

Заболеваемость и смертность от лейкозов участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков за период наблюдения с 1986 по 2014 г.

В.К. Иванов¹, В.В. Кашеев¹, С.В. Карпенко¹, С.Е. Глебова¹, К.А. Туманов¹,
С.Ю. Чекин¹, М.А. Максюттов¹, А.М. Корело¹, С.С. Ловачев¹, С.А. Иванов¹,
А.Д. Каприн²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, Обнинск, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Исследована заболеваемость лейкозами в когорте российских ликвидаторов-мужчин численностью 78 110 человек за период наблюдения 1986–2014 гг. Средний возраст ликвидаторов на момент въезда в зону работ по ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС составил 34 года. Радиационный риск заболеваемости лейкозами (за исключением хронического лимфолейкоза) анализировали для ликвидаторов, имевших официальные данные об индивидуальной дозе внешнего гамма-облучения всего тела, накопленной за период работы. За период наблюдения были выявлены 157 случаев заболеваний лейкозами (за исключением хронического лимфолейкоза). Сбор и верификацию данных о случаях гемобластозов среди лиц, подвергшихся радиационному воздействию, проводили согласно специально разработанному алгоритму. Средняя доза ликвидаторов составила 108 мГр. В период 1986–1997 гг. установлена статистически значимая ($p < 0,05$) линейная дозовая зависимость заболеваемости лейкозами с избыточным относительным риском $ERR/Gr=4,17$ (90% ДИ: 0,18; 13,24). С 1998 г. до конца периода наблюдения, а также за весь период наблюдения (с 1986 по 2014 гг.), статистически значимых оценок избыточного относительного риска обнаружено не было. Для смертности статистически значимых оценок избыточного относительного риска и относительного риска не было обнаружено ни для одного из периодов наблюдения. Полученные оценки радиационного риска заболеваемости свидетельствуют о том, что статистически значимая избыточная заболеваемость лейкозами ликвидаторов, которая может быть связана с внешним гамма-облучением, проявляется в первое десятилетие после облучения.

Ключевые слова: когортные исследования, заболеваемость лейкозами, смертность, когорта ликвидаторов-мужчин, период наблюдения, избыточный относительный риск, радиационный риск, доза облучения, дозовая зависимость, модель дозовой зависимости, алгоритм верификации.

Введение

Среди радиогенных злокачественных новообразований лейкозы имеют максимальный относительный радиационный риск и минимальный латентный период возникновения после облучения – около 2 лет. Для оценки риска лейкозов необходимо исследовать очень большие облученные когорты, поскольку лейкоз является редким заболеванием (около 2 случаев на 100 тыс. человеко-лет) [1]. Основным источником информации о зависимости доза – эффект для лейкозов являются данные о когорте лиц, подвергшихся острому облучению в широком диапазоне доз во время атомных бомбардировок Японии (когорты LSS) [2].

Японская когорта была облучена в 1945 г., однако эпидемиологические исследования были начаты только че-

рез 5 лет. Когорта LSS включала 93 741 человека, выживших после атомных бомбардировок городов Хиросимы и Нагасаки, которые проживали в пределах 10 км от эпицентров и были живы 1 октября 1950 г., а также 26 580 жителей Хиросимы и Нагасаки, которые находились за пределами городов (NIC) во время бомбардировок. Последняя группа, которая упоминается как NIC, по размеру и частоте соответствует половозрастным показателям людей, выживших после бомбардировок, которые находились в пределах 2,5 км от эпицентров. Анализ радиационных рисков проводился для когорты LSS численностью 113 011 человек, для которых были доступны оценки доз. За период наблюдения 1950–2001 гг. в этой когорте было зарегистрировано 312 случаев лейкозов, исключая хронический лимфолей-

Иванов Виктор Константинович

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба

Адрес для переписки: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4; E-mail: nrer@obninsk.com

коз (ХЛЛ). При средней дозе облучения в когорте 0,2 Гр и средней дозе среди случаев лейкозов 0,64 Гр был обнаружен статистически значимый коэффициент избыточного относительного риска (ERR), равный 2,78/Гр с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) от 1,84/Гр до 4,01/Гр: ERR=2,78 (95% ДИ: 1,84; 4,01) [4].

Результаты исследований в области малых доз и мощностей дозы немногочисленны, так как для таких исследований требуются когорты с большой численностью и длительным периодом наблюдения.

В когорте работников атомной промышленности Великобритании, численностью 174 541 человек, за период наблюдения 1955–2001 гг. было выявлено 234 случая заболеваемости лейкозами (исключая ХЛЛ). При средней дозе в когорте 0,025 Зв был обнаружен статистически значимый коэффициент избыточного относительного риска (ERR), равный 1,78/Гр с 90% доверительным интервалом (90% ДИ) от 0,17/Гр до 4,36/Гр: ERR/Гр = 1,78 (90% ДИ: 0,17; 4,36) [4].

В отношении исследований с низкой дозой и мощностью дозы следует упомянуть совместное исследование ядерных работников 15 стран, в котором основное внимание уделяется радиационным рискам лейкозов при длительном внешнем гамма-облучении. Общая средняя кумулятивная доза костного мозга (на человека) составляла около 0,02 Зв [5], что примерно в 5 раз меньше средней дозы в исследованной когорте российских ликвидаторов и в 10 раз меньше средней дозы в когорте LSS. Исследование включало 0,4 млн работников ядерной промышленности с 5,2 млн человеко-лет под наблюдением, 196 случаев смерти от лейкозов и привело к оценке ERR 1,93 на Зв, хотя статистически незначимо. Хронический лимфоцитарный лейкоз был исключен из анализа. Эти данные не показали зависимости от времени с момента воздействия. Следует отметить, что результаты исследования [5] подвергались критике в связи с большой гетерогенностью исследованной когорты.

В 1986 г. после аварии на Чернобыльской АЭС в СССР был создан Всесоюзный распределенный регистр лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате этой аварии, который с 1992 г. на территории России функционирует как Российский государственный медико-дозиметрический регистр (РГМДР, ныне НРЭР).

Данная работа является продолжением исследований, проводимых в НРЭР, по анализу лейкозов [6–12]. За период с 1986 по 2014 г. в распределении случаев лейкозов, по сравнению с исследованием за период 1986–2007 гг. [11], произошли изменения: добавились новые случаи заболеваний и смертей, уточнены диагнозы и даты их установления.

Цель исследования – оценка радиационного риска заболеваемости и смертности от лейкозов с учетом проверки данных о диагнозах лейкозов в когорте российских ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, а также подтверждение или опровержение ранее полученных радиационных рисков лейкозов, с учетом последних актуальных данных.

Материалы и методы

Описание когорты

В проведенном исследовании использованы медико-дозиметрические данные для лиц мужского пола из ше-

сти регионов России. По медицинским и дозиметрическим данным НРЭР для проведения исследования была сформирована ретроспективная когорта ликвидаторов со следующими характеристиками:

- мужчины, проживающие в шести регионах России (Северо-Западный, Северо-Кавказский, Волго-Вятский, Поволжский, Центрально-Чернозёмный и Уральский);
- наличие информации о состоянии здоровья за период с 26.04.1986 г. по 31.12.2014 г.;
- ликвидаторы 1986–1990 гг. въезда в зону облучения;
- возраст на момент въезда в зону работ от 18 до 65 лет включительно;
- ликвидаторы, имеющие официальные данные об индивидуальной дозе внешнего гамма-облучения всего тела.

Общее число ликвидаторов, удовлетворяющих описанным выше критериям, составило 78 110 человек.

В анализе была использована индивидуальная информация о дате рождения, дате приезда в зону работ, дате отъезда из зоны работ, дате последнего осмотра, дате диагноза (для случаев заболеваний лейкозами) и о документально подтвержденной дозе внешнего гамма-облучения всего тела. Была изучена заболеваемость лейкозами указанной когорты ликвидаторов (коды МКБ-10: C91-C95.9; D46.0-D46.9) за период с 1986 по 2014 г. Всего за рассматриваемый период времени выявлено 230 случаев заболеваний лейкозами среди ликвидаторов. В анализе использованы 157 случаев заболеваний, за исключением хронических лимфолейкозов.

Сбор и верификацию данных о случаях гемобластозов среди лиц, подвергшихся радиационному воздействию, проводили согласно специально разработанному в НРЭР многоуровневому алгоритму верификации диагноза «гемобластоз» [11]. На уровне НРЭР экспертизу первичных медицинских документов (контрольная карта больного онкологическим заболеванием, амбулаторная карта, история болезни, протокол патолого-анатомического вскрытия и т.п.), пересмотр цитологических и гистологических препаратов проводили специалисты Медицинского радиологического научного центра (МРНЦ) им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) радиологии Минздрава России в области диагностики гемобластозов.

В таблице 1 приведена структура лейкозов у ликвидаторов за весь период наблюдения (с 1986 по 2014 г.).

На рисунке 1 показано распределение ликвидаторов по годам въезда в зону аварии. В 1986 и в 1987 гг. в ликвидации аварии приняли участие 30 133 и 30 651 человек соответственно, а в период с 1988 по 1990 гг. – 17 322.

На рисунке 2 показано распределение средней дозы облучения ликвидаторов в зависимости от возраста на момент въезда в зону. Средняя доза внешнего гамма-облучения всего тела, накопленная за период работ, составила 108 мГр. Средний возраст ликвидаторов на момент начала наблюдения составлял 34 года. Наибольшие дозы внешнего облучения получили ликвидаторы 1986 г. (средняя доза – 166 мГр). Средняя доза у ликвидаторов 1988–1990 гг. составила 35 мГр.

На рисунке 3 показана функция распределения дозы для ликвидаторов. На рисунке 3 видно, что самая многочисленная группа ликвидаторов (около 35%) имеют дозу облучения менее 50 мГр, еще около 25% имеют дозу об-

Таблица 1

Структура лейкозов у ликвидаторов (МКБ-10: C91-C95.9; D46.0-D46.9)

[Table 1

Leukemia structure of the liquidators (ICD-10: C91-C95.9; D46.0-D46.9)]

| Тип лейкоза [Leukemia type] | МКБ-10 [ICD-10] | Количество случаев [Number of cases] | |
|--------------------------------|--|--------------------------------------|------|
| | | Абсолютное [Absolute] | % |
| Все лейкозы [All leukemias] | C91-C95.9; D46.0-D46.9 | 230 | 100 |
| Все ОЛ [All AL] | C91.0, C92.0, C92.4, C93.0, C94.0, C95.0 | 55 | 24,0 |
| МДС [MDS] | D46.0-D46.9 | 3 | 1,3 |
| ХМЛ+ [CML+] | C92.1, C92.7, C92.9, C93.1, C94.3, C94.5 | 66 | 28,7 |
| ХЛЛ [CLL] | C90.1, C91.1, C91.4 | 73 | 31,7 |
| Эритремия [Erythremia] | C94.1 | 21 | 9,1 |

ОЛ – острые лейкозы; МДС – миелодиспластический синдром; ХМЛ+ – хронический миелолейкоз и его варианты; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

[Note: AL – acute leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; CML+ – chronic myelogenous leukemia and its variants; CLL – chronic lymphocytic leukemia].



Рис. 1. Численность ликвидаторов в различные годы въезда в зону аварии
[Fig. 1. The number of liquidators in different years of entry into the accident zone]



Рис. 2. Средняя доза внешнего облучения в различные годы въезда в зону аварии
[Fig. 2. The average dose of external exposure in different years entrance to the accident zone]

лучения от 50 до 100 мГр, 2 группы по 10% имеют дозу облучения от 100 до 150 мГр и 150–200 мГр соответственно, оставшиеся 20% имеют дозу облучения более 200 мГр.

На рисунке 4 показано распределение ликвидаторов по дозовым группам. Наибольшая по численности группа (0–50 мГр (внутренний контроль) внешнего облучения) насчитывает 24 280 ликвидаторов. Основная часть ликвидаторов получили дозы от 0 до 100 мГр (около 45 000 че-

ловек), а более 100 мГр получили оставшиеся 33 000 ликвидаторов.

Ежегодно НРЭР получает информацию о новых диагнозах зарегистрированных ликвидаторов. Полученные данные проходят многоэтапную верификацию [10]. Таким образом, схему исследований, проводимых в НРЭР (на примере нескольких выполненных исследований), можно представить следующим образом (рис. 5).

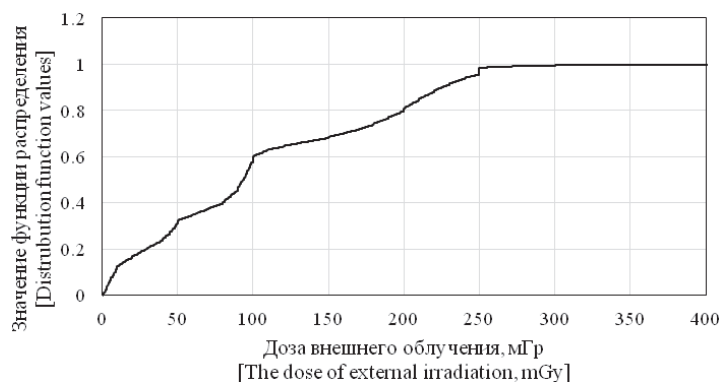


Рис. 3. Функция распределения дозы внешнего облучения ликвидаторов
[Fig. 3. Dose distribution function of external irradiation of liquidators]

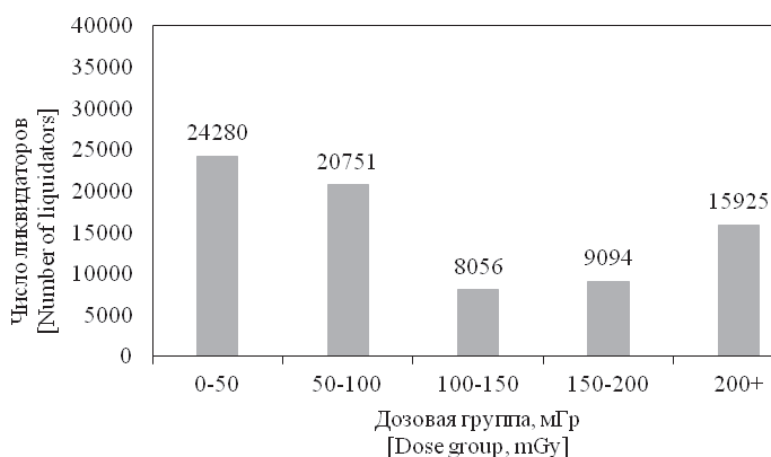


Рис. 4. Численность ликвидаторов в различных дозовых группах
[Fig. 4. Number of liquidators in different dose groups]

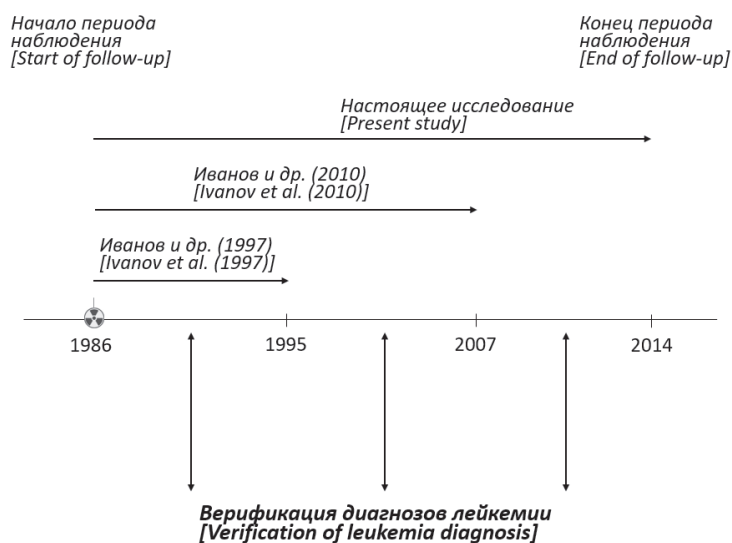


Рис. 5. Схема проведения радиационно-эпидемиологических исследований
[Fig. 5. Model of conducting radiation-epidemiological studies]

Схема проведения радиационно-эпидемиологического исследования зависимости заболеваемости лейкозами от дозы радиационного облучения

Данная схема исследования позволяет получать результаты с учётом высокой степени надёжности обработки медико-дозиметрических данных. На каждом этапе верификации добавляются новые случаи заболеваемости, подтверждаются или снимаются ранее поставленные диагнозы.

Статистические методы исследования зависимости заболеваемости лейкозами от дозы радиационного облучения

Для исследования зависимости заболеваемости лейкозами от дозы радиационного облучения был использован когортный метод. При этом использовали индивидуальные данные о ликвидаторах, которые были стратифицированы следующим образом: 3 страты по возрасту ликвидаторов на момент приезда в чернобыльскую зону (18–29, 30–39, 40 и более лет); 4 страты по достигнутому возрасту (18–34, 35–39, 40–44, 45 и старше); 29 страт по календарному периоду с шагом в 1 год; страты по принадлежности к региональному центру НРЭР, число которых равнялось числу региональных центров в каждой из используемых когорт. Стратификация по возрасту проводилась с целью нивелирования влияния возрастных особенностей. Стратификация по календарному периоду проводилась с целью учёта изменения показателей заболеваемости во времени. Стратификация же по принадлежности к региональному центру проводилась для того, чтобы учесть различия в фоновых показателях в указанных регионах. Время нахождения каждого человека под риском заболеть любой из болезней исследуемого класса заболеваний (или конкретной исследуемой болезни) вычисляется как разница дат $T1$ и $T0$, где $T0$ – время прибытия его в зону работ вокруг ЧАЭС и $T1$ – дата последнего медицинского осмотра не заболевших лейкозами и не умерших для соответствующего исследуемого заболевания или дата смерти.

Оценку зависимости заболеваемости лейкозами от дозы внешнего облучения проводили с использованием Пуассоновской регрессии. Использовалась модель избыточного относительного риска (Excess Relative Risk – ERR) следующего вида:

$$\lambda(a, r, c, d) = \lambda_0(a, r, c) \cdot [1 + \rho(d)], \quad (1)$$

Значения избыточного относительного риска (ERR) для заболеваемости лейкозами, исключая ХЛЛ

The values of excess relative risk (ERR) for leukemia incidence excluding CLL

| Период наблюдения [Follow-up period] | Число случаев [Number of cases] | ERR/1 Гр [ERR/1 Gy] | 90% ДИ [90% CI] | p-value |
|--|---------------------------------|---------------------|-----------------|---------|
| Настоящее исследование [Present study] | | | | |
| 1986–2014 | 157 | 0,41 | -1,11; 2,69 | > 0,5 |
| 1986–1997 | 54 | 4,17 | 0,18; 13,24 | 0,08 |
| 1998–2014 | 103 | -0,94 | -2,07; 1,29 | 0,42 |
| Исследование лейкозов 2012 г. [11] [Leukemia study 2012] | | | | |
| 1986–2007 | 111 | 0,44 | -1,68; 2,56 | > 0,5 |
| 1986–1997 | 51 | 4,98 | 0,59; 14,47 | 0,04 |
| 1998–2007 | 60 | -1,64 | -2,55; 0,57 | 0,2 |

где $\lambda_0(a, r, c)$ – фоновая заболеваемость в когорте, не зависящая от дозы внешнего облучения; a – достигнутый возраст; r – регион России; c – календарный период; d – индивидуальная доза внешнего облучения в Гр.

При оценке радиационных рисков учитывался 2-летний латентный период индукции радиогенных заболеваний данной патологии.

Рассматривались линейная, квадратичная и линейно-квадратичная модели зависимости заболеваемости от дозы внешнего облучения:

$$\rho(d) = \begin{cases} \beta_1 \cdot d \\ \beta_1 \cdot d + \beta_2 \cdot d^2 \\ \beta_2 \cdot d^2 \end{cases} \quad (2)$$

Для оценки отличий в интенсивности заболеваемости лейкозами в различных дозовых группах использовалась модель относительного риска (Relative Risk – RR). В качестве контрольной группы (внутренний контроль) в исследовании относительного риска использовали данные ликвидаторов с дозой внешнего облучения в диапазоне от 0 до 50 мГр, а в качестве облучённых групп были рассмотрены данные о ликвидаторах с дозами внешнего облучения от 50 до 150 мГр, а также свыше 150 мГр.

Модель относительного риска имеет следующий вид:

$$\lambda = \lambda_0 \cdot \exp(\mu_n \cdot DGR), \quad (3)$$

где DGR – дозовые группы, $RR = \exp(\mu_n \cdot DGR)$ – относительный риск для n -й облучённой дозовой группы ($n=1$ для дозовой группы 50–150 мГр, $n=2$ для ликвидаторов с дозой выше 150 мГр, $n=0$ и $RR_0=1$ для дозовой группы 0–50 мГр – контрольная группа), μ_n – константа, оценённая с помощью Erisure для каждой дозовой группы.

Максимизация функции правдоподобия, определение параметров для моделей (1, 3) и вычисление 90% доверительного интервала (ДИ) проводились с помощью программного пакета Erisure [13].

Результаты и обсуждение

Исходя из опыта японских и других зарубежных исследований, свидетельствующих об отсутствии радиационной зависимости в отношении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) [2], был проведён анализ радиационных рисков с исключением таких случаев.

В таблице 2 приведены результаты проведённых исследований дозовой зависимости заболеваемости лей-

Таблица 2

[Table 2]

козами (исключая ХЛЛ) по линейной модели. Здесь показаны значения избыточного относительного риска на единицу дозы 1 Гр (ERR/Гр) в зависимости от рассматриваемого календарного периода и возраста на момент облучения.

Как видно из таблицы 2, для всех случаев заболеваний лейкозами (исключая ХЛЛ) в период с 1986 по 2014 г. статистически значимый риск радиогенных случаев лейкозов не установлен (ERR/Гр=0,41; 90% ДИ: -1,11; 2,69; $p > 0,5$).

В результате исследования избыточного относительного риска установлено, что для периода наблюдения с 1986 по 1997 г. доза внешнего облучения является статистически значимым фактором риска в индукции заболеваний лейкозами (ERR/Гр=4,17; 90% ДИ: 0,18; 13,24; $p=0,08$). Для периода наблюдения с 1998 по 2014 г. не установлено статистически значимой зависимости заболеваемости лейкозами от дозы внешнего облучения (ERR/Гр=-0,94; 90% ДИ: -2,07; 1,29; $p=0,42$).

В таблице 3 представлены результаты оценки величины относительного риска (RR) для различных дозовых групп.

Как видно из таблицы 3, для периода наблюдения с 1986 по 1997 г. выявлен статистически значимый относи-

тельный риск заболеваемости лейкозами для ликвидаторов с дозой внешнего облучения от 150 мГр (RR=1,68; 90% ДИ: 1,00; 2,89), контрольная группа – ликвидаторы с дозой от 0 до 50 мГр.

В таблице 4 представлены результаты оценки параметров моделей дозовой зависимости ($p(d)$, ур. (1)) заболеваемости ликвидаторов лейкозами для периода наблюдения с 1986 по 1997 г. Для сравнения были выбраны 3 модели дозовой зависимости (ур. (2)).

На рисунке 6 представлена зависимость избыточного относительного риска для описанных моделей (ур. 2) от дозы облучения.

Из функции распределения дозы (см. рис. 3) видно, что более 95% облучённых ликвидаторов имеют дозу внешнего облучения меньше 250 мГр. Статистически значимых различий между тремя исследованными моделями дозовой зависимости обнаружено не было (p -value $> 0,05$). Поэтому, несмотря на то, что оценки линейно-квадратичной и квадратичной модели дозовой зависимости лежат в пределах доверительных интервалов точечных оценок радиационного риска, для выбранной когорты ликвидаторов линейная модель дозовой зависимости ($p(d)=\beta_1 \times D$; ур. 2) дает более консервативную оценку риска (с запасом) в области малых доз (до 200 мГр).

Таблица 3

Значения RR для заболеваний лейкозами, исключая ХЛЛ

[Table 3]

RR values of leukemia incidence excluding CLL

| Период наблюдения [Follow-up period] | Дозовая группа, мГр [Dose group, mGy] | Средняя доза, мГр [Average dose, mGy] | Число случаев [Number of cases] | RR | 90% ДИ [90% CI] |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|------|-----------------|
| 1986–2014 ($p > 0,5$) | 0–50 | 21,6 | 49 | 1 | |
| | 50–150 | 91,4 | 51 | 0,89 | 0,64; 1,24 |
| | 150+ | 212,0 | 57 | 1,15 | 0,83; 1,58 |
| 1986–1997 ($p=0,08$) | 0–50 | 21,6 | 16 | 1 | |
| | 50–150 | 91,3 | 12 | 0,65 | 0,34; 1,21 |
| | 150+ | 212,0 | 26 | 1,68 | 1,00; 2,89 |
| 1998–2014 ($p=0,42$) | 0–50 | 21,6 | 33 | 1 | |
| | 50–150 | 91,4 | 39 | 1,01 | 0,69; 1,50 |
| | 150+ | 212,3 | 31 | 0,94 | 0,62; 1,42 |

Таблица 4

Значения оценок параметров моделей дозовой зависимости заболеваемости ликвидаторов лейкозами

[Table 4]

The parameter estimated values of the dose-dependence models of leukemia incidence

| Модель дозовой зависимости [Dose dependence models] | Параметр β_1 , (90% ДИ) [Parameter β_1 , (90% CI)] | Параметр β_2 , (90% ДИ) [Parameter β_2 , (90% CI)] | Девияция [Deviation] | p-value |
|--|--|--|----------------------|---------|
| Линейная модель [Linear model] | 4,17 (0,18; 13,24) | – | 459,18 | 0,08 |
| Квадратичная модель [Quadratic model] | – | 18,53 (2,79; 46,12) | 458,03 | 0,04 |
| Линейно-квадратичная модель [Linear-quadratic model] | -7,90 (-13,6; 6,16) | 44,38 (-3,72; 73,59) | 456,74 | 0,06 |

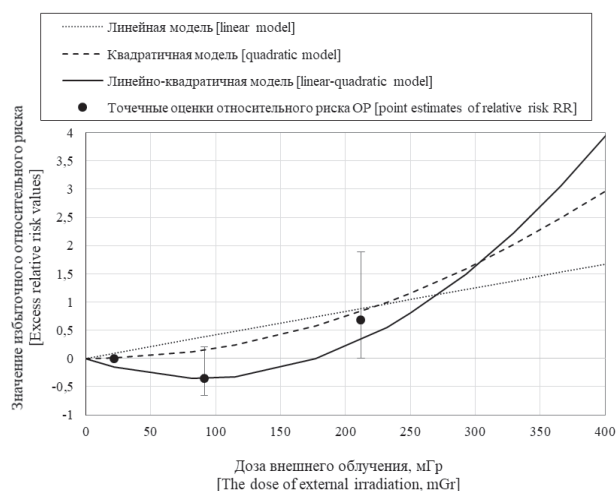


Рис. 6. Динамика избыточного риска заболеваемости ликвидаторов лейкозами для различных моделей дозовой зависимости

[Fig. 6. Excess risk dynamics of leukemia incidence of liquidators for various models of dose dependence]

Оценка радиационных рисков смертности ликвидаторов от лейкозов

Для анализа радиационных рисков смертности ликвидаторов от лейкозов сформирована когорта численностью 78 094 человека. Для формирования когорты были выбраны те же критерии, что использовались в анализе заболеваемости, описанные в разделе «Материалы и методы».

В анализе была использована индивидуальная информация о дате рождения, дате приезда в зону работ, дате отъезда из зоны работ, дате последнего осмотра, дате смерти и документально подтвержденной дозе внешнего гамма-облучения всего тела. Была изучена смертность от лейкозов указанной когорты ликвидаторов (коды МКБ-10: C91-C95.9; D46.0-D46.9) за период с 1986 по 2014 г. Всего за рассматриваемый период времени выявлено 102 слу-

чая смерти от лейкозов среди ликвидаторов. В анализе использованы 73 случая смерти за исключением хронических лимфолейкозов.

Как и в анализе заболеваемости, верификация смертей от лейкозов проводилась согласно специальному алгоритму верификации, разработанному в НРЭР и представленному в работе [11].

В таблице 5 приведена структура смертности от лейкозов у ликвидаторов за весь период наблюдения (с 1986 по 2014 г.).

Анализ радиационных рисков смертности от лейкозов не выявил статистически значимых радиационных рисков.

В таблице 6 представлены результаты оценки величины относительного риска (RR) смертности от лейкозов для различных периодов наблюдения за когортой и дозовых групп.

Статистически значимых относительных рисков смертности от лейкозов для ликвидаторов не выявлено ни для одного из периодов наблюдения за когортой.

Впервые анализ радиационных рисков заболеваемости лейкозами в когорте чернобыльских ликвидаторов из России был выполнен за период 1986–1995 гг. в работе [6], где использован когортный метод исследования с внешним контролем. В работе [7] исследовался метод случай – контроль. Статистически значимых рисков в данном исследовании выявлено не было, но был показан положительный тренд в зависимости относительного риска от дозы.

В украинско-американском исследовании заболеваемости лейкозами ликвидаторов, проживающих на Украине [14], было показано, что доза внешнего облучения является статистически значимым фактором риска ($p < 0,01$). Величина избыточного относительного риска составила 3,44 на 1 Гр с 95% ДИ от 0,47 до 9,78.

В 2012 г. нами была опубликована работа по оценке радиационных рисков заболеваемости лейкозами в когорте российских ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [11] с периодом наблюдения за когортой 1986–2007 гг. В работе была получена оценка избыточного относительного риска для ликвидаторов за период наблюдения

Таблица 5

Структура смертности от лейкозов у ликвидаторов (МКБ-10: C91-C95.9; D46.0-D46.9)

[Table 5

Structure of leukemia mortality in the liquidators (ICD10: C91-C95.9; D46.0-D46.9)]

| Тип лейкозов [Leukemia type] | МКБ-10 [ICD-10] | Количество случаев [Number of cases] | |
|------------------------------|--|--------------------------------------|------|
| | | Абсолютное [Absolute] | % |
| Все лейкозы [All leukemias] | C91-C95.9; D46.0-D46.9 | 102 | 100 |
| Все ОЛ [All AL] | C91.0, C92.0, C92.4, C93.0, C94.0, C95.0 | 38 | 37,3 |
| МДС [MDS] | D46.0-D46.9 | 1 | 1,0 |
| ХМЛ+ [CML+] | C92.1, C92.7, C92.9, C93.1, C94.3, C94.5 | 27 | 26,5 |
| ХЛЛ [CLL] | C90.1, C91.1, C91.4 | 29 | 28,4 |
| Эритремия [Erythremia] | C94.1 | 4 | 3,9 |

ОЛ – острые лейкозы; МДС – миелодиспластический синдром; ХМЛ+ – хронический миелолейкоз и его варианты; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

[AL – acute leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; CML+ – chronic myelogenous leukemia and its variants; CLL – chronic lymphocytic leukemia].

Таблица 6

Значения RR для смертности от лейкозов, исключая ХЛЛ

[Table 6]

RR values for leukemia mortality excluding CLL

| Период наблюдения [Follow-up period] | Дозовая группа, мГр [Dose group, mGy] | Средняя доза, мГр [Average dose, mGy] | Число случаев [Number of cases] | RR | 90% ДИ [90% CI] |
|---|---|--|------------------------------------|------|--------------------|
| 1986–1992 гг. (p>0,5) | 0–50 | 21,7 | 1 | 1 | |
| | 50–150 | 91,4 | 2 | 0,60 | 0,04; 2,11 |
| | 150+ | 211,7 | 1 | 1,39 | 0,20; 2,78 |
| 1986–1997 гг. (p=0,31) | 0–50 | 21,7 | 8 | 1 | |
| | 50–150 | 91,4 | 5 | 0,48 | 0,16; 1,29 |
| | 150+ | 211,7 | 4 | 0,53 | 0,20; 1,34 |
| 1998–2002 гг. (p=0,33) | 0–50 | 21,7 | 15 | 1 | |
| | 50–150 | 91,3 | 11 | 0,71 | 0,36; 1,36 |
| | 150+ | 211,8 | 11 | 0,62 | 0,32; 1,19 |
| 1986–2007 гг. (p=0,37) | 0–50 | 21,6 | 21 | 1 | |
| | 50–150 | 91,3 | 19 | 0,78 | 0,45; 1,33 |
| | 150+ | 211,9 | 17 | 0,76 | 0,45; 1,29 |
| 1986–2014 гг. (p=0,19) | 0–50 | 21,6 | 28 | 1 | |
| | 50–150 | 91,4 | 23 | 0,76 | 0,47; 1,21 |
| | 150+ | 212,0 | 22 | 0,69 | 0,43; 1,10 |

1986–1997 гг. ERR/Гр=4,98 (90% ДИ: 0,59; 14,47; p=0,04).

В исследовании хронических лимфоцитарных лейкозов (ХЛЛ) и других лейкозов среди украинских ликвидаторов чернобыльской аварии [15] была обнаружена статистически значимая линейная дозовая зависимость для всех лейкозов [137 случаев, ERR/1 Гр = 1,26 (95% ДИ: 0,03; 3.58)]. Получены статистически не значимые положительные дозовые зависимости для ХЛЛ и не-ХЛЛ (ERR/1 Гр = 0,76 и 1,87 соответственно). В первичном анализе исключены 20 случаев прямого осмотра (<2 лет от начала химиотерапии) с аномальным значением ERR/1 Гр = -0,47 (95% ДИ: <-0,47; 1,02), ERR/1 Гр для остальных 117 случаев составил 2,38 (95% ДИ: 0,49; 5,87). Для ХЛЛ ERR/1 Гр = 2,58 (95% ДИ: 0,02; 8,43), а для не-ХЛЛ ERR/1 Гр = 2,21 (95% ДИ: 0,05; 7,61). В общей сложности 16% случаев лейкозов (18% ХЛЛ, 15% не-ХЛЛ) были связаны с радиационным воздействием.

Для российских ликвидаторов не было найдено статистически значимых оценок радиационных рисков ХЛЛ [73 случая: период наблюдения 1986–2014 гг., ERR/1 Гр = -1,24 (90% ДИ: -1,46, 0,02)], [22 случая: период наблюдения 1986–1997 гг., ERR/1 Гр = -1,02 (90% ДИ: -0,99; 11,88)].

Результатом данного исследования стала статистически значимая оценка избыточного относительного риска для ликвидаторов за период наблюдения 1986–1997 гг. ERR/Гр=4,17 (90% ДИ: 0,18; 13,24; p=0,08). По сравнению с предыдущим исследованием увеличен период наблюдения и увеличилось число выявленных случаев лейкозов.

Оценки ERR, полученные по линейной модели, находятся в согласии с соответствующими оценками в до-

зовых группах, с учетом доверительных интервалов этих двух типов оценок.

Следует отметить, что в исследовании не рассматривалась зависимость радиационного риска заболеваемости лейкозами от наличия мешающих факторов (курения, алкоголя и пр.), генетической предрасположенности, других факторов внешнего или внутреннего воздействия (например, долговременное взаимодействие с некоторыми токсичными химическими веществами) и т.д. В рамках когортного исследования осуществить учёт зависимостей вышеописанных факторов риска практически невозможно в связи с ограниченным бюджетом исследования.

Заключение

По результатам проведённых исследований можно сделать следующие основные выводы:

Показано, что относительный риск (RR) заболеваемости радиогенными лейкозами для ликвидаторов с дозой внешнего облучения от 150 мГр в период наблюдения с 1986 по 1997 гг. статистически значимо превышает единицу (RR=1,68; 90% ДИ: 1,00; 2,89).

В рамках модели линейной дозовой зависимости заболеваемости лейкозами от дозы внешнего облучения ликвидаторов в период наблюдения с 1986 по 1997 г. избыточный относительный риск на единицу дозы (ERR/1 Гр) равен 4,17 (90% ДИ: 0,18; 13,24).

Статистически значимой зависимостью заболеваемости лейкозами от дозы внешнего облучения за период наблюдения с 1998 по 2014 гг. не установлено.

Полученные оценки свидетельствуют о том, что статистически значимая избыточная заболеваемость лейкозами, которая может быть связана с внешним гам-

ма-облучением в когорте ликвидаторов из России, наблюдается в первое десятилетие после облучения.

Статистически значимой зависимости смертности от лейкозов от дозы внешнего облучения не выявлено. Статистически значимых радиационных рисков смертности от лейкозов также не выявлено ни для одного периода наблюдения за когортой.

Литература

- Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
- Preston, D.L. [et al.] Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat. Res.*, 1994, V. 137, pp. S68-S97.
- Hsu, W.L. [et al.] The incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat. Res.*, 2013, V. 179, N 3, pp. 361-382.
- Muirhead, C.R. [et al.] Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer*, 2009, V. 100, N 1, pp. 206-212.
- Cardis, E. [et al.] Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ*, 2005, V. 331, pp. 77-82.
- Иванов, В.К. Лейкозы и рак щитовидной железы у участников ликвидации последствий чернобыльской катастрофы: оценка радиационных рисков (1986-1995) / В.К. Иванов [и др.] // Радиация и риск. – 1996. – Вып. 8. – С. 47-58.
- Ivanov, V.K. [et al.] Case-control analysis of leukaemia among Chernobyl accident emergency workers residing in the Russian Federation, 1986-1993. *J. Radiol. Prot.*, 1997, V. 17, N 3, pp. 137-157.
- Ivanov, V.K. [et al.] Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995). *Radiat. Environ. Biophys.*, 1997, V. 36, pp. 9-16.
- Konogorov, A.P. [et al.] A case-control analysis of leukemia in accident emergency workers of Chernobyl. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 2000, V. 19, N 1-2, pp. 143-151.
- Ivanov, V.K. [et al.] Radiation risks of leukaemia among Russian liquidators in the period since 1986 till 1997. *Int. J. of Radiation Medicine*, 2001, V. 3, N 3-4, pp. 46-60.
- Ivanov, V.K. [et al.] Leukemia incidence in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2012, V. 51, N 2, pp. 143-149.
- Иванов, В.К. Заболеваемость раком щитовидной железы и лейкозами детского и подросткового населения Брянской области после аварии на ЧАЭС: оценка радиационных рисков / В.К. Иванов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 445-449.
- Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. EPICURE User's Guide. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993, 330 p.
- Romanenko, A.Ye. [et al.] The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. *Radiat. Res.*, 2008, V. 170, pp. 711-720.
- Zablotska, L.B. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chernobyl cleanup workers. *Environ. Health Perspect.*, 2013, V. 121, N 1, pp. 59-65.

Поступила: 26.09.2018 г.

Иванов Виктор Константинович – заместитель директора по научной работе медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель РНКРЗ, член-корреспондент РАН. **Адрес для переписки:** 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4; E-mail: nrer@obninsk.com

Кащеев Валерий Владимирович – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией оценки радиационных рисков медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Карпенко Сергей Викторович – инженер лаборатории оценки радиационных рисков медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Глебова Светлана Евгеньевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лабораторной диагностики медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Туманов Константин Александрович – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией научно-методического сопровождения радиологических регистров и банков данных медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Чекин Сергей Юрьевич – заведующий лабораторией оптимизации радиологической защиты медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Максютов Марат Адильевич – кандидат технических наук, заведующий отделом радиологических информационных технологий медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Корело Александр Михайлович – старший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в радиационной эпидемиологии и медицинской радиологии медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Ловачев Сергей Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории оптимизации радиологической защиты медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Иванов Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Каприн Андрей Дмитриевич – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Для цитирования: Иванов В.К., Кашеев В.В., Карпенко С.В., Глебова С.Е., Туманов К.А., Чекин С.Ю., Максютов М.А., Корело А.М., Ловачев С.С., Иванов С.А., Каприн А.Д. Заболеваемость и смертность от лейкозов участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков за период наблюдения с 1986 по 2014 г. // Радиационная гигиена. – 2018. – Т. 11, № 4. – С. 7-17. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-4-7-17

Leukemia incidence and mortality of recovery operation workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up period of 1986–2014

Viktor K. Ivanov¹, Valeriy V. Kashcheev¹, Sergey V. Karpenko¹, Svetlana E. Glebova¹, Konstantin A. Tumanov¹, Sergey Yu. Chekin¹, Marat A. Maksyutov¹, Aleksandr M. Korelo¹, Sergey S. Lovachev¹, Sergey A. Ivanov¹, Andrey D. Kaprin²

¹A. Tsyb Medical Radiation Research Center, Obninsk, Russia

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Leukemia incidence in the cohort of Russian male recovery operation workers (liquidators) was estimated at 78110 people for the follow-up period 1986-2014. The average age of the liquidators at the time of entry into the zone of works for liquidation of the Chernobyl accident was 34 years. Radiation risk of leukemia incidence (with the exception of chronic lymphocytic leukemia) was analyzed for liquidators who had official data on the individual dose of external gamma radiation of the entire body accumulated over the period of work. During the follow-up period, 157 cases of leukemia were detected (with the exception of chronic lymphocytic leukemia). Collection and verification of data of hemoblastoses cases among persons exposed to radiation exposure was carried out according to a specially developed algorithm. The average dose of the liquidators was 108 mGy. During the period 1986–1997 was established a statistically significant ($p < 0.05$) linear dose dependence of the leukemia incidence with an excess relative risk of $ERR/Gy = 4.17$ (90% CI: 0.18, 13.24). From 1998 until the end of the follow-up period, as well as for the entire follow-up period (from 1986 to 2014), no statistically significant estimates of excess relative risk were found. For mortality, no statistically significant estimates of excess relative risk and relative risk were found for any of the observation periods. The obtained estimates of the radiation risk of morbidity indicate that a statistically significant excess leukemia incidence of liquidators, which may be associated with external gamma irradiation, is manifested in the first decade after exposure.

Key words: cohort studies, incidence of leukemia, mortality, cohort of male liquidators, follow-up period, excess relative risk, radiation risk, dose of radiation, dose dependence, dose dependence model, verification algorithm.

Viktor K. Ivanov

Medical radiological scientific center after A.F. Tsyb

Address for correspondence: Koroleva str., 4, Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia; E-mail: nrer@obninsk.com

References

1. Kaprin A.D. [et al.] Malignant neoplasms in Russia in 2014. Moscow, MSOI of P.A. Herzen – branch of the FSBI «NMRC of radiology» of the Russian Ministry of Health, 2018, 250 p. (In Russian)
2. Preston D.L. [et al.] Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat. Res.*, 1994, vol. 137, pp. S68-S97.
3. Hsu W.L. [et al.] The incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat. Res.*, 2013, vol. 179, no. 3, pp. 361-382.
4. Muirhead C.R. [et al.] Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer*, 2009, vol. 100, no. 1, pp. 206-212.
5. Cardis E. [et al.] Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ*, 2005, vol. 331, pp. 77-82.
6. Ivanov V.K. [et al.] Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995). *Radiatsiya i risk = Radiation and risk*, 1996, vol. 8, pp. 47-58. (In Russian)
7. Ivanov V.K. [et al.] Case-control analysis of leukaemia among Chernobyl accident emergency workers residing in the Russian Federation, 1986-1993. *J. Radiol. Prot.*, 1997, vol. 17, no. 3, pp. 137-157.
8. Ivanov V.K. [et al.] Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995). *Radiat. Environ. Biophys.*, 1997, vol. 36, pp. 9-16.
9. Konogorov A.P. [et al.] A case-control analysis of leukemia in accident emergency workers of Chernobyl. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 2000, vol. 19, no. 1-2, pp. 143-151.
10. Ivanov V.K. [et al.] Radiation risks of leukaemia among Russian liquidators in the period since 1986 till 1997. *Int. J. of Radiation Medicine*, 2001, vol. 3, no. 3-4, pp. 46-60.
11. Ivanov V.K. [et al.] Leukemia incidence in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2012, vol. 51, no. 2, pp. 143-149.
12. Ivanov V.K. [et al.] Morbidity of thyroid cancer and leukemia of children and adolescents in the Bryansk region after the Chernobyl accident: an assessment of radiation risks. *Voprosy onkologii = Oncology issues*, 2003, vol. 49, no. 4, pp. 445-449. (In Russian)
13. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. *EPICURE User's Guide*. Seattle, Hirosoft International Corp., 1993, 330 p.
14. Romanenko A.Ye. [et al.] The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. *Radiat. Res.*, 2008, vol. 170, pp. 711-720.
15. Zablotska L.B. [et al.] Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chernobyl cleanup workers. *Environ. Health Perspect.*, 2013, vol. 121, no. 1, pp. 59-65.

Received: September 26, 2018

For correspondence: Viktor K. Ivanov – Deputy director for science of the medical radiological scientific center after A.F. Tsyb – subdivision of the National medical research center of radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, head of Russian national committee on the radiation safety, corresponding member of the Russian Academy of Science (Koroleva str., 4, Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia; E-mail: nrer@obninsk.com)

Valeriy V. Kashcheev – PhD, head of the radiation risk assessment laboratory, medical radiological scientific center after A.F. Tsyb – subdivision of the National medical research center of radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Sergey V. Karpenko – Engineer of the radiation risk assessment laboratory, medical radiological scientific center after A.F. Tsyb – subdivision of the National medical research center of radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Svetlana E. Glebova – MD, PhD, scientist of the department of the laboratory diagnostics, medical radiological scientific center after A.F. Tsyb – subdivision of the National medical research center of radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Konstantin A. Tumanov – PhD, head of the laboratory of scientific-methodical maintenance of radiological registers and data banks, medical radiological scientific center after A.F. Tsyb – subdivision of the National medical research center of radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Sergey Yu. Chekin – Head of the laboratory of the optimization of the radiological protection, medical radiological scientific center after A.F. Tsyb – subdivision of the National medical research center of radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Marat A. Maksyutov – PhD, head of the department of the information technologies, medical radiological scientific center after A.F. Tsyb – subdivision of the National medical research center of radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Aleksandr M. Korelo – Senior scientist of the laboratory of the information technologies in radiation epidemiology and medical radiology, medical radiological scientific center after A.F. Tsyb – subdivision of the National medical research center of radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Sergey S. Lovachev – Junior scientist of the laboratory of the optimization of the radiological protection, medical radiological scientific center after A.F. Tsyb – subdivision of the National medical research center of radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Sergey A. Ivanov – Doctor of medical sciences, professor, head of medical radiological scientific center after A.F. Tsyb – subdivision of the National medical research center of radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Andrey D. Kaprin – Doctor of medical sciences, academic of Russian Academy of science, professor, CEO of the National medical research center of radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk, Russia

For citation: Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Karpenko S.V., Glebova S.E., Tumanov K.A., Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Korelo A.M., Lovachev S.S., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Leukemia incidence and mortality of recovery operation workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up period of 1986-2014. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*, 2018, Vol. 11, No. 4, pp. 7–17. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-4-7-17