

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Галина Владимовна Жунтова <sup>1</sup>, Тамара Васильевна Азизова <sup>2</sup>,  
Мария Владимировна Банникова <sup>3</sup>, Глеб Вячеславович Сычугов <sup>4</sup>

<sup>1-3</sup> ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА, Озерск, Челябинская область, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Челябинск, Россия

<sup>1</sup> [clinic@subi.su](mailto:clinic@subi.su), <https://orcid.org/0000-0003-4407-3749>

<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>

<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2755-6282>

<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3251-6944>

### Аннотация

**Введение.** Этиология злокачественных новообразований (ЗНО) гепатобилиарной системы многообразна, поэтому при оценке влияния ионизирующего излучения на возникновение опухолей этой локализации необходимо учитывать нерадиационные факторы. **Цель исследования** — характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы в когорте работников, нанятых на основные заводы ФГУП «Производственное объединение «Маяк» (ПО «Маяк») в 1948–1982 гг., подвергавшихся профессиональному хроническому облучению. **Материалы и методы.** Изучаемая когорта включает 22 377 человек (25% — женщины). Выполнено сравнение частоты отдельных факторов риска среди морфологически подтвержденных случаев ЗНО гепатобилиарной системы и у работников, не заболевших опухолями указанной локализации. **Результаты.** До 31 декабря 2018 г. в когорте зарегистрировано 59 случаев ЗНО печени (59% — гепатоцеллюлярная карцинома, 17% — холангиокарцинома, 25% гемангиосаркома, 2% — анапластический рак) и 34 случая ЗНО желчного пузыря и желчных путей (100% — аденокарцинома). Среди случаев ЗНО гепатобилиарной системы по сравнению с незаболевшими работниками была статистически значимо выше частота хронических заболеваний желчного пузыря и желчных путей, желчнокаменной болезни. Кроме этого, среди ЗНО печени была больше доля лиц, имевших контакт с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк», а также с хроническими заболеваниями печени, избыточной массой тела и ожирением. Дозы профессионального облучения были наиболее высокими у работников с гемангиосаркомой печени. **Обсуждение.** Получены данные, свидетельствующие о возможной роли нерадиационных факторов и ионизирующего излучения в развитии ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты. Особенностью когорты является высокая доля гемангиосарком в структуре ЗНО печени. **Заключение.** Выделены нерадиационные факторы, которые наряду с профессиональным облучением могли оказывать влияние на заболеваемость ЗНО гепатобилиарной системы у работников ПО «Маяк». Для уточнения результатов исследования требуется анализ риска, обусловленного радиационными и нерадиационными факторами.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования печени, злокачественные новообразования желчного пузыря и желчных путей, профессиональное облучение, ПО «Маяк».

**Для цитирования:** Характеристика злокачественных новообразований гепатобилиарной системы в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению / Г. В. Жунтова, Т. В. Азизова, М. В. Банникова, Г. В. Сычугов // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 4-12. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-4-12>

@ Жунтова Г.В., Азизова Т.В., Банникова М.В., Сычугов Г.В.

**CHARACTERISTICS OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN THE COHORT OF OCCUPATIONALLY-EXPOSED WORKERS**Galina V. Zhuntova <sup>1</sup>, Tamara V. Azizova <sup>2</sup>, Maria V. Bannikova <sup>3</sup>, Gleb V. Sychugov <sup>4</sup><sup>1-3</sup> South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia<sup>4</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia<sup>1</sup> clinic@subi.su, <https://orcid.org/0000-0003-4407-3749><sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674><sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2755-6282><sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3251-6944>**Abstract**

**Introduction.** The etiology of malignant neoplasms (MN) of the hepatobiliary system is multifarious, so when assessing the impact of ionizing radiation on the occurrence of tumors of this localization, non-radiation factors should be considered. **The aim of the study** was to describe cases of hepatobiliary system disease in the cohort of employees hired at the main plants of FSUE Mayak Production Association (PA «Mayak») in 1948-1982, who were exposed to occupational chronic radiation. **Materials and Methods.** The cohort under study included 22,377 persons (25% were women). The frequency of individual risk factors was compared among morphologically confirmed cases of hepatobiliary cancer and among workers who had not been ill with tumors of the indicated localization. **Results.** Up to December 31, 2018, the cohort had 59 cases of liver MCC (59% hepatocellular carcinoma, 17% cholangiocarcinoma, 25% hemangiosarcoma, and 2% anaplastic cancer) and 34 cases of gallbladder and biliary tract MCC (100% adenocarcinoma). The incidence of chronic diseases of gallbladder and biliary tract, cholelithiasis was statistically significantly higher among cases of hepatobiliary MNS in comparison with uninfected workers. In addition, there was a higher share of persons who had contact with harmful industrial factors before employment at PA «Mayak», as well as those with chronic liver diseases, excessive body weight and obesity among liver cancer patients. Doses of occupational exposure were highest in workers with liver hemangiosarcomas. **Discussion.** The data were obtained testifying to a possible role of non-radiation factors and ionizing radiation in the development of hepatobiliary cancer in the workers of the cohort under study. A peculiarity of the cohort is a high proportion of hemangiosarcomas in the structure of hepatic cancer. **Conclusion.** The non-radiational factors that, along with occupational exposure, could influence the incidence of hepatobiliary cancer among PA «Mayak» workers have been singled out. An analysis of risk caused by radiation and non-radiation factors is required to clarify the results of the study.

**Keywords:** malignant neoplasms of the liver, malignant neoplasms of the gallbladder and biliary tract, occupational exposure, PA «Mayak».

**For citation:** Characteristics of malignant neoplasms of the hepatobiliary system in the cohort of occupationally-exposed workers / G. V. Zhuntova, T. V. Azizova, M. V. Bannikova, G. V. Sychugov // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 4-12. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-4-12>.

**ВВЕДЕНИЕ**

Распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) гепатобилиарной системы значительно варьирует между странами. В России ЗНО этой локализации составляют около 2% среди впервые выявленных случаев рака [1]. Особенностью ЗНО гепатобилиарной системы являются поздняя диагностика и плохой прогноз. Согласно данным мировой статистики ЗНО печени занимают лидирующие позиции среди причин смерти от новообразований, и в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости злокачественными опухолями печени [2, 3]. В связи с этим продолжаются исследования, направленные на уточнение роли отдельных этиологических факторов в патогенезе ЗНО гепатобилиарной системы.

Самой распространенной формой ЗНО печени является гепатоцеллюлярная карцинома. Наиболее важными факторами риска гепатоцеллюлярной карциномы признаны вирусные гепатиты В и С, употребление алкоголя, ожирение, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, курение [4–7].

Холангиокарцинома — вторая по частоте форма ЗНО печени. Воспалительный процесс в желчных путях, приводящий к развитию цирроза, рассматривают в качестве основной причины возникновения холангиокарциномы [4]. Специфическими факторами риска холангиокарциномы являются врожденные кисты желчных протоков, первичный склерозирующий холангит, гепатолиаза, паразитарные инфекции (печеночные трематоды, описторхоз и др.) [4, 8–10].

Гемангиосаркома относится к редким опухолям печени (2% от всех ЗНО печени), происходит из мезенхимальных клеток, и отличается агрессивным течением [11–12]. Большое значение в этиологии гемангиосаркомы печени имеют химические канцерогены (винилхлорид, фенолгидразин, и др.), отмечена ассоциация с нейрофиброматозом и гемохроматозом, но в 75% случаев причины, приведшие к развитию опухоли, установить не удается [11–12].

Заболеваемость ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных путей ниже в развитых странах по сравнению с развивающимися странами,

зависит от географического региона, пола и расовой принадлежности [13–14]. Этиологическими факторами опухолей этой локализации являются желчнокаменная болезнь, хронические инфекции (сальмонеллез, *Helicobacter pylori* и др.), курение, повышенный уровень эстрогенов, употребление большого количества жареной пищи, некоторые химические вещества, наследственная предрасположенность [13–14].

Накоплены данные, свидетельствующие о связи между воздействием ионизирующего излучения и возникновением ЗНО гепатобилиарной системы. Увеличение риска ЗНО печени и желчного пузыря, обусловленное острым внешним гамма-нейтронным облучением, обнаружено у лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии [15–17]. Высокий риск ЗНО печени выявлен у пациентов, которым в диагностических целях вводили Торотраст (альфа-активное контрастное вещество) [18–19].

В когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» выявлена статистически значимая положительная зависимость между поглощенными в печени дозами внутреннего альфа-излучения от инкорпорированного плутония-239 и риском ЗНО печени, но влияния профессионального облучения на риск ЗНО желчного пузыря не установлено [20–21].

В настоящее время существенно увеличен период наблюдения за когортой работников ПО «Маяк», стали доступны улучшенные оценки доз внутреннего альфа-облучения [22], собраны подробные сведения о курении, включая его количественные характеристики, об употреблении алкоголя и перенесенных заболеваниях, что создает предпосылки для уточнения величины радиогенного риска с учетом влияния расширенного спектра «мешающих» нерадиационных факторов.

**Цель исследования** — характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы в когорте работников, впервые нанятых на основные заводы ПО «Маяк» в 1948–1982 гг., подвергавшихся профессиональному хроническому облучению.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Когорта работников ПО «Маяк», впервые нанятых на основные заводы (реакторный, радиохимический и плутониевый) в 1948–1982 гг. включает 22 377 человек (в том числе 25% — женщины). С первых лет после ввода ПО «Маяк» в эксплуатацию была создана специальная система медицинского наблюдения за состоянием здоровья персонала, которая позволила накопить уникальный материал для проведения научных исследований. Процесс сбора, верификации информации о заболеваемости, различных характеристиках состояния здоровья работников изучаемой когорты и нерадиационных факторах риска был подробно описан ранее [23].

По состоянию на 31 декабря 2018 г. жизненный статус установлен для 95% членов изучаемой когорты, из них умерли 66% мужчин и 59% женщин. Средний возраст  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) умерших был равен  $64,6 \pm 14,1$  лет; а средний возраст тех, кто был жив на конец 2018 г., составил  $75,5 \pm 10,8$  лет. Для анализа доступны подробные сведения о заболеваемости работников с момента найма на ПО «Маяк» и в течение всего периода проживания в г. Озерске Челябинской области, вблизи которого расположено ПО «Маяк». Полные количественные характеристики курения (индекс курения — ИК) известны для 79%

членов изучаемой когорты, отношение к употреблению алкоголя — для 89% работников, сведения о возможном контакте с вредными производственными факторами во время работы на других предприятиях до найма на ПО «Маяк» — для 71% работников, индекс массы тела (ИМТ) — для 82% работников. Величина ИК и ИМТ рассчитывалась следующим образом:

ИК = число пачек сигарет, выкуриваемых ежедневно  $\times$  продолжительность курения (пачка $\times$ лет);  
ИМТ = вес / рост<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>).

Информация о курении и отношении к употреблению алкоголя постоянно уточнялась при интервьюировании работников во время периодических медицинских осмотров. К злоупотреблявшим алкоголем относили работников, которые состояли на учете у врача-нарколога по поводу хронического алкоголизма или бытового пьянства. Сведения о контакте с вредными производственными факторами на других предприятиях получены путем опроса работников во время первого медицинского осмотра, проводившегося при трудоустройстве на ПО «Маяк». Учитывался контакт с производственными факторами, которые в соответствии с рекомендациями ВОЗ признаны канцерогенами [24].

Оценки доз профессионального облучения получены на основе «Дозиметрической системы работников ПО «Маяк» — 2013» [22]. Дозы внешнего гамма-облучения известны для всех членов изучаемой когорты, дозы внутреннего альфа-облучения доступны для 36% работников, у которых проводились измерения активности плутония в пробах мочи. Подробно организация дозиметрического контроля персонала ПО «Маяк», а также методы расчета доз облучения опубликованы ранее [22].

В рамках настоящего исследования поглощенные в печени дозы внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения, а также ИК были вычислены на дату установления диагноза ЗНО гепатобилиарной системы, а для незаболевших работников — на дату окончания наблюдения в когорте. Оценивалось наличие следующих заболеваний: вирусный гепатит (кроме гепатита А, коды V16–V19 МКБ-10), хронические заболевания печени (коды V70–V71, V73–V74, V76.0 МКБ-10), желчнокаменная болезнь (код K80 МКБ-10), хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей (коды K81.1–K81.9, K83 МКБ-10). Перечисленные выше заболевания учитывались, если были выявлены не позже, чем за 2 года до установления диагноза ЗНО гепатобилиарной системы (окончания периода наблюдения для незаболевших работников), при расчете ИМТ также использовался двухлетний временной лаг, чтобы исключить влияние уже имеющегося, но еще не диагностированного опухолевого процесса. Все случаи ЗНО гепатобилиарной системы, включенные в анализ, подтверждены результатами гистологического исследования.

Представлены частоты для качественных переменных, среднее  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ), медиана ( $Me$ ), 25-ый и 75-ый перцентили ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) — для количественных переменных. С помощью двустороннего точного критерия Фишера проведено сравнение частоты контакта с вредными производственными факторами во время работы на других предприятиях до найма на ПО «Маяк», отношения к курению и употреблению алкоголя, а также частоты отдельных заболеваний у работников с установленным диагнозом ЗНО гепатобилиарной системы (ЗНО печени — группа 1, ЗНО желчного пузыря и желчных путей — группа 2) и

членов изучаемой когорты, у которых не было выявлено опухолей указанной локализации (далее «незаболевшие работники» — группа 3).

Для сравнения указанных выше групп по возрасту использовали двусторонний критерий Манна-Уитни [25]. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

По состоянию на 31 декабря 2018 г. в изучаемой когорте зарегистрировано 59 случаев ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков (код С22 МКБ-10, далее ЗНО печени), а также 34 случая ЗНО желчного пузыря, других и неуточненных желчных путей (коды С23-С24 МКБ-10, далее ЗНО желчного пузыря и желчных путей).

Морфологическая структура ЗНО печени у работников изучаемой когорты была следующей:

- 32 случая (54%) — гепатоцеллюлярная карцинома (код М8170/3 МКБ-О, далее ГЦК);
- 10 случаев (17%) — холангиокарцинома (код М8160/3 МКБ-О, далее ХК);
- 1 случай (2%) — смешанная гепато-холангиокарцинома (код М8180/3 МКБ-О);
- 14 случаев (23%) — гемангиосаркома (код М9120/3 МКБ-О, далее ГАС);
- 1 случай (2%) — гемангиоэндотелиальная саркома (код М9130/3 МКБ-О);
- 1 случай (2%) — анапластический рак (код М8021/3 МКБ-О).

При характеристике отдельных гистологических типов ЗНО печени, представленной ниже, 1 случай смешанной гепато-холангиокарциномы включен в группу ГЦК, а 1 случай гемангиоэндотелиальной саркомы — в группу ГАС, отдельно приведено краткое описание 1 случая анапластического рака.

По локализации ЗНО желчного пузыря и желчных путей распределялись таким образом:

- 14 случаев (41%) — ЗНО желчного пузыря (код 23 МКБ-10);
- 12 случаев (34%) — ЗНО внепеченочного желчного протока (код 24.0 МКБ-10);
- 8 случаев (25%) — ЗНО ампулы фатерова сосочка (код 24.1 МКБ-10).

По морфологии ЗНО желчного пузыря и желчных путей, диагностированные у работников изу-

чаемой когорты, являлись аденокарциномами.

На рис. 1 представлено распределение ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты в зависимости от периода установления диагноза. Пик диагностики опухолей этой локализации приходился на 1980–1999 гг., когда было выявлено 35 случаев (59%) ЗНО печени и 24 случая (70%) ЗНО желчного пузыря и желчных путей. Все случаи ХК печени у работников изучаемой когорты были диагностированы, начиная с конца 1950-х гг. до 1999 г., в то время как все случаи ГЦК и ГАС выявлены после 1970 г. В 1980–1999 гг. зарегистрировано максимальное число ЗНО печени всех гистологических типов, в том числе 54% ГЦК, 70% ХК, 60% ГАС, а также 1 случай анапластического рака.

Возраст на момент диагностики ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты составлял  $M \pm m = 64,2 \pm 1,4$  лет для ЗНО печени и  $M \pm m = 62,9 \pm 2,0$  лет для ЗНО желчного пузыря и желчных путей (табл. 1). На дату окончания наблюдения в когорте средний возраст незаболевших работников был несколько моложе ( $M \pm m = 59,5 \pm 0,1$  лет), но различия с заболевшими ЗНО не являлись статистически значимыми. Возраст начала профессионального облучения также существенно не отличался у работников, заболевших и не заболевших ЗНО гепатобилиарной системы, и составлял в среднем 24,5–26,0 лет.

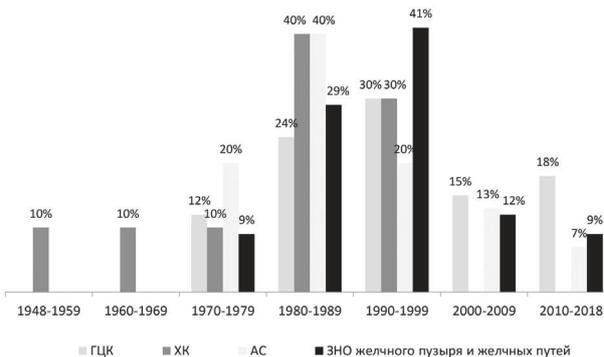


Рис. 1. Период установления диагноза ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты

Таблица 1

Характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты: возраст диагностики ЗНО и возраст начала профессионального облучения

Фактор	ЗНО печени (группа 1)	ЗНО желчного пузыря и желчных путей (группа 2)	Незаболевшие работники (группа 3)	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
Возраст на дату диагноза ЗНО (окончания наблюдения), лет:					
$M \pm m$	64,2 ± 1,4	62,9 ± 2,0	59,5 ± 0,1	0,352	0,731
Me ( $Q_{25}; Q_{75}$ )	64 (58; 71)	63 (52; 71)	63 (48; 74)		
$M \pm m$	26,0 ± 1,0	24,5 ± 1,1	24,9 ± 0,1	0,089	0,910
Me ( $Q_{25}; Q_{75}$ )	25 (16; 48)	23 (18; 44)	23 (16; 65)		

Примечание:  $p_{1-3}$  — статистическая значимость различий между случаями ЗНО печени и незаболевшими работниками (группы 1–3), оценка по критерию Манна-Уитни;  $p_{2-3}$  — статистическая значимость различий между случаями ЗНО желчного пузыря и желчных путей и незаболевшими работниками (группы 2–3), оценка по критерию Манна-Уитни.

В изучаемой когорте среди заболевших ЗНО печени мужчины составили 71% (42 случая), женщины — 29% (17 случаев), а среди заболевших ЗНО желчного пузыря и желчных путей доля мужчин равнялась 62% (21 случай), доля женщин — 38% (13 случаев) (табл. 2). Следует отметить, что среди случаев ЗНО гепатобилиарной системы

доля женщин была несколько выше, чем среди работников, у которых не было выявлено опухолей данной локализации, однако, указанные различия не достигали уровня статистической значимости. В изучаемой когорте 82% случаев ГЦК и все случаи ХК диагностированы у мужчин, в то время как среди заболевших ГАС преобладали женщины (73%).

Характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты: нерадиационные факторы

Фактор	ЗНО печени (группа 1)	ЗНО желчного пузыря и желчных путей (группа 2)	Незаболевшие работники (группа 3)	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
Пол:					
мужчины	42 (71%)	21 (62%)	16623 (75%)	0,563	0,112
женщины	17 (29%)	13 (38%)	5659 (25%)		
Контакт с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк»*:					
нет	20 (52%)	13 (62%)	10868 (69%)	0,023	0,484
да	19 (48%)	8 (38%)	4880 (31%)		
Статус курения*:					
не курил	25 (42%)	13 (38%)	8564 (41%)	0,895	0,862
прекратил курение, курит	34 (58%)	21 (62%)	12402 (59%)		
Индекс курения (прекратившие курение и курящие), пачка×лет*:					
> 0–20	9 (30%)	4 (22%)	3040 (33%)	0,847	0,785
> 20	21 (70%)	14 (78%)	6041 (67%)		
Употребление алкоголя*:					
редко и умеренно	43 (73%)	26 (76%)	15641 (79%)	0,268	0,681
злоупотребляли	16 (27%)	8 (24%)	4243 (21%)		
Вирусный гепатит:					
нет	57 (97%)	33 (97%)	22109 (99%)	0,078	0,234
да	2 (3%)	1 (3%)	173 (1%)		
Хронические болезни печени:					
нет	51 (86%)	33 (97%)	21318 (96%)	0,004	1,0
да	8 (14%)	1 (3%)	964 (4%)		
Желчнокаменная болезнь:					
нет	48 (81%)	27 (79%)	20583 (92%)	0,005	0,013
да	11 (19%)	7 (21%)	1699 (8%)		
Хронические болезни желчного пузыря и желчных путей:					
нет	29 (49%)	18 (53%)	16629 (75%)	0,000	0,009
да	30 (51%)	16 (47%)	5653 (25%)		
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> *:					
< 25	16 (29%)	10 (30%)	8216 (45%)	0,015	0,114
≥ 25	40 (71%)	23 (70%)	10037 (55%)		

Примечание: \* — анализ ограничен работниками, для которых известны данные об этом факторе;  $p_{1-3}$  — статистическая значимость различий между случаями ЗНО печени и незаболевшими работниками (группы 1–3), оценка по критерию Фишера;  $p_{2-3}$  — статистическая значимость различий между случаями ЗНО желчного пузыря и желчных путей и незаболевшими работниками (группы 2–3), оценка по критерию Фишера.

Частота контакта с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк» среди случаев ЗНО по сравнению с незаболевшими работниками была выше: для ЗНО печени — в 1,5 раза (различия статистически значимые,  $p = 0,023$ ), а для ЗНО желчного пузыря и желчных путей — в 1,2 раза ( $p = 0,484$ ) (табл. 2). Около 60% работников в сравниваемых группах когда-либо курили. Среди случаев ЗНО желчного пузыря и желчных путей доля курильщиков с величиной ИК > 20 пачка×лет была наиболее высокой (78%), а среди случаев ЗНО печени выявлена наиболее высокая частота злоупотребления алкоголем (27%). Статистически значимых различий в отношении к курению, употреблению алкоголя и в частоте вирусного гепатита между случаями ЗНО

гепатобилиарной системы и незаболевшими работниками не установлено (табл. 2).

У работников с ЗНО печени, желчного пузыря и желчных путей по сравнению с незаболевшими почти в 2 раза чаще встречалась желчнокаменная болезнь, хронические болезни желчного пузыря и желчных путей (табл. 2). Кроме того, среди случаев ЗНО печени по сравнению с незаболевшими работниками в 3,5 раза была выше частота хронических болезней печени и преобладали лица с избыточной массой тела и ожирением (табл. 2). Все перечисленные выше различия являлись статистически значимыми.

Характеристика отдельных гистологических типов ЗНО печени у работников изучаемой когорты в зависимости от наличия нерадиационных

факторов представлено на рис. 2. Вирусный гепатит и злоупотребление алкоголем встречались только среди случаев ГЦК. Около трети работников, заболевших ГЦК, имели контакт с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк», у половины работников ИК был высоким (более 20 пачка × лет), 71% работников страдали ожирением.



Рис. 2. Нерадиационные факторы у работников с различными гистологическими типами ЗНО печени

В изучаемой когорте среди случаев ГАС по сравнению с другими гистологическими типами ЗНО печени была максимальной частота контакта с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк» (55%), а также хронических болезней печени (20%), желчного пузыря и желчных путей (80%), ожирения (87%) (рис. 2). Желчнокаменная болезнь чаще встречалась среди случаев ГАС и ХК по сравнению с ГЦК, кроме того среди заболевших ХК была высокой доля работников с ИК более 20 пачка × лет. Оценка статистической значимости перечисленных выше различий между отдельными гистологическими типами ЗНО печени не проводилась из-за малого числа случаев.

Поглощенные в печени дозы внешнего гамма-излучения у работников изучаемой когорты находились в диапазоне 0 — 6,99 Гр и были равны  $M \pm m = 0,90 \pm 0,11$  Гр при ЗНО печени;  $M \pm m = 0,63 \pm 0,09$  Гр при ЗНО желчного пузыря и желчных путей и  $M \pm m = 0,43 \pm 0,004$  Гр у незаболевших работников (табл. 3). Различия в дозах профессиональ-

ного гамма-облучения в группе работников с ЗНО печени, а также в группе с ЗНО желчного пузыря и желчных путей по сравнению с незаболевшими работниками являлись статистически значимыми (табл. 3).

Дозы внутреннего альфа-облучения известны для 81% работников с ЗНО печени, 56% работников с ЗНО желчного пузыря и желчных путей, и только для 36% незаболевших работников, у которых проводился мониторинг содержания плутония в организме. Известно, что печень является органом основного депонирования плутония [29–30], и это могло послужить поводом для более тщательного обследования работников с ЗНО гепатобилиарной системы на содержание данного нуклида в организме. Поглощенные в печени дозы внутреннего альфа-излучения у членов изучаемой когорты имели диапазон 0–38,05 Гр и составляли  $M \pm m = 4,40 \pm 0,96$  Гр при ЗНО печени;  $M \pm m = 0,23 \pm 0,08$  Гр при ЗНО желчного пузыря и желчных путей,  $M \pm m = 0,22 \pm 0,01$  Гр (табл. 3) у незаболевших работников. Различия в дозах профессионального альфа-облучения в группе работников с ЗНО печени, а также в группе с ЗНО желчного пузыря и желчных путей по сравнению с незаболевшими работниками являлись статистически значимыми (табл. 3).

На рис. 3 и 4 представлено распределение работников изучаемой когорты в зависимости от доз профессионального облучения. Поглощенные в печени дозы внешнего гамма-излучения у 63% работников с ЗНО печени и 56% работников с ЗНО желчного пузыря и желчных путей превышали 0,5 Гр, среди незаболевших доля таких работников составляла только 26%. Большинство случаев ГАС (94%), а также ХК (70%) и 45% ГЦК в изучаемой когорте, относились к дозовому диапазону более 0,5 Гр (рис. 3).

Поглощенные в печени дозы внутреннего альфа-излучения были выше 1,0 Гр у 41% работников с ЗНО печени, среди которых этому дозовому диапазону относилось 86% случаев ГАС, 24% случаев ГЦК и 14% случаев ХК. У большинства работников с ГЦК (60%), ХК (72%), ЗНО желчного пузыря и желчных путей (58%), а также у незаболевших работников (73%) поглощенные в печени дозы внутреннего альфа-излучения находились в диапазоне 0–0,1 Гр (рис. 4).

Таблица 3

Характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты: дозы профессионального облучения

Доза профессионального облучения	ЗНО печени (группа 1)	ЗНО желчного пузыря и желчных путей (группа 2)	Незаболевшие работники (группа 3)	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
Поглощенная в печени доза внешнего гамма-излучения, Гр:					
$M \pm m$	$0,90 \pm 0,11$	$0,63 \pm 0,09$	$0,43 \pm 0,004$	0,0000	0,001
$Me (Q25; Q75)$	0,71 (0,19; 1,37)	0,60 (0,13; 0,88)	0,17 (0,05; 0,55)		
Поглощенная в печени доза внутреннего альфа-излучения, Гр*:					
$M \pm m$	$4,40 \pm 0,96$	$0,23 \pm 0,08$	$0,22 \pm 0,01$	0,001	0,032
$Me (Q25; Q75)$	0,17 (0,02; 7,41)	0,07 (0,03; 0,25)	0,03 (0,008; 0,12)		

Примечание: \* — анализ ограничен работниками, для которых известны дозы альфа-облучения;  $p_{1-3}$  — статистическая значимость различий между случаями ЗНО печени и незаболевшими работниками (группы 1–3), оценка по критерию Манна-Уитни;  $p_{2-3}$  — статистическая значимость различий между случаями ЗНО желчного пузыря и желчных путей и незаболевшими работниками (группы 2–3), оценка по критерию Манна-Уитни.

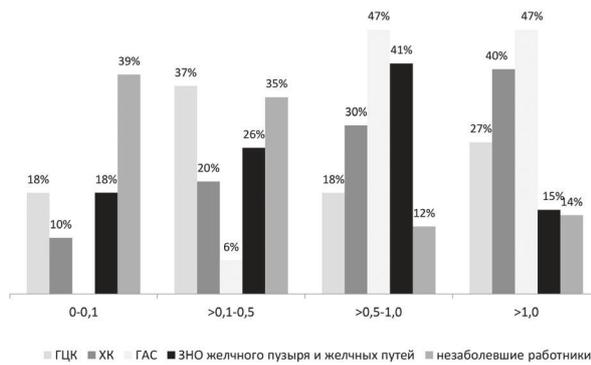


Рис. 3. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от поглощенных в печени доз внешнего гамма-излучения

Единственный случай анапластического рака печени, зарегистрированный в изучаемой когорте, был выявлен у мужчины в возрасте 68 лет. На момент диагностики опухоли у этого работника поглощенная в печени доза внешнего гамма-излучения составила 0,92 Гр, доза внутреннего альфа-излучения — 0,12 Гр. Работник не имел контакта с вредными производственными факторами до найма на «ПО «Маяк», умеренно употреблял алкоголь, прекратил курение за 11 лет до момента диагностики опухоли печени (индекс курения 21 пачка×лет), у него не было выявлено хронических заболеваний гепатобилиарной системы, а также вирусного гепатита.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Печень является одним из органов основного депонирования плутония [26]. В результате накопления этого нуклида, обладающего длительным периодом полураспада, структуры печени подвергаются воздействию альфа-излучения на протяжении всей жизни человека. В исследованиях, выполненных ранее [20–21], в когорте персонала ПО «Маяк» была обнаружена положительная статистически значимая зависимость между дозой внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония и риском ЗНО печени, при этом учитывалось отношение работников к курению и употреблению алкоголя.

Настоящее исследование было направлено на оценку частоты нерадиационных факторов у работников изучаемой когорты, заболевших ЗНО гепатобилиарной системы, которые могли играть роль в возникновении опухолевого процесса. Период наблюдения за когортой увеличен на 14 лет, все проанализированные случаи ЗНО печени и большинство случаев ЗНО желчного пузыря и желчных путей имели морфологическую верификацию. Дозы профессионального внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения в группе работников с ЗНО печени, а также в группе с ЗНО желчного пузыря и желчных путей были статистически значимо выше по сравнению с незаболевшими работниками.

Согласно эпидемиологическим данным в общей популяции в структуре ЗНО печени лидируют ГЦК (около 70%) и ХК (около 15%), которыми чаще заболевают мужчины, ГАС встречается крайне редко [3]. В изучаемой когорте доля ГАС была высокой и составила 25% от всех ЗНО печени. Среди работников, заболевших ГЦК и ХК, преобладали мужчины (82% и 100% соответственно), а ГАС в 73% случаев встречались у женщин. В первые годы деятельности ПО «Маяк» в связи с несовер-

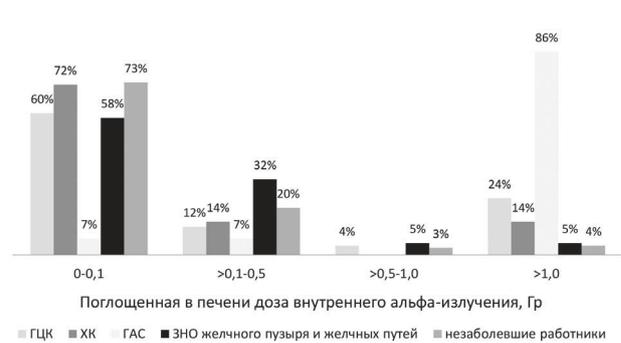


Рис. 4. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от поглощенных в печени доз внутреннего альфа-излучения

шенством технологий и отсутствием знаний об отдаленных эффектах радиационного воздействия часть персонала подверглась облучению в высоких дозах, в том числе были женщины, занятые на работах с плутонием [27]. Ранее в когорте работников ПО «Маяк» было продемонстрировано влияние внутреннего альфа-облучения на риск ГАС [20]. Среди всех случаев ЗНО печени, рассмотренных в настоящем исследовании, в диапазоне поглощенных в печени доз внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения более 1,0 Гр, преобладали ГАС (рис. 2 и 3).

С увеличением календарного периода повышался возраст членов изучаемой когорты, доля работников старше 60 лет в 1948–1966 гг. составляла лишь 1,5% от общей численности, в 1970–1977 гг. — 7%, а в 1980–1999 гг. — 53%. Максимальное число случаев ЗНО гепатобилиарной системы в изучаемой когорте было выявлено с 1980 по 1999 г. (рис. 1). Снижение числа зарегистрированных случаев ЗНО гепатобилиарной системы после 2000 г. может быть связано со сложностями прижизненной диагностики опухолей данной локализации в старших возрастных группах (средний возраст членов когорты в этом календарном периоде составил 70,9 лет), а также с уменьшением числа аутопсий, что ограничило возможности для постмертного уточнения диагноза.

Сравнение частоты отдельных нерадиационных факторов среди случаев ЗНО гепатобилиарной системы и у незаболевших работников выявило следующие статистически значимые различия: случаи ЗНО печени — выше доля лиц, имевших контакт с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк», а также доля лиц с хроническими заболеваниями печени, желчного пузыря и желчных путей, желчнокаменной болезнью, избыточной массой тела и ожирением; случаи ЗНО желчного пузыря и желчных путей — выше доля лиц с желчнокаменной болезнью, болезнями желчного пузыря и желчных путей. Следует еще раз подчеркнуть, что перечисленные выше заболевания были выявлены не позже, чем за 2 года до диагностики опухолевого процесса. Роль хронических заболеваний гепатобилиарной системы в этиологии рака печени и желчного пузыря продемонстрирована многочисленными исследованиями [4–14].

Злоупотребление алкоголем и курение рассматриваются в качестве важных предотвратимых факторов риска ЗНО печени, имеются также данные о влиянии курения на возникновение ЗНО желчного пузыря [28]. В мире в период с 1990 г. по 2015 г. благодаря вакцинации снизилась забо-

леваемость раком печени, вызванным гепатитом В, в то же время произошел рост случаев, обусловленных гепатитом С и алкоголем, а также метаболическими нарушениями, приводящими к ожирению и развитию неалкогольной жировой болезни печени [3]. В изучаемой когорте не было выявлено статистически значимых различий в частоте злоупотребления алкоголем, курения и вирусного гепатита среди случаев ЗНО гепатобилиарной системы по сравнению с незаболевшими работниками, отчасти это может быть связано с небольшим числом наблюдений.

В рамках настоящего исследования была получена характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы и выделены нерадиационные факторы, которые предположительно могли играть роль в развитии опухолей указанной локализации у работников изучаемой когорты. В дальнейшем планируется анализ риска ЗНО гепатобилиарной системы в зависимости от доз профессионального облучения работников с учетом влияния нерадиационных факторов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» был обнаружен повышенный риск ЗНО печени, связанный с внутренним альфа-облучением от инкорпори-

рованного плутония [20, 21]. Этиология ЗНО гепатобилиарной системы многообразна, поэтому оценивая влияние ионизирующего излучения, необходимо учитывать также роль нерадиационных факторов.

В настоящем исследовании был расширен период наблюдения за когортой персонала, нанятого на основные заводы ПО «Маяк» в 1948–1982 гг., и получены характеристики ЗНО гепатобилиарной системы, диагностированных у работников до 31 декабря 2018 г.

Установлено, что в изучаемой когорте среди случаев ЗНО гепатобилиарной системы по сравнению с незаболевшими работниками была выше частота хронических заболеваний желчного пузыря и желчных путей, желчнокаменной болезни, кроме этого, среди ЗНО печени была выше частота контакта с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк», хронических заболеваний печени, избыточной массы тела и ожирения. В структуре ЗНО печени доля ГАС была очень высокой (25%), все случаи ГАС были выявлены у работников, подвергшихся профессиональному облучению в высоких дозах. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учитывать влияние нерадиационных факторов при оценке радиогенного риска ЗНО гепатобилиарной системы.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2019. 250 с.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313]. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
- Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemi T, Abera S, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol. 2017;3(12):1683-1691. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3055
- Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Cancer Control. 2017;24(3):1073274817729245. doi:10.1177/1073274817729245
- Massoud O, Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. Clin Liver Dis. 2018;22(1):201-211. doi:10.1016/j.cld.2017.08.014
- Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. Annu Rev Med. 2016;67:103-117. doi:10.1146/annurev-med-090514-013832
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004;83:1-1438.
- Guerra I, Bujanda L, Castro J, et al. Clinical Characteristics, Associated Malignancies and Management of Primary Sclerosing Cholangitis in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Multicentre Retrospective Cohort Study. J Crohns Colitis. 2019;13(12):1492-1500. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz094
- Thinkhamrop K, Suwannatrat AT, Chamadol N, et al. Spatial analysis of hepatobiliary abnormalities in a population at high-risk of cholangiocarcinoma in Thailand. Sci Rep. 2020;10(1):16855. Published 2020 Oct 8. doi:10.1038/s41598-020-73771-0
- Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. Gut Liver. 2017;11(1):13-26. doi:10.5009/gnl15568
- Martins ACA, Costa Neto DCD, Silva JDDE, Moraes YM, Leão CS, Martins C. Adult primary liver sarcoma: systematic review. Rev Col Bras Cir. 2020;47:e20202647. Published 2020 Nov 30. doi:10.1590/0100-6991e-20202647
- Lazăr DC, Avram MF, Romoșan I, Văcariu V, Goldiș A, Cornianu M. Malignant hepatic vascular tumors in adults: Characteristics, diagnostic difficulties and current management. World J Clin Oncol. 2019;10(3):110-135. doi:10.5306/wjco.v10.i3.110
- Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar A. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. World J Gastroenterol. 2017;23(22):3978-3998. doi:10.3748/wjg.v23.i22.3978
- Schmidt MA, Marcano-Bonilla L, Roberts LR. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. Chin Clin Oncol. 2019;8(4):31. doi:10.21037/cco.2019.08.13
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat Res. 2007;168(1):1-64. doi:10.1667/RR0763.1
- Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases [published correction appears in Radiat Res. 2013 Apr;179(4):e40-1]. Radiat Res. 2012;177(3):229-243. doi:10.1667/rr2629.1
- Sadakane A, French B, Brenner A, V, Preston D L, Sugiyama H, Grant E J, Sakata R, Utada M, Cahoon E K, Mabuchi K, & Ozasa K. (2019). Radiation and Risk of Liver, Biliary Tract, and Pancreatic Cancers among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki: 1958-2009. Radiation research, 192(3), 299-310. https://doi.org/10.1667/RR15341.1
- Ito Y, Kojiro M, Nakashima T, Mori T. Pathomorphologic characteristics of 102 cases of thorotrast-related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and hepatic angiosarcoma. Cancer. 1988;62(6):1153-1162. doi:10.1002/1097-0142(19880915)62:6<1153::aid-cnrc2820620619>3.0.co;2-i
- Lipshutz GS, Brennan TV, Warren RS. Thorotrast-induced liver neoplasia: a collective review. J Am Coll Surg. 2002 Nov;195(5):713-8. doi: 10.1016/s1072-7515(02)01287-5. PMID: 12437262.

20. Labutina EV, Kuznetsova IS, Hunter N, Harrison J, Koshurnikova NA. Radiation risk of malignant neoplasms in organs of main deposition for plutonium in the cohort of Mayak workers with regard to histological types. Health Phys. 2013;105(2):165-176. doi:10.1097/HP.0b013e31828f57df
21. Sokolnikov ME, Gilbert ES, Preston DL, et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. Int J Cancer. 2008;123(4):905-911. doi:10.1002/ijc.23581
22. Birchall A, Vostrotin V, Puncher M, et al. THE MAYAK WORKER DOSIMETRY SYSTEM (MWDS-2013) FOR INTERNALLY DEPOSITED PLUTONIUM: AN OVERVIEW. Radiat Prot Dosimetry. 2017;176(1-2):10-31. doi:10.1093/rpd/ncx014
23. Azizova TV, Day RD, 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):449-458. doi:10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2
24. Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif K. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. Occup Environ Med. 2018;75(8):593-603. doi:10.1136/oemed-2017-104944
25. Zar JH. Biostatistical Analysis. New Jersey: Prentice Hall, c 1999. 663 p.
26. Suslova KG, Khokhryakov VF, Tokarskaya ZB, Nifatov AP, Krahenbuhl MP, Miller SC. Extrapulmonary organ distribution of plutonium in healthy workers exposed by chronic inhalation at the Mayak production association. Health Phys. 2002;82(4):432-444. doi:10.1097/00004032-200204000-00002
27. Romanov SA, Efimov AV, Aladova EE, et al. Plutonium production and particles incorporation into the human body. J Environ Radioact. 2020;211:106073. doi:10.1016/j.jenvrad.2019.106073
28. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. Br J Cancer. 2018;118(7):1005-1012. doi:10.1038/s41416-018-0007-z

**Сведения об авторах:**

Г.В. Жунтова — кандидат медицинских наук  
Т.В. Азизова — кандидат медицинских наук  
М.В. Банникова — научный сотрудник  
Г.В. Сычугов — кандидат медицинских наук

**Information about the authors**

G.V. Zhuntova — MD  
T.V. Azizova — MD  
M.V. Bannikova — researcher  
G.V. Sychugov — MD

Настоящее исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического агентства России.

This study was supported by the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 06.07.2021; одобрена после рецензирования 18.01.2022; принята к публикации 02.02.2022.

The article was submitted 06.07.2021; approved after reviewing 18.01.2022; accepted for publication 02.02.2022.