

Жунтова Г.В.¹, Азизова Т.В.¹, Григорьева Е.С.¹,
Казачков Е.Л.², Сычугов Г.В.²

Риск заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в когорте работников предприятия атомной промышленности

1 – ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства, г. Озерск, Челябинская область; 2 – ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Zhuntova G.V., Azizova T.V., Grigorieva E.S., Kazachkov E.L., Sychugov G.V.

Incidence risk for malignant neoplasms of the pancreas in a cohort of atomic industry workers

Резюме

В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) поджелудочной железы (ПЖ). Данные о влиянии ионизирующего излучения на возникновение опухолей этой локализации неоднозначны. Целью настоящего исследования являлось изучение влияния профессионального облучения на риск заболеваемости ЗНО ПЖ у персонала предприятия атомной промышленности ФГУП «Производственное объединение «Маяк» (ПО «Маяк») с учетом действия нерадиационных факторов. Исследование выполнено в когорте работников, впервые нанятых на профильные предприятия в 1948–1982 гг. (период наблюдения до 31 декабря 2013 г.). Использованы оценки доз профессионального облучения, полученные на основании дозиметрических систем «Дозиметрическая система работников ПО «Маяк»-2008» (дозы внешнего гамма-облучения) и «Дозиметрическая система работников ПО «Маяк»-2013» (дозы внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония). В результате проведенного исследования обнаружено статистически значимое увеличение избыточного относительного риска (ИОР) заболеваемости ЗНО ПЖ с увеличением дозы внутреннего альфа-облучения: ИОР/Гр = 1,19 (95% доверительный интервал 0,36 – 2,56). Не выявлено влияния пролонгированного общего внешнего гамма-облучения на риск заболеваемости ЗНО ПЖ. Риск заболеваемости ЗНО ПЖ в изучаемой когорте, как и в общей популяции, зависел от пола и возраста работников, статуса и величины индекса курения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования поджелудочной железы, внешнее гамма-облучение, внутреннее альфа-облучение

Summary

Incidence of malignant neoplasms of the pancreas (PMN) has increased over recent decades. Still the evidence on ionizing radiation impact on pancreas tumorigenesis is inconsistent. The study was aimed to assess the impact of occupational radiation exposure on PMN incidence risk among staff members of an atomic industry enterprise – the Federal State Unitary Enterprise Mayak Production Association (Mayak PA) – taking into account non-radiation factors. The study considered the cohort of workers first employed at one of main Mayak PA facilities in 1948–1982 (with the follow-up period until 31 December 2013). Occupational radiation dose estimates were provided by Mayak Worker Dosimetry System 2008 (external gamma-doses) and Mayak Worker Dosimetry System 2013 (internal alpha-doses from incorporated plutonium). Findings of the study revealed a significant increase of the excess relative risk (ERR) of PMC incidence with increasing doses from internal alpha-particles: ERR/Gy = 1.19 (95% confidence interval: 0.36 – 2.56). No association of prolonged total gamma-radiation exposure with PMN incidence risk was found. Similarly to the background population, the PMN incidence risk in the study cohort was dependent on sex and age of the workers as well as on smoking status and index.

Key words: pancreas malignant neoplasms, external gamma-radiation, internal alpha-radiation

Введение

Рак поджелудочной железы (ПЖ) входит в число злокачественных новообразований (ЗНО) с наиболее неблагоприятным прогнозом и занимает четвертое место в структуре онкологической смертности [1]. В развитых странах и в России на долю опухолей этой локализации приходится около 3% всех случаев ЗНО, однако, наблюдается рост заболеваемости раком ПЖ, который связывают, главным образом, с увеличением продолжительности жизни населения [2–3]. Несмотря на успехи в области онкологии в целом, пятилетняя выживаемость при раке ПЖ существенно не изменилась за последние 25 лет и не превышает 5–6%, поскольку у 80–85% пациентов опухоль выявляется в поздней стадии [4].

Риск рака ПЖ несколько выше у мужчин по сравнению с женщинами, увеличивается с достигнутым возрастом [1]. Наследственная компонента обуславливает около 10% случаев рака ПЖ, из них в 20% случаев обнаруживаются специфические мутации, характерные для наследственных синдромов (синдром Линча, наследственный аденоматозный полипоз, синдром Пейтца-Джигерса, атипичная множественная меланома и др.), при которых риск этого заболевания наиболее высокий [5].

Модифицируемые факторы, связанные с образом жизни (курение, употребление алкоголя, особенности питания, низкая физическая активность), некоторые заболевания (сахарный диабет, хронический панкреатит и др.), ожирение также играют роль в этиологии рака ПЖ [2, 6]. Большинство факторов риска рака ПЖ слабо связаны с этим заболеванием, однако, у многих людей наблюдается их сочетание, что повышает вероятность развития ЗНО [2].

Показано, что воздействие некоторых химических веществ (фенил-бетаанафтиламин, бензидин и др.) в условиях промышленного производства может повышать риск развития рака ПЖ у работников [7]. Однако, исследования, указывающие на возможную связь между факторами производственной среды и риском рака ПЖ, немногочисленны.

Данные о влиянии ионизирующего излучения на возникновение рака ПЖ противоречивы. В исследованиях, включавших жителей г. Хиросима и г. Нагасаки, переживших атомную бомбардировку, а также среди пациентов, перенесших лучевую терапию, и в когортах персонала ядерных предприятий получены неоднозначные результаты [8–17].

У работников предприятия атомной промышленности ФГУП «Производственное объединение «Маяк» (ПО «Маяк») обнаружен повышенный риск ЗНО, главным образом, легкого, печени, скелета, обусловленный профессиональным облучением [18–20]. В настоящее время расширен период наблюдения за когортой, разработаны улучшенные дозиметрические системы оценки индивидуальных доз профессионального облучения персонала [21–22] ПО «Маяк», что создает предпосылки для уточнения полученных ранее результатов исследования радиогенного риска.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния профессионального облучения на риск заболеваемости ЗНО ПЖ в когорте работников, впервые нанятых на основные заводы ФГУП «ПО «Маяк» в 1948–1982 гг. (период наблюдения до 31 декабря 2013 г.), с учетом действия нерадиационных факторов.

Материалы и методы

Исследование риска заболеваемости ЗНО ПЖ выполнено в когорте, включавшей 22377 работников (25% – женщины), впервые нанятых на основные заводы ПО «Маяк» (реакторный, радиохимический, плутониевый) в 1948–1982 гг. и охватывает период наблюдения с момента найма работников до 31 декабря 2013 г. На эту дату жизненный статус установлен для 96 % членов когорты, среди которых 62% умерли (средний возраст смерти \pm стандартное отклонение у мужчин – $61,5 \pm 13,6$ лет; у женщин – $70,5 \pm 12,4$ лет) и 38% работников были живы (средний возраст на 31.12.2013 г. у мужчин – $68,5 \pm 10,4$ лет; у женщин – $76,6 \pm 9,8$ лет).

С момента ввода ПО «Маяк» в эксплуатацию была создана специальная система регулярного медицинского наблюдения персонала [23], благодаря которой доступна для анализа подробная информация о заболеваемости членов когорты и нерадиационных факторах. Сведения о курении, употреблении алкоголя постоянно уточнялись при опросе работников во время периодических медицинских обследований.

В рамках настоящего исследования под злоупотреблением алкоголем понимали бытовое пьянство или хронический алкоголизм (по данным наркологической службы), в качестве интегральной характеристики курения использовали индекс курения (ИК = количество ежедневно выкуриваемых пачек сигарет \times продолжительность курения, пачка \times лет). При расчете индекса массы тела (ИМТ = масса \times рост², кг/м²) учитывались антропометрические данные, полученные за 2 года до диагностики ЗНО ПЖ (или окончания наблюдения в когорте для остальных работников).

Оценки доз профессионального облучения основаны на данных дозиметрических систем: «Дозиметрическая система работников ПО «Маяк»-2008» – дозы внешнего гамма-облучения и «Дозиметрическая система работников ПО «Маяк»-2013» – дозы внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония [21–22]. Дозы внешнего гамма-облучения известны для всех работников, т.к. их контроль осуществлялся с момента пуска ПО «Маяк». Мониторинг внутреннего альфа-облучения начался спустя десятилетие после ввода ПО «Маяк» в эксплуатацию и налаживался постепенно, поэтому дозы внутреннего альфа-облучения, установленные на основании измерений активности плутония-239 в моче, доступны для 31 % членов изучаемой когорты.

В связи с тем, что указанные выше дозиметрические системы не содержат данных о дозах облучения ПЖ, в процессе анализа использовались поглощенные в печени дозы внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения (далее дозы внешнего гамма- и внутреннего альфа-излу-

чения), накопленные на дату установления диагноза ЗНО ПЖ (окончания наблюдения в когорте). Почти 63% работников изучаемой когорты были наняты на ПО «Маяк» в 1948–1960 гг., когда дозы облучения были наиболее высокими. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от доз профессионального облучения было следующим: внешнее гамма-облучение 0–0,20 Гр – 54% работников; > 0,20–1,0 Гр – 32% работников; > 1,0 Гр – 14% работников и внутреннее альфа-облучение 0–0,01 Гр – 20% работников; > 0,01–0,1 Гр – 44% работников; > 0,1 Гр – 36% работников. Более 80% работников начали трудовую деятельность на основных заводах ПО «Маяк» в возрасте моложе 30 лет.

Анализ риска заболеваемости ЗНО ПЖ был выполнен на основе регрессии Пуассона с помощью модуля AMFIT программы EPICURE, для группировки данных и расчета человеко-лет под риском использован модуль DATAV [24].

Для отдельных категорий изучаемых факторов были получены оценки относительного риска (ОР). Избыточный относительный риск на единицу дозы внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения (ИОР/Гр) рассчитан с использованием линейной полупараметрической модели. Методом максимального правдоподобия для ОР и ИОР/Гр вычислены 90% и 95% доверительные интервалы. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и приближающимися к уровню статистической значимости – при $p < 0,1$.

Проанализировано влияние следующих нерадиационных факторов на риск ЗНО ПЖ у работников изучаемой когорты: пол, возраст и календарный период установления диагноза ЗНО ПЖ, продолжительность работы в контакте с источниками ионизирующих излучений, контакт с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк», курение, ИК, употребление алкоголя, ИМТ, хронический панкреатит, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гепатит и цирроз печени (E10–E14, K18–K19, K25–K26, K73–K74, K81.1, K85–K86 коды МКБ-10). При расчете ОР ЗНО ПЖ в зависимости от возраста учитывался пол, а для остальных нерадиационных факторов – пол и возраст работников.

При анализе риска ЗНО ПЖ, связанного с профессиональным облучением, учитывался фоновый риск этого заболевания, обусловленный нерадиационными факторами, для которых было обнаружено статистически значимое влияние на заболеваемость ЗНО ПЖ в изучаемой когорте. Кроме того, при расчете риска, связанного с внешним гамма-облучением, вносилась поправка на дозу внутреннего альфа-облучения, а при расчете риска от внутреннего альфа-облучения – поправка на гамма-облучение.

Работники, которые не подвергались мониторингу внутреннего облучения, но могли иметь контакт с соединениями плутония были отнесены к нескольким категориям, в зависимости от предполагаемых на основании периода работы и профмаршрута уровней внутреннего альфа-облучения [25].

Результаты и обсуждение

В исследовании включено 107 случаев ЗНО ПЖ (код С-25 МКБ-10), в том числе 86 случаев у мужчин и 21 случай у женщин, выявленных у работников изучаемой когорты с момента найма на основные заводы до 31.12.2013 г. Информация о морфологическом строении опухолей была доступна для 76 человек (71,0%). В остальных случаях гистологическое исследование не проводилось, либо не сохранились его результаты, но опухоль ПЖ была обнаружена во время операции или визуализирована с помощью инструментальных методов (компьютерная томография, ультразвуковое исследование) и имела типичную клиническую картину заболевания, а в дальнейшем наблюдались признаки опухолевой прогрессии и метастазирования.

В изучаемой когорте ОР заболеваемости ЗНО ПЖ был статистически значимо выше у мужчин по сравнению с женщинами и составил 2,99 (95%ДИ 1,88 – 4,96) (таблица 1). Риск заболеваемости ЗНО ПЖ увеличивался с достигнутым возрастом и в возрастных категориях от 50 лет и старше был статистически значимо выше, чем у лиц 40–50 лет, а в категории моложе 40 лет ОР был минимальным. Наиболее высокий ОР заболеваемости ЗНО ПЖ выявлен у лиц старше 70 лет – 12,29 (95%ДИ 6,45 – 25,41) (таблица 1).

Следует отметить, что в общей популяции почти 90% случаев ЗНО ПЖ обнаруживается в возрасте старше 55 лет, а пик заболеваемости приходится на седьмое-восьмое десятилетие жизни [1]. В России заболеваемость ЗНО ПЖ у мужчин выше в 1,8 раза по сравнению с женщинами [3].

В изучаемой когорте не выявлено статистически значимой зависимости риска заболеваемости ЗНО ПЖ от календарного периода, но оценки ОР были несколько выше в 1981 – 2000 гг. и 2011 – 2013 гг. по сравнению с периодом 2001 – 2010 гг. (таблица 1). В Российской Федерации в 1998–2013 гг. наблюдался рост показателей заболеваемости населения раком ПЖ (ежегодный темп прироста составил 0,73%) [3].

Продолжительность работы в условиях профессионального облучения, а также контакт с вредными производственными факторами до найма на это предприятие не влияли на риск заболеваемости ЗНО ПЖ в изучаемой когорте (таблица 1). Следует отметить, что сведения о возможном контакте с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк» были получены при опросе работников на предварительном медицинском осмотре и не подкреплены документально.

В изучаемой когорте ОР заболеваемости ЗНО ПЖ был приблизительно в 1,5 раза выше у курильщиков с теми, кто никогда не курил (90%ДИ 1,01 – 2,40), при величине ИК более 20 пачка × лет ОР заболеваемости ЗНО ПЖ составлял 1,73 (90%ДИ 1,05 – 2,99) по сравнению с теми, у кого ИК был меньше (таблица 1).

Курение признано в качестве основного модифицируемого фактора риска ЗНО ПЖ [2, 6, 26]. Результаты мета-анализа многочисленных исследований свидетельствуют об увеличении риска ЗНО ПЖ у курильщиков в

Таблица 1. Относительный риск (ОР) заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в изучаемой когорте в зависимости от нерадикальных факторов и продолжительности профессионального облучения

Фактор	Число случаев	Человеческо-годы наблюдения	ОР	Доверительный интервал	
				95%	90%
Пол:					
женщины	21	170920	1,00	–	–
мужчины	86	403064	2,99	1,88 – 4,96	2,02 – 4,55
Возраст на момент установления диагноза ЗНО ПЖ, лет:					
<40	2	236050	0,09	0,01 – 0,34	0,02 – 0,28
[40 – 50)	11	124544	1,00	–	–
[50 – 60)	21	104476	2,34	1,15 – 5,02	1,29 – 4,42
[60 – 70)	37	68558	6,61	3,49 – 13,61	3,85 – 12,03
[70+)	36	40356	12,29	6,45 – 25,41	7,12 – 22,44
Календарный установления диагноза ЗНО ПЖ, гг.:					
1948 – 1950	0	7637	–	–	–
1951 – 1960	1	70190	0,58	0,03 – 3,03	0,06 – 2,42
1961 – 1970	5	95853	1,13	0,35 – 2,98	0,44 – 2,58
1971 – 1980	7	107513	0,71	0,27 – 1,61	0,32 – 1,42
1981 – 1990	16	115208	0,84	0,44 – 1,56	0,49 – 1,42
1991 – 2000	32	95312	1,13	0,69 – 1,86	0,74 – 1,71
2001 – 2010	33	68469	1,00	–	–
2011 – 2013	13	13803	1,43	0,72 – 2,66	0,81 – 2,41
Продолжительность работы в условиях профессионального облучения, лет:					
<1	4	18317	1,33	0,39 – 3,44	0,49 – 2,99
[1 – 10)	24	243666	1,00	–	–
[10+)	79	312002	1,01	0,64 – 1,62	0,69 – 1,50
Контакт с вредными производственными факторами до вайма на ФГУП «ПО «Маяк»*:					
не было	38	247657	1,00	–	–
был	66	302470	0,97	0,65 – 1,46	0,69 – 1,37
Статус курения*:					
никогда не курили	34	245716	1,00	–	–
курили	73	319689	1,50	0,89 – 2,64	1,01 – 2,40
Индекс курения*, пачка*лет:					
никогда не курили	34	245716	1,02	0,49 – 2,16	0,56 – 1,94
≤ 20	13	148081	1,00	1,00	1,00
> 20	48	113155	1,73	0,96 – 3,35	1,05 – 2,99
Употребление алкоголя*:					
редко	29	193396	1,00	–	–
умеренно	46	287950	0,73	0,43 – 1,27	0,47 – 1,16
злоупотребляли	31	76104	1,25	0,69 – 2,29	0,76 – 2,07

Примечание. * – для работников с известным данными

1,7 раза, а у лиц, прекративших курение – в 1,2 раза. Показано, что риск ЗНО ПЖ возрастает 1,48 раза спустя 10 лет после начала курения и сохраняется повышенным в течение 10 лет после прекращения курения [26]. Считается, что у курильщиков ЗНО ПЖ возникает под воздействием канцерогенов, циркулирующих в крови (нитрозамины, полициклические ароматические углеводороды и их метаболиты), вызывающих мутации в протоонкогенах

(K-ras) и генах-супрессорах (p53), кроме того, курение способствует развитию воспаления ПЖ [27].

Обнаружено, что у работников изучаемой когорты, злоупотреблявших алкоголем, риск ЗНО ПЖ был приблизительно в 1,3 раза выше по сравнению с теми, кто употреблял алкоголь редко, но оценки ОР не являлись статистически значимыми (таблица 1). Данные литературы свидетельствуют об увеличении риска ЗНО ПЖ в

Таблица 2. Относительный риск (ОР) заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в изучаемой когорте в зависимости от наличия хронических заболеваний и величины индекса массы тела

Фактор	Число случаев	Человеческие годы наблюдения	ОР	Доверительный интервал	
				95%	90%
Хронический панкреатит					
нет	100	561471	1,00	-	-
да	7	12513	1,25	0,52 – 2,54	0,61 – 2,28
Сахарный диабет					
нет	100	558623	1,00	-	-
да	7	15362	0,91	0,38 – 1,84	0,44 – 1,65
Язвенная болезнь 12-перстной кишки					
нет	99	543490	1,00	-	-
да	8	30495	0,70	0,31 – 1,35	0,36 – 1,23
Язвенная болезнь желудка					
нет	99	557610	1,00	-	-
да	8	16375	1,21	0,54 – 2,34	0,62 – 2,12
Хронические заболевания желчного пузыря					
нет	76	475739	1,00	-	-
да	31	98245	0,95	0,60 – 1,46	0,65 – 1,37
Хронический гепатит, цирроз печени					
нет	104	565761	1,00	-	-
да	3	8224	0,78	0,19 – 2,07	0,25 – 1,81
Индекс массы*, кг/м²					
< 25	21	207041	1,00	-	-
≥ 25	79	335081	1,02	0,64 – 1,71	0,69 – 1,56

Примечание. * – для работников с известными данными

1,22–1,36 раза у лиц, регулярно употребляющих алкоголь, обнаружена зависимость риска от количества и вида спиртных напитков [29]. Показано, что риск ЗНО ПЖ возрастает при употреблении крепких спиртных напитков в количестве 60 г/день и более, но для вина и пива такой связи не выявлено [29]. Установлено, что метаболиты алкоголя (ацetalдгид, являющийся канцерогеном, жирные кислоты, этиловый эфир) и этанол не только вызывают воспаление в поджелудочной железе, но и непосредственно влияют на процесс канцерогенеза [28].

В таблице 2 представлены результаты анализа влияния хронических заболеваний на риск заболеваемости ЗНО ПЖ в изучаемой когорте. Оценки ОР заболеваемости ЗНО ПЖ были несколько выше у работников, страдавших хроническим панкреатитом, язвенной болезнью желудка, хроническими заболеваниями желчного пузыря, у лиц с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ ≥ 25 кг/м²), а при наличии сахарного диабета, наоборот, несколько ниже, по сравнению с работниками, не имевшими перечисленных заболеваний. Однако, величина ОР не достигала уровня статистической значимости.

Необходимо отметить, что отдельные эпидемиологические исследования, направленные на изучение этиологии ЗНО ПЖ, порой дают неоднозначные результаты ввиду относительно слабого влияния большинства фак-

торов риска и частого сочетания их между собой [2, 6]. Ключевые выводы о причинах развития ЗНО ПЖ сделаны на основании обобщенного анализа данных, полученных разными исследователями.

Показано, что около 1,34% случаев ЗНО ПЖ в общей популяции обусловлены наличием хронического панкреатита, наиболее частой причиной которого (в 60–90% случаев) является злоупотребление алкоголем [27–28]. Лица с наследственной формой хронического панкреатита подвержены наиболее высокому риску развития ЗНО ПЖ [5].

Существуют доказательства увеличения риска ЗНО ПЖ при инфицировании *H. pylori* (отношение шансов 1,38). Предполагается, что механизм связан выработкой медиаторов воспаления и факторов ангиогенеза под влиянием этого возбудителя [29]. В рамках настоящего исследования изучалось влияние язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на заболеваемость ЗНО ПЖ, и наличие этих заболеваний рассматривалось в качестве возможного маркера инфицирования *H. pylori*.

В изучаемой когорте не обнаружено связи между наличием хронических заболеваний печени, желчного пузыря и риском ЗНО ПЖ, но в отдельных исследованиях установлено, что сопутствующие этим заболеваниям нарушения могут оказывать канцерогенное действие на клетки ПЖ [2, 6].

Таблица 3. Избыточный относительный риск (ИОР/Гр) заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в изучаемой когорте в зависимости от доз профессионального облучения

Вид облучения	ИОР/Гр	Доверительный интервал	
		95%	90%
Внешнее гамма-облучение	0,25	-0,12–0,93	-0,08–0,79
Внутреннее альфа-облучение (мониторированные работники)	1,19	0,25–2,91	0,36 – 2,56
Внутреннее альфа-облучение (немониторированные работники)*: категория 1	0,54	-0,26–1,97	-0,16 – 1,68
категория 2	0,12	-0,65–1,49	-0,56 – 1,22

Примечание. * – категории внутреннего облучения немониторированных работников:
категория 1 – работники, нанятые на плутониевый завод в 1959–1963 гг. или на радиохимический завод в 1950–1958 гг.;
категория 2 – работники, нанятые на плутониевый завод в 1948–1958 гг.

Таблица 4 – Модификация радиогенного риска (ИОР/Гр) заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в изучаемой когорте в зависимости от пола и достигнутого возраста

Фактор	ИОР/Гр	Доверительный интервал		ИОР/Гр	Доверительный интервал	
		95%	90%		95%	90%
Пол:						
мужчины	0,11	-0,26 – 0,78	-0,20 – 0,64	0,85	-0,24 – 2,74	-0,07 – 2,34
женщины	0,91	-0,36 – 4,19	-0,04 – 3,35	2,19	-0,09 – 7,67	0,46 – 6,37
Тест на неоднородность оценок ИОР/Гр (мужчины/женщины)		p=0,265			p=0,369	
Достигнутый возраст, лет						
<50	-0,17	па – 0,05	па – 0,03	3,93	-0,64 – 14,74	0,64 – 12,25
[50 – 60)	-0,13	-0,06 – па	-0,05 – па	0,56	па – 4,70	па – 3,80
[60 – 70)	0,33	0,28 – 0,39	0,24 – 0,32	0,77	-1,08 – 3,73	-0,78 – 3,12
[70+)	0,22	-0,04 – 0,28	-0,02 – 0,25	1,03	-0,21 – 3,44	-0,11 – 2,93
Тест на неоднородность оценок ИОР/Гр в возрастных категориях		p=0,381			p>0,500	
Тест на лог-линейный тренд оценок ИОР/Гр в возрастных категориях		p=0,334			p=0,242	

Примечание. па – граница доверительного интервала не может быть определена

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что у 1% взрослых с впервые установленным сахарным диабетом в течение 3-х последующих лет выявляется ЗНО ПЖ, но с увеличением времени, прошедшего с момента диагностики этого заболевания риск развития опухоли ПЖ снижается, что объясняется влиянием лекарственных препаратов (метформин) нормализующих уровень инсулина [30].

Имеются данные о том, что избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м²) сопряжены с повышенным риском ЗНО ПЖ, и повышение ИМТ на каждые 5 кг/м² сверх этой величины приводит к увеличению относительного риска рака ПЖ в 1,12 раза. Причиной являются метаболические нарушения (хроническая гиперинсулинемия, способствующая выработке инсулин-подобного фактора роста, что может стимулировать клеточную пролиферацию и уменьшать апоптоз, способствуя развитию

рака), изменение концентрации адипокинов и половых гормонов [31].

Результаты исследования радиогенного риска заболеваемости ЗНО ПЖ (ИОР/Гр) в изучаемой когорте в зависимости от доз профессионального облучения, а также оценка эффекта модифицирующих факторов представлены в таблицах 3 и 4. Проведенный анализ не выявил влияния общего внешнего гамма-облучения на заболеваемость ЗНО ПЖ у работников изучаемой когорты (таблица 3).

Статистически значимая связь между дозой внутреннего альфа-облучения и риском заболеваемости ЗНО ПЖ обнаружена у работников, подвергавшихся дозиметрическому контролю облучения от инкорпорированного плутония-239 (мониторированные работники): величина ИОР/Гр внутреннего альфа-облучения составила 1,19 (95%ДИ 0,36 – 2,56) У работников, которые не подверга-

лись мониторингу внутреннего облучения (немониторированные работники, категория 1 и категория 2) подобной связи не выявлено (таблица 3).

Оценки радиогенного риска заболеваемости ЗНО ПЖ у работников разного пола, а также в разных возрастных группах были очень вариабельными и, в большинстве своем, не достигали уровня статистической значимости (таблица 3). Подобные результаты могут объясняться относительно небольшим числом случаев ЗНО ПЖ в изучаемой когорте. Тест на гетерогенность не выявил статистически значимых отличий в оценках ИОР/Гр у мужчин и женщин, а также между возрастными группами. Не обнаружено влияния достигнутого возраста на величину радиогенного риска (тест на лог-линейный тренд) (таблица 4).

Выполненный ранее анализ заболеваемости в когорте работников ПО «Маяк» в период 1947–2004 гг. [19] и смертности в период 1947–2008 гг. [20] не выявил связи между внешним гамма-облучением и риском ЗНО ПЖ. В то же время была установлена зависимость между дозой внутреннего альфа-облучения и риском заболеваемости ЗНО ПЖ, величина ИОР/Гр составила 1,35 (95%ДИ 0,14; 3,74) [19], что хорошо согласуется с результатами настоящего исследования.

Следует отметить, что в некоторых исследованиях обнаружено влияние профессионального гамма- и рентгеновского облучения на возникновение ЗНО ПЖ у работников [32–33]. Анализ, включавший персонал ядерных предприятий 15 стран, не выявил связи между профессиональным облучением и риском ЗНО ПЖ [17]. Однако, у 308297 работников ядерной индустрии Франции, Великобритании и США продемонстрирована положительная связь между дозой профессионального облучения и риском ЗНО ПЖ [34]. Увеличение риска рака ПЖ, обусловленное внутренним альфа-облучением, найдено у персонала ториевого производства, а также после введения Торотраста в диагностических целях [14–16].

В когорте переживших атомную бомбардировку в Японии (Life Span Study) не установлено связи между острым гамма-нейтронным облучением и риском ЗНО ПЖ при изучении смертности в период 1950–2003 гг. [8] и заболеваемости в период 1958–1998 гг. [9]. Однако, анализ данных с использованием симуляционных методов математического моделирования, охватывавший период наблюдения 1950–1990 гг., обнаружил статистически значимое увеличение риска ЗНО ПЖ у лиц, подвергшихся облучению в диапазоне 0–500 мЗв [10].

В исследованиях среди пациентов, подвергшихся медицинскому облучению, получены неоднозначные результаты, касающиеся возможного влияния ионизирующего излучения на возникновение опухолей ПЖ [11–13,

35]. Зависимость риска ЗНО ПЖ от дозы облучения обнаружена в отдаленном периоде после радиотерапии доброкачественных заболеваний: ИОР/Гр составил 0,032 (95% ДИ 0,002–0,122) ($p < 0,008$) [13]. Анализ эпидемиологических данных, накопленных в когорте Life Span Study и когортах пациентов, перенесших лучевую терапию, выполненный с использованием новых биологически обоснованных математических моделей для показав, что радиогенный риск ЗНО ПЖ, преимущественно обусловлен влиянием ионизирующего излучения на стадию опухольевой промощи [36].

Заключение

Таким образом, в результате исследования, проведенного в когорте работников, впервые нанятых на ФГУП «ПО «Маяк» в 1948–1982 гг., установлено следующее:

1. обнаружено статистически значимое увеличение риска заболеваемости ЗНО ПЖ с увеличением дозы внутреннего альфа-облучения – ИОР/Гр 1,19 (95%ДИ 0,36 – 2,56);
2. не выявлено влияния пролонгированного общего внешнего гамма-облучения на риск заболеваемости ЗНО ПЖ;
3. риск заболеваемости ЗНО ПЖ в изучаемой когорте, как и в общей популяции, зависел от пола и возраста работников, статуса и величины индекса курения. ■

Финансирование. Настоящее исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического агентства России. Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Жунтова Г.В. – к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела ФГУП ЮУрИБФ, г. Озерск; *Азизова Т.В.* – к.м.н., зам. директора по науке, зав. клиническим отделом ФГУП ЮУрИБФ, г. Озерск; *Григорьева Е.С.* – научный сотрудник клинического отдела ФГУП ЮУрИБФ, г. Озерск; *Казачков Е.Л.* – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск; *Сычугов Г.В.* – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск. Автор, ответственный за ведение переписки – *Жунтова Галина Вадимовна*, 456780, Челябинская обл., г. Озерск, Озерское шоссе, 19, тел. 8(35130)2-95-41, e-mail: clinic@subi.ru

Литература:

1. *Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer. 2015; 136: 359–386.*
2. *Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World J. Gastroenterol. 2016; 22(44): 9694–9705.*
3. *Каприна А.Д., Старинский В.Д., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2013*

- году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2015.
4. Hidalgo M., Cascinu S., Kleeff J., Labianca R., Lohr J.M., Neoptolemos J., et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology*. 2013; 15: 8–18.
 5. Bartsch D.K., Gress T.M., Langer P. Familial pancreatic cancer-current knowledge. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 445–453.
 6. Maisonneuve P., Lowenfels A.B. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int. J. Epidemiol.* 2015; 44 (1): 186–198.
 7. Ojajärvi I.A., Partanen T.J., Ahlbom A., Boffetta P., Hakulinen T., Jourenkova N., Kauppinen T.P., Kogevinas M., Porta M., Vainio H.U., Weiderpass E., Wesseling C.H. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57 (5): 316–324.
 8. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat. Res.* 2012; 177 (3): 229–243.
 9. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat. Res.* 2007; 168 (1) – P. 1–64.
 10. Dropkin G. Reanalysis of cancer mortality in Japanese A-bomb survivors exposed to low doses of radiation: bootstrap and simulation methods. *Environ. Health.* 2009; 8 (56). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799447>
 11. Carr Z.A., Kleinerman R.A., Stovall M., Weinstock R.M., Griem M.L., Land C.E. Malignant neoplasms after radiation therapy for peptic ulcer. *Radiat. Res.* 2002; 157 (6): 668–677.
 12. Boice J.D. Jr. Engholm G., Kleinerman R.A., Blettner M., Stovall M., Lisco H., et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat. Res.* 1988; 116 (1): 3–55.
 13. Little M.P., Stovall M., Smith S.A., Kleinerman R.A. A reanalysis of curvature in the dose response for cancer and modifications by age at exposure following radiotherapy for benign disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (2): 451–459.
 14. Travis L.B., Hauptmann M., Gaul L.K., Storm H.H., Goldman M.B., Nyberg U., et al. Site-specific cancer incidence and mortality after cerebral angiography with radioactive Thorotrast. *Radiat. Res.* 2003; 160 (6): 691–706.
 15. Nyberg U., Nilsson B., Travis L.B., Holm L.E., Hall P. Cancer incidence among Swedish patients exposed to radioactive thorotrast: a forty-year follow-up survey. *Radiat. Res.* 2002; 157 (4): 419–425.
 16. Polednak A.P., Stehney A.F., Lucas H.F. Mortality among male workers at a thorium processing plant. *Health Phys.* 1983; 4 (Suppl. 1): 239–251.
 17. 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 risks. *Radiat. Res.* 2007; 167 (4): 396–416.
 18. Sokolnikov M.E., Gilbert E.S., Preston D.L., Ron E., Shilnikova N.S., Khokhryakov V.V., et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int. J. Cancer.* 2008; 123 (4): 905–911.
 19. Hunter N., Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Harrison J.D. Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948–2004. *Br. J. Cancer.* 2013; 109 (7): 1989–1996.
 20. Sokolnikov M., Preston D., Gilbert E., Schonfeld S., Koshurnikova N. Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers Other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948–2008. *PLOS ONE*. 2015; 10 (2). Available at: Available at: <http://www.10.1371/journal.pone.0117784>.
 21. Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C., Fix J.J., Eckerman K., Choe D.O., et al. Mayak worker dosimetry study: an overview. *Health Phys.* 2007; 93 (3). – P 190–206.
 22. Birchall A., Vostrotin V., Puncher M., Efimov A., Dorrian M-D, Sokolova A., et al. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013) for internally deposited plutonium: an overview. *Radiat. Prot. Dosim.* 2017; 176: 10–31.
 23. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Sumina M.V., et al. The “clinic” medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health. Phys.* 2008; 94 (5): 449–458.
 24. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation; 1993.
 25. Shilnikova, N.S., Preston D.L., Ron E. Gilbert E.S., Vassilenko E.K., Romanov S.A., et al. Cancer Mortality Risk among Workers at the Mayak Nuclear Complex. *Radiat. Res.* 2003; 159: 787–798.
 26. Iodice S., Gandini S., Maisonneuve P., Lowenfels A.B. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2006; 393: 535–545.
 27. Duell E.J. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol. Carcinog.* 2012; 51: 40–52.
 28. Duell E.J., Lucenteforte E., Olson S.H., Bracci P.M., Li D., Risch H.A., et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann. Oncol.* 2012; 23: 2964–2970.
 29. Trikudanathan G., Philip A., Dasam C.A., Baker W.L. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer A cumulative meta-analysis. *JOP.* 2011; 12: 26–31.
 30. Batabyal P., Vander Hoorn S., Christophi C., Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic

- adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. Ann. Surg. Oncol.* 2014. 21: 2453–2462.
31. Nimpisch K., Pischon T. *Body fatness, related biomarkers and cancer risk: an epidemiological perspective. Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2015; 22 (2): 39–51.
32. Berrington A., Darby S.C., Weiss H.A., Doll R. *100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897–1997. Br. J. Radiol.* 2001; 74: 507–519.
33. Sont W.N., Zielinski J.M., Ashmore J.P., Jiang H., Krewski D., Fair M.E., et al. *First Analysis of Cancer Incidence and Occupational Radiation Exposure Based on the National Dose Registry of Canada. American Journal of Epidemiology.* 2001; 153 (4): 309–318.
34. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M, Haylock R., Leuraud K., et al. *Site-specific Solid Cancer Mortality After Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). Epidemiology.* 2018; 29 (1): 31–40.
35. Sakataa R., Kleinermana R.A., Mabuchia K., Stovallc M., Smithc S.A., Weathersc R., et al. *Cancer Mortality Following Radiotherapy for Benign Gynecologic Disorders. Radiat. Res.* 2012; 178 (4): 266–279.
36. Shuryak I., Hahnfeldt Ph., Hlatky L., Sachs R.K., Brenner D.J. *A new view of radiation-induced cancer: integrating short- and long-term processes. Part II: second cancer risk estimation. Radiat. Environ. Biophys.* 2009; 48: 275–286.