd. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. *Adv Sp Res*. 2002; 30(4): 945–55. DOI: 10.1016/s0273-1177(02)00159-x.
8. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., et al. The “clinic” medical-dosimetric database of Mayak Production Association workers: Structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys*. 2008; 94(5): 449–58. DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2.
9. Zar J.H. *Biostatistical Analysis*. New Jersey: Prentice Hall; 1999.
10. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособия для врачей). Часть 2. Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Ковалева Б.Н. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий; 2007.
11. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика (пособие для врачей). М.: Атомиздат; 1975.
12. Joinpoint Trend Analysis Software. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
13. Kim H.J., Fay M.P., Feuer E.J., Midthune D.N. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19(3): 335–51. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z.
14. Lerman P.M. Fitting segmented regression models by grid search. *Applied Statistics*. 1980; 29(1): 77–84.
15. МКБ-9. Руководство по кодированию заболеваний, травм и причин смерти. Пересмотр 1975 г. Женева: ВОЗ; 1980.
16. Бондаренко И.А., Мартиросов А.Р., Зингерман Б.В. Гемобластозы на территории России: распространенность и смертность (1999–2007 гг.). *Вестник гематологии*. 2010; 6(2): 18–9.
17. Жигулева Л.Ю., Абдулкадыров К.М. Первичная заболеваемость населения Санкт-Петербурга опухолями кроветворной и лимфоидной тканей в 1990–2011 гг. и прогноз до 2021 г. *Клиническая онкогематология*. 2015; 8(4): 362–7.

References

1. World Health Organization Global Health Observatory Data Repository, Mortality and Global Health Estimates 2012. URL: <https://apps.who.int/gho/data>.
2. Clement C.H., Stewart F.A., Akleyev A.V., et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann ICRP*. 2012; 41(1–2): 1–322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
3. Akleyev A.V., Kossenko M.M., Startsev N.V. Techa River population: Long term medical follow-up. *Br J Radiol*. 2002; (Suppl. 26): 32–40.
4. Gidali J. Effects of protracted and chronic irradiation on the haemopoietic system in mouse. *Exp Eye Res*. 2002; (69): 219–35.
5. Guskova A.K., Gusev L.A., Okladnikova N.D. Russian concept of chronic radiation disease in man. *Br J Radiol*. 2002; (Suppl. 26): 19–23.
6. Okladnikova N.D., Kudryavtseva T.I., Belyaeva Z.D. Plutonium pneumosclerosis, conclusions of the continuous medical studies. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti*. 2000; (1): 42–9. (In Russian).
7. Seed T.M., Fritz T.E., Tolle D.V., Jackson W.E. 3rd. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. *Adv Sp Res*. 2002; 30(4): 945–55. DOI: 10.1016/s0273-1177(02)00159-x.
8. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., et al. The “clinic” medical-dosimetric database of Mayak Production Association workers: Structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys*. 2008; 94(5): 449–58. DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2.
9. Zar J.H. *Biostatistical Analysis*. New Jersey: Prentice Hall; 1999.
10. Organization of oncological service in Russia (guidelines, manuals for physicians). Part 2. Ed. Chissov V.I., Starinsky V.V., Kovalev B.N. Moscow: FGU MNI OI im. P.A. Herzen Rosmedtekhologii; 2007. (In Russian).
11. Merkov A.M., Polyakov L.E. Sanitary statistics (a manual for doctors). Moscow: Atomizdat; 1975. (In Russian).
12. Joinpoint Trend Analysis Software. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
13. Kim H.J., Fay M.P., Feuer E.J., Midthune D.N. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19(3): 335–51. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z.
14. Lerman P.M. Fitting segmented regression models by grid search. *Applied Statistics*. 1980; 29(1): 77–84.
15. ICD-9. Guidelines for coding diseases, injuries and causes of death. Revision 1975. Geneva: WHO; 1980. (In Russian).
16. Bondarenko I.A., Martirosov A.R., Zingerman B.V. Hemoblastosis in Russia: Prevalence and mortality (1999–2007). *Vestnik gematologii*. 2010; 6(2): 18–9. (In Russian).
17. Zhiguleva L.Y., Abdulkadyrov K.M. Primary incidence of hematological malignancies in Saint Petersburg in 1990–2011 and prognosis till 2021. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2015; 8(4): 362–7. (In Russian).

18. Бакиров Б.А., Варшавский А.В., Бессмельцев С.С. Динамика заболеваемости гемобластозами в республике Башкортостан (1962–2008 гг.). Российский биомедицинский журнал. 2011; 12: 511–21.
19. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; 20(3 прил. 1): 52–90.
20. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009.

Информация об авторах

Азизова Тамара Васильевна*, кандидат медицинских наук, главный научный сотрудник, заместитель директора по науке, заведующая клиническим отделом, ФГБУН «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА России, e-mail: clinic@subi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>

Брагин Евгений Викторович, научный сотрудник, ФГБУН «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА России, e-mail: clinic@subi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0410-5048>

Банникова Мария Владимировна, научный сотрудник, ФГБУН «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА России, e-mail: clinic@subi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2755-6282>

Григорьева Евгения Сергеевна, научный сотрудник, ФГБУН «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА России, e-mail: clinic@subi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1806-9922>

Коробкин Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Челябинской области, заведующий отделением гематологии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», АНО «Челябинское региональное гематологическое общество», e-mail: clinic@subi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4922-3742>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 06.02.2023

Принята в печать: 20.03.2023

18. Bakirov B.A., Varshavskiy A.V., Bessmeltsev S.S. The dynamics of hemoblastosis morbidity in the Republic of Bashkortostan (1962–2008). Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal. 2011; 12: 511–21. (In Russian).

19. Davydov M.I., Aksel' E.M. The incidence of malignant neoplasms in the population of Russia and CIS countries in 2007. Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2009; 20(3 Suppl. 1): 52–90. (In Russian)

20. Radiation safety standards (NRB-99/2009): Sanitary and epidemiological rules and regulations. Moscow: Federal'nyy tsentr gigeny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2009. (In Russian).

Information about the authors

Tamara V. Azizova*, Cand. Sci. (Med.), Chief Researcher, Deputy Director, Head of Clinical Department, Southern Urals Biophysics Institute, e-mail: clinic@subi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>

Evgeny V. Bragin, Researcher, Southern Urals Biophysics Institute, e-mail: clinic@subi.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0410-5048>

Maria V. Bannikova, Researcher, Southern Urals Biophysics Institute, e-mail: clinic@subi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2755-6282>

Evgeniya S. Grigoryeva, Researcher, Southern Urals Biophysics Institute, e-mail: clinic@subi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1806-9922>

Aleksandr V. Korobkin, Cand. Sci. (Med.), Chief Freelance Hematologist of the Ministry of Health of the Chelyabinsk Region, Head of the Department of Hematology, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk Regional Hematological Society, e-mail: clinic@subi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4922-3742>

* Corresponding author

Received 06.02.2023

Accepted 20.03.2023