

Федеральное Государственное бюджетное учреждение науки
«Южно-Уральский институт биофизики»
Федерального медико-биологического агентства

На правах рукописи

Осипов Михаил Викторович

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ КАК ФАКТОР КАНЦЕРОГЕННОГО
РИСКА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА ОЗЁРСКА

1.5.1 – Радиобиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук

Сокольников Михаил Эдуардович

Озёрск, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Диагностическое облучение как фактор радиационного риска	17
1.2 Рентгеновское излучение и другие источники внешнего облучения, как фактор канцерогенного риска	25
1.3 Радиационный риск вследствие воздействия рентгеновского излучения на пациентов при проведении КТ	28
1.4 Способы управления рисками при проведении компьютерно-томографических исследований	36
1.5 Заключение по разделу	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	43
2.1 Источники информации и материал исследования	43
2.1.1 Источники информации о диагностическом облучении при КТ	43
2.1.2 Структура базы данных «Регистр КТ»	46
2.1.3 Связь с популяционными регистрами	47
2.2 Формирование исследуемой когорты и оценка радиационного фактора	50
2.2.1 Критерии включения в когорту и определение случая	50
2.2.2 Способы оценки уровня радиационного воздействия при КТ	51
2.3 Методы статистического анализа	54
2.3.1 Оценка статистической мощности	54
2.3.2 Статистическая обработка данных и моделирование риска	57
2.3.3 Расчёт величины пожизненного избыточного радиационно-индуцированного риска смерти от ЗНО	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	62
3.1 Характеристика исследуемой когорты	62
3.1.1 Возрастно-половой состав исследуемой когорты	62
3.1.2 Жизненный статус лиц, включённых в исследуемую когорту	64
3.1.3 Заболеваемость злокачественными новообразованиями в исследуемой когорте	67

3.1.4 Уровни облучения пациентов при проведении КТ	73
3.1.5 Характеристика субкогорты лиц с наличием профессионального облучения	78
3.2 Оценка канцерогенного риска	83
3.2.1 Характеристика факторов риска	83
3.2.2 Оценка вероятности установления диагноза ЗНО в зависимости от факторов риска радиационной и нерадиационной природы	88
3.2.3 Прогноз радиационно-индуцированного пожизненного риска смерти от злокачественных новообразований	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	98
4.1 Интерпретация и сравнение результатов исследования	98
4.2 Проблемы и ограничения исследования	107
4.3 Перспективы продолжения исследования	112
ВЫВОДЫ	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	118
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	119
БЛАГОДАРНОСТИ	134
ПРИЛОЖЕНИЯ	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

Компьютерная томография (КТ) является современным высокоинформативным методом лучевой диагностики, позволяющим при помощи рентгеновского излучения осуществлять визуализацию внутренних структур человеческого организма методом послойного исследования с последующей компьютерной обработкой и выполнением объёмных реконструкций. Компьютерная томография используется при диагностике широкого круга заболеваний и имеет ряд преимуществ по сравнению с методами, не использующими рентгеновского излучения [1]. Исследования методом компьютерной томографии широко распространены во всём мире, при этом в России ежегодно проводится более десяти миллионов КТ-исследований.

Воздействие ионизирующего излучения (ИИ) при выполнении КТ является одним из потенциальных факторов риска развития неблагоприятных последствий для здоровья пациентов [2]. Диагностическая ценность информации, полученной при проведении компьютерной томографии, недоступной при применении других методов диагностики, с одной стороны, и вероятность развития неблагоприятных отдалённых последствий для здоровья пациента, связанных с воздействием рентгеновского излучения, с другой, ставит задачу количественной оценки потенциального радиационного риска, связанного с проведением КТ-исследований.

Изучение радиационного риска вследствие воздействия диагностического излучения при КТ актуально в целях оптимизации протоколов обследования пациентов и разработки безопасных методов лучевой диагностики, что способствует сохранению здоровья населения России [3]. Дополнительную актуальность изучение данного вопроса приобретает среди лиц, подвергающихся воздействию профессионального облучения за счёт работы на радиационно-опасных предприятиях [2,4].

Оценка радиогенного риска вследствие воздействия ионизирующего излучения от различных источников является важной составляющей фундаментальных исследований в области радиобиологии. Проведение таких исследований позволяет приблизиться к пониманию особенностей радиационного канцерогенеза с целью выработки правильной стратегии диагностики, лечения и профилактики онкологических заболеваний.

Степень разработанности темы исследования

Начиная с середины прошлого столетия, в различных странах проводятся научные исследования по оценке радиационного риска в результате воздействия различных источников ИИ. Основные результаты научных исследований представлены в публикациях международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ), документах международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ), научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР), международного комитета по биологическим эффектам атомной радиации (BEIR), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и других авторитетных научных организаций, связанных с разработкой рекомендаций по безопасному применению техногенных источников ИИ [5-10].

Наиболее значимыми с точки зрения оценки радиационного риска являются исследования в когорте лиц, подвергшихся воздействию острого гамма-нейтронного излучения в результате атомной бомбардировки городов Хиросима и Нагасаки (когорта LSS) [7,8], а также отечественные исследования в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и других радиационных аварий, ядерных испытаний и иных инцидентов, включённые в национальный радиационно-эпидемиологический регистр (НРЭР). Отдельного внимания с точки зрения оценки радиационных рисков заслуживают исследования когорт персонала ПО «Маяк» и когорты лиц, проживающих в прибрежных районах реки Теча (КРТ) и Восточно-уральского радиоактивного следа (ВУРС).

В то же время, оценка радиационного риска у лиц, подвергавшихся воздействию диагностического излучения при проведении КТ, является недостаточно изученной проблемой, в частности, для России, где данный метод начал применяться с начала 1990-х годов. Причиной этого является отсутствие специализированных регистров для наблюдения за состоянием здоровья пациентов, проходивших рентгенодиагностические процедуры, включая компьютерную томографию, в которых выполняется персонализированный учёт лиц, подвергшихся воздействию радиационного фактора, и пожизненное наблюдение за ними. В настоящее время в России не создано ни одного медико-дозиметрического регистра лиц, проходивших рентгенодиагностическое обследование, в котором бы содержались данные, позволяющие осуществлять эпидемиологическое наблюдение за лицами, подвергшимися воздействию малых доз диагностического излучения. Рассмотренные аспекты предопределили актуальность, выбор предмета, цели и задач диссертационного исследования.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является оценка канцерогенного риска среди жителей города Озёрска, подвергшегося воздействию рентгеновского диагностического излучения при проведении компьютерной томографии.

Задачи исследования:

1. Сбор информации о компьютерно-томографических исследованиях жителей Озёрского городского округа, проведённых в медицинских учреждениях Челябинской области за период с 1993 по 2018 гг. Создание электронной базы данных «Регистр КТ», включающей информацию о проведённых компьютерно-томографических исследованиях

2. Формирование когорты лиц, подвергавшихся воздействию рентгеновского излучения при проведении компьютерной томографии. Установление жизненного статуса и причин смерти в изучаемой когорте. Идентификация в сформированной когорте работников ПО «Маяк». Оценка уровней облучения пациентов при проведении КТ.

3. Оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями и наличия онкологического анамнеза на дату проведения КТ-исследования среди лиц изучаемой когорты

4. Анализ канцерогенного риска в исследуемой когорте с учетом радиационных и нерадиационных факторов

5. Оценка прогнозируемой величины пожизненного риска смерти от злокачественных новообразований, связанных с воздействием рентгеновского излучения при проведении КТ

Объект и предмет исследования

Объектом диссертационного исследования является население Озёрского городского округа, подвергшееся воздействию рентгеновского излучения при проведении компьютерной томографии. Предмет исследования – заболеваемость злокачественными новообразованиями в отдалённый период после проведения компьютерной томографии в зависимости от радиационных и нерадиационных факторов.

Соответствие паспорту научной специальности

Результаты диссертационного исследования соответствуют пункту 1 «Взаимодействие различных видов ионизирующих излучений с веществом. Медико-биологические последствия действия радиации и разработка методов их минимизации. Стохастические и не стохастические эффекты; зависимости: доза-эффект и время-эффект» и пункту 7 «Особенности биологического действия малых доз облучения» Паспорта специальностей ВАК по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Научная новизна исследования

1. Создан медико-дозиметрический регистр жителей города атомной промышленности Озёрск, подвергавшихся воздействию рентгеновского облучения при проведении компьютерной томографии («Регистр КТ»)
2. Впервые выполнен количественный учёт уровней диагностического облучения жителей города Озёрска при проведении компьютерной томографии
3. Впервые оценено влияние рентгеновского излучения при проведении компьютерной томографии, с учётом радиационных и нерадиационных факторов риска, на вероятность возникновения злокачественных новообразований у жителей города Озёрска в течение длительного периода наблюдения
4. Впервые получена оценка прогнозируемой величины пожизненного риска смерти от злокачественных новообразований, связанных с воздействием рентгеновского излучения при проведении КТ, для населения города атомной промышленности Озёрск

Теоретическая и практическая значимость исследования

В исследовании проведена оценка сочетанного воздействия радиационных и нерадиационных факторов на организм человека, которые не могут быть смоделированы в эксперименте.

По результатам исследования получено свидетельство о государственной регистрации результата интеллектуальной деятельности (РИД) в реестре ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности». Свидетельство о государственной регистрации № 2020622807 от 24.12.2020 г. (Приложение 1).

Результаты, полученные в исследовании, могут быть использованы для усовершенствования мер по радиационной безопасности при проведении рентгенодиагностических исследований персонала и населения, проживающего на территории вблизи радиационно-опасных объектов

Результаты полученных оценок пожизненного избыточного радиационного риска могут быть использованы при обосновании проведения диагностического

исследования методом компьютерной томографии, а также снижения дозы облучения пациентов при проведении повторных КТ-исследований

Внедрение результатов исследования в клиническую практику

Для обеспечения контроля лучевой нагрузки при проведении рентгенологических исследований среди жителей Озёрского городского округа и персонала ПО «Маяк» база данных медико-дозиметрического регистра «Регистр КТ» внедрена в клиническую практику в отделении лучевой диагностики Клинической больницы № 71 г. Озёрск (Акт о внедрении №1 от 10.01.2020 г. – Приложение 2). Для использования базы данных «Регистр КТ» в клинической практике врача-рентгенолога создан пользовательский интерфейс, позволяющий осуществлять поиск информации о предшествующих КТ-исследованиях пациентов в медицинских учреждениях г. Озёрск и Челябинской области.

В ходе исследования были разработаны и опубликованы практические рекомендации для врачей-рентгенологов по снижению дозы рентгеновского диагностического излучения при проведении компьютерной томографии органов брюшной полости, а также для пациентов с онкологическими заболеваниями, находящихся в процессе химиотерапии.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования являются труды отечественных и зарубежных учёных в области радиобиологии, рентгенологии, радиологии, онкологии, радиационной эпидемиологии и медицинской статистики. В исследовании использовались ссылки на нормативные акты и методические указания МКРЗ, МАГАТЭ, НКДАР, ВОЗ, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, «Роспотребнадзор» и других организаций, занимающихся мониторингом в области радиационной защиты и разработкой мер по радиационной безопасности населения при эксплуатации искусственных источников ионизирующего излучения.

Исследование выполнено ретроспективно когортным методом. Когорта для исследования сформирована путём включения лиц, проживавших в Озёрском городском округе, и проходивших компьютерно-томографические исследования в отделении лучевой диагностики ФГБУЗ «Клиническая больница №71», а также в медицинских учреждениях Челябинской области, находящихся в территориальной близости от г. Озёрск.

Сбор информации осуществлялся в архивах отделений лучевой диагностики путём копирования данных из первичных носителей – журналов регистрации обследований пациентов, проходивших компьютерную томографию. Идентификация жителей Озёрского городского округа, обследованных за его пределами, проводилась на основании информации об адресе проживания пациента.

Информация, собранная из первичных источников, подвергалась оцифровке и вводу в базу данных «Регистр КТ», дизайн которой был разработан с учётом структуры протокола обследования пациента (Приложение 3).

Структурированные данные включали следующие характеристики КТ-исследований пациентов: дата рождения, пол, дата проведения исследования, место проведения исследования, тип сканера, кем направлен пациент, клинический диагноз при направлении, вид исследования, анатомическая область, использование контрастного усиления, заключение врача КТ, эффективная доза облучения пациента, параметры сканирования (при наличии).

Оцифрованная информация подвергалась процедуре верификации с целью исключения дублирующих записей и коррекции ошибок ввода. После верификации информации каждой записи в базе данных присваивался уникальный номер (ID). На основании информации, содержащейся в базе данных «Регистр КТ», была сформирована когорта для проведения эпидемиологического исследования.

Оценка жизненного статуса лиц, включённых в изучаемую когорту, выполнялась с использованием информации «Детского регистра» (ФГБУН «ЮУрИБФ») и данных комплексной медико-информационной системы (КМИС)

ФГУЗ «Клиническая больница №71» г. Озёрск. Оценка причин смерти пациентов выполнялась при помощи регистра причин смерти лиц, умерших в Озёрском городском округе.

Оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в исследуемой когорте проводилась на основании данных «Канцер-регистра» населения города Озёрска, созданного и поддерживаемого в лаборатории эпидемиологии ФГБУН «ЮУрИБФ».

Оценка онкологического анамнеза в изучаемой когорте проводилась на основании информации базы данных «Регистр КТ», содержащей диагноз при направлении и заключение врача-рентгенолога. Идентификация пациентов, прошедших КТ-исследования, среди работников ПО «Маяк» выполнялась с использованием данных регистра персонала (ФГБУН «ЮУрИБФ»).

Эпидемиологический анализ радиационного риска производился с использованием модуля «GMBO» статистического пакета для прикладных эпидемиологических исследований «Epicure».

Информационная база исследования

Исследование проведено с использованием информации, полученной из архивов ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть №71» г. Озёрск (в настоящее время – ФГБУЗ «Клиническая больница №71»), а также архивов медицинских учреждений Челябинской области, оснащённых компьютерными томографами, в которых могли обследоваться жители Озёрского городского округа. К данным учреждениям относились ФГБУЗ «Областная клиническая больница №1» г. Челябинск, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ФГУЗ «Центральная городская больница им. А.П. Силаева», г. Кыштым, и ФГУЗ «Центральная районная больница г. Касли».

Данные о жизненном статусе, профессиональном маршруте, заболеваемости и смертности жителей Озёрского городского округа были получены с использованием информации популяционных радиационно-эпидемиологических регистров («Канцер-регистр», «Детский регистр», «Регистр персонала ПО

«Маяк», и «Регистр причин смерти лиц, умерших в Озёрском городском округе»), созданных и поддерживаемых в ФГБУН «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА России.

Положения, выносимые на защиту

1. Созданный медико-дозиметрический регистр населения Озёрского городского округа, обследованного при помощи компьютерной томографии, обеспечивает возможность проведения эпидемиологических исследований с целью оценки потенциальных рисков, связанных с воздействием диагностического излучения в малых дозах

2. Проведение повторных КТ-исследований среди населения, проживающего вблизи предприятия ядерно-промышленного комплекса в течение первых 5 лет наблюдения не сопровождается увеличением риска заболевания злокачественными новообразованиями

3. Наличие контакта с профессиональным облучением для работников производственного объединения «Маяк», обследованных методом компьютерной томографии, является фактором риска, увеличивающим вероятность установления диагноза ЗНО в течение последующих лет наблюдения

4. Величина пожизненного радиационного риска смерти от злокачественных новообразований среди лиц, однократно обследованных методом компьютерной томографии, в зависимости от пола, возраста на дату проведения исследования и области исследования, находится в пределах «низкого» уровня радиационного риска

Личный вклад соискателя

Настоящее исследование проведено автором лично. Непосредственно автором осуществлен сбор информации из первичных источников: архива отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Клиническая больница №71» г. Озёрск, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (включая центр позитронно-эмиссионной томографии), архива ГБУЗ

«Городская больница им. А.П. Силаева» г. Кыштым, архива ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница № 1».

Автором разработан дизайн и структура базы данных медико-дозиметрического регистра компьютерной томографии населения Озёрского городского округа («Регистр КТ»). Автором лично осуществлялась оцифровка информации, ввод в электронную базу данных и верификация данных.

Автором лично проведена статистическая обработка данных, математическое моделирование риска, выполнен анализ риска заболеваемости злокачественными новообразованиями и расчёт прогнозируемой величины пожизненного риска смерти от злокачественных новообразований, получены результаты и сформулированы выводы.

В сотрудничестве со специалистами отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Клиническая больница № 71» г. Озёрск автором разработаны практические рекомендации по оптимизации протоколов обследования пациентов при проведении компьютерной томографии брюшной полости, а также алгоритм КТ-обследования пациентов, находящихся в процессе химиотерапии.

Доля личного участия автора в сборе информации из первичных источников 100 %, оцифровке полученных данных 85%, в создании электронной базы данных «Регистр КТ» – 100 %, в обобщении и анализе материала — 100 %, разработке практических рекомендаций по снижению лучевой нагрузки при проведении компьютерной томографии – 70%.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационного исследования получили одобрение на следующих международных научно-практических конференциях:

- VII Международная научно-практическая конференция "Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения", г. Томск, 21-22 марта 2023 г.

- II Всероссийская научно-практическая конференция «Школа эпидемиологов: теоретические и прикладные аспекты эпидемиологии». Казань, 13 марта 2020 г.

- 14-ая Международная конференция и семинар «Medical Physics in the Baltic States 2019», Литва, г. Каунас, 7 - 9 ноября 2019 г.

- Второй международный форум онкологии и радиологии 2019, г. Москва, 23-27 сентября 2019 г.

- Международная научная конференция «Радиобиология: Актуальные проблемы». Республика Беларусь, г. Гомель, 27-28 сентября 2018 г.

- Международная научная конференция «Радиационная гигиена и радиационная безопасность государства: история, современное состояние и перспективы развития». Москва, 23-24 ноября 2017 г.

- Международная научная конференция «Радиобиология: вызовы XXI века». Республика Беларусь, г. Гомель, 27-29 сентября 2017 г.

- Международная научная конференция «Минимизация радиационных рисков». Республика Беларусь, г. Гомель, 29-30 сентября 2016 г.

- Международная научная конференция «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015». Санкт-Петербург, 2-4 декабря 2015 г.

Материалы исследования вошли в отчеты НИР по следующим темам

1. Государственный контракт с ФМБА России № 11.306.06.0 «Заболеваемость злокачественными новообразованиями у персонала основных заводов ПО «Маяк», 2008 г.

2. Государственный контракт с ФМБА России № 11.320.06.0 «Скрининговое обследование жителей города Озерска, подвергшихся в детском возрасте техногенному облучению», 2009 г.

3. Государственный контракт с ФМБА России № 11.325.10.2 «Оценка канцерогенного риска на основе медико-дозиметрических регистров персонала основных радиационно-опасных производств и населения, пострадавшего в

результате радиационных аварий. Контроль качества данных регистров и предварительная оценка канцерогенного риска», 2010 г.

4. Государственный контракт с ФМБА России № 11.325.11.2 от 20 мая 2011 г. «Оценка канцерогенного риска на основе медико-дозиметрических регистров персонала основных радиационно-опасных производств и населения, пострадавшего в результате радиационных аварий» 2011-2012 гг.

5. Государственный контракт с ФМБА России № 11.305.13.0 от 20 марта 2013 г. «Оценки радиационно-эпидемиологических рисков среди персонала ПО «Маяк» и их потомков».

6. Государственный контракт с ФМБА России № 11.325.13.2. от 4 июня 2013 г. «Совершенствование, взаимодействие и функционирование медико-дозиметрических регистров персонала атомных и радиационно-опасных предприятий и населения, проживающего в зоне их влияния», 2013-2015 гг.

7. Государственный контракт с ФМБА России № 11.305.14.0. от 10 февраля 2014 г. «Исследования по оценке риска и профилактике отдаленных последствий ионизирующего излучения среди работников ПО «Маяк» и их потомков».

8. Государственный контракт с ФМБА России № 11.305.15.0. от 09 июня 2015 г. «Профилактика и риск отдаленных последствий радиационного воздействия среди работников ПО «Маяк» и их потомков».

Материалы исследования вошли в отчеты НИР по международным проектам

1. Международный комплексный проект № 249675 (Великобритания, Германия, Дания, Италия, США, Франция, Нидерланды, Российская Федерация) «Эпидемиологические исследования облученных популяций на Южном Урале» (проект SOLO) (субпроект 2,3,4) (март 2010 г. – февраль 2014 г.),

2. Международный проект 2.2. RBO 20301-0Z-02 (ЕН) между ЮУрИБФ и Национальным Институтом Рака (США), под эгидой Департамента Атомной Энергетики США «Оценка риска стохастических (канцерогенных) эффектов»

(Estimation of the Risk of Stochastic (Cancer) Effects of Occupational Radiation Exposure) 2011 – 2015 гг.

3. Международный проект F 67X-15-61812-1 (ЕН) с DOE) между ЮУрИБФ и Национальным Институтом Рака (США), под эгидой Департамента Атомной Энергетики США «Оценка риска стохастических (канцерогенных) эффектов» (Estimation of the Risk of Stochastic (Cancer) Effects of Occupational Radiation Exposure, 2016-2018 гг.).

Опубликованные работы

По теме диссертационного исследования опубликовано 18 статей в российских научных журналах, рекомендованных ВАК, из них 14 включены в базу данных «Scopus».

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах, и состоит из введения, четырёх глав, выводов и заключения. Текст диссертации содержит 27 таблиц, 21 рисунок и 3 приложения. Список литературы включает 124 источника, среди которых 43 публикации в российских, и 81 – в зарубежных рецензируемых научных изданиях.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Диагностическое облучение как фактор радиационного риска

Диагностическая визуализация с использованием рентгеновских лучей является неотъемлемой частью современной системы оказания медицинской помощи населению. Исключительная информативность рентгеновского исследования, по сравнению с нелучевыми методами диагностики, способствовала широкому практическому использованию рентгенодиагностики во всём мире [8]. Совершенствование технологий диагностической визуализации позволило создать новый высокоинформационный метод рентгенологического исследования – компьютерную томографию (КТ), который был предложен в 1972 году американскими учёными Годфри Хаунсфилдом и Алланом Мак-Кормаком, и в настоящее время получил широкое распространение в лучевой диагностике [3,9].

История открытия и понимания рентгеновского излучения начинается с работы немецкого физика Вильгельма Конрада Рентгена, который в 1895 году обнаружил необычное излучение, способное проникать сквозь ткани человеческого тела и создавать изображения на фотопластинках. Долгое время после открытия Рентгена медицинское использование рентгеновского излучения не сопровождалось достаточным пониманием его потенциальной опасности для здоровья. Большинство людей, работавших с рентгеновскими установками, не осознавало риски, связанные с воздействием излучения на ткани организма. Поэтому зачастую при использовании рентгеновского излучения в медицинских целях контакт с ним, как врачей, так и пациентов, являлся незащищённым, что было причиной отсутствия знаний о возможных последствиях его воздействия на организм человека.

С течением времени ученые стали получать всё больше доказательств того, что рентгеновское излучение может вызывать определенные опасности для

здоровья, такие как повреждение тканей, и онкологические заболевания. Первые известные случаи радиационных ожогов, задокументированные в конце XIX века, были вызваны длительным воздействием рентгеновских лучей на кожу [1,4], что привело к появлению первого дозиметрического понятия «гиперемическая доза». Гиперемическая доза облучения характеризовалась повреждением кожи и слизистых оболочек, вызывающим болевые ощущения, покраснение и отек тканей. Наличие детерминированных эффектов породило вопросы о вредном влиянии воздействия средних и низких доз рентгеновского излучения.

Предположения о рисках, связанных с воздействием рентгеновского излучения, явились первыми предпосылками для разработки мер по радиационной защите пациентов и врачей-рентгенологов. В числе их была разработка методов и материалов для защиты от рентгеновских лучей, включая специальную одежду, экранирование и ограничение времени облучения. В связи с этим появилась необходимость в измерении дозы рентгеновского излучения, для определения уровня его ослабления при использовании мер радиационной защиты, и контроля его воздействия на организм человека.

Изначально измерение дозы воздействующего рентгеновского излучения было сложным и недостаточно точным процессом, однако с течением времени исследователям удалось улучшить методику измерения, и в 1928 году был создан первый дозиметр рентгеновского излучения. Таким образом, начало складываться понимание о рентгеновском излучении, дозе облучения и его рисках для здоровья, что привело к появлению радиационной защиты, как области науки, и развитию дозиметрии рентгеновского излучения. Это стало важным компонентом безопасного использования рентгеновской технологии в медицине и других областях.

Таким образом, наряду с безусловной диагностической ценностью, воздействие рентгеновского излучения на организм пациента при проведении компьютерной томографии сопряжено с потенциальными канцерогенными эффектами, связанными с дозой ионизирующего излучения [2-4,6-8,10-11].

Согласно оценкам международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) [6], ионизирующее излучение (ИИ), используемое в целях диагностики, является вторым по величине после естественного радиационного фона, и самым крупным источником техногенной радиации. По данным Международного агентства по исследованию рака (МАИР), средняя величина дозы облучения от природных источников в год составляет 2,4 мЗв, тогда как средняя величина дозы при рентгеновском диагностическом обследовании пациента за одну процедуру может в некоторых случаях превышать дозу природного радиационного фона [9]. К примеру, по данным зарубежных исследований [12], при проведении однократной процедуры рентгенографии грудной клетки эта величина в среднем составляет 0,14 мЗв, а при компьютерной томографии – до 5,7 мЗв, что в 40 раз выше, по сравнению с традиционной рентгенографией.

Доля совокупного облучения населения от искусственных источников ионизирующего излучения составляет 15%, наибольший вклад (около 95%) из которых принадлежит медицинскому диагностическому облучению [6]. При этом 34% коллективной дозы от медицинского диагностического облучения в мире принадлежит компьютерной томографии, доля использования которой в зарубежных странах за последние десятилетия десятикратно возросла [10,13]. По данным исследований [14,15], в России в настоящее время также наблюдается тенденция к увеличению количества ежегодных рентгенодиагностических исследований, с преобладанием роста количества исследований за счёт КТ.

Согласно информации Российского независимого фонда мониторинга медицинских услуг «Здоровье», в 2018 году в России было установлено 1 963 аппарата КТ, что на 54 единицы больше, чем в 2016 году (1 909 аппаратов). Из 251 миллиона рентгенодиагностических исследований, проведённых в 2018 году в России, 11,7 миллионов исследований приходилось на долю КТ. За 15-летний период суммарное количество выполненных КТ-исследований в нашей стране [16] возросло с 176 до 279 миллионов с увеличением вклада компьютерной томографии в коллективную дозу диагностического облучения с 5,7% до 54,0%.

В настоящее время доза облучения пациента при некоторых исследованиях с использованием КТ достигает значений, сравнимых с предельно допустимыми уровнями техногенного облучения работников атомной промышленности, установленных для персонала группы «А» (20 мЗв в год) [17].

Согласно данным дозиметрии когорты работников ПО «Маяк» [18], среднегодовая доза профессионального внешнего гамма-облучения у работников реакторного и радиохимического производств имела тенденцию к снижению, и уже с начала 1970-х гг. не превышала 50 мГр. При этом, накопленная доза диагностического облучения от совокупности всех рентгенодиагностических процедур была значительно ниже суммарной дозы производственного облучения. Сравнение уровней поглощённой дозы на толстую кишку для внешнего производственного и рентгеновского диагностического облучения у персонала основных производств ПО «Маяк» в зависимости от календарного времени представлено на Рис. 1.1:

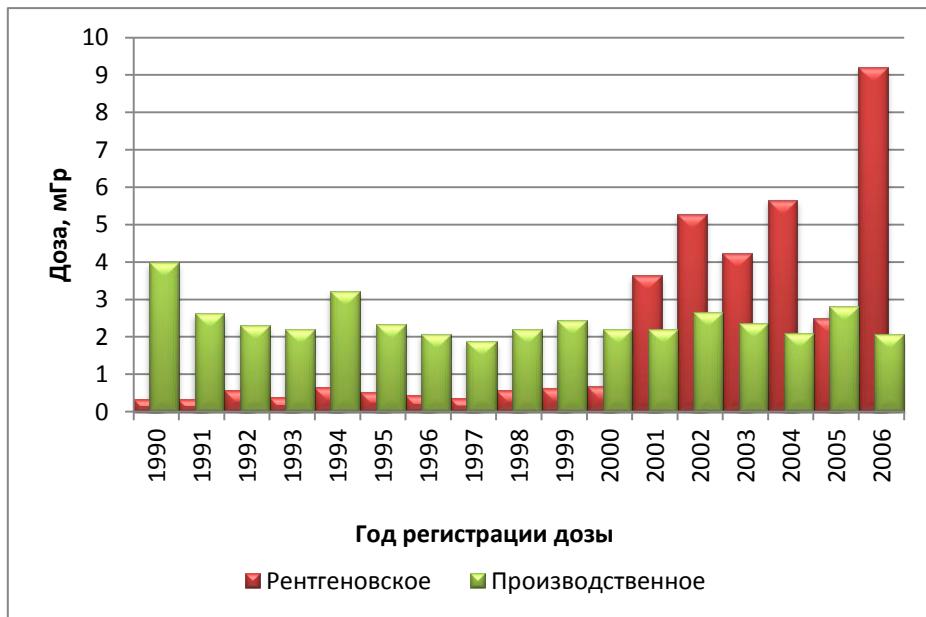


Рисунок 1.1 – Средняя величина поглощённой дозы на толстую кишку от медицинского рентгеновского диагностического и внешнего производственного гамма-облучения в когорте персонала основных производств ПО «Маяк» 1948-1972 года найма в зависимости от календарного года

Величина суммарной поглощённой дозы диагностического излучения от всех рентгеновских процедур за исключением КТ, для персонала ПО «Маяк» по данным [19], представлена в Таблице 1.1:

Таблица 1.1 – Распределение накопленной поглощённой дозы (мГр) от всех рентгенодиагностических процедур за исключением КТ среди персонала основных производств ПО «Маяк»

Орган	5%	10%	25%	Медиана	75%	90%	95%	Ср.знач
Поверхность тела*	0,3	0,5	1,5	6,0	18,5	31,5	44,9	12,7
Желудок	0,02	0,03	0,2	2,2	22,5	73,4	138,5	25,6
Толстая кишка**	0,002	0,001	0,014	0,1	2,7	10,6	23,1	5,3

Примечание: *эквивалент дозы $hp(10)$ на поверхность тела, мЗв,
**включая исследования с бариевым контрастом и обзорную рентгенографию брюшной полости

Как следует из таблицы 1.1, традиционная рентгенография характеризуется относительно невысокими значениями поглощённой дозы, величина которых варьирует в зависимости от области исследования. Среднее значение накопленной дозы облучения, поглощённой в стенке желудка, в 2 раза превышало аналогичную величину поглощённой дозы тканями на глубине 10 мм от поверхности тела, и в 5 раз выше дозы, поглощённой в стенке толстой кишки.

В таблице 1.2 приведены типовые значения поглощённой дозы в органах за одну процедуру для некоторых видов рентгенодиагностических процедур, включая КТ, по данным зарубежных исследователей [6]:

Таблица 1.2 – Распределение средних значений поглощённой дозы на органы при различных видах рентгенологических исследований (Brenner, 2007)

Вид исследования	Релевантный орган	Поглощённая доза, мГр
Дентальная рентгенография	Головной мозг	0,005
Грудная клетка	Лёгкое	0,01
Маммография	Молочная железа	3,0
КТ брюшной полости (взрослый)	Желудок	10,0
КТ брюшной полости (ребенок)	Желудок	20,0
Исследование с барием	Толстая кишка	15,0
КТ-ангиография	Лёгкое	40,0 – 100,0

Как следует из таблицы 1.2, среднее значение дозы, поглощённой в тканях стенки желудка пациента в результате прохождения одного диагностического обследования брюшной полости методом КТ, составляет 10 мГр, что в 2,5 раза ниже среднего значения дозы, полученной для рентгенодиагностических обследований персонала ПО «Маяк», однако в 5 раз выше её медианного значения. При этом, доза облучения лёгкого при проведении КТ-ангиографии в 4000 раз выше дозы, получаемой пациентом при цифровой обзорной рентгенографии органов грудной клетки.

Доза рентгеновского излучения, поглощённая в различных органах и тканях пациента в результате проведения компьютерной томографии, варьирует в зависимости от анатомической локализации, параметров сканирования, и технических характеристик используемых КТ-сканеров. В таблице 1.3 представлено распределение величины поглощённой дозы при КТ-исследовании всего тела по данным зарубежных исследователей [20]. Доза облучения вычислена для сценария равномерного облучения без сканирования головного мозга с типовыми параметрами сканирования для сканера Somatom Volume Zoom фирмы Siemens (параметры сканирования 120 кВ, 230 мАс, питч 1,75):

Таблица 1.3 – Распределение среднего значения поглощённой дозы при КТ-исследовании по протоколу «все тело» для сканера Somatom Volume Zoom

Релевантный орган	Поглощённая доза, мГр	Тканевой множитель (МКРЗ,103)
Щитовидная железа	24,7	0,04
Поверхность кости	15,7	0,01
Пищевод	16,2	0,04
Лёгкое	15,5	0,12
Желудок	14,4	0,12
Печень	14,0	0,04
Желчный пузырь	13,9	0,12
Молочная железа	12,3	0,12
Яичники	12,2	0,08
Толстый кишечник	11,6	0,12
Красный костный мозг	9,9	0,12
Кожа	7,5	0,01
Семенники	2,6	0,08

Согласно таблице 1.3, поглощённая доза излучения, получаемая пациентом при проведении КТ-исследования всего тела, варьирует в зависимости от органа, при этом наибольшему облучению при данном протоколе исследования подвергается щитовидная железа, пищевод, поверхность кости и лёгкое. Для характеристики относительной меры общего радиационного ущерба вследствие воздействия рентгенодиагностического излучения на организм пациента, с учётом различной радиочувствительности органов и тканей [21], используется эффективный эквивалент дозы (эффективная доза).

Для обеспечения возможности суммирования радиационного ущерба от различных источников и сценариев облучения МКРЗ было введено понятие эффективной дозы (ЭД). Эффективная доза рассчитывается как сумма произведений значений эквивалента поглощённой дозы в органах и тканях и весовых тканевых множителей, где весовым множителем (коэффициентом) является радиационный ущерб для данного органа, рассчитанный при

равномерном облучении всего тела, как доля от общего радиационного вреда (формула 1.1):

$$E = \sum_t w_t \sum_r w_r D_r \quad (1.1)$$

где E – эффективная доза,

D_r – поглощенная доза в органе

w_r – коэффициент качества для излучения r

w_t – взвешивающий тканевой множитель для ткани t

Таким образом, величина эффективной дозы облучения пациента, вычисленная с использованием взвешивающих тканевых множителей (публикация 103 МКРЗ [21]), усреднённых для мужчин и женщин всех возрастов, при проведении компьютерной томографии всего тела составит 12,9 мЗв.

По данным [22], средняя индивидуальная годовая эффективная доза техногенного облучения персонала группы А в России в 2020 г. составила 1,11 мЗв, а персонала группы Б – 0,63 мЗв. При этом средняя годовая эффективная доза облучения жителей Российской Федерации за счет природных источников, по данным всех измерений, за период с 2001 по 2020 г. составила 3,36 мЗв в год. Таким образом, полученное значение ЭД за одно исследование всего тела методом КТ может в 12 раз превышать средний уровень годового облучения персонала группы «А», в 20 раз для персонала группы «Б», и дозу облучения населения от естественного радиационного фона – в 4 раза. При этом, сценарий облучения пациента при проведении КТ отличается от сценария при производственном облучении за счёт локального характера воздействия ИИ. К примеру, у двух разных пациентов, обследованных по поводу патологии органов грудной клетки и брюшной полости, и получивших диагностическое облучение при КТ в одинаковой ЭД, значения поглощённых доз в одних и тех же органах будут различными [23,24]. В связи с этим, в целях оценки радиационных рисков, связанных с воздействием диагностического излучения при рентгенодиагностических исследованиях методом КТ, предпочтительным является использование величины поглощённой дозы [25, 26].

1.2 Рентгеновское излучение и другие источники внешнего облучения, как фактор канцерогенного риска

Рентгеновское излучение при компьютерной томографии относится к внешним источникам ионизирующего излучения. На настоящий момент одним из основных исследований, предоставляющих детальную информацию по оценке радиационного риска вследствие воздействия внешнего (гамма- и нейтронного) ионизирующего излучения, является когорта выживших после бомбардировки Хиросимы и Нагасаки [7]. Когорта включает информацию о заболеваемости и смертности более 70 000 мужчин и женщин разных возрастов, около 30 000 из которых подвергались облучению в средней эквивалентной дозе на толстую кишку ниже 200 мГр. В исследовании когорты показано, что после острого однократного воздействия ионизирующего излучения в дозе 1 Гр среди лиц в возрасте 30 лет, заболеваемость солидными ЗНО повышается на 35% (90% ДИ 0,28; 0,43) у мужчин, и на 58% (90% ДИ 0,43; 0,69) у женщин [8]. Данный сценарий однократного острого облучения аналогичен сценарию обследования пациента при проведении КТ с использованием протокола “whole body CT” («всё тело»). В отличие от данного сценария, большинство КТ-исследований сопряжены с воздействием значительно меньших доз рентгеновского излучения на органы и ткани.

Источником информации о последствиях воздействия малых доз от различных источников техногенного облучения являются исследования в когортах работников атомной промышленности [27-32]. Так, когортное исследование INWORKS предоставляет данные оценки эффектов малых доз пролонгированного профессионального облучения 308 297 работников атомной промышленности из 15 стран, нанятых на радиационно-опасные производства с 1943 по 2005 годы [28]. В данном исследовании избыточный относительный риск смерти от лейкемии, исключая хронический лимфолейкоз, составляет 2,96 (90% ДИ 1,17 - 5,21) на 1 Гр дозы, поглощённой в красном костном мозге. Избыточный относительный риск смерти от суммы всех солидных раков составил от 0,14 до

0,87 на 1 Гр, однако полученные оценки риска находились внутри широких доверительных интервалов.

По данным российских исследований, радиогенный риск смерти от солидных ЗНО в когорте персонала ПО «Маяк», облученных в широком диапазоне доз, был статистически значимо повышен для внешнего гамма-излучения (0,15 ДИ 90% 0,09 - 0,20) [30]. При этом, как и в исследовании [8], данный эффект имел тенденцию к снижению с увеличением возраста на момент первого контакта с облучением. Для хронического воздействия внешнего гамма-излучения [31] связь заболеваемости ЗНО органов неосновного депонирования плутония была статистически значимой. Коэффициент избыточного относительного риска, рассчитанный в линейной модели, (ИОР/Гр 0,07 (ДИ 0,01-0,15), был ниже аналогичного для всех солидных раков. Статистическая значимость данной связи снижалась при включении в анализ случаев ЗНО, связанных с наличием инкорпорированного плутония. ИОР/Гр дозы внешнего облучения для рака лёгкого составил 0,19 (95% ДИ 0,05 - 0,39), а для ЗНО печени и скелета полученные оценки риска (0,21 и 0,35 на 1 Гр, соответственно) находились внутри широких доверительных интервалов [32].

При сравнении результатов оценки радиационного риска у профессионалов необходимо принимать во внимание различие сценариев воздействия внешнего производственного гамма-излучения среди работников атомной промышленности, имеющего пролонгированный характер, и эпизодический, локальный характер воздействия, а также повторяемость эпизодов рентгеновского диагностического излучения при проведении КТ. Необходимо учитывать также исходное состояние здоровья работников атомной промышленности, которое может отличаться от состояния здоровья пациентов, направляемых на рентгенодиагностическое исследование по медицинским показаниям.

Уникальным источником информации о радиационном риске от воздействия пролонгированного внешнего излучения техногенного характера, не имеющего связи с профессиональной деятельностью, являются исследования в когорте реки Теча (КРТ) [33]. Оценка смертности от солидных новообразований в

КРТ показала наличие значимого повышения ИОР/Гр внутреннего и внешнего облучения, который с учётом влияния модифицирующих факторов (пол, достигнутый возраст, национальность) составил 0,06/100 мГр (95% ДИ 0,004–0,13) при дозе облучения в интервале от 100 до 200 мГр [34].

Таким образом, из опубликованных в литературе исследований, на настоящий момент можно выделить три основных источника информации о радиационном риске в результате воздействия техногенного излучения.

- 1) Когорта LSS – характеризуется детальной реконструкцией доз в широком диапазоне от 0 до 4 Гр, при этом коэффициент избыточного относительного риска для суммы солидных раков составил 0,3 на 1 Гр.
- 2) Когорта работников ПО «Маяк» (MWC) – характеризуется наличием индивидуальных измеренных доз внешнего и внутреннего облучения от инкорпорированного плутония-239 для большинства членов когорты, а также реконструированными дозами внутреннего и внешнего облучения в широком диапазоне доз от 0 до 10 Гр, Коэффициент избыточного относительного риска на единицу дозы в когорте MWC был в 2 раза ниже аналогичного в исследовании когорты LSS.
- 3) Объединённое исследование работников атомной промышленности «INWORKS» характеризуется наибольшим объёмом когорты (268 262 человека). Диапазон измеренных индивидуальных доз характеризовался значительно меньшей величиной и составил до 0,5 Гр. Коэффициенты риска заболеваемости солидными раками имели статистическую значимость для лёгкого, толстой кишки и предстательной железы. Для других локализаций полученные оценки канцерогенного риска находились внутри широких доверительных интервалов.

Приведённые примеры исследований говорят о повышенном риске при воздействии относительно высоких доз ИИ от внешних источников, как при остром, так и при хроническом облучении, что может свидетельствовать в пользу предположения о наличии риска при воздействии малых доз диагностического излучения. Однако фактического подтверждения наличия достоверного

радиационного риска в области малых доз до 100 мЗв до настоящего времени не получено.

Несмотря на то, что каждое из перечисленных исследований соответствует критериям качества проведения, в оценках риска, выполненных в различных когортах работников атомной промышленности, наблюдаются противоречия, даже в тех случаях, когда результаты получены с использованием измеренной дозы. Вместе с тем, авторами подчеркивается, что данные различия соответствуют радиобиологическим представлениям о рисках, связанных с воздействием пролонгированного техногенного облучения. Однако в случае оценки отдалённых эффектов, связанных с воздействием рентгенодиагностического излучения при проведении КТ-сканирований, возникает вопрос о том, насколько применимы известные способы оценки риска для сценариев воздействия рентгеновского диагностического облучения.

1.3 Радиационный риск вследствие воздействия рентгеновского излучения на пациентов при проведении КТ

Оценка радиобиологических эффектов воздействия рентгеновского диагностического излучения является предметом научных дискуссий [2,4,6,9,12]. На настоящий момент общепризнанной научной гипотезой является линейная беспороговая концепция (ЛБК), которая была сформулирована МКРЗ в середине XX века [35]. Данная концепция основана на гипотезе, предполагающей существование радиогенных эффектов при любой сколь угодно малой дозе радиационного воздействия, при этом риск их возникновения пропорционален дозе действовавшего излучения. В настоящее время ЛБК используется в качестве официальной доктрины, на основе которой осуществляются меры по радиационно-гигиеническому нормированию.

В то же время, существуют исследования, результаты которых оспаривают данную концепцию [36,37]. К примеру, существует пороговая теория, которая базируется на предположении о том, что дозы ниже определённого порога не вызывают последствий для здоровья, и должны быть объявлены «безопасными».

Данное утверждение основывается на фактическом отсутствии детерминированных эффектов в области малых доз [36], в частности, при низкой мощности дозы [37].

Так, в исследовании влияния рентгеновского диагностического излучения на риск возникновения ЗНО лёгкого в когорте 64 172 больных туберкулезом [38], из которых 39% подвергались фракционированному облучению при рентгеноскопии грудной клетки в средней суммарной дозе на лёгкое порядка 1,02 Зв, не было выявлено положительной связи между риском развития злокачественных новообразований лёгкого и дозой облучения (относительный риск на 1 Зв составил 1,00 (95% ДИ 0,94–1,07). По мнению авторов исследования [38], полученное отсутствие эффекта является следствием фракционирования дозы облучения.

По данным европейских исследователей [39], для уровней диагностического облучения от 0,1 до 20 мЗв не получено убедительных доказательств существования избыточного радиогенного риска развития ЗНО, что, по мнению исследователей, связано с нелинейностью эффектов в области доз ниже 100 мЗв. Более того, результаты исследований влияния низкодозовой компьютерной томографии при скрининге патологии органов грудной клетки [40] свидетельствуют о снижении заболеваемости ЗНО лёгкого с увеличением количества обследований. По мнению исследователей, данный результат свидетельствует в пользу того, что использование ЛБК для прогнозирования радиационного риска в области малых доз может приводить к его переоценке [39].

В то же время, особенностью диагностического облучения пациентов при КТ является возможность неоднократного назначения исследований при оценке динамики патологического процесса. Величина накопленной дозы облучения пациента от нескольких процедур КТ (Табл. 1.3) сравнима с нижней дозовой категорией облученных в когорте LSS (поглощённая доза на толстую кишку 5–50 мЗв; среднее значение 20 мЗв). При однократном КТ-исследовании пациентов сценарий облучения с высокой мощностью дозы может быть сопоставлен со

сценарием острого внешнего облучения в когорте LSS, что свидетельствует о возможности сравнения оценки радиационно-индуцированных эффектов воздействия диагностического излучения.

Хотя эпизоды воздействия малых доз с высокой мощностью являются разделёнными по времени (например, несколько диагностических исследований в течение года), суммарная доза пациента может значительно возрастать, в связи с чем возрастает и потенциальный радиогенный риск. Так, по данным исследования [20], величина прогнозируемого радиационного риска смерти от ЗНО в результате воздействия рентгеновского излучения КТ всего тела в средней дозе на толстую кишку 14-21 мГр, для обследованных в возрасте 45 лет, планирующих проходить ежегодные скрининг-обследования КТ до возраста 75 лет (ожидаемая накопленная доза за 30 обследований 400-600 мЗв) составит 1,9%.

С момента вспышки новой коронавирусной инфекции (COVID-19) наблюдался беспрецедентный рост числа случаев компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. Стандартные дозы облучения пациентов составляли от 2,20 до 8,70 мЗв за одно исследование, что соответствует «низкому» уровню пожизненного риска [41]. Величина пожизненного атрибутивного риска (LAR) для всех солидных раков составила 2,1 случая на 10 000 пациентов, тогда как среднее значение LAR для лейкоза составило 0,2 случая на 10 000 пациентов. И для мужчин, и для женщин, основным органом, подверженным риску развития рака, были легкие [42].

Российскими исследователями [43,44] установлено, что прогнозируемая величина пожизненного атрибутивного риска заболеваемости ЗНО лёгкого для мужчин в возрасте 60 лет, облученных в дозе на лёгкое, равной 1 мГр, составит 0,06 случаев на 10 000 человек. Таким образом, с учётом средней дозы, поглощённой в лёгком при КТ-сканировании грудной клетки (см. Табл. 1.3), из 10 000 обследованных пациентов ожидается 1 случай заболевания ЗНО лёгкого, обусловленный воздействием диагностического излучения.

Риск при облучении в детском возрасте

В исследовании избыточного относительного риска смерти от ЗНО среди пациентов, обследованных в возрасте до 21 года, подвергавшихся воздействию диагностического облучения при проведении КТ [45], величина ИОР составила 0,36 на 1 Гр поглощённой дозы в костном мозге для лейкозов и миелодиспластических заболеваний, и 0,23 на 1 Гр поглощённой дозы в веществе головного мозга для опухолей головного мозга. Полученные результаты свидетельствуют о наличии большей радиочувствительности лиц детского возраста, по сравнению со взрослыми [46, 47]. Так, прогнозируемое значение коэффициента пожизненного риска смерти от рака, связанного с облучением на КТ в возрасте 1 года, составило 0,18% при облучении органов брюшной полости и 0,07% для головного мозга, что на порядок выше, чем у взрослых [48].

Увеличение относительного риска заболеваемости ЗНО в зависимости от количества выполненных КТ-исследований показано в когорте 680 211 австралийских детей и подростков, проходивших диагностическое обследование на КТ в возрасте до 21 года [49]. При средней величине эффективной дозы за одно исследование, равной 4,5 мЗв, избыточный риск смерти от онкологического заболевания составил 0,035 на 1 мЗв. Таким образом, предполагается, что из 1800 исследований на КТ пациентов детского возраста приходится 1 случай смерти от злокачественного новообразования, индуцированного рентгеновским излучением при КТ. При этом, исследователи отмечают, что полученные значения коэффициентов избыточного относительного риска на единицу дозы могли быть подвержены действию обратной причинно-следственной связи, так как плохое состояние здоровья пациента требует более частых диагностических обследований, что может приводить к большей вероятности обнаружения онкологического заболевания, не обусловленного радиационным воздействием.

В объединённом европейском исследовании «EPI-CT study», включающем 1 170 186 пациентов детского и подросткового возраста до 21 года [50], средний период наблюдения составил 7,8 года, а количество умерших пациентов к

моменту окончания наблюдения не превышало 1,3%. По результатам исследования субкогорты пациентов Великобритании, избыточный относительный риск для ЗНО центральной нервной системы на 1 мГр составил 0,023 и для лейкемии 0,036. Исследования в других субкогортах показали, что облучение в детском возрасте в малых дозах, в том числе при проведении компьютерной томографии, также связано с повышенным риском развития злокачественных опухолей головного мозга и лейкемии [51,52].

Основные результаты зарубежных исследований по оценке радиационного риска в когортах, включающих пациентов различного возраста, обследованных методом КТ [48-70], представлены в таблице 1.4:

Таблица 1.4 – Сравнительная характеристика результатов основных ретроспективных когортных исследований по оценке риска ЗНО после проведения КТ (по данным исследования Huang et al, 2020)

Автор	Источник данных	Объём когорты	Период наблюдения	Доза при КТ	Оценка риска
Meulepas et al (2018) [115]	Dutch Pediatric CT Study	168 394	1979-2014	Головной мозг 38,5 мГр ККМ* 9,5 мГр	ОР 1,47 (95% ДИ 1,34-1,61) Головной мозг ОР 2,05 (95% ДИ 1,48-2,83) Лейкемия ОР 1,39 (95%ДИ 1,13-1,70)
Gonzalez et al (2016) [68]	National Health Service Central	178 601	1980-2008	ККМ* 12 мГр HL 8 мГр	ОР 0,92 (95% ДИ 0,38-2,22)
Nordenskjold et al (2017) [53]	Karolinska University Hospital	26 370	1973-1992	Головной мозг 7,3-25.7 мГр	ОР 2,28 (95% ДИ 1,56-3,33)
Krille et al (2015) [55]	German Childhood Cancer Registry	44 584	1966-2008	–	ОР 1,82 (95% ДИ 1,29-2,50) Головной мозг ОР 1,35 (95% ДИ 0,54-2,78) Лейкемия 1,72; (95% ДИ 0,89-3,01)
Journy et al (2017) [58]	One of 23 radiology departments	58 620	2000-2010	–	ОР 1,05 (95% ДИ 0,95-1,09) Головной мозг ОР 0,9 (95% ДИ 0,70-1,16) Лейкемия ОР 1,12 (95% ДИ 0,84-1,52)

Окончание таблицы 1.4

Автор	Источник данных	Объём когорты	Период наблюдения	Доза при КТ	Оценка риска
Huang et al (2014) [69]	National Health Insurance Research database	24 418	–	–	ОР 1,29 (95% ДИ 0,90-1,85) Головной мозг ОР 2,67 (95% ДИ 0,75-9,45) Лейкемия ОР 1,33 (95% ДИ 0,14-12,8)
Mathews et al (2013) [49]	Electronic Medicare Records database	680 000	9,5 лет	–	ОР 1,24 (95% ДИ 1,20-1,29) Головной мозг ОР 2,13 (95% ДИ 1,88-2,41) Лейкемия ОР 1,19 (95%ДИ 1,03-1,37)
Miglioretti et al (2013) [57]	Seven US health care systems	4 857 736	2001 - 2011	ЭД 0,03 – 69,2 мЗв на 1 КТ	ИАР Лейкозы 1,9 на 10 000 ИАР (Все ЗНО) 487 случаев на 100 000 населения детского возраста
Sodickson, et al (2009) [66]	–	31 462	22 years	Средняя ЭД 50 мЗв (макс 1375 мЗв)	ИАР все ЗНО 0,3-12%
Su, et al (2014) [60]	Radiology information system	922	2012	0,61-5,76 мГр	ИАР ЗНО ЦЖ 1,1-2,1 Мужчины 8,7-14,1 Женщины
Smith-Bindman et al (2009) [64]	4 San Francisco Bay Area institutions	1119	2008	ЭД 2,0 мЗв (голова) 31,0 мЗв (брюшная полость)	ИАР 1:270 женщин, и 1:600 мужчин в возрасте 40 лет при КТ-ангиографии; ИАР 1:8100 женщин и 1: 11080 мужчин при КТ головы
Egan et al (2012) [59]	Female spinal trauma study	179	–	ЭД 41,0 мЗв	ИАР 45,8 на 10 000 взрослых женщин и 79,6 на 10 000 детей

*ККМ – красный костный мозг

Как следует из приведённых результатов исследований, статистическая значимость оценки радиационного риска у лиц, обследованных при помощи КТ, была достигнута не во всех случаях. При этом риск развития ЗНО на единицу дозы диагностического излучения у пациентов, обследованных в старших возрастах, был ниже, чем у пациентов, обследованных в детском и подростковом возрасте [56-61], а неоднократные обследования пациентов методом КТ с учётом накопления дозы и влияния нерадиационных факторов увеличивали вероятность установления диагноза ЗНО [65,66].

Обобщение информации о радиогенном риске в результате проведения КТ

Согласно прогнозным оценкам НКДАР, обобщающим результаты научных исследований радиационного риска диагностического облучения, использование компьютерной томографии в клинической практике сопряжено с повышенным риском развития ЗНО [67]. Исследования, основанные на фактически наблюдаемых данных об онкологической заболеваемости и смертности пациентов, подвергавшихся воздействию диагностического облучения [68,69] сообщают о возможном наличии нелинейности зависимости доза-эффект.

Коэффициенты риска при проведении различных рентгенодиагностических процедур, включая КТ в зависимости от пола и достигнутого возраста могут существенно варьировать, отличаясь от номинальных в десятки раз [70]. Объяснением этому может служить ряд ограничений, таких как включение в анализ пациентов с наличием предрасположенности к развитию ЗНО, приводящее к возникновению обратной причинно-следственной связи, а также неопределенность в оценке доз и неучтённые нерадиационные факторы риска

Среди рассмотренных исследований значительно различаются дизайн и методология исследований, время начала и продолжительность наблюдения за когортой, объём когорт, локализация изучаемого эффекта, а также показатели, по которым производится сравнение относительного риска. В связи с этим, прямое сравнение их результатов между собой зачастую затруднено. Однако, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что использование ЛБК не является универсальным при описании канцерогенных эффектов воздействия малых доз диагностического излучения.

Таким образом, оценки радиационного риска, проведённые как в когортных исследованиях, так и в исследованиях по методу случай-контроль, среди различных контингентов облученных (население, персонал рентгеновских кабинетов, врачи-радиологи, пациенты) в различном возрасте (дети и подростки, взрослые) предоставляют информацию об оценках онкологической заболеваемости и смертности с учётом различных радиационных и

нерадиационных факторов (пол, возраст, курение). Коэффициенты полученного риска варьируют в широких пределах в зависимости от возраста исследования и пола, а также сценария облучения и дозы.

Статистическая значимость результатов при исследовании стохастических эффектов воздействия малых доз диагностического излучения на пациентов, к которым относится и компьютерная томография, не всегда достигает необходимого доказательного уровня, что является причиной научных дискуссий. При этом, даже при достижении необходимого уровня доказательности, оценки радиационного риска в различных исследованиях варьируют в широких пределах, что свидетельствует о наличии сложной взаимосвязи между исследуемым фактором (воздействием диагностического ионизирующего излучения) и развитием отдалённых стохастических эффектов воздействия радиации на организм человека.

Одной из наиболее значимых проблем для получения оценок радиационного риска диагностического облучения является наличие обратной причинно-следственной связи (ОПСС), возникающей между изучаемым эффектом и фактором риска его возникновения, что может вносить ошибку в оценку радиационного риска вследствие завышения дозы облучения в группе пациентов с онкологическими заболеваниями. Решением данной проблемы является правильная организация эпидемиологического наблюдения, учёт факторов риска радиационной и нерадиационной природы, а также онкологического анамнеза лиц, подвергающихся воздействию диагностической радиации.

Существование альтернативных точек зрения на проблему оценки радиационного риска в области малых доз диагностического облучения среди радиационных эпидемиологов, врачей лучевой диагностики и медицинских физиков [71], свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований, которые на основе анализа фактических данных позволяют скорректировать прогнозные оценки риска в области малых доз диагностического

облучения и могут служить для выработки эффективной стратегии управления радиационными рисками при диагностическом облучении.

На основании представленных данных сделать однозначный вывод о фактической величине радиационного риска среди пациентов, обследованных методом компьютерной томографии, не представляется возможным. Одной из существующих альтернатив на сегодняшний день является использование прогнозных оценок риска, полученных на основании номинальных коэффициентов риска МКРЗ, позволяющих косвенно определить ущерб от радиационного воздействия при диагностических исследованиях. С учётом отсутствия нормирования доз диагностического облучения пациентов, представляет научный интерес оценка наблюдаемой величины риска от воздействия диагностического излучения при КТ. Результаты такого исследования полезны для оценки эффективности управления дозой облучения пациентов при оптимизации протоколов исследования.

1.4 Способы управления рисками при проведении компьютерно-томографических исследований

Согласно публикации 103 МКРЗ [21], «медицинское облучение пациентов требует подходов, отличных от подходов радиационной защиты, применяемых к другим ситуациям планируемого облучения людей. Облучение в этом случае носит намеренный характер и преследует получение прямой пользы самому пациенту». В связи с этим, в ситуации необходимого облучения необходимо обеспечить управление радиационными рисками.

Разработка и внедрение современных технологий и оборудования для лучевой диагностики требует обеспечение максимальной информативности при минимально возможной дозовой нагрузке на пациента [72]. Действующие СанПиН [17] не предусматривают ограничений дозы облучения при рентгенодиагностических обследованиях (за исключением профилактических осмотров), однако существует рекомендованный предел дозы рентгеновского облучения пациента, установленный на уровне в 200 мЗв в год [73]. При

получении пациентом эффективной дозы облучения за год более 200 мЗв, или достижении накопленной в течение жизни пациента дозы диагностического облучения 500 мЗв, принимаются меры по ограничению облучения за счёт использования нелучевых методов диагностики, в случаях, если КТ-исследование не проводится по жизненным показаниям [73].

На уровне медицинского работника минимизация потенциальных рисков для здоровья обследуемого пациента проводится обоснование рентгенорадиологической процедуры с учётом особенностей конкретного исследования [74,75]. В соответствии с Международными стандартами радиационной безопасности, установленными МАГАТЭ для диагностического облучения пациентов [76], обоснование рентгенодиагностической процедуры производится путём оценки баланса выгоды и возможного ущерба от облучения. Необоснованное назначение КТ-исследований невыгодно с экономической точки зрения, поскольку бюджетные средства, затрачиваемые на здравоохранение, лимитированы [77], и каждое необоснованное исследование является дополнительной нагрузкой на бюджет медицинского учреждения. Исходя из этого, мерами по предупреждению избыточной лучевой нагрузки служит ограничение повторных обследований при наличии диагностической информации из других источников, и замена лучевых методов диагностики на альтернативные методы обследования [78].

В случае, когда диагностическое облучение пациента обоснованно и необходимо, основным принципом, рекомендованным к соблюдению МКРЗ, является принцип ALARA (as low as reasonably achievable) [79], предполагающий максимально возможное снижение дозы на пациента, которого является разумно достижимым без потери качества диагностического изображения. Соблюдение этого принципа направлено на предупреждение излишнего облучения пациента при выполнении конкретного исследования сверх того минимума, который необходим для получения достаточной диагностической информации. При этом, ограничение дозы до предельно низких значений в ущерб качеству получаемой диагностической информации не рекомендовано, так как может привести к

снижению эффективности диагностики и лечения пациента, и возможном последующем назначении дополнительных рентгенодиагностических обследований [80].

Таким образом, стратегия оптимизации рентгенодиагностического обследования пациента с использованием современных методов лучевой диагностики, таких как КТ, ставит врача-радиолога перед дилеммой. Стремление к максимальному снижению лучевой нагрузки на пациента, или полный отказ от него в пользу нелучевых методов диагностики, снижает индивидуальный риск у данного пациента, обусловленный лучевым воздействием. Вместе с этим могут возрастать риски для здоровья пациента, связанные с недостаточной информативностью такого исследования [81].

Опыт снижения радиационных рисков в клинической практике, основанный на ограничении избыточной дозы диагностического излучения описан в публикациях российских и зарубежных исследователей [82-86]. При грамотной оптимизации протокола исследования при проведении КТ доза облучения пациента может быть значительно снижена. По данным проведённого нами исследования, при проведении КТ-исследования брюшной полости при наличии данных УЗИ о локализации патологического очага, суммарная доза за диагностическую процедуру может быть уменьшена на треть от планируемой дозы облучения за счёт исключения нативной фазы сканирования без ущерба качеству диагностической информации. При контролльном исследовании пациентов с онкологическим заболеванием органов брюшной полости, находящихся в процессе химиотерапии, количество КТ-сканирований может быть оптимизировано за счёт исключения неинформативных фаз контрастирования [85]. Данные меры по снижению лучевой нагрузки особенно актуальны при обследованиях пациентов детского возраста [87,88], поскольку дозы облучения при одной и той же рентгенодиагностической процедуре у детей выше, чем у взрослых (см. раздел 1.2).

Соотношение «Польза – вред» при диагностическом облучении

Согласно МАГАТЭ, «...доза медицинского облучения должна быть минимальной для достижения требуемой диагностической цели ...» (BSS, пункты II.16 (а) (б), II.17 (а) (I) и II.18 (а)). При этом, согласно пункту II.4 BSS, диагностическая выгода должна быть сопоставлена с радиационным ущербом, который может вызвать воздействие ИИ, принимая во внимание выгоды и риски имеющихся альтернативных методов, которые не связаны с медицинским облучением [89].

Оптимизация радиационной защиты пациента при рентгенодиагностических обследованиях, согласно пункту 2.44 рекомендаций МАГАТЭ (IAEA, 2002), заключается в максимизации этой выгоды над возможным вредом для здоровья пациента [76]. Разработка эффективной стратегии обследования пациентов при использовании рентгеновских методов исследования должна осуществляться на основании сопоставления возможных последствий от непроведения лучевой диагностики с вероятностью развития последствий для здоровья пациента, вызванных действием облучения. Однако проблема оценки полученной выгоды и потенциального вреда от воздействия медицинского облучения до сих пор остаётся нерешённой, и апеллирует к эмпирическому опыту врача-радиолога, предоставляя ему самому определять, до какого уровня снижение дозы облучения будет являться оправданным, поскольку количественные критерии определения пользы до настоящего времени не разработаны [90].

Хотя уровни диагностического облучения пациентов при проведении одного диагностического исследования методом КТ находятся в области малых доз, величина накопленной за всю жизнь дозы облучения пациентов в результате проведения неоднократных обследований может достигать 100-200 мЗв и более [91]. Ввиду отсутствия нормирования пределов дозы облучения пациентов при рентгенодиагностических исследованиях, отмечается рост так называемого «полезного» облучения пациентов, сопровождающийся увеличением

потенциальных канцерогенных рисков, связанных с облучением. В данной ситуации актуальной задачей является количественное определение критериев оптимизации лучевой нагрузки, с учётом различных факторов, влияющих на реализацию канцерогенных эффектов.

Выработка таких критериев возможна путём проведения эпидемиологических исследований при помощи когортной методологии. В современной действительности данная эпидемиологическая задача выполнима только путём создания регистра лиц, подвергавшихся воздействию диагностического облучения, что является устоявшейся практикой [92-94].

1.5 Заключение по разделу

Основной проблемой при проведении исследований канцерогенных эффектов малых доз диагностического излучения является длительный период наблюдения, связанный с латентным периодом развития злокачественных новообразований. Таким образом, даже при правильно спланированном исследовании, первые результаты оценки риска ЗНО будут доступны для анализа спустя длительное время, измеряемое от нескольких лет до десятков лет. В этом случае особую актуальность приобретают эпидемиологические исследования, проводимые на основе ретроспективно собранной информации [93].

Проведение эпидемиологических наблюдений по оценке риска стохастических эффектов от воздействия диагностического облучения, требует соблюдения необходимых критериев качества проведения исследования. К ним относятся длительный период наблюдения, значительный объём когорты в десятки и сотни тысяч человек, детально собранная информация о дозе облучения и нерадиационных факторах риска (пол, возраст, и др.). Перечисленные требования объясняют наличие сравнительно небольшого количества крупных исследований, которые отвечают критериям качества [94].

В отечественной литературе на настоящий момент не представлено ни одного исследования, результаты которого получены на данных

ретроспективного эпидемиологического наблюдения за лицами, подвергавшихся воздействию диагностического излучения.

Проведённый анализ литературных источников по изучаемой проблеме выявил отсутствие консолидированного мнения среди различных исследователей по оценке радиационного риска от воздействия рентгеновского диагностического излучения при компьютерной томографии. Причиной этого является отсутствие специализированных медико-дозиметрических регистров населения, подвергшегося воздействию рентгенодиагностического излучения, без которых невозможно проведение эпидемиологического наблюдения. Информация, накапливаемая в Федеральных банках данных Единой системы контроля и учета индивидуальных доз облучения граждан (ЕСКИД) созданной Минздравом России в рамках Единой Государственной Автоматизированной Системы Контроля Радиационной Обстановки (ЕГАСКРО), не содержит индивидуальных доз облучения пациентов, полученных в результате проведения рентгенодиагностических исследований. Форма З-ДОЗ, используемая для передачи данных в ЕСКИД, предназначенная для сбора информации о коллективной дозе облучения пациентов, не может быть использована для эпидемиологических исследований, поскольку не содержит результатов индивидуальной дозиметрии, и не позволяет провести идентификацию лиц для дальнейшего эпидемиологического наблюдения. Национальный радиационно-эпидемиологический регистр (НРЭР), созданный в Медицинском радиологическом научном центре имени А.Ф. Цыба, содержащий информацию о лицах, подвергшихся воздействию радиации вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, а также радиационных аварий, ядерных испытаний и иных инцидентов [95], не включает информацию о диагностическом облучении ликвидаторов. Информация о рентгенодиагностических исследованиях также не содержится в крупных российских регистрах, созданных для оценки радиационных рисков среди персонала ядерно-промышленного комплекса [29], а также когорты облученных на реке Теча [33].

Диагностическое облучение пациентов сопровождается уровнями облучения преимущественно в области малых и сверхмалых доз, при этом наиболее высокие дозы облучения пациентов характерны для компьютерной томографии. В отличие от производственного облучения работников атомной промышленности, доза диагностического облучения пациента не имеет установленного предела, а неоднократные диагностические исследования могут приводить к существенному увеличению дозы облучения пациента. При этом, даже с учётом многократных КТ-исследований, суммарная доза облучения пациентов, накопленная в течение жизни, как правило, не превышает 100-200 мЗв.

Согласно линейной беспороговой теории, эффект от воздействия излучения на организм человека пропорционален дозе радиации. При этом предполагается, что не существует минимальной пороговой дозы, ниже которой радиация считается безопасной [21]. Следовательно, даже небольшие дозы могут вызвать радиационно-индуцированные изменения в ДНК и клеточных структурах, которые могут в конечном итоге привести к развитию рака или наследственных заболеваний.

Возникновение канцерогенных эффектов при воздействии диагностического излучения при КТ сопряжено с рядом особенностей, которые должны учитываться при оценке риска. В первую очередь, это стохастический характер эффектов малых доз, требующий длительного периода наблюдения для реализации случаев рака, атрибутируемых к воздействию излучения. Влияние различных факторов риска радиационной и нерадиационной природы (пол, возраст на момент облучения, наличие профессионального контакта с источниками ионизирующего излучения и др.) может смещать оценки риска вследствие конфаундинг-эффекта или модификации радиационного фактора. Наличие у обследуемых пациентов патологических состояний, которые являются причиной для проведения КТ-диагностики, в ряде случаев является фактором, способствующим более частому выявлению ЗНО («*indication bias*»), что диктует необходимость оценки онкологического анамнеза при проведении исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Источники информации и материал исследования

2.1.1 Источники информации о диагностическом облучении при КТ

Источником информации для проведения исследования являлись журналы регистрации пациентов, обследованных при помощи компьютерной томографии. Сбор информации из журналов регистрации КТ-исследований осуществлялся в архивах отделения лучевой диагностики ФГУЗ «Клиническая больница №71» ФМБА России, г. Озёрск (КБ №71, ранее ЦМСЧ №71), ФГБУЗ «Областная клиническая больница №1» г. Челябинск, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», а также ФГУЗ «Центральная городская больница им. А.П. Силаева», г. Кыштым, и ФГУЗ «Центральная районная больница г. Касли».

В силу территориальной принадлежности Озёрского городского округа (ОГО) Челябинской области, поиск информации о выполненных КТ для населения ОГО был осуществлён в медицинских учреждениях Челябинской области, включая гг. Озёрск и Челябинск. Количественная характеристика информации, собранной из первичных источников в зависимости от медицинского учреждения, в котором пациент был обследован, и периода времени, за который информация была собрана, по состоянию на 31.12.2018 г. представлена в таблице 2.1:

Таблица 2.1 – Количественная характеристика собранного материала в зависимости от медицинского учреждения и периода сбора информации

Источник информации	Период	Протоколов	%
Клиническая больница №71, г. Озёрск	2000-2018	23 627	88,7
Челябинская областная клиническая больница №1	1993-2017	1 632	6,1
Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины	2007-2017	518	2,0
ПЭТ-центр ЧОКЦО и ЯМ	2010-2018	651	2,4
Центральная городская клиническая больница им. А.П. Силаева, г. Кыштым	2011-2018	193	0,7
Прочие учреждения за пределами г. Озёрск	1993-2000	5	0,01
Все учреждения	1993-2018	26 626	100,0

Как следует из таблицы 2.1, основной объём собранного материала относится к обследованиям жителей Озёрского городского округа в отделении лучевой диагностики Клинической больницы №71 (ранее – ЦМСЧ №71), что составляет более 88% от всех собранных протоколов. Основную долю информации о пациентах, обследованных за пределами г. Озёрск, представляет архив Челябинской областной клинической больницы №1 (6,1% от всех собранных протоколов).

В зависимости от времени, к которому относилась информация, собранная в медицинских учреждениях, различался тип использовавшихся КТ-сканеров: в период с 1990 по 2000 гг. для КТ-диагностики использовались сканеры первого поколения, которые с течением времени заменялись на более современные модели компьютерных томографов различных производителей. Модель и наименование компьютерного томографа, а также количество проведённых на нём обследований пациентов в зависимости от периода времени, за который была собрана архивная информация, представлены в таблице 2.2:

Таблица 2.2 – Модель использовавшихся КТ-сканеров и количество обследований в зависимости от периода наблюдения

№	Модель сканера	Период	Обследований	%
1	Philips Tomoscan	1993-2007	942	3,5
2	General Electric CT Max 640	2000-2011	5541	20,8
3	Toshiba Aquillion 64	2008-2017	518	2,0
4	General Electric LightSpeed VCT	2008-2017	184	0,8
5	Siemens Somatom Definition Edge	2014-2017	203	0,9
6	GE LightSpeed 16 Cardiac Advantage	2008-2017	303	1,1
7	General Electric Bright Speed Elite	2012-2018	18 086	67,9
8	General Electric Bright Speed	2011-2018	193	0,7
9	Siemens Biograph 40	2010-2018	301	1,1
10	Siemens Biograph 64	2010-2018	350	1,3
11	Нет информации о модели сканера	1993-2000	5	0,03
	Всего	1993-2018	26 626	100,0

В начальный период (с 1993 года по 2000 год) в медицинских учреждениях города Озёрск и Челябинской области эксплуатировались сканеры первого поколения. В дальнейшем, в связи с модернизацией диагностического оборудования, в отделениях лучевой диагностики медицинских учреждений Челябинской области стали использоваться многосрезовые (спиральные) томографы. Наибольшее количество обследований (более 70%) было выполнено пациентам после 2000 года с использованием современных моделей многосрезовых компьютерных томографов фирмы «General Electric».

Часть протоколов КТ-исследований (2,4%) была собрана в центре позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-центр) Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины, оборудованном сканерами Biograph-40 и Biograph-64. При исследованиях методом ПЭТ/КТ пациенты получали дополнительное облучение за счёт внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП), содержащего радиоактивный изотоп фтора ^{18}F (2-фтор-2-дезокси-Д-глюкозу). В протоколах обследования фиксировалось значение объёмной активности РФП, введённой пациенту, а также значение эффективной дозы, полученной пациентом за счёт его введения.

2.1.2 Структура базы данных «Регистр КТ»

Информация из протоколов обследования пациентов переносилась в электронную таблицу базы данных «Microsoft Access». В таблицу вносились следующие сведения:

- порядковый номер протокола исследования,
- день, месяц и год рождения пациента,
- возраст пациента на момент обследования,
- пол пациента,
- адрес места жительства,
- день, месяц и год проведения обследования,
- наименование направившего учреждения (отделения стационара),
- диагноз направившего учреждения,
- тип (модель) использованного сканера,
- режим исследования (послойное, мультиспиральный режим),
- область исследования (анатомическая область и/или исследуемый орган),
- использование контрастного вещества,
- наименование и объём вводимого контрастного вещества,
- величина лучевой нагрузки DLP (при наличии),
- величина эффективной дозы (ЭД),
- описание проведённого исследования (при наличии),
- заключение врача КТ.

Пример архивного протокола обследования пациента при помощи КТ представлен в Приложении 3.

Информация, содержащаяся в протоколах КТ-исследований, была структурирована с разделением на идентификационную, медицинскую и дозиметрическую часть. Структурная организация данных БД «Регистр КТ» представлена на рисунке 2.1:



Рисунок 2.1 – Структура базы данных жителей города Озёрск, обследованных при помощи компьютерной томографии «Регистр КТ»

Введённая в базу данных информация верифицировалась с целью исключения дублирующих записей и исправления ошибок рукописного ввода. Каждому пациенту, внесённому в БД, после верификации был присвоен уникальный идентификационный номер.

2.1.3 Связь с популяционными регистрами

Для проведения исследования была выполнена идентификация пациентов, включённых БД, в популяционных регистрах, созданных и поддерживаемых в

лаборатории эпидемиологии ЮУрИБФ. К ним относятся «Канцер регистр», «Регистр причин смерти», «Детский регистр» и «Регистр персонала ПО «Маяк»».

1) Канцер-регистр

Для изучения отдалённых последствий воздействия ИИ при проведении КТ использовалась заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО), возникшими в течение жизни у пациентов, обследованных методом КТ. Идентификация случаев заболеваемости ЗНО у населения г. Озёрск, обследованного при помощи компьютерной томографии, была выполнена при помощи созданного в лаборатории эпидемиологии ЮУрИБФ регистра лиц, которым в течение жизни был установлен диагноз злокачественного новообразования («Канцер-регистр») [96]. Канцер-регистр содержит персонифицированную медицинскую информацию о диагнозах злокачественных новообразований среди населения ЗАТО г. Озёрск, накопленную за период более 70 лет. По состоянию на декабрь 2018 г. регистр включает 13 899 случаев злокачественных новообразований, диагностированных у 12 903 онкологических пациентов, проживавших в ЗАТО г. Озёрск. Информация, собранная в регистре, охватывает весь период существования ЗАТО г. Озёрск. Жизненный статус установлен более чем у 95% онкологических больных. В 86% случаев заболеваний злокачественными новообразованиями имеются результаты морфологической верификации в соответствии с МКБ-О.

2) Регистр населения, проживавшего на территории ЗАТО г. Озёрск в детском возрасте («Детский регистр»)

Для оценки жизненного статуса жителей ЗАТО г. Озёрск, обследованных при помощи компьютерной томографии, была получена информация из регистра лиц, проживавших в детском возрасте вблизи ПО «Маяк» [97]. По состоянию на декабрь 2018 года база данных содержит информацию на 92 751 человек, родившихся или приехавших в ЗАТО г. Озёрск в период с 1946 по 1984 годы в возрасте до 15 лет, жизненном статусе и причине смерти, медицинскую и социальную информацию, полученную из амбулаторных карт поликлинического

обследования пациентов. Регистр представляет дополнительную информацию для идентификации лиц, у которых в течение жизни изменялись паспортные данные.

3) Регистр персонала ПО «Маяк»

Для учёта воздействия производственного излучения, которому подвергались работники ПО «Маяк», проходившие обследование на КТ, была получена информация из регистра персонала основных и вспомогательных производств ФГУП «ПО «Маяк»» (далее ПО «Маяк») [29]. Регистр персонала ПО «Маяк» содержит информацию о профессиональном маршруте лиц, подвергавшихся длительному воздействию производственного облучения в широком диапазоне доз. Регистр включает лиц, нанятых на основные и вспомогательные производства ПО «Маяк», и содержит информацию о годовых уровнях облучения персонала в терминах эффективной дозы. Регистр персонала также содержит значительный объём медицинской, демографической и другой информации, связанной с профессиональной деятельностью работников.

По состоянию на декабрь 2018 года база данных регистра персонала ПО «Маяк» содержит информацию на 36 469 работников, нанятых в период с 1948 по 2016 годы на радиохимическое, плутониевое производство, ремонтно-механический завод, промышленные реакторы и завод водоподготовки ПО «Маяк». Для настоящего исследования из регистра была получена информация о жизненном статусе и причинах смерти работников, обследованных при помощи КТ, а также о характере производств, на которые работник был нанят в течение жизни (основные или вспомогательные подразделения ПО «Маяк»).

4) Регистр причин смерти лиц, умерших в ЗАТО г. Озёрск

Информация о смертности в исследуемой когорте была получена из регистра причин смерти населения ЗАТО г. Озёрск, куда поступали данные из нескольких источников: свидетельства о смерти ЗАГС, протоколов патологоанатомического исследования, протоколов судебно-медицинской экспертизы, и прочих документов из официальных источников, подтверждающие факт и причину смерти. В регистре содержится информация об основном заболевании, которое привело к смерти, а также непосредственной причине

смерти и сопутствующих заболеваниях, профессиональном маршруте и последнем месте работы. На дату проведения исследования регистр содержит информацию о 39 788 умерших за период с 1948 по 2019 годы [98].

2.2 Формирование исследуемой когорты и оценка радиационного фактора

2.2.1 Критерии включения в когорту и определение случая

Эпидемиологическое исследование проведено ретроспективно когортным методом на основании информации, введённой в базу данных «Регистр КТ». Критериями включения в когорту являлись:

- 1) Проживание в Озёрском городском округе в период с 01.01.1993 по 31.12.2018 гг.
- 2) Обследование пациента методом компьютерной томографии в медицинских учреждениях г. Озёрск и/или Челябинской области за период с 01.01.1993 по 31.12.2018 гг.

Начало периода наблюдения за когортой в 1993 г. соответствует появлению первых компьютерных томографов в Челябинской области, на которых в различных медицинских учреждениях выполнялись диагностические обследования населения Челябинской области, включая жителей Озёрского городского округа.

Дата входа пациента под наблюдение соответствует дате первого КТ-исследования, проведённого в медицинском учреждении г. Озёрск или других городов Челябинской области, оборудованных компьютерными томографами.

Датой выхода из-под наблюдения лиц, включённых в исследуемую когорту, являлась дата установления первого диагноза ЗНО, либо дата смерти пациента, либо дата последнего известия о том, что пациент был жив, либо дата выезда на постоянное место жительства за пределы ЗАТО г. Озёрск в случае, если информация о жизненном статусе или заболевании ЗНО после даты их выезда не была доступна, либо дата 31 декабря 2018 года, если ни одно из указанных событий не произошло.

Для получения информации о наличии у пациента онкологической патологии, диагноз которой не был установлен на дату проведения КТ-исследования (онкологический анамнез), была проанализирована информация из протоколов обследования пациентов о диагнозе при направлении в медицинское учреждение, а также заключение врача-рентгенолога после проведения КТ. В качестве критериев для поиска указанных состояний использовались термины, словосочетания, прямо или косвенно указывающие на наличие онкологического процесса.

Критериями для определения «случая» в когорте были:

- 1) Наличие установленного диагноза ЗНО (согласно рубрикам МКБ-10)
- 2) Диагноз ЗНО установлен после даты первого КТ-исследования
- 3) Диагноз при направлении, и/или заключение врача КТ, не содержит информации о подозрении ЗНО, либо состоянии, связанном с его наличием.

2.2.2 Способы оценки уровня радиационного воздействия при КТ

Диагностическое обследование пациентов методом КТ выполнялось по медицинским показаниям для выявления наличия патологических изменений внутренних структур (органов и тканей) тела пациента. В зависимости от характера патологии, воздействию рентгеновского диагностического излучения подвергались различные анатомические области, исследованные согласно типовым протоколам КТ-сканирования. При обследовании пациентов использовались типовые протоколы сканирования различных анатомических областей согласно утверждённым методикам [1]:

- 1) Голова
- 2) Шея
- 3) Грудная клетка
- 4) Брюшная полость, забрюшинное пространство
- 5) Малый таз

При необходимости протокол исследования мог быть изменён (расширен), вследствие чего воздействию рентгеновского облучения могло подвергаться

более одной области исследования. К примеру, при исследовании брюшной полости в Клинической больнице №71 в большинстве случаев использовался расширенный протокол исследования, включающий брюшную полость, забрюшинное пространство и малый таз. Предустановленные параметры сканирования для каждого протокола исследования модифицировались в ручном режиме.

Для количественной оценки воздействия рентгеновского излучения компьютерного томографа при обследовании пациента использовались следующие величины:

- 1) Количество КТ, выполненное пациенту в течение периода наблюдения
- 2) Величина лучевой нагрузки на пациента (DLP, мГр×см)
- 3) Величина поглощённой дозы в толстой кишке (для исследований, выполненных на сканере Somatom Spirit)
- 4) Величина эффективной дозы, мЗв

Значение эффективной дозы, полученной пациентом за проведённое исследование, указанное в протоколе исследования, использовалось для сравнительной характеристики лучевой нагрузки при обследованиях различных анатомических областей и на различных сканерах.

При проведении КТ пациенты подвергаются локальному воздействию рентгеновского излучения, при этом в зоне сканирования одновременно находятся, как правило, несколько различных органов. К примеру, при обследовании по протоколу «Брюшная полость, забрюшинное пространство и малый таз» воздействию рентгеновского излучения КТ-сканера подвергаются одновременно несколько различных органов и тканей: кожа, брюшина, желудок и поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, тонкий и толстый кишечник, печень, почки и мочеточники, мочевой пузырь, яичники (у женщин), грудо-поясничный отдел позвоночника и кости таза [1].

Для характеристики величины поглощённой энергии рентгеновского излучения при КТ-исследованиях использовалась величина dose-length product

(DLP). Суммарное значение DLP вычислялось с использованием объёмного взвешенного индекса дозы (CTDI_{vol}), являющегося мерой поглощённой энергии рентгеновского излучения за одно сканирование, нормированное к ширине рентгеновского пучка, и длины сканируемой области в сантиметрах (L). Указанная величина характеризует суммарную дозу облучения, поглощённую во всей области исследования, с учётом её протяжённости.

Суммарное значение DLP используется для расчёта величины эффективной дозы, как меры риска возникновения отдалённых эффектов в целях контроля уровней облучения пациентов согласно НРБ [99] с учётом возраста пациента и исследованной области на основании использования коэффициентов конверсии $e(i)DLP$, согласно рекомендациям, действовавшим на момент проведения КТ-исследования [100]. Значение DLP может быть реконструировано с использованием известного значения ЭД, известной области исследования и возраста пациента согласно следующей формуле (2.2.1):

$$DLP = \frac{\mathcal{E}D}{e(i)DLP} \text{ мГр} \times \text{см} \quad (2.2.1)$$

где $e(i) DLP$ – коэффициент конверсии для анатомической области i

Метод оценки поглощённой дозы облучения пациента при КТ

Поглощённая доза рентгеновского излучения в органах и тканях пациента при проведении КТ вычислялась на основании информации, содержащейся в файле дозового отчёта, который генерируется программным обеспечением компьютерного томографа при проведении исследования пациента. На рисунке 2.2 представлен пример дозового отчёта исследования, выполненного с многофазным контрастным усилением, в котором приведены основные параметры сканирования: пол и возраст пациента, сила тока (mAs) и напряжение на трубке (kV), а также величина объёмного индекса дозы (CTDI_{vol}) и её произведение на общую длину сканирования (DLP).

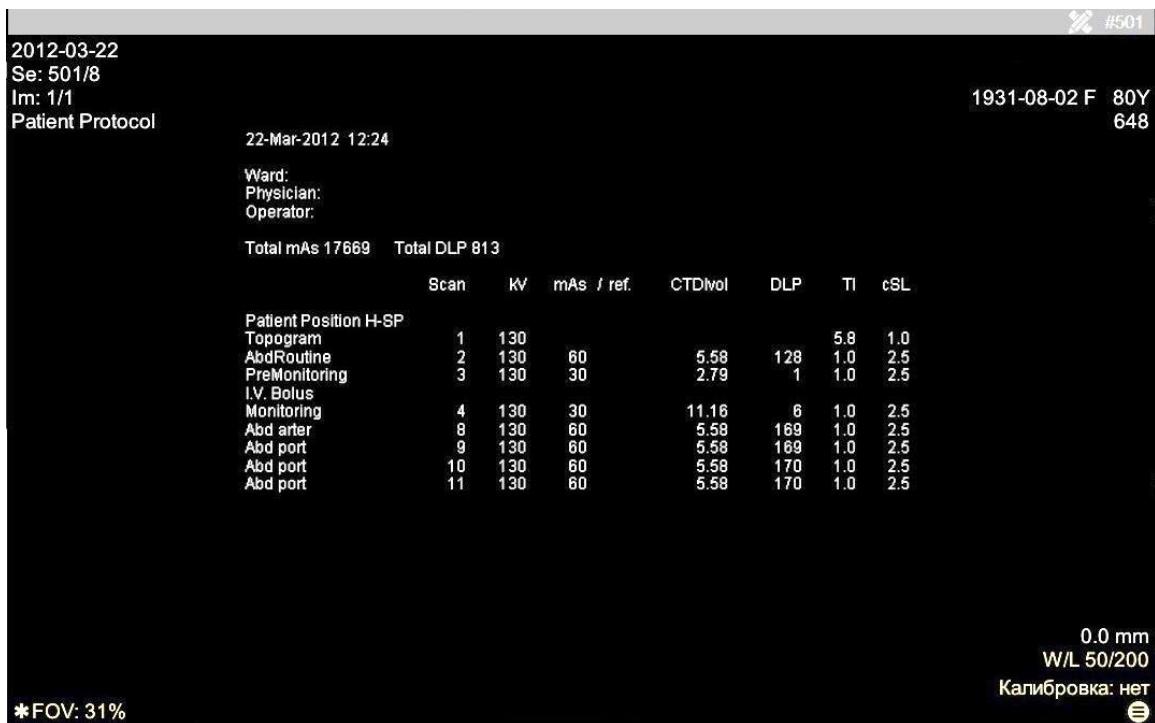


Рисунок 2.2 – Параметры сканирования и величина лучевой нагрузки на пациента при проведении многофазного исследования брюшной полости с контрастным усилением

Количество исследований, для которых на дату проведения исследования была доступна информация из файлов дозовых отчётов, составила 303 (212 пациентов). Для данных пациентов была выполнена оценка поглощённой дозы в органах и тканях на основании извлечённых из дозовых отчётов параметров сканирования с использованием программного обеспечения NCCT версии 2.0 [101] с учётом типа использовавшегося сканера, области исследования, возраста и пола пациента на момент проведения исследования. Результаты оценки поглощённой дозы в органах и тканях пациентов, обследованных при помощи КТ, представлены в публикации [102].

2.3 Методы статистического анализа

2.3.1 Оценка статистической мощности

Статистическая мощность оценивалась согласно методике, изложенной в руководстве по оценке размера выборки и мощности для анализа выживаемости [103]. Оценка объёма выборки и необходимой статистической мощности была

вычислена с учётом величины ожидаемого эффекта радиационного воздействия диагностического излучения на основании следующих параметров:

- 1) Уровень доверительной вероятности ($1 - \alpha$) 95%,
- 2) Уровень статистической мощности (β) 90%,

Исходя из заданного уровня доверительной вероятности, вероятность ошибки типа I (т.е. ошибочное отклонение нулевой гипотезы, когда нулевая гипотеза верна), составляет 0,05. Значение вероятности ошибки типа II (отказ от отклонения нулевой гипотезы, когда альтернативная гипотеза верна), при уровне статистической мощности (β) составляет 10%.

По данным [4-10], влияние дозы внешнего излучения на размер оцениваемого эффекта является вариабельным признаком, и зависит от многих критериев, включая возраст пациента на момент облучения, пол, вид и сценарий облучения, а также других факторов риска. При сценарии острого однократного равномерного воздействия высоких доз внешнего гамма- и нейтронного излучения (сценарий когорты LSS), коэффициент избыточного относительного риска заболеваемости солидными раками в возрасте 70 лет при поглощённой дозе в 1 Гр, полученной в возрасте 30 лет, составляет 0,35 для мужчин, и 0,58 для женщин [7,8]. Данный уровень эффекта использовался в качестве верхнего предела предполагаемой оценки воздействия изучаемого фактора с учётом того, что максимальная накопленная доза при компьютерной томографии не превышает 1 Гр, а среднее её значение находится ниже 100 мГр [12].

С учётом данных, полученных в крупных зарубежных исследованиях, коэффициент избыточного радиогенного риска, связанный с воздействием диагностического излучения при компьютерной томографии, варьирует в широких пределах в зависимости от накопленной дозы облучения и локализации опухоли (см. Табл. 1.4). Для оценки статистической мощности ожидаемое значение коэффициента радиационного риска (E_s) было принято равным величине, в 10 раз меньшей коэффициента радиогенного риска, полученного в исследовании когорты LSS.

С учётом приведённых значений, характеризующих уровень ожидаемого эффекта, результаты оценки статистической мощности при помощи экспоненциального теста для не цензурированных наблюдений приведены на рисунке 2.3:

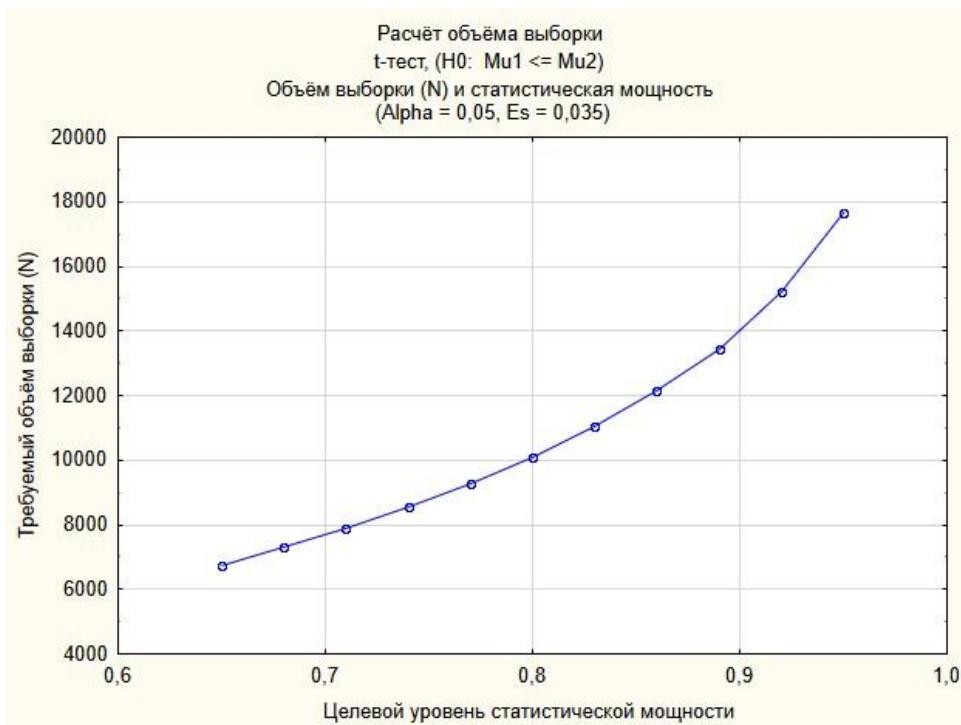


Рисунок 2.3 – Зависимость уровня статистической мощности исследования от требуемого объёма выборки при заданном значении ожидаемого эффекта

Оцениваемый размер выборки, необходимый для анализа риска от внешнего диагностического излучения при уровне суммарной поглощённой дозы 100 мГр, по данным исследования [104] составляет от 10 000 до 100 000 обследуемых.

Исходя из полученных расчётных значений критерия статистической мощности исследования, объём выборки для оценки значимого эффекта воздействия диагностического излучения при КТ, оцениваемого на уровне 0,035, соответствующем минимальному значению ожидаемого эффекта, составляет от 10 000 до 14 000 наблюдаемых лиц при уровне статистической мощности в пределах 80 – 90%. Согласно рекомендациям ВОЗ [105], при значении ожидаемого относительного риска 0,035, и грубом годовом показателе

заболеваемости ЗНО в России для всех возрастов в 2020 году 400 случаев на 100000 человек, в соответствии с формулой 13(а) для определения минимального размера выборки при проверке гипотезы о превышении показателя заболеваемости определенного значения с уровнем значимости 5% и мощностью теста 90% размер выборки составляет 14477 человек.

2.3.2 Статистическая обработка данных и моделирование риска

Материалы исследования были обработаны с использованием общепринятых методов статистического анализа. Распределение величин описывались средним значением с указанием стандартного отклонения и границ 95% доверительного интервала. В случаях, когда распределение признака отличалось от нормального, для характеристики использовалась медиана и интерквартильные значения (25-й и 75-й перцентиль), либо указывался разброс значений величины в пределах 95% доверительного интервала.

Зависимая переменная, характеризующая вероятность наступления исхода (установления диагноза ЗНО) в исследуемой когорте, была определена при помощи бинарной шкалы со значениями 1 (исход наступил), и 0 (исход не наступил). Считая данные события независимыми, построение прогностической модели для оценки вероятности реализации исхода выполнялось с использованием бинарной логистической регрессии.

Для оценки совокупного влияния радиационных и нерадиационных факторов на вероятность реализации исхода у лиц исследуемой когорты был использован метод многофакторного регрессионного анализа. Независимые переменные, влияющие на наступление исхода, были описаны при помощи категориальных переменных, принимавших дискретные (пол, стадия опухоли, наличие профессионального маршрута) или непрерывные значения, которыми описывались количественные признаки (возраст, время под наблюдением, доза диагностического облучения).

В качестве инструмента для многофакторного анализа была применена множественная логистическая регрессия для бинарных исходов, реализованная в

модуле «GMBO» пакета «Epicure» [106]. Методология выполнения многофакторного анализа с использованием логистической регрессии описана в руководстве (Hosmer, 2000) [107].

Вероятность наступления изучаемого исхода оценивалась в зависимости от воздействия изучаемого фактора риска – количества эпизодов воздействия диагностического облучения при проведении компьютерной томографии, выполненных до установления диагноза ЗНО, и эквивалента лучевой нагрузки на пациента за одно КТ-исследование (DLP) с учётом следующих факторов риска:

- 1) пол пациента,
- 2) достигнутый возраст на дату проведения КТ-исследования,
- 3) наличие контакта с воздействием профессионального облучения,
- 4) длительность периода времени нахождения под наблюдением.

Шансы наступления исхода определялись, как отношение вероятности наступления события (p) к вероятности его ненаступления ($1 - p$) (формула 2.3.1):

$$Odds (cr) = \frac{p}{1-p} \quad (2.3.1)$$

Отношение шансов наступления исхода при изменении значения фактора риска на единицу выражались следующим соотношением (2.3.2):

$$OR (cr) = \left(\frac{p}{1-p} \right) / \left(\frac{p_0}{1-p_0} \right) \quad (2.3.2)$$

где p – вероятность наступления исхода в среди однократно облученных, p_0 – вероятность наступления исхода среди неоднократно облученных.

Модель отношения шансов в зависимости от влияния нескольких факторов риска радиационной и нерадиационной природы описывалась экспоненциальной зависимостью вида (2.3.3):

$$OR (cr) = e^{(\sum_{i=1}^k \beta_i x_n)} \quad (2.3.3)$$

где e – основание натурального логарифма,

β_i – коэффициенты регрессии для параметров x_n

Оценка отношения шансов наступления изучаемого исхода с учётом взаимодействия факторов риска выполнялась с использованием аддитивной

модели с использованием преобразующей функции, в качестве которой выступает натуральный логарифм (формула 2.3.4):

$$\ln(OR_{cr}) = \beta_0 + \beta_1 sex + \beta_2 age + \beta_3 wrk + \beta_4 t + \beta_5 ct \quad (2.3.4)$$

где β_0 – константа регрессии,

β_1 - β_4 – факторы риска (пол, достигнутый возраст на дату первого исследования, принадлежность к персоналу ПО «Маяк», время под наблюдением)
 β_5 – коэффициент при дозе облучения за счёт КТ.

Относительные шансы реализации наблюдаемого исхода, связанные с воздействием диагностического излучения при КТ, с учётом взаимодействия переменных описывались в мультипликативной модели с фоновым и избыточным компонентом вида (2.3.5):

$$OR_{CT} = \exp^{(\beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_n + \beta_{ct})} \quad (2.3.5)$$

где β_i – логарифм отношения шансов, связанный с фоновым риском ЗНО,

где β_{ct} – логарифм отношения шансов, связанный с воздействием диагностического облучения при КТ.

Подгонка модели осуществлялась путём пошагового добавления параметров (регрессоров). Статистическая значимость коэффициентов в модели оценивалась при помощи теста Вальда, основанного на отношении нормально распределённой величины оценки параметра к её стандартной ошибке. Отношение среднеквадратического отклонения коэффициента регрессии к его стандартной ошибке описывалось распределением Хи-квадрат.

Тестирование сходимости модели при включении нового параметра осуществлялось при помощи теста максимального правдоподобия (LRT). Качество приближения регрессионной модели к гипотетически реальной оценивалось при помощи функции правдоподобия, мерой которого служило удвоенное отрицательное значение логарифма этой функции (-2LL). В качестве начального значения для функции правдоподобия применялось значение

регрессионной модели, содержащей только константу, имеющую распределение Хи-квадрат и показывающую уровень согласованности модели регрессии со всеми независимыми переменными (регрессорами). Для оценки полученных результатов использовался уровень значимости 0,95. Значение вероятности ошибки, при котором отвергалась гипотеза об отсутствии значимого влияния исследуемого фактора, принималось на уровне 0,05.

2.3.3 Расчёт величины пожизненного избыточного радиационно-индуцированного риска смерти от ЗНО

Расчёт показателя годового инкремента пожизненного риска смерти от солидных ЗНО среди лиц, обследованных при проведении КТ, был выполнен с использованием коэффициента избыточного относительного риска (0,16) на 1 Гр накопленной дозы внешнего гамма-излучения, взятой с лагом в 5 лет, в когорте работников основных производств ПО «Маяк» [108]. Для оценки пожизненного риска использовался коэффициент избыточного относительного риска, вычисленный для лиц, подвергавшихся хроническому внешнему гамма облучению, с учётом внутреннего облучения от плутония-239, пола, возраста и курения. Для оценки функции дожития использовалась модель «фоновой» и «избыточной» смертности от всех причин (μ_c), в зависимости от пола (g), возраста (A), курения (s), и дозы внешнего гамма-облучения, взятой с лагом в 5 лет, в возрасте начала облучения (e), рассчитанная по формуле (2.3.6):

$$\mu_c(A|e, g, s, D) = \mu_{c0}(A|e, g, s) * [1 + ERR_c(A|e, g, s, D)] \quad (2.3.6)$$

где μ_c – кумулятивная хазард-функция смертности от солидных ЗНО,

$A|e$ – возраст на момент начала облучения,

g – пол,

s – статус курения,

D – доза облучения.

Модель для расчёта кумулятивного показателя годового инкремента пожизненного риска смерти (REID), индуцированного радиационным

воздействием в дозе диагностического облучения D, описывалась следующим выражением (2.3.7):

$$REID = \int_e^{90} [\mu_c(A|e, g, s, D) - \mu_{c0}(A, g, s)] S(A|e, g, s, D) da \quad (2.3.7)$$

где S – функция вероятности дожития до возраста A с учётом пола, возраста на момент облучения e, статуса курения и накопленной дозы

Оценка пожизненного риска смерти для различных областей облучения (голова, грудная клетка, брюшная полость) при проведении компьютерной томографии выполнялась с использованием среднего значения поглощённой дозы D в толстой кишке, рассчитанной для пациентов, обследованных при помощи сканера Somatom Spirit [102].

Избыточный абсолютный риск смерти от солидного новообразования (EAR_c) с учётом возраста на момент облучения, пола, статуса курения и дозы облучения вычислялся, как разность кумулятивной хазард-функции для облученных в дозе D и лиц, не подвергавшихся радиационному воздействию (формула 2.3.8):

$$EAR_c(A|e, g, s, D) = \mu_c(A|e, g, s, D) - \mu_c(A|e, g, s) \quad (2.3.8)$$

Интегральный показатель годового инкремента пожизненного риска смерти (REID), индуцированного радиационным воздействием в дозе D, вычислялся как произведение показателя избыточного абсолютного риска смерти от солидных ЗНО с учётом возраста на момент облучения, пола, статуса курения и дозы облучения, и функции вероятности дожития до возраста A (формула 2.3.9):

$$REID = \int_e^{90} EAR(A|e, g, s, D) * S(A|e, g, s, D) da \quad (2.3.9)$$

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Характеристика исследуемой когорты

3.1.1 Возрастно-половой состав исследуемой когорты

Исследуемая когорта включает 16 624 жителя ЗАТО г. Озёрск в возрасте от 0 до 99 лет, из которых 8055 мужчин (48,5%) и 8569 женщин (51,5%). В когорте за период с 1993 по 2018 гг. было проведено 26 626 диагностических обследований методом компьютерной томографии.

Характеристика исследуемой когорты по возрасту на момент первого обследования по пятилетним возрастным интервалам и полу представлена Таблице 3.1:

Таблица 3.1 – Характеристика когорты по возрасту на момент первого обследования и полу

Возраст, лет	Оба пола	%	Мужчины	%	Женщины	%
0-4	347	2,1%	208	2,6%	139	1,6%
5-9	261	1,6%	142	1,8%	119	1,4%
10-14	441	2,7%	240	3,0%	201	2,3%
15-19	488	2,9%	279	3,5%	209	2,4%
20-24	428	2,7%	296	3,7%	132	1,5%
25-29	539	3,2%	322	4,0%	217	2,5%
30-34	669	4,0%	367	4,6%	302	3,5%
35-39	750	4,5%	404	5,0%	346	4,0%
40-44	921	5,5%	477	5,9%	444	5,2%
45-49	1129	6,8%	574	7,1%	555	6,5%
50-54	1526	9,2%	798	9,9%	728	8,5%

Окончание таблицы 3.1.

Возраст, лет	Оба пола	%	Мужчины	%	Женщины	%
55-59	1776	10,7%	888	11,0%	888	10,4%
60-64	1664	10,0%	788	9,8%	876	10,2%
65-69	1523	9,2%	713	8,9%	810	9,5%
70-74	1504	9,0%	649	8,1%	855	10,0%
75-79	1443	8,7%	525	6,5%	918	10,7%
80-84	786	4,7%	251	3,1%	535	6,2%
85-89	357	2,1%	111	1,4%	246	2,9%
90+	72	0,4%	23	0,3%	49	0,6%
Все возрасты	16624	100,0	8055	100,0	8569	100,0

Средний возраст на дату проведения первого КТ-исследования среди лиц, включённых в исследуемую когорту, составил $53,9 \pm 0,16$ лет ($50,9 \pm 0,23$ года для мужчин и $56,8 \pm 0,22$ лет для женщин). Медиана возраста составила $57,3 \pm 0,23$ года ($54,6$ лет для мужчин и 60 лет для женщин) [92]. Доля лиц в исследуемой когорте, обследованных в возрасте старше 50 лет, составила $64,1\%$, при этом среди обследованных старших возрастных категорий преобладали женщины в возрасте 60 лет и старше (что составило $49,8\%$ от всех женщин в когорте). Доля лиц в возрасте до 40 лет составила $23,6\%$, при этом $10,3\%$ пациентов было обследовано в возрасте до 21 года, а доля лиц детского и подросткового возраста, в том числе детей до 1 года, составила $9,1\%$ [92].

Время наблюдения за лицами, включёнными в когорту, варьировало от 0 до 26 лет, в среднем составляя $5,3 \pm 0,1$ года (95%ДИ $5,24-5,39$). При этом, для $17,6\%$ пациентов период наблюдения составил менее одного года. Распределение лиц, включённых в исследуемую когорту в зависимости от длительности периода наблюдения представлено на рисунке 3.1:

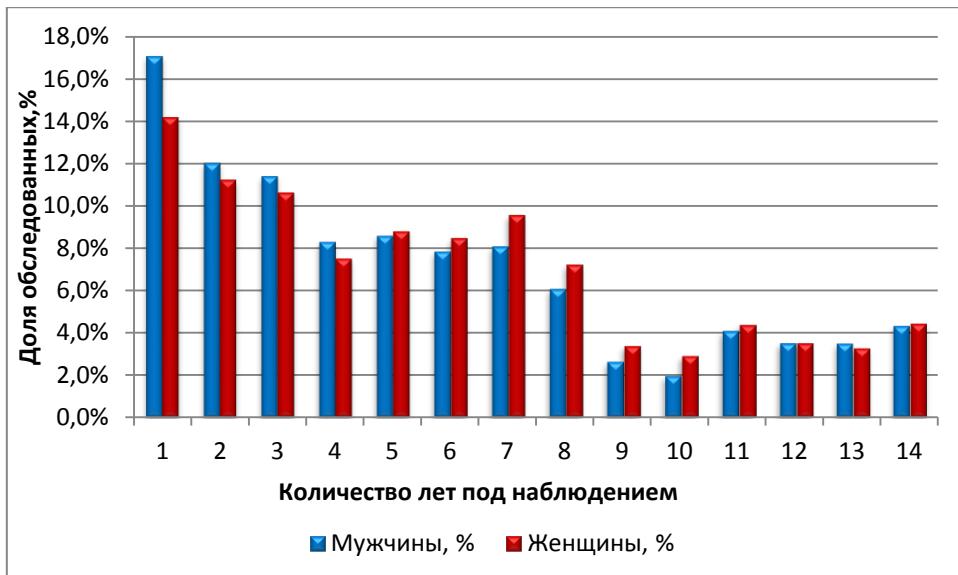


Рисунок 3.1 – Характеристика исследуемой когорты по длительности периода наблюдения на дату 31.12.2018 г. в распределении по полу

Основная часть когорты (95,6%) представлена лицами, период наблюдения за которыми составил от 0 до 14 лет. В зависимости от пола, от 14% до 17% обследованных пациентов вышли из-под наблюдения в течение первого года. При этом большинство лиц, пребывавших под наблюдением менее 1 года (94,5%), вышли из наблюдения в связи с наступлением смерти от заболеваний, которые являлись причиной назначения КТ. Распределение переменной, характеризующей время нахождения под наблюдением, приближалось к лог-нормальному.

3.1.2 Жизненный статус лиц, включённых в исследуемую когорту

Информация о жизненном статусе пациентов в исследуемой когорте по состоянию на 31 декабря 2018 года представлена в таблице 3.2:

Таблица 3.2 – Жизненный статус членов когорты по состоянию на 31 декабря 2018 г. в распределении по полу

Жизненный статус	Оба пола	%	Муж	%	Жен	%
Живы	5 089	30,6	2 415	30,0	2 674	31,1
Умерли	5 036	30,3	2 760	34,1	2 276	26,6
- Причина смерти известна	4741	94,1	2 568	93,4	2 173	95,1
- Причина смерти неизвестна	295	5,9	192	6,9	103	4,5
Неизвестно	6 499	39,1	2 880	35,9	3 619	42,3
Дата последнего известия 31.12.2016	3 404	52,3	1 685	58,3	1 719	47,2
Всего	16 624	100,0	8 055	48,5	8 569	51,5

Информация о жизненном статусе пациентов на момент окончания наблюдения была доступна для 60,9% обследованных. Из них 30,6% пациентов на момент окончания наблюдения были живы. Доля лиц с неизвестной на 31 декабря 2018 года информацией о жизненном статусе составила 39,1%, при этом для 52,3% из них дата последнего известия относилась к периоду с 31 декабря 2016 по 31 декабря 2018 года.

Средний возраст для лиц с известным жизненным статусом на момент окончания наблюдения составил $51,6 \pm 0,25$ лет ($53,9 \pm 0,29$ для мужчин и $59,1 \pm 0,3$ для женщин), что соответствует 1964 году рождения для мужчин и 1959 году рождения для женщин. Исходя из средней прогнозируемой величины возраста дожития для лиц, родившихся в данные годы¹, составляющей 63,2 года для мужчин и 73,3 года для женщин, прогнозируемое время пожизненного наблюдения для 95% когорты от даты 31 декабря 2018 года составляет 12-14 лет. Распределение исследуемой когорты по достигнутому возрасту на момент смерти (5-летние возрастные интервалы) представлено в таблице 3.3:

¹ Население России за 100 лет (1897-1997): Статистический сборник. Госкомстат России. – М., 1998. – 222 с.

Таблица 3.3 – Распределение обследованных по достигнутому возрасту на момент смерти и полу

Возраст	Оба пола	%	Муж	%	Жен	%
0-4	12	0,2%	5	0,2%	7	0,3%
5-9	7	0,1%	1	0,04%	6	0,3%
10-14	3	0,1%	2	0,1%	1	0,04%
15-19	6	0,1%	4	0,1%	2	0,1%
20-24	11	0,2%	8	0,3%	3	0,1%
25-29	38	0,8%	26	0,9%	12	0,5%
30-34	70	1,4%	52	1,9%	18	0,8%
35-39	113	2,2%	85	3,1%	28	1,2%
40-44	126	2,5%	88	3,2%	38	1,7%
45-49	176	3,5%	115	4,2%	61	2,7%
50-54	293	5,8%	214	7,8%	79	3,5%
55-59	431	8,6%	287	10,4%	144	6,3%
60-64	532	10,6%	355	12,9%	157	6,9%
65-69	539	10,7%	321	11,7%	218	9,5%
70-74	586	11,6%	330	12,0%	256	11,2%
75-79	828	16,4%	416	15,1%	412	18,0%
80-84	703	14,0%	280	10,2%	423	18,5%
85-89	404	8,0%	122	4,4%	282	12,3%
90+	158	3,1%	48	1,7%	109	4,8%
Всего	5036	30,3%*	2750	34,1%*	2286	26,5%*

*от общей численности когорты

Средний возраст наступления смерти для членов когорты составил $68,3 \pm 0,21$ лет, (для мужчин $65,2 \pm 0,28$ лет, для женщин $72,0 \pm 0,3$ года), что несколько ниже среднего возраста смерти населения России по данным Росстат за 2018 год (для мужчин 67,8 лет, для женщин 77,8 лет) [109]. Основная доля умерших в когорте приходится на возраст старше 40 лет (94,8%). Доля умерших в возрасте до 40 лет включительно составила 5,2%, при этом 24 человека (0,5%) умерло в детском возрасте.

3.1.3 Заболеваемость злокачественными новообразованиями в исследуемой когорте

На дату окончания наблюдения в исследуемой когорте диагноз злокачественного новообразования (код МКБ-10 C00-C97) был установлен 2842 пациентам, что составило 17,1% от общего количества обследованных. Возраст обследованных на дату установления диагноза злокачественного новообразования варьировал от 1 до 95 лет. Распределение пациентов по возрасту на момент установления диагноза первого онкологического заболевания представлено на рисунке 3.2:



Рисунок 3.2 – Заболеваемость первыми ЗНО в исследуемой когорте в распределении по возрасту установления диагноза и полу

Доля злокачественных новообразований среди мужчин в возрасте старше 60 лет составила 57,8%, а среди женщин того же возраста – 51,2%. Различия в заболеваемости ЗНО в исследуемой когорте, связанные с полом, были наиболее выражены в возрастных группах от 45 до 70 лет. Средний возраст установления диагноза первого ЗНО у членов когорты составил $59,7 \pm 0,3$ года (95% ДИ 59,2–60,3), для мужчин $60,5 \pm 0,4$ года (95% ДИ 59,8–61,3), и для женщин $59,0 \pm 0,4$ года

(95% ДИ 58,2–59,8). Среди лиц детского возраста (до 18 лет включительно) диагноз ЗНО был установлен в 51 случае (1,8%).

Распределение лиц, включённых в исследуемую когорту, в зависимости от количества злокачественных новообразований, выявленных в течение жизни, представлено в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Характеристика исследуемой когорты в зависимости от количества установленных диагнозов злокачественных новообразований и пола

Количество ЗНО	Мужчины	%	Женщины	%	Оба пола	%
1 ЗНО	1259	90,6	1287	88,6	2546	89,6
2 ЗНО	108	7,8	149	10,3	257	9,0
3 ЗНО	16	1,2	15	1,0	31	1,1
4 ЗНО	1	0,1	1	0,1	2	0,1
5 ЗНО	6	0,4	0	0,0	6	0,2
Всего	1390	100,0	1452	100,0	2842	100,0

Доля пациентов в исследуемой когорте, у которых злокачественное новообразование было диагностировано более одного раза в течение жизни, составила 10,4%. Максимальное количество ЗНО, диагностированных у пациента в течение жизни, составляло 5 случаев, наибольшую долю (32,8%) среди которых составляли немеланомные раки кожи (НМРК).

В структуре заболеваемости первыми ЗНО 94,4% составляли солидные опухоли, и 5,6% – ЗНО кроветворной системы. Структура заболеваемости первыми злокачественными новообразованиями по основным локализациям и полу представлена в таблице 3.5:

Таблица 3.5 – Структура заболеваемости первыми ЗНО в зависимости от локализации по основным классам МКБ-9 в распределении по полу

Код МКБ	Локализация опухоли	Муж,%	Жен,%	Оба пола, %
140-149	Губы, полости рта и глотки	3,7	1,0	2,3
150-159	Органов пищеварения и брюшины	25,7	20,7	23,1
160-165	Органов дыхания	21,0	6,7	13,7
170-172	Кожи, костей, соединительной ткани	3,0	4,0	3,5
173	Немеланомные опухоли кожи	10,2	12,3	11,2
174-175	Грудной железы	0,4	21,4	11,1
179-184	Женской репродуктивной системы*	-	13,8	7,0
185-187	Мужской репродуктивной системы	11,8	-	5,8
188-189	Мочевыделительной системы	11,1	6,5	8,7
190-199	Другие и неуточнённые**	3,2	5,1	4,2
191-192	Головного мозга и ЦНС	4,3	3,1	3,7
200-208	Кроветворной системы	5,8	5,3	5,5

* за исключением ЗНО молочной железы
** за исключением ЗНО головного мозга и ЦНС

Наибольшая доля в структуре накопленной заболеваемости злокачественными новообразованиями в исследуемой когорте принадлежит опухолям органов пищеварения (23,1%), органов дыхания (13,7%), молочной железы (11,1%) и НМРК (11,2%). Доля злокачественных новообразований головного мозга в исследуемой когорте составила 3,7%. Среди опухолей кроветворной системы доля лейкозов составила 1,6%.

*Злокачественные новообразования, диагноз которых установлен
после проведения КТ, и онкологический анамнез*

Распределение количества случаев ЗНО в зависимости от даты установления диагноза по отношению к дате проведения первого КТ-

исследования, а также наличия в анамнезе состояний, связанных с онкологическим заболеванием или подозрением на онкозаболевание, представлено в таблице 3.6:

Таблица 3.6 – Распределение количества случаев ЗНО в зависимости от даты установления диагноза первого ЗНО и даты проведения первого КТ-исследования, и наличия онкологического анамнеза

Период установления диагноза ЗНО	Количество случаев ЗНО	Причина КТ-исследований ЗНО	Причина КТ-исследований – не ЗНО
До даты КТ	1825 (64,2%)	622	1203
При проведении КТ	118 (4,2%)	67	51
После даты КТ	899 (31,6%)	257	642
Всего	2842 (100%)	946 (33,3%)	1896 (66,7%)

Количество диагнозов ЗНО, когда-либо установленных лицам, включённым в исследуемую когорту, составило 2842 (17,1%). Среди них у 1825 пациентов (64,2%) диагноз ЗНО был установлен до даты первого КТ-исследования. В 622 случаях (34,1%) установленный ранее диагноз ЗНО являлся причиной направления пациента на КТ, в остальных случаях пациенты с онкологическим заболеванием в анамнезе проходили КТ по другим причинам.

В 118 случаях (4,2%) диагноз ЗНО был установлен либо подтверждён после заключения врача-рентгенолога, при этом в 51 случае наличие злокачественного новообразования являлось диагностической находкой при проведении исследования.

В 899 случаях (31,6%) диагноз злокачественного новообразования был установлен после даты проведения КТ-исследования. Из них, в 208 случаях диагноз при направлении на КТ содержал упоминание о подозрении на злокачественный процесс, а в 49 случаях исследование было выполнено по поводу подозрения на наличие опухолевого процесса, не дифференцированного как доброкачественный или злокачественный.

Таким образом, 642 диагноза ЗНО были установлены после даты обследования, и не содержали информации о наличии онкологического анамнеза на момент обследования, и были использованы для проведения анализа. Структура онкологической патологии среди лиц с отсутствием онкологического анамнеза, диагноз ЗНО которым был установлен после даты проведения КТ, в распределении по полу представлена в таблице 3.7:

Таблица 3.7 – Распределение доли диагнозов ЗНО у мужчин и женщин, направленных на КТ-исследование без предшествующего онкологического анамнеза

Код МКБ	Локализация ЗНО	Муж (%)	Жен (%)	Оба пола (%)
140-149	Губы, полости рта и глотки	19 (5,1)	3 (1,1)	22 (3,4)
150-159	Органов пищеварения и брюшины	107 (28,5)	66 (24,7)	173 (26,9)
160-165	Органов дыхания	85 (22,7)	21 (7,9)	106 (16,5)
170-172	Кожи, костей, соединительной ткани	11 (2,9)	8 (3,0)	19 (3,0)
173	Немеланомные опухоли кожи	17 (4,5)	25 (9,4)	42 (6,5)
174-175	Грудной железы	4 (1,1)	39 (14,6)	43 (6,7)
179-184*	Женской репродуктивной системы	–	39 (14,6)	39 (6,1)
185-187	Мужской репродуктивной системы	45 (12,0)	–	45 (7,0)
188-189	Мочевыделительной системы	32 (8,5)	20 (7,5)	52 (8,1)
190-199**	Другие и неуточнённые	13 (3,5)	11 (4,1)	24 (3,7)
191-192	Головного мозга и ЦНС	17 (4,5)	17 (6,4)	34 (5,3)
200-208	Кроветворной системы	25 (6,7)	18 (6,7)	43 (6,7)
140-208	Все локализации	375 (100)	267 (100)	642 (100)

* за исключением ЗНО молочной железы

** за исключением ЗНО головного мозга и ЦНС

Среди случаев ЗНО, выявленных после даты проведения КТ-исследования при отсутствии предшествующего онкологического анамнеза, наибольшая доля (26,9%) принадлежит патологии органов желудочно-кишечного тракта, среди

которых наиболее часто диагностировались ЗНО ободочной кишки (25,4%), поджелудочной железы (21,0%), желудка (20,2%). Доля ЗНО органов дыхания составила 16,5% от всех случаев, среди которых наибольшую часть составлял рак лёгкого (90,6%).

Диагноз меланомного рака кожи различных локализаций устанавливался в 6,5% случаев. Доля ЗНО головного мозга и ЦНС в исследуемой группе составила 5,3%. В 43 случаях у обследованных было диагностировано ЗНО кроветворной системы, среди которых наибольшую долю среди которых занимали неходжкинские лимфомы (29,5%).

Количество и доля случаев ЗНО в зависимости от времени, прошедшего до наступления изучаемого события, а также среднее суммарное количество выполненных КТ, представлены в таблице 3.8:

Таблица 3.8 – Распределение количества установленных диагнозов ЗНО в зависимости от времени после первого обследования на КТ, их доля среди лиц, находившихся под наблюдением, и среднее суммарное количество выполненных КТ-исследований в течение периода наблюдения

Время наблюдения после КТ-исследования	n	Доля ЗНО, %	Среднее суммарное количество КТ до диагноза ЗНО
0 лет и более	642	4,5 %	1,5
1 год и более	353	2,8 %	1,5
2 года и более	271	2,5 %	1,5
3 года и более	212	2,3 %	1,6
4 года и более	150	1,9 %	1,6
5 лет и более	118	1,7 %	1,6
6 лет и более	94	1,7 %	1,6
7 лет и более	74	1,7 %	1,7
8 лет и более	53	1,6 %	1,7
9 лет и более	38	1,4 %	1,7
10 лет и более	29	1,2 %	1,7

45% из всех впервые установленных диагнозов онкологических заболеваний было выявлено в течение первого года после проведения компьютерной томографии. Максимальное время от даты проведения первого КТ-исследования до даты диагностики первого ЗНО составило 24,2 года, среднее время до установления диагноза ЗНО составило 3,6 года (95% ДИ 3,3-3,9). Среднее количество выполненных КТ среди онкологических пациентов возрастало с увеличением длительности периода наблюдения от 1,5 до 1,7 исследований.

3.1.4 Уровни облучения пациентов при проведении КТ

Структура диагностических обследований пациентов изучаемой когорты в зависимости от области исследования представлена на рисунке 3.3:



Рисунок 3.3 – Структура обследований пациентов на КТ в зависимости от области исследования

Более половины всех КТ-исследований (59,2%), проведённых в изучаемой когорте (26 626 исследований) относились к исследованиям головного мозга. Значительная доля среди остальных исследований принадлежала КТ грудной клетки (12,5%) и брюшной полости (20,5%). Распределение всех КТ-исследований, выполненных лицам изучаемой когорты, согласно типовым протоколам сканирования, доза облучения пациента за одно КТ-исследование, и

доля ЗНО, диагностированных в пределах указанных локализаций представлены в таблице 3.9:

Таблица 3.9 – Количество пациентов (n) и доля среди всех обследованных, среднее значение эффективной дозы (ЭД) за одно исследование, и доля ЗНО в зависимости от области исследования

Область исследования	n	%	ЭД, мЗв (95% ДИ)	ЗНО %
Голова	10 358	62,3	1,8 (0,1-8,6)	13,2
Шея и шейный отдел позвоночника (C1-C7)	446	2,7	4,6 (1,1-17,4)	2,5
Грудная клетка и грудной отдел позвоночника (D1-D12)	1 790	10,8	4,0 (0,4-48,0)	24,8
Брюшная полость, малый таз и пояснично-крестцовый отдел позвоночника (L1-L5,S)	3 395	20,4	12,4 (0,4-50,2)	47,8
Верхние и нижние конечности	635	3,8	5,7 (0,2-26,7)	11,7
Всего	16 624	100,0	3,8 (0,1-50,2)	100,0

Эффективная доза (ЭД) пациента при проведении КТ варьировала в зависимости от исследуемой области и параметров протокола сканирования. Значение эффективной дозы было доступно для 24 069 протоколов обследований пациентов (90,4%). Среднее значение ЭД, зафиксированной в протоколах обследований, составило 3,8 мЗв (0,1 мЗв - 50,2 мЗв).

У пациентов, обследованных в детском возрасте, среднее значение эффективной дозы за одно обследование составило 2,2 мЗв, что было в 1,7 раза ниже, чем для более старших возрастов [110]. При этом, максимальная величина эффективной дозы у пациентов детского возраста в отдельных случаях достигала 26,8 мЗв за одно КТ-исследование.

В течение периода наблюдения за когортой суммарное количество проведённых исследований для каждого пациента варьировало в пределах от 1 до 29. В среднем, на каждого члена когорты приходилось по 1,6 исследований.

Распределение лиц исследуемой когорты по суммарному количеству выполненных исследований в зависимости от пола представлено в таблице 3.10:

Таблица 3.10 – Распределение исследуемой когорты по суммарному количеству выполненных КТ-исследований и полу

Количество КТ	Оба пола	%	Муж	%	Жен	%
1 КТ	11 284	67,9	5 396	67,0	5 888	68,7
2-3 КТ	4 309	25,9	2 136	26,5	2 173	25,4
4-5 КТ	731	4,4	368	4,6	363	4,2
6-9 КТ	240	1,4	130	1,6	110	1,3
10 и более КТ	60	0,4	25	0,3	35	0,4
Всего	16 624	100,0	8 055	100,0	8 569	100,0

Согласно данным табл. 3.10, треть лиц в исследуемой когорте (32,1%) в течение периода наблюдения проходили повторные КТ-исследования. Среднее количество выполненных КТ для неоднократно обследованных пациентов составило 2,9 [92]. Доля лиц, у которых суммарное количество выполненных исследований превышало 10, составила 0,4% от всех лиц исследуемой когорты.

Распределение величины лучевой нагрузки на пациента (DLP, мГр×см) для различных областей исследования на примере сканера «Bright Speed Elite» представлено на Рисунке 3.4:

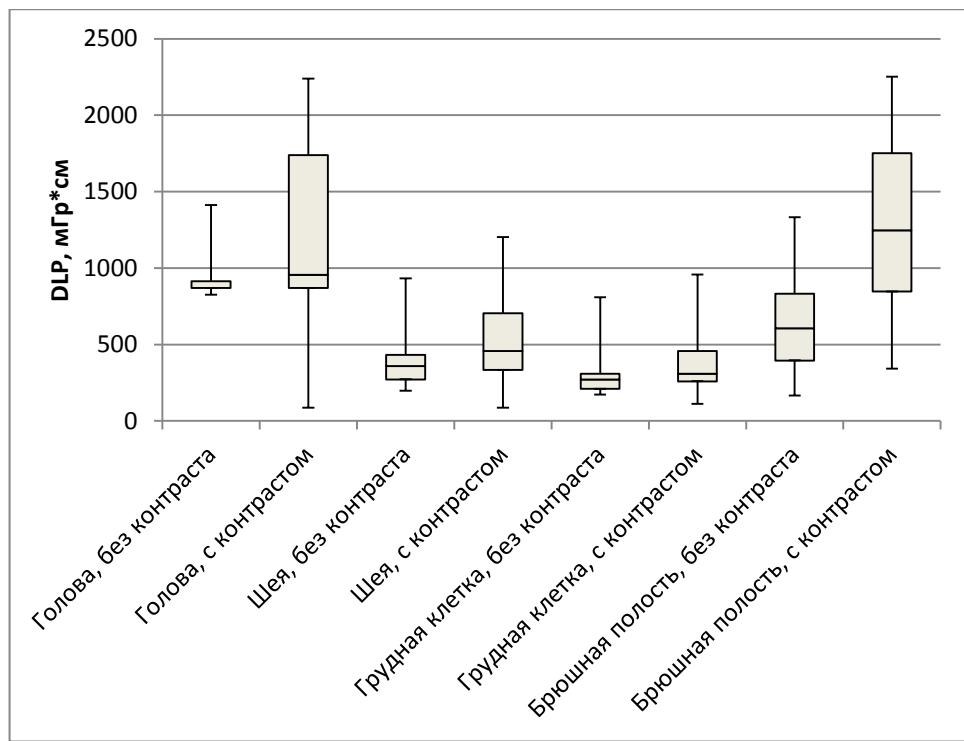


Рисунок 3.4 – Распределение величины лучевой нагрузки DLP (медиана, минимум и максимум, 25% и 75% перцентили) в зависимости от области исследования и использования контрастного усиления

Значение средней суммарной эффективной дозы и величины лучевой нагрузки на пациента (DLP) с учётом количества выполненных обследований представлено в таблице 3.11:

Таблица 3.11 – Характеристика дозы облучения лиц, включённых в исследуемую когорту, в зависимости от суммарного количества выполненных КТ-исследований

Количество КТ	n	%	DLP _{сумм} , мГр × см	ЭД, мЗв
1 КТ	11 284	67,9	682,5 (672,5-692,6)	3,52 (3,43-3,61)
2-3 КТ	4 309	25,9	1646,3 (1612,4-1680,2)	8,01 (7,73-8,28)
4-5 КТ	731	4,4	3975,3 (3674,5-4276,0)	16,47 (15,15-17,97)
6-9 КТ	240	1,4	5962,9 (5144,3-6414,5)	24,36 (21,54-26,86)
10 и более КТ	60	0,4	10733,0 (8230,9-12187,6)	43,53 (34,06-53,01)
Всего	16 624	100,0	1057,6 (1040,4-1074,9)	5,51 (5,37-5,64)

Среднее значение лучевой нагрузки за одну процедуру исследования при КТ незначительно различалось в зависимости от пола (1084,6 мГр×см для мужчин и 1032,2 мГр×см для женщин). Максимальное значение суммарной ЭД, накопленной за весь период наблюдения, у многократно обследованных пациентов достигало 160 мЗв для мужчин, и 152 мЗв для женщин [19].

Значение поглощённой дозы рентгеновского излучения при проведении компьютерной томографии, было вычислено на примере подгруппы пациентов, обследованных на сканере Siemens Somatom [102]. Результаты расчётов поглощённой дозы на толстую кишку в распределении по основным областям исследования (голова, грудная клетка и брюшная полость) представлены в Табл. 3.12:

Таблица 3.12 – Распределение поглощённой дозы (мГр) на толстую кишку при однократном КТ-исследовании в зависимости от области исследования

Область исследования	Сред.зн.	Стд.ош.	Мин.	25%	Медиана	75%	Макс.
Головной мозг	0,17	0,01	0,02	0,15	0,16	0,18	1,59
Грудная клетка	0,23	0,001	0,07	0,18	0,24	0,29	0,39
Брюшная полость	3,95	0,17	1,28	3,03	3,16	4,43	8,39

Согласно данным, приведённым в табл. 3.12, медиана поглощённой дозы в стенке толстой кишки при проведении КТ-исследований трёх различных локализаций варьировала в пределах одного порядка величины. Среднее значение поглощённой дозы для любого вида исследования составило 1,2 мГр. Наибольшее значение медианы поглощённой дозы (3,16 мГр) соответствовало исследованию брюшной полости.

3.1.5 Характеристика субкогорты лиц с наличием профессионального обучения

На основании данных регистра персонала ПО «Маяк» [29], в изучаемой когорте было идентифицировано 4173 человека (25,1%), когда-либо нанятых на основные или вспомогательные производства ПО «Маяк» в период с 1948 по 2016 годы. Среди них 2 911 мужчин (69,8%) и 1 262 женщины (30,2%).

Возраст работников ПО «Маяк» на дату первого КТ-исследования варьировал в пределах от 5,6 до 99 лет. Среднее значение возраста работников ПО «Маяк», обследованных при помощи КТ, составило $60,8 \pm 0,24$ года (95% ДИ 60,3-61,2), что свидетельствует о том, что чаще всего воздействию диагностического излучения при КТ работники подвергались в период после завершения профессиональной деятельности. При этом, у 40 человек КТ-исследования проводились в период до начала трудовой деятельности на ПО «Маяк». Распределение персонала ПО «Маяк», входящих в исследуемую когорту, по 5-летним возрастным интервалам на дату проведения первого КТ-исследования и полу, представлено в таблице 3.13:

Таблица 3.13 – Характеристика персонала ПО «Маяк», обследованного при помощи КТ, в распределении по полу и возрасту

Возраст, лет	Оба пола	%	Муж	%	Жен	%
0-4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
5-9	5	0,1%	4	0,1%	1	0,1%
10-14	7	0,1%	7	0,2%	0	0,0%
15-19	28	0,7%	27	0,9%	1	0,1%
20-24	69	1,4%	61	1,8%	8	0,6%
25-29	89	2,1%	79	2,7%	10	0,9%
30-34	104	2,5%	86	3,0%	18	1,3%
35-39	147	3,3%	118	3,9%	29	2,2%
40-44	232	5,3%	174	5,8%	58	4,2%

Окончание таблицы 3.13

Возраст, лет	Оба пола	%	Муж	%	Жен	%
45-49	309	7,2%	229	7,6%	80	6,3%
50-54	382	8,7%	298	9,7%	84	6,3%
55-59	487	11,9%	357	12,7%	130	9,9%
60-64	469	11,4%	338	11,8%	131	10,5%
65-69	465	11,1%	330	11,1%	135	11,3%
70-74	535	12,7%	344	11,9%	191	14,4%
75-79	475	11,5%	279	9,9%	196	15,3%
80-84	245	6,7%	117	4,7%	128	11,2%
85-89	112	2,8%	53	1,9%	59	5,0%
90+	13	0,5%	10	0,5%	3	0,5%
Всего	4173	100,0	2911	100	1262	100

Таким образом, в изучаемую когорту вошли работники, проходившие КТ-диагностику как до, так и после даты найма на производственное объединение «Маяк», включая 40 работников, у которых диагностические обследования с применением компьютерной томографии производились в детском возрасте.

Согласно данным регистра персонала ПО «Маяк», 55,2% идентифицированных работников имели данные о дозах внешнего профессионального облучения. При этом, 29,6% из всех идентифицированных работников имели данные об измеренной дозе внутреннего излучения в результате ингаляционного поступления альфа-активных радионуклидов.

Жизненный статус персонала ПО «Маяк», обследованного при помощи компьютерной томографии на дату окончания наблюдения представлен в таблице 3.14:

Таблица 3.14 – Жизненный статус работников ПО «Маяк», обследованных при помощи КТ, в распределении по полу

Жизненный статус	Оба пола	%	Мужчины	%	Женщины	%
Живы	1099	26,3%	794	27,3%	305	24,2%
Умерли	1637	39,2%	1197	41,1%	440	34,9%
Неизвестно*	1437	34,5%	920	31,6%	517	41,0%
- до 2016 г.	481	11,5%	251	8,6%	230	18,2%
Всего	4173	100,0%	2911	100,0%	1262	100,0%

* нет данных о миграции или смерти; дата последнего известия 31.12.2016 года и ранее

Информация о жизненном статусе работников ПО «Маяк» на момент окончания наблюдения была доступна на 65,5%. Из них более 26% работников, согласно данным медицинской документации, были живы на дату окончания наблюдения, при этом средний возраст на момент обследования для таких лиц составил $56,8 \pm 0,49$ лет, что соответствует трудоспособному возрасту. Среди остальных работников у 11,5% дата последнего известия о том, что человек был жив, была ранее 31 декабря 2016 года.

Поло-возрастная характеристика работников ПО «Маяк», подвергшихся диагностическому облучению при КТ, по 5-летним интервалам возраста на момент смерти представлена на рисунке 3.5:

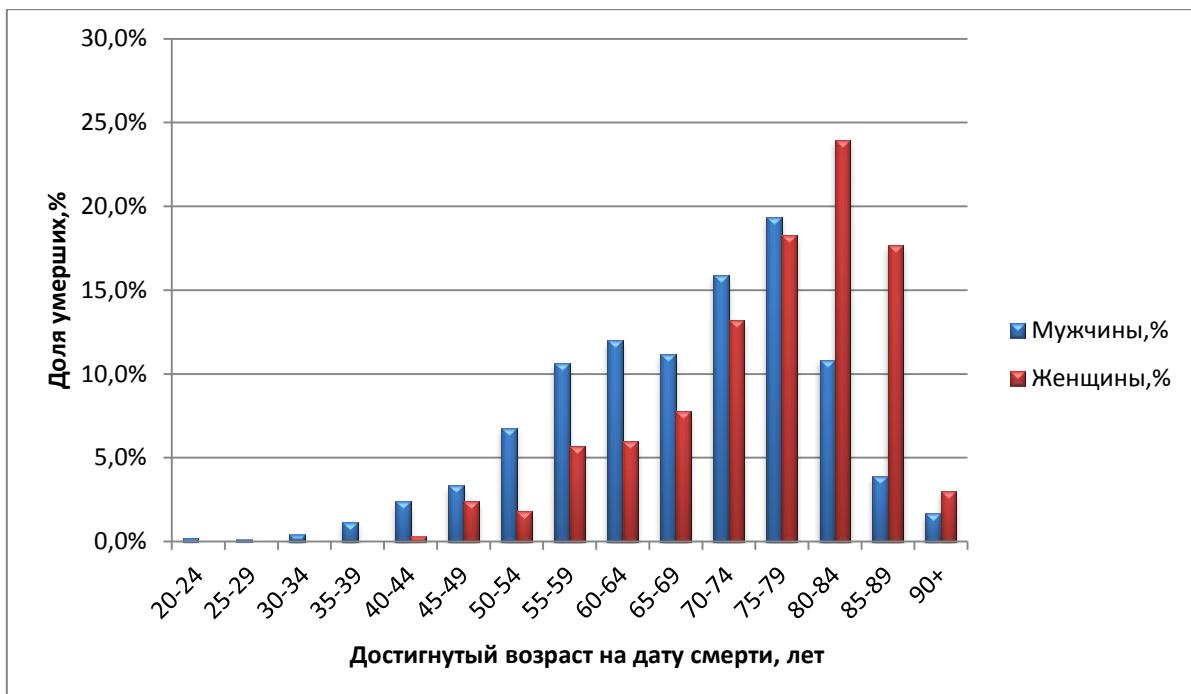


Рисунок 3.5 – Работники ПО «Маяк», проходившие диагностические обследования на КТ, в распределении по возрасту смерти и полу

Более 50% работников, включённых в исследуемую когорту, умерло в возрасте старше 70 лет. Среднее значение возраста на момент смерти для персонала ПО «Маяк» составило $70,5 \pm 0,31$ год, для мужчин $68,3 \pm 0,37$ лет (67,6-69,0), и для женщин $76,2 \pm 0,5$ лет (75,2-77,2), что согласуется с данными национальной статистики за 2018 год (для мужчин 67,8 лет, для женщин 77,8 лет) [109].

Распределение работников ПО «Маяк» по максимальному количеству КТ-обследований, накопленному на дату окончания наблюдения, представлено в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Распределение работников ПО «Маяк» по суммарному количеству проведённых КТ-исследований на дату окончания наблюдения

Количество КТ	Количество работников	Доля работников, %
1	2 739	65,6
2	870	20,9
3	302	7,2
4	130	3,1
5	48	1,2
6	37	0,9
7	13	0,3
8	10	0,2
9	8	0,2
10	4	0,1
11	2	0,1
12	2	0,1
13	2	0,1
14	1	0,02
15	3	0,07
16	1	0,02
17	1	0,02
Всего	4173	100,0

Доля работников ПО «Маяк», неоднократно обследованных методом КТ, составила 34,4%, что не отличалось от данного показателя для всей когорты. Среди неоднократно обследованных у 18 работников в течение периода наблюдения было проведено более 10 КТ-исследований с максимальным количеством диагностических процедур, равным 17. Основная доля работников (97%) в течение периода наблюдения проходили от 1 до 5 КТ-исследований.

Среднее значение эффективной дозы диагностического облучения для персонала ПО «Маяк» за одно обследование на КТ составило 4,0 (0,2–5,2) мЗв, для неоднократно обследованных работников 5,9 (5,6–6,2) мЗв, при этом максимальное её значение с учётом всех исследований достигало 96,6 мЗв для

мужчин, и 39,9 мЗв для женщин. Необходимо отметить, что среднее значение периода времени, за которое указанная величина ЭД была накоплена работниками ПО «Маяк», составляло $7,4 \pm 0,1$ года.

3.2 Оценка канцерогенного риска

3.2.1 Характеристика факторов риска

Влияние возраста на дату первого исследования

Распределение доли наблюдаемых случаев злокачественных новообразований, диагноз которых был установлен после даты КТ, среди лиц, не имевших предшествующего онкологического анамнеза, по 10-летним возрастным интервалам в зависимости от пола, показано на Рис. 3.6:

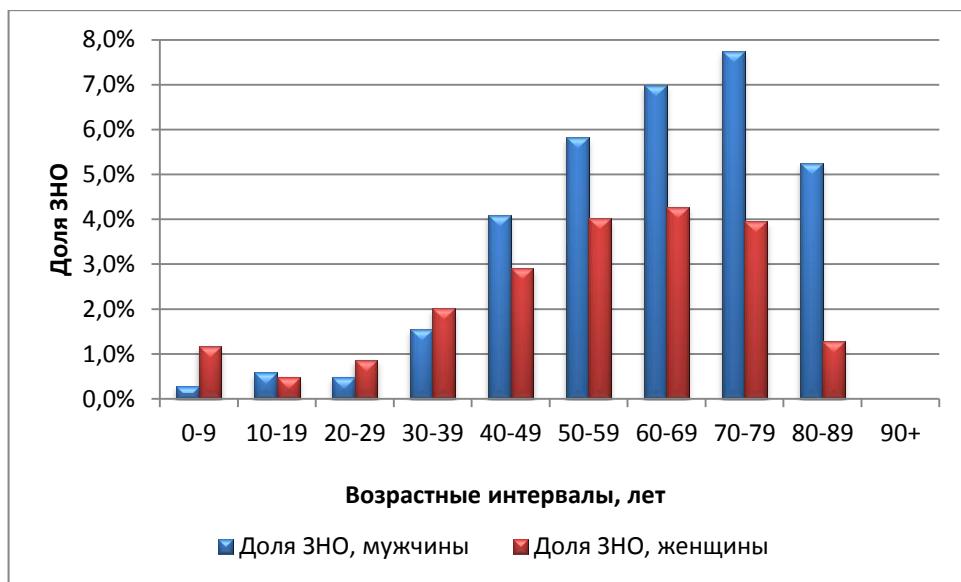


Рисунок 3.6 – Доля лиц с наличием диагноза ЗНО (C00-C97) без предшествующего онкологического анамнеза в зависимости от возраста на момент исследования и пола

Распределение доли наблюдаемых случаев ЗНО в исследуемой когорте в зависимости от возраста, достигнутого на дату исследования, как для мужчин, так и для женщин, имело нелинейный характер с максимумом в возрастном интервале 60-69 лет. Особенностью возрастного распределения доли случаев ЗНО является

незначительный подъём заболеваемости для лиц в возрастном интервале от 0 до 9 лет, более выраженный по сравнению с возрастным интервалом 10-29 лет, как для мужчин, так и для женщин.

Наличие контакта с воздействием производственного излучения

Среди лиц изучаемой когорты 25% были идентифицированы в регистре персонала основных и вспомогательных производств ПО «Маяк». Распределение наблюданной доли случаев ЗНО среди лиц с наличием профессионального радиационного воздействия в зависимости от пола представлено на рисунке 3.7:

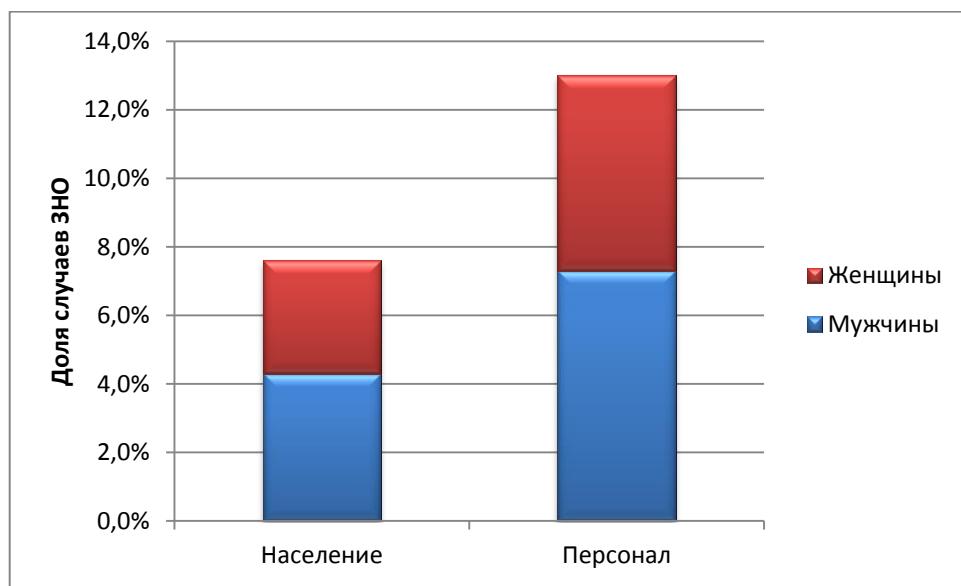


Рисунок 3.7 – Доля случаев ЗНО среди лиц с наличием профессионального облучения и населения в зависимости от пола

Доля случаев ЗНО среди лиц с наличием профессионального облучения была выше как среди мужчин, так и среди женщин. Различия в доле установленных диагнозов среди лиц с наличием профессионального маршрута, и остального населения, были статистически значимыми ($OP=1,83$ ДИ 95% 1,57-2,14). Влияние наличия контакта с производственным облучением может быть оценено при помощи категориальной переменной, принимающей значение 1 в случае, когда пациент был идентифицирован в регистре персонала ПО «Маяк», и значение 0 в остальных случаях.

Влияние времени нахождения под наблюдением

Длительность периода времени, проведённого под наблюдением, различалась для лиц изучаемой когорты (см. рис. 3.1). Связь длительности периода времени, проведённого под наблюдением, и доли накопленных случаев ЗНО среди лиц исследуемой когорты в распределении по 5-летним интервалам и полу представлена на рисунке 3.8:

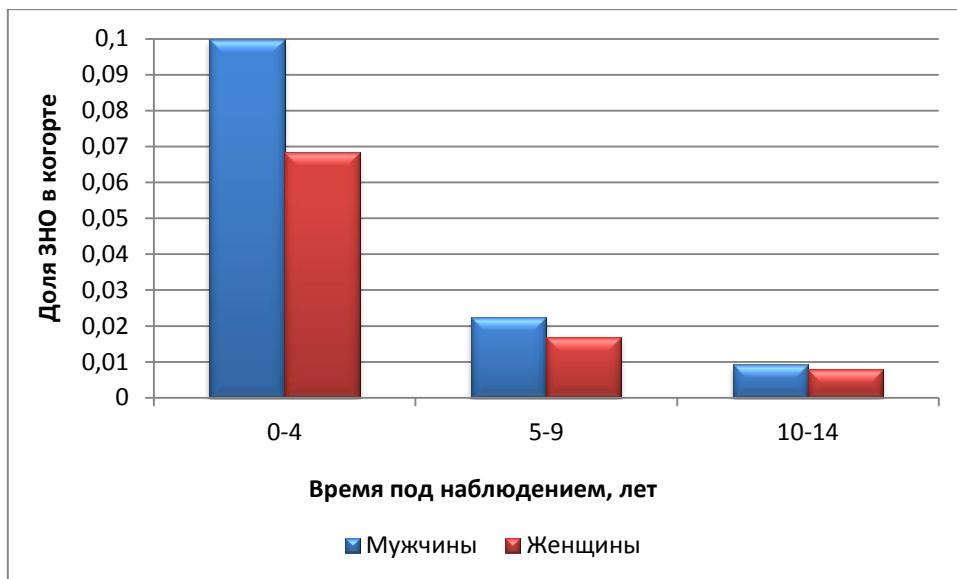


Рисунок 3.8 – Доля ЗНО среди лиц исследуемой когорты в зависимости от времени под наблюдением и пола

Наибольшее количество случаев ЗНО наблюдалось среди лиц, находившихся под наблюдением до 14 лет включительно (96,6%). Основная доля случаев ЗНО в когорте (84,4%) была диагностирована в течение первых 10 лет наблюдения (табл. 3.6).

Влияние наличия показания к проведению КТ

Компьютерная томография является эффективным методом диагностики различной патологии, включая злокачественные опухоли. Проведение диагностического КТ-исследования пациенту с наличием или подозрением на наличие ЗНО является фактором, увеличивающим вероятность его выявления (подтверждения). В связи с этим, неоднократные обследования пациентов могут свидетельствовать о наличии патологии, характер которой уточняется. Очевидно, что в таком случае вероятность обнаружения различных патологических состояний, включая новообразования, выше, чем среди лиц, которым повторные КТ-исследования не показаны.

Вследствие этого, доля лиц с наличием или подозрением на наличие ЗНО среди лиц, неоднократно обследованных, как правило, выше, чем среди однократно обследованных. Распределение доли диагнозов ЗНО по категориям, соответствующим суммарному количеству КТ-исследований, выполненных в течение жизни пациентов, представлено на рисунке 3.9.

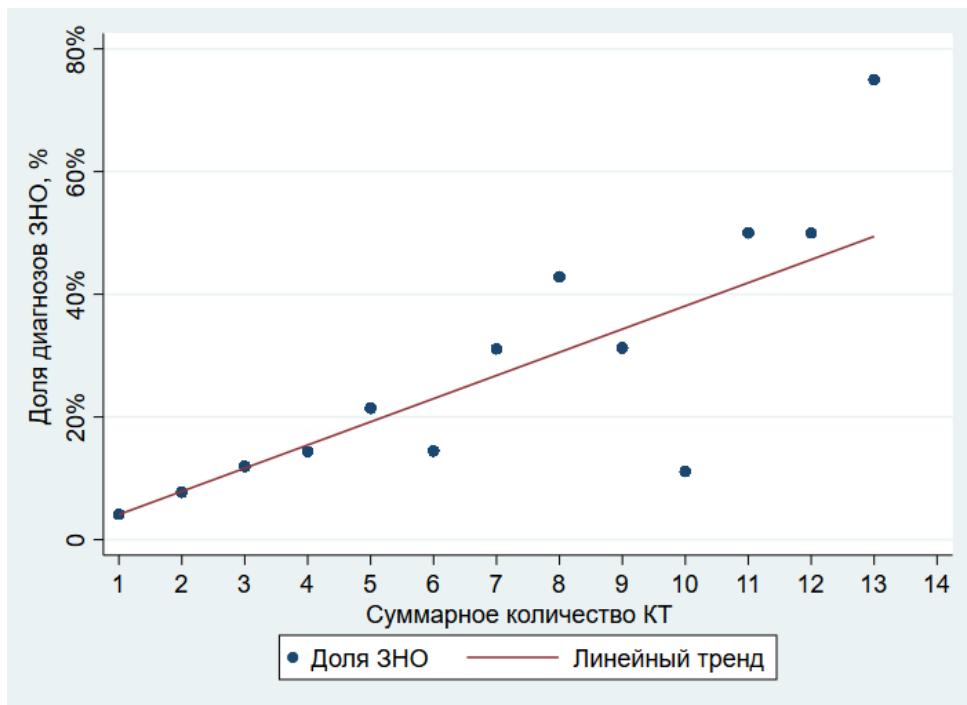


Рисунок 3.9 – Доля диагнозов ЗНО, накопленных на дату окончания наблюдения, установленных до и после КТ-исследования, в зависимости от количества выполненных КТ (суммарное количество наблюдений в страте $n>10$)

Как следует из рис. 3.9, доля диагнозов ЗНО, установленных в течение жизни, увеличивалась с ростом суммарного количества выполненных КТ-исследований в зависимости, близкой к линейной ($R^2=0,97$), что иллюстрирует влияние обратной причинно-следственной связи. Для исключения её влияния те КТ-исследования, которые были выполнены пациентам после установления диагноза ЗНО, исключались из анализа. Таким образом, если суммарное количество проведенных КТ-исследований пациенту в течение периода наблюдения составило 10, при этом первые 2 исследования были проведены до даты установления диагноза ЗНО, а остальные 8 – после, то суммарное количество выполненных исследований, которые потенциально могли быть связаны с воздействием рентгеновского излучения, составляет 2.

После исключения КТ-исследований, выполненных пациенту в период, когда диагноз ЗНО предполагался или уже был установлен, из расчёта суммарного количества КТ, сделанных в течение всего периода наблюдения, характер зависимости, приведённой на рис. 3.9, изменился на противоположный. Доля случаев ЗНО в зависимости от суммарного количества КТ, выполненных до установления диагноза, представлена на рисунке 3.10:

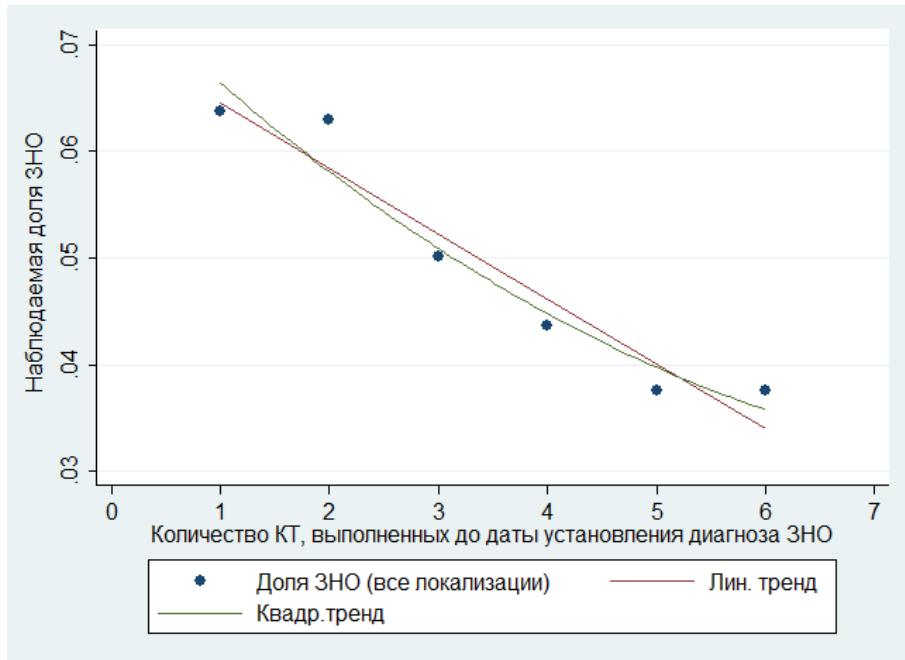


Рисунок 3.10 – Доля случаев ЗНО, накопленных на дату окончания наблюдения, в зависимости от количества КТ, выполненных до установления диагноза

После исключения КТ-исследований, проведённых после установления диагноза ЗНО, среднее значение количества КТ-исследований, выполненных до

установления диагноза ЗНО, как для мужчин, так и для женщин, слабо коррелировало с длительностью периода нахождения под наблюдением (коэффициент корреляции $R^2=0,25$). При этом 95,6% лиц в исследуемой когорте (см. Рис. 3.1) наблюдались в течение периода времени до 12 лет. При данном ограничении временного интервала корреляционная связь между количеством КТ до диагноза ЗНО и временем наблюдения практически отсутствовала ($R^2=0,012$).

3.2.2 Оценка вероятности установления диагноза ЗНО в зависимости от факторов риска радиационной и нерадиационной природы

Результаты регрессионного анализа риска, связанного с воздействием диагностического излучения при КТ, в зависимости от совокупного влияния факторов радиационной и нерадиационной природы среди населения Озёрского городского округа, включая работников ПО «Маяк», представлены в таблицах 3.16-17:

Таблица 3.16 – Шансы установления диагноза всех ЗНО в зависимости от возраста, пола, профессионального воздействия излучения среди лиц без онкологического анамнеза с известным жизненным статусом

Фактор риска	ОШ	Стд. ош.	p	[95% ДИ]
Пол (мужчины)	1,31	0,12	0,005	1,09-1,57
Возраст на дату исследования (линейная)	1,17	0,02	<0,0001	1,13-1,21
Возраст на дату исследования (квадратичная)	0,99	0,001	<0,0001	0,98-0,99
Время под наблюдением ln(time)	0,84	0,02	<0,0001	0,81-0,88
Персонал	1,25	0,12	0,002	1,04-1,51

Шансы установления диагноза ЗНО среди лиц исследуемой когорты в течение периода наблюдения был статистически значимо выше для мужчин (ОШ 1,31 ДИ 95% 1,09-1,57). Величина относительного риска варьировала в

зависимости от возраста на дату первого обследования, и была наиболее высокой среди лиц, обследованных в возрасте старше 40 лет. Увеличение возраста на дату первого обследования приводило к снижению риска ЗНО, после 80 лет достигая статистически незначимой величины.

Наличие контакта с производственным облучением повышало шансы установления диагноза ЗНО в 1,25 раза (ДИ 95% 1,04-1,51). Среднее значение возраста работников на дату первого КТ-исследования (61 год), соответствующее периоду найма позднее 1970 года, может свидетельствовать о наличии избыточного радиационного риска среди лиц, подвергавшегося воздействию уровней облучения, значительно меньших, по сравнению с ранним периодом эксплуатации ПО «Маяк» [18].

Таблица 3.17 – Отношение шансов установления диагноза ЗНО в зависимости от количества выполненных КТ-исследований среди лиц без онкологического анамнеза с известным жизненным статусом с учётом латентного периода 0, 2 и 5 лет

Лаг-период	ОШ	Стд. ош.	p	[95% ДИ]
0 лет	0,84	0,05	0,0001	0,75-0,93
2 года	0,78	0,06	0,001	0,68-0,90
5 лет	0,75	0,08	0,005	0,62-0,92

Относительные шансы заболевания для всех ЗНО, диагностированных в течение периода наблюдения, с учётом факторов риска радиационной и нерадиационной природы и времени под наблюдением, среди лиц без онкологического анамнеза с известным жизненным статусом составил 0,84 на каждое дополнительное КТ-исследование (ДИ 95% 0,75-0,93). Величина ОШ снижалась с увеличением лаг-периода. Для ЗНО, диагностированных в период 5 и более лет после проведения первого КТ-исследования, отношение шансов

диагностики ЗНО всех локализаций на каждое дополнительное КТ-исследование составило 0,75 (0,62-0,92). Увеличение лаг-периода до 10 лет сопровождалось снижением статистической значимости оценки ОШ ($p=0,22$) при значении коэффициента 0,82 (ДИ 95% 0,61-1,12).

В таблице 3.18 представлены значения отношения шансов установления диагноза ЗНО головного мозга (C70-C71) после проведения КТ среди лиц без онкологического анамнеза с известным жизненным статусом с учётом латентного периода развития опухоли

Таблица 3.18 – Отношение шансов диагностики ЗНО головного мозга в зависимости от количества выполненных КТ-исследований среди лиц без онкологического анамнеза с известным жизненным статусом для различных локализаций ЗНО с учётом латентного периода

Лаг-период	ОШ	Стд. ош.	p	[95% ДИ]
0 лет	0,85	0,19	0,47	0,55-1,32
2 года	0,78	0,29	0,50	0,38-1,6
5 лет	0,79	0,33	0,57	0,35-1,79

Коэффициент ОШ для ЗНО головного мозга на каждое дополнительное КТ-исследование составил 0,85 (95% ДИ 0,55-1,32), что свидетельствует о статистических незначимых различиях в заболеваемости среди однократно и повторно обследованных пациентов. Статистическая значимость различий не была достигнута при изменении величины заданного лаг-периода, что не позволяет сделать однозначный вывод об отсутствии влияния повторных КТ-исследований на вероятность установления диагноза ЗНО головного мозга, как это было сделано для всех ЗНО (Табл. 3.17).

Оценка риска, связанного с суммарной лучевой нагрузкой DLP, представлена в таблице 3.19:

Таблица 3.19 – Оценка отношения шансов установления диагноза ЗНО в зависимости от величины суммарной лучевой нагрузки по категориям DLP, мГр×см

Категория	Средняя DLP	ОШ	Стд. ош	[95% ДИ]
DLP #1*	161,2	1,0	–	–
DLP #2	305,2	0,77	0,26	0,39-1,51
DLP #3	492,3	0,63	0,27	0,28-1,44
DLP #4	686,1	1,30	0,43	0,68-2,49
DLP #5	865,0	0,42	0,14	0,22-0,79
DLP #6	1150,7	0,69	0,24	0,35-1,35
DLP #7	1734,5	0,44	0,16	0,22-0,88
DLP #8	2425,5	0,27	0,11	0,12-0,62
DLP #9	4296,3	0,47	0,20	0,20-1,08
* референсная категория				

Включение в модель величины лучевой нагрузки (DLP) в качестве анализируемого параметра, соответствовало коэффициенту отношения шансов для суммы всех ЗНО 0,92 на каждые дополнительные 200 мГр×см (ДИ 95% 0,88-0,96). Полученные оценки 95% ДИ для каждой из категорий не позволяют исключить наличие избыточного радиационного компонента канцерогенного риска, связанного с воздействием диагностического излучения при КТ. Для ЗНО головного мозга оценка отношения шансов в зависимости от величины латентного периода соответствовала значениям 1,06 – 1,16, однако 95% значений полученных оценок находились в пределах ДИ (0,75-1,66), что не позволяет исключить наличие радиогенного компонента канцерогенного риска ($0,1 < p < 0,5$).

3.2.3 Прогноз радиационно-индуцированного пожизненного риска смерти от злокачественных новообразований

Показатели смертности от всех причин для мужчин и женщин в зависимости от достигнутого возраста, показатели фоновой и избыточной

смертности от солидных ЗНО для мужчин и женщин в зависимости от достигнутого возраста, а также годовой показатель смертности от солидных ЗНО и всех причин смерти для мужчин и женщин в зависимости от достигнутого возраста, подвергшихся однократному радиационному воздействию в дозе, эквивалентной 1 Зв на толстую кишку, представлены на Рис. 3.11 – 3.13:

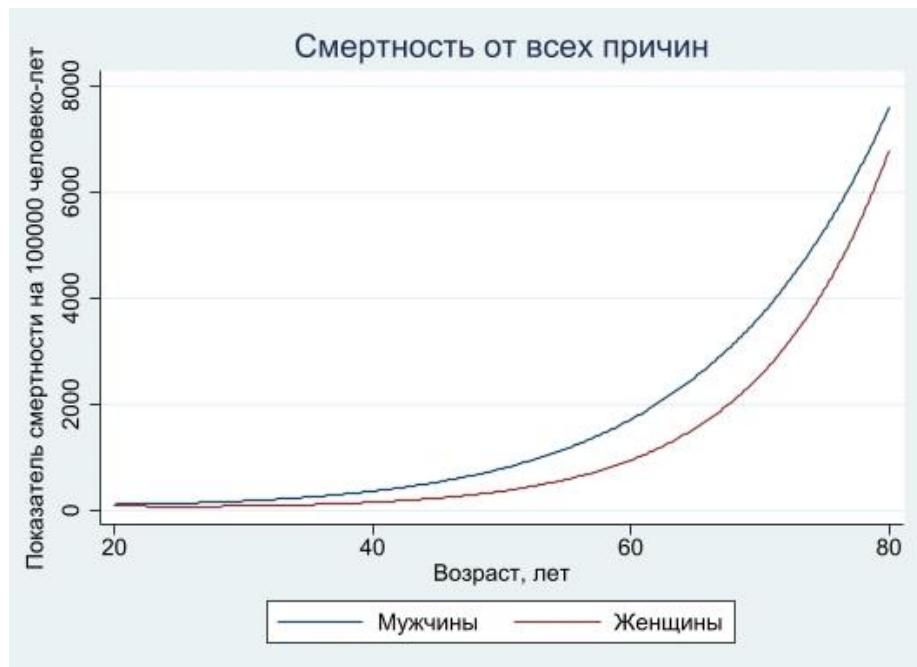


Рисунок 3.11 – Показатель смертности от всех причин для мужчин и женщин в зависимости от достигнутого возраста в дозе, эквивалентной 1 Зв на толстую кишку

Показатель фоновой и избыточной смертности от солидных ЗНО для мужчин и женщин в зависимости от достигнутого возраста, подвергшихся однократному радиационному воздействию в дозе, эквивалентной 1 Зв на толстую кишку, представлен на Рис. 3.12:

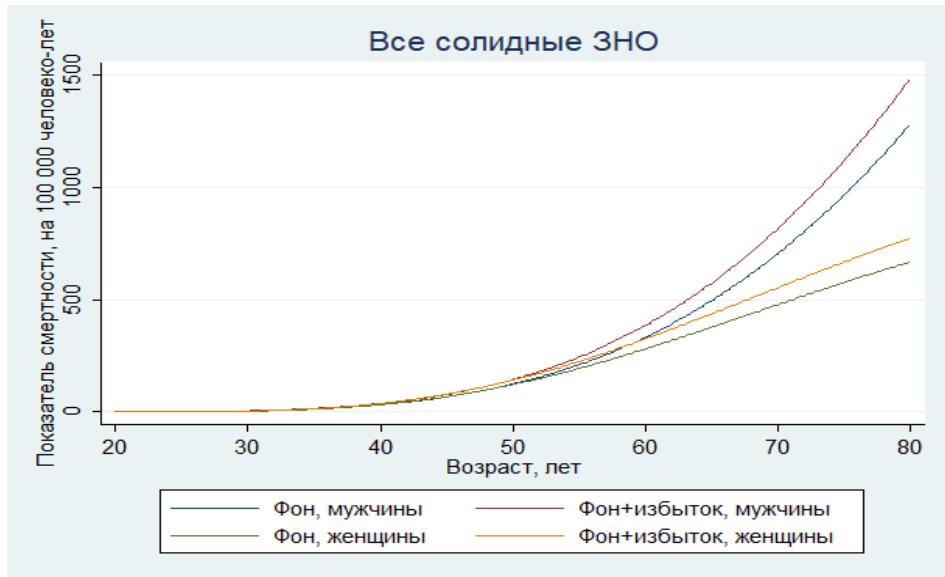


Рисунок 3.12 – Показатель фоновой и избыточной смертности от солидных ЗНО для мужчин и женщин в зависимости от достигнутого возраста, подвергшихся однократному радиационному воздействию в дозе, эквивалентной 1 Зв на толстую кишку

Годовой показатель смертности от солидных ЗНО и всех причин смерти для мужчин и женщин в зависимости от достигнутого возраста, подвергшихся однократному радиационному воздействию в дозе, эквивалентной 1 Зв на толстую кишку, представлен на Рис. 3.13:

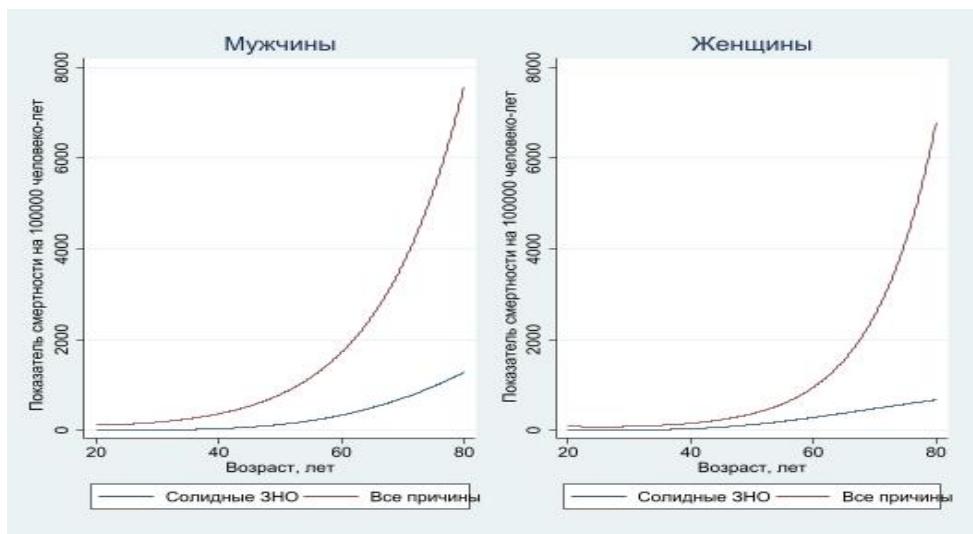


Рисунок 3.13 – Годовой показатель смертности от солидных ЗНО и всех причин смерти для мужчин и женщин в зависимости от достигнутого возраста, подвергшихся однократному радиационному воздействию в дозе, эквивалентной 1 Зв на толстую кишку

Распределение оценки величины пожизненного риска радиационно-индуцированной смерти (REID) в зависимости от пола, возраста пациента на дату исследования, и области исследования для сценария однократного радиационного воздействия при проведении КТ представлено на Рисунках 3.14 – 3.16:

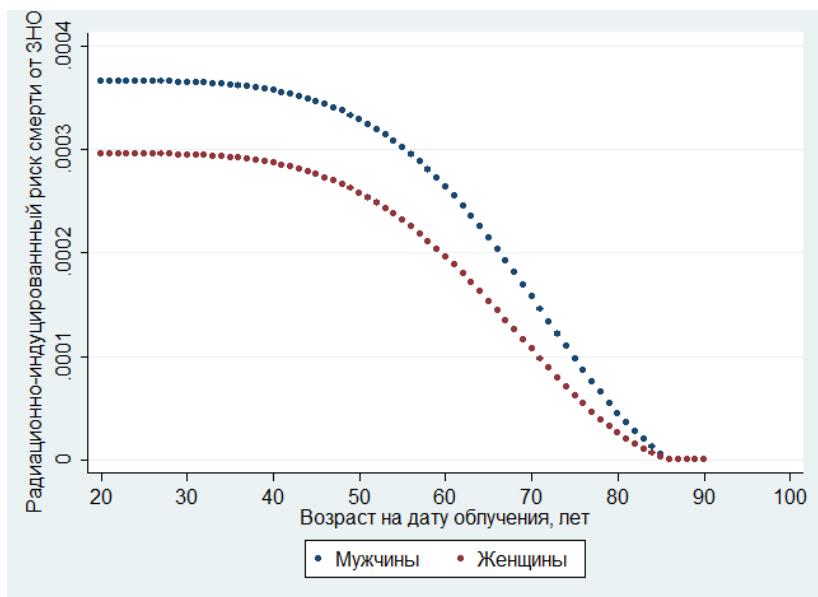


Рис. 3.14 – Пожизненный риск радиационно-индуцированной смерти для сценария облучения при проведении компьютерной томографии головного мозга в зависимости от пола и возраста на момент облучения

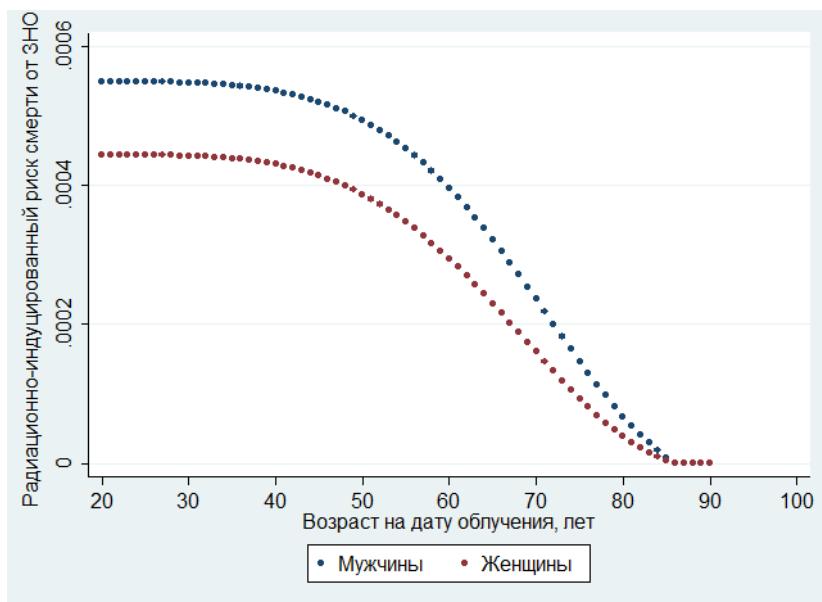


Рис. 3.15 – Пожизненный риск радиационно-индуцированной смерти для сценария облучения при проведении компьютерной томографии грудной клетки в зависимости от пола и возраста на момент облучения

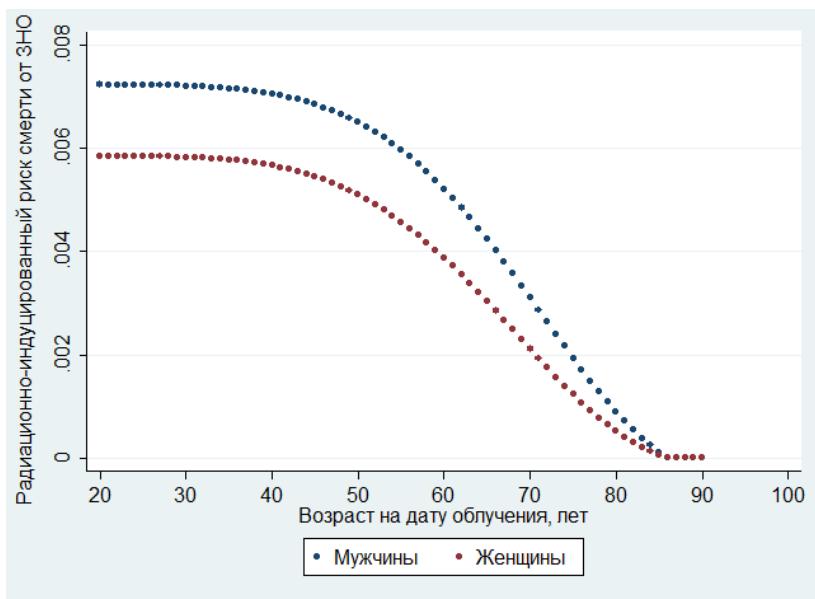


Рис. 3.16 – Пожизненный риск радиационно-индуцированной смерти для сценария облучения при проведении компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза в зависимости от пола и возраста на момент облучения

Величина пожизненного риска радиационно-индуцированной смерти для различных сценариев облучения пациента при проведении компьютерной томографии различалась в зависимости от области исследования, пола и возраста пациента на дату исследования. Наибольшему пожизненному риску подвергаются мужчины, обследованные в молодом возрасте, при проведении КТ-исследований органов брюшной полости.

Таким образом, согласно выполненным расчётам, прогнозируемая величина пожизненного риска смерти от ЗНО среди мужчин, прошедших однократное компьютерно-томографическое исследование головного мозга в возрасте 20 лет, составляет $3,7 \times 10^{-4}$, для женщин $3,0 \times 10^{-4}$. При облучении в возрасте 60 лет показатели пожизненного риска для мужчин и женщин составляли $2,5 \times 10^{-4}$ и $1,8 \times 10^{-4}$, соответственно.

Среди мужчин, прошедших однократное компьютерно-томографическое исследование органов грудной клетки в возрасте 20 лет, прогнозируемая величина пожизненного риска радиационно-индуцированной смерти от ЗНО составляет

$5,5 \times 10^{-4}$, и для женщин $4,4 \times 10^{-4}$. При облучении в возрасте 60 лет показатели пожизненного риска составляли $3,7 \times 10^{-4}$ и $2,7 \times 10^{-4}$, соответственно.

Среди мужчин, прошедших однократное компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости в возрасте 20 лет, прогнозируемая величина пожизненного риска радиационно-индуцированной смерти от ЗНО составляет $8,3 \times 10^{-3}$, и для женщин $6,5 \times 10^{-3}$. При облучении в возрасте 60 лет показатели пожизненного риска составляли $5,3 \times 10^{-3}$ и $3,9 \times 10^{-3}$, соответственно. Сравнительная оценка величины прогнозируемого пожизненного радиационно-индуцированного риска смерти от ЗНО среди мужчин и женщин, прошедших КТ-исследование различных областей тела в зависимости от возраста на момент проведения исследования представлена в табл. 3.20:

Таблица 3.20 – Величина прогнозируемого пожизненного радиационно-индуцированного риска смерти от ЗНО, возникающего вследствие проведения одного КТ-исследования в зависимости от области исследования, возраста на момент проведения исследования и пола

Мужчины		Возраст на дату проведения исследования, лет											
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	
Головной мозг	$3,7 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-4}$	$3,6 \times 10^{-4}$	$3,6 \times 10^{-4}$	$3,5 \times 10^{-4}$	$3,4 \times 10^{-4}$	$3,2 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$1,9 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-4}$	$7,6 \times 10^{-5}$	
Грудная клетка	$5,5 \times 10^{-4}$	$5,5 \times 10^{-4}$	$5,5 \times 10^{-4}$	$5,4 \times 10^{-4}$	$5,3 \times 10^{-4}$	$5,1 \times 10^{-4}$	$4,8 \times 10^{-4}$	$4,3 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-4}$	
Брюшная полость	$7,2 \times 10^{-3}$	$7,2 \times 10^{-3}$	$7,2 \times 10^{-3}$	$7,1 \times 10^{-3}$	$7,0 \times 10^{-3}$	$6,7 \times 10^{-3}$	$6,3 \times 10^{-3}$	$5,7 \times 10^{-3}$	$4,8 \times 10^{-3}$	$3,8 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-3}$	
Женщины													
Головной мозг	$2,9 \times 10^{-4}$	$3,0 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-4}$	$1,8 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-4}$	$8,9 \times 10^{-5}$	$4,7 \times 10^{-5}$	
Грудная клетка	$4,4 \times 10^{-4}$	$4,4 \times 10^{-4}$	$4,4 \times 10^{-4}$	$4,3 \times 10^{-4}$	$4,2 \times 10^{-4}$	$4,0 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-4}$	$3,3 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-4}$	$7,0 \times 10^{-5}$	
Брюшная полость	$5,8 \times 10^{-3}$	$5,8 \times 10^{-3}$	$5,8 \times 10^{-3}$	$5,7 \times 10^{-3}$	$5,6 \times 10^{-3}$	$5,3 \times 10^{-3}$	$4,9 \times 10^{-3}$	$4,3 \times 10^{-3}$	$3,6 \times 10^{-3}$	$2,7 \times 10^{-3}$	$1,7 \times 10^{-3}$	$0,9 \times 10^{-3}$	

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1 Интерпретация и сравнение результатов исследования

В результате проведённого эпидемиологического исследования получены оценки радиационного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями в когорте жителей Озёрского городского округа, обследованных при помощи компьютерной томографии в период с 1993 по 2018 годы, находившихся под наблюдением в течение периода средней длительностью 5 лет, в зависимости от факторов риска радиационной и нерадиационной природы. Основными факторами нерадиационной природы, значимо влияющими на риск развития ЗНО в изучаемой когорте, является пол, возраст на дату проведения первого КТ-исследования, и длительность последующего наблюдения за обследованным. Влияние данных факторов на заболеваемость ЗНО широко известно и описано в исследованиях [8,24,30,111,112].

Фактором риска радиационной природы, повышающим вероятность установления диагноза ЗНО среди лиц исследуемой когорты, является наличие контакта с производственным облучением в связи с наймом на основные и вспомогательные производства ПО «Маяк» в период, предшествующий КТ-диагностике (ОШ 1,25; $p=0,002$). Данный результат подтверждается многочисленными исследованиями о влиянии профессионального облучения персонала радиационно-опасных производств на заболеваемость злокачественными новообразованиями [9,27,31].

Предварительный анализ риска, выполненный без учёта предшествующего злокачественного новообразования, или подозрения на его наличие, показал рост риска установления диагноза ЗНО с увеличением количества выполненных КТ-исследований. Полученное значение оценки отношения шансов для всех типов ЗНО, диагноз которых был установлен не ранее, чем через 2 года проведения первого КТ-исследования, при этом при подсчёте суммарного количества КТ не

учитывалось наличие онкологического анамнеза, в изучаемой когорте составило 1,32 (95% ДИ 1,23-1,42). Похожие результаты были получены в исследовании австралийской когорты 680 000 детей и подростков, обследованных при помощи КТ (Mathews, 2013) [49], где коэффициент относительного риска заболеваемости всеми типами ЗНО для пациентов экспонированной группы составил 1,24. Однако данные результаты свидетельствуют лишь о том, что КТ-исследования выполняются с большей частотой среди лиц, имеющих установленный диагноз ЗНО или подозрение на наличие злокачественного новообразования, и не играют роли в индукции канцерогенного процесса.

Наличие в изучаемой когорте значительного количества лиц с различными патологическими состояниями, включая онкологические заболевания, клинический диагноз которых на дату проведения КТ-исследования уже был установлен, или находился в процессе дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, является одной из причин смещения оценок радиационного риска («*indication bias*»). Данное смещение возникает вследствие воздействия излучения на организм, изучаемый эффект в котором уже наступил, или находится в процессе реализации [113]. Описанный механизм реализуется по принципу обратной причинно-следственной связи, увеличивая суммарную дозу облучения, не играющую причинной роли в канцерогенезе, и является необходимым условием для ограничения наблюдений по наличию онкологического анамнеза (рис. 3.9).

Применение ограничения по наличию онкологического анамнеза в исследуемой когорте показало, что проведение неоднократных КТ-исследований, выполненных пациенту с отсутствием ЗНО или подозрения на его наличие, статистически значимо не увеличивало риск ЗНО в течение периода последующего наблюдения (ОР 0,84 – 0,75; $p<0,01$). Полученная оценка риска согласуется с результатами исследований, в которых избыточный относительный риск для различных типов ЗНО, диагностированных после проведения компьютерной томографии, принимал отрицательное значение, либо результаты имели широкий доверительный интервал [41,114-116]. Так, в когортном

исследовании (Lee, 2015) среди 65 719 рентгенотехников, облученных в средней дозе на поверхность кожи 55,8 мГр, величина избыточного относительного риска для всех типов рака составила -0,01 (95% ДИ -0,43-0,52), хотя наблюдалось достоверное повышение риска заболевания базально-клеточной карциномой кожи среди лиц, облученных в возрасте до 30 лет (ИОР/Гр 0,59). Исследование (White, 2014) среди детей, облученных при проведении многократных КТ-исследований в возрасте до 6 лет, не выявило ни одного случая доброкачественного или злокачественного новообразования в течение периода наблюдения, в 2 раза более длительного, по сравнению с настоящим исследованием. В исследовании (Pogoda, 2011) не было получено доказательств наличия радиационно-индуцированного риска миелоидного лейкоза среди взрослых, подвергавшихся частым рентгенодиагностическим обследованиям.

Большинство современных исследований по оценке риска от диагностического облучения при проведении КТ, сообщающих о повышенном радиационном риске, были проведены в когортах лиц детского возраста [117]. Коэффициенты радиационного риска, полученные в данных исследованиях, отличаются от таковых для взрослых когорт [12,20]. Возможной причиной различий является большая чувствительность детей к воздействию радиации [45,68], а также значительно более длительный период последующего наблюдения для лиц, облученных в детском возрасте, по сравнению с облученными в старших возрастах.

Так, в исследовании (Pearce, 2012) в когорте 178 604 пациентов, обследованных при помощи КТ в возрасте до 22 лет, среди пациентов, получивших суммарную дозу за счёт нескольких КТ не менее 30 мГр (средняя доза 51,1 мГр), по сравнению с пациентами, получившими однократно дозу менее 5 мГр, относительный риск развития лейкемии у пациентов составил 3,18 (95% ДИ 1,46-6,94). Относительный риск рака головного мозга у пациентов, получивших суммарную дозу 50–74 мГр (средняя доза 60,4 мГр), при условии, что заболевание было диагностировано не ранее, чем через 1 год после обследования, составил 2,82 (1,33–6,03) [45]. В дальнейших своих работах

исследователи (Gonzales, 2016) утверждают, что оценки риска, полученные в данной когорте, не являются следствием наличия предрасполагающих к установлению диагноза ЗНО состояний, которые могли быть причиной назначения серии КТ-исследований при уже существующем онкологическом заболевании [68]. Относительный риск ЗНО головного мозга, диагностированных не ранее 1 года после проведения КТ среди пациентов всех возрастов, оцененный в изучаемой когорте с учётом отсутствия предрасполагающих состояний, составил 1,037 на каждое дополнительное исследование (95% ДИ 0,79-1,36), что хорошо согласуется с полученными нами результатами (лаг 2 года; ОШ 1,16; 95% ДИ 0,81-1,64), однако не позволяет отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии канцерогенного эффекта диагностического облучения при повторных КТ головного мозга.

В исследовании объединенной европейской когорты 1 170 186 детей и подростков (Bernier, 2019) при сходном количестве однократно обследованных пациентов (75% против 68% в изучаемой когорте), и среднем количестве обследований на пациента (1,5 против 1,6 в изучаемой когорте) полученные оценки коэффициентов риска для опухолей ЦНС и лейкозов также имели пограничную статистическую значимость [50]. Сравнение оценок риска в исследовании объединённой детской когорты, и изучаемой когорты ограничено отсутствием оценки риска для суммы всех ЗНО, и существенными различиями среднего возраста на дату обследования (11-14 лет, и 53 года). Далее приведены основные причины, влияющие на интерпретацию полученных оценок риска в изучаемой когорте и сравнение с результатами других исследований.

Влияние обратной причинно-следственной связи

Существует обоснованное мнение, что оценка эффекта воздействия диагностического излучения при компьютерной томографии подвержена конфаундингу показаний («confounding by indication»), что приводит к увеличению дозы облучения, не участвующей непосредственно в индукции канцерогенеза [118]. Источником ошибки смещения являются случаи,

подверженные более частым КТ-исследованиям в связи с наличием предшествующего онкологического анамнеза, за счёт чего возрастает не только доза, но и вероятность обнаружения ЗНО. Данный конфаундинг-эффект приводит к искажению оценки риска, что характерно для многих исследований лиц, обследованных по медицинским показаниям, в том числе при сочетанном воздействии диагностического и профессионального облучения [19]. В этом случае коэффициент риска, полученный для рентгеновского диагностического облучения, характеризует в большей мере чувствительность метода к выявлению онкологической патологии. Однако с учётом существующих представлений о радиационном риске МКРЗ [21] эта особенность, иллюстрирующая сложный механизм реализации причинно-следственного взаимодействия, не исключает роль ионизирующего излучения, как фактора индукции канцерогенного риска.

Несмотря на исключение из настоящего анализа пациентов с наличием задокументированного онкологического анамнеза, нельзя отрицать наличие скрытого конфаундинга показания за счёт невыявленных на момент проведения первого обследования онкологических заболеваний, протекающих на ранних стадиях бессимптомно. При данном сценарии диагноз ЗНО мог быть установлен значительно позднее даты КТ-исследования, при этом доза облучения при последующих КТ являлась сопутствующей. Для минимизации данного эффекта в изучаемой когорте применялось ограничение исследуемой группы по периоду времени нахождения под наблюдением. Согласно данным исследования (Smoll et al., 2020), оптимальное значение периода цензурирования, при котором влияние обратной причинно-следственной связи может быть исключено в 99% исследований, составляет от 1 до 2-х лет [119]. Согласно результатам (Smoll, 2020), представленным на Рис. 4.1, величина избыточного относительного риска для ЗНО головного мозга снижается в зависимости от выбранного лаг-периода для учёта количества случаев ЗНО.

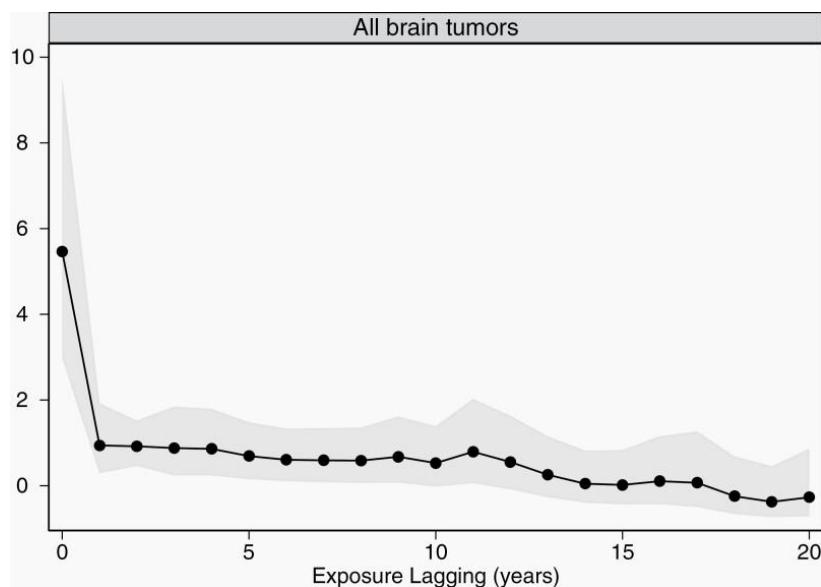


Рис. 4.1 – Результаты исследования (Smoll, 2020). По оси ОХ – период лаггирования экспозиции (лет). По оси ОУ – оценка ИОР/100 мГр для ЗНО головного мозга (95% ДИ), в зависимости от выбранного лаг-периода.

Существенное снижение ИОР при использовании лаг-периода в один и два года, по мнению (Smoll, 2020), связано с влиянием обратной причинно-следственной связи, тогда как более плавное снижение при длительном лаг-периоде связано с эффектом модификации.

С учётом среднего значения периода наблюдения в изучаемой когорте, использование лаг-периода более 5 лет сопряжено с существенным уменьшением количества случаев наблюдения, что приводит к снижению статистической значимости оценок риска. Своеобразным решением данной проблемы в исследовании (Smoll et al., 2023) является цензурирование по количеству выполненных КТ [120]. Согласно мнению исследователей, каждое 3-е и последующие КТ-исследования считались подверженными влиянию конфаундинга показаний, и исключались из расчёта дозы, что уменьшало величину полученного коэффициента радиационного риска и его статистическую значимость (95% ДИ для ИОР на 100 мГр составлял 0,57-1,06).

Влияние конфаундинга показаний, при котором вероятность обнаружения ЗНО у пациентов, более часто обследуемых в связи с подозрением на наличие патологии, представляет проблему для данного типа исследований. Поскольку

суммарная доза облучения, используемая в качестве меры воздействия фактора риска, связана непосредственно с количеством выполненных исследований, полностью исключить влияние обратной причинно-следственной связи в данном случае не представляется возможным. Однако, использование КТ, как вспомогательного метода рентгенодиагностики при наличии альтернативных методов (УЗИ, эндоскопия, МРТ) снижает вероятность наличия невыявленной патологии, в том числе ЗНО, а высокая информативность метода КТ свидетельствует об эффективном выявлении онкологической патологии за сравнительно небольшое количество исследований.

Учитывая широкий спектр неонкологической патологии, которая выявляется методом КТ, среди часто обследованных пациентов не ожидается значительного прироста ЗНО, выявленных данным методом. Это подтверждается результатами исследований [121], описывающих отсутствие значимого влияния состояний, связанных с подозрением на злокачественный процесс, на увеличение количества дополнительных исследований КТ, и незначительное влияние систематической ошибки на оценки риска ЗНО различных локализаций. По мнению (Little, 2021), влияние обратной причинно-следственной связи не является доминирующим, поскольку смещение оценок риска наблюдается не выше, чем в 10% от фактически наблюдаемых в условиях её отсутствия [113].

Развитие злокачественного новообразования, как стохастического эффекта радиационного воздействия, является относительно редким событием, и требует длительного времени для его реализации. С учётом среднего периода наблюдения в изучаемой группе (5,1 года), и значительной доли лиц, живых на дату окончания наблюдения, и не имеющих диагноза ЗНО (более 30%), расширение периода наблюдения позволит оценить риск развития ЗНО с длительным латентным периодом, которые не успели реализоваться на дату окончания текущего наблюдения. С учётом изложенных ограничений, в исследовании была выполнена оценка пожизненного риска смерти от ЗНО с использованием коэффициента избыточного риска, полученного в когорте лиц, облученных в средних и высоких дозах, и не подверженных влиянию конфаундинга показаний.

Сравнительная оценка пожизненного риска смерти от ЗНО

Полученные прогнозные оценки пожизненного риска смерти от всех типов ЗНО в изучаемой когорте сопоставимы с результатами других российских и зарубежных исследований [20,44,66]. Пожизненный атрибутивный риск смертности от всех солидных ЗНО, рассчитанный в исследовании (Иванов, 2011) для обследованных на КТ в возрасте 40-44 года в дозе 1 мГр составляет 0,21 на 10000 мужчин ($2,1 \times 10^{-6}$), и 0,26 на 10000 женщин [44]. Обновлённые коэффициенты пожизненного риска, потенциально связанного с многократными обследованиями на современных КТ-сканерах (Кашеев, 2024), составляют для всех ЗНО величину от 9 до 28 на 10 000 человек, независимо от возраста на момент проведения наблюдения [122], что согласуется с величинами пожизненного риска смерти для мужчин и женщин, полученных нами в исследовании для различных возрастных групп.

Согласно более ранним исследованиям, прогнозируемая оценка пожизненного риска смерти от всех ЗНО (Brenner, 2004) в результате проведения однократного КТ-исследования по протоколу «всё тело» у пациента в возрасте 45 лет составляет около 0,08%, или 8×10^{-4} [20]. В изучаемой когорте сценарием облучения является исследование отдельных анатомических областей (голова, грудная клетка, брюшная полость), поэтому полученные оценки пожизненного риска смерти от всех типов ЗНО (0,05% для мужчин, и 0,04% для женщин в возрасте 40-44 года), составляют в 2 раза меньшую величину, чем прогнозируемая (Brenner, 2004).

Величина пожизненного риска заболеваемости всеми типами ЗНО (Sodickson, 2009) в когорте 31 462 взрослых пациентов, наблюдавшихся в течение 22 лет, 15% которых получили совокупную эффективную дозу более 100 мЗв, находилась в пределах 0,3% и 12% для всех возрастов. При этом, воздействие диагностического облучения при неоднократных КТ-исследованиях приводило к повышению фонового риска заболеваемости всеми типами ЗНО на 0,7% [66].

Классификация пожизненного риска при медицинском облучении

Действующими Нормами радиационной безопасности в Российской Федерации установлено, что «в условиях нормальной эксплуатации источников ионизирующего излучения пределы доз облучения в течение года устанавливаются исходя из следующих значений индивидуального пожизненного риска: для персонала 1×10^{-3} , для населения 1×10^{-5} . Согласно рекомендациям, разработанным институтом радиационной гигиены им. П.В. Рамзаева (МУК 2.6.1.0215-20), в таблице 3.20 представлена шкала пожизненного радиационного риска для населения, связанного с медицинским облучением при диагностических исследованиях.

Таблица 3.20 – Классификация пожизненного риска для здоровья пациента, связанного с медицинским облучением при диагностических исследованиях

Уровень риска	Значение	Характеристика
Пренебрежимо-малый	$< 1 \times 10^{-6}$	Менее 1 случая на миллион человек
Минимальный	$10^{-6} - 10^{-5}$	От 1 до 10 случаев на миллион человек
Очень низкий	$10^{-5} - 10^{-4}$	От 1 до 10 случаев на сто тысяч человек
Низкий	$10^{-4} - 10^{-3}$	От 1 до 10 случаев на 10 тысяч человек
Умеренный	$3 \times 10^{-3} - 10^{-2}$	От 1 до 3 случаев на тысячу человек

Коэффициент пожизненного радиационного риска смерти от злокачественных новообразований в когорте лиц, однократно обследованных методом КТ, превышает величину пренебрежимо-малого и минимального риска во всех случаях, независимо от пола и возраста на момент исследования. В связи с отсутствием установленных пределов доз диагностического облучения пациентов, указанное превышение не является противопоказанием к проведению

неоднократных диагностических КТ-исследований, но при этом указывает на необходимость поиска альтернативных (нелучевых) методов диагностики.

В случае, когда использование нелучевых методов диагностики неприменимо, в целях обеспечения радиационной защиты пациентов при проведении КТ-исследований врач-рентгенолог должен принять дополнительные меры по защите пациента от воздействия излучения. Одним из возможных способов уменьшения радиационного воздействия при проведении КТ может быть снижение дозы облучения за счёт оптимизации протокола исследования при сохранении необходимого качества изображения. Врачу-рентгенологу следует стремиться к балансу между получением диагностической информации и минимизацией дозы облучения.

4.2 Проблемы и ограничения исследования

Полнота сбора данных

На сегодняшний день наличие платных медицинских услуг позволяет пациентам проходить диагностическое обследование практически в любом доступном медицинском учреждении. В связи с этим, амбулаторные исследования, которые могли проводиться жителям Озёрского городского округа за пределами Челябинской области, в настоящем исследовании не регистрировались. Предполагается, что основной объём диагностических исследований с использованием КТ жителям ОГО производился в ближайших к месту жительства учреждениях, основным из которых является Клиническая больница № 71 г. Озёрск, где было обследовано более 80% исследуемой когорты. При этом, в начальный период исследования (1990-2000 годы) в большинстве медицинских учреждениях города Озёрск и Челябинской области отсутствовали электронные системы хранения информации, что предоставляет определённые трудности для оценки полноты собранных данных за этот период в связи с сохранностью первичных носителей информации [123].

Объём выборки и статистическая мощность исследования

Численность когорты в настоящем исследовании ограничена численностью населения Озёрского городского округа, которая на момент окончания наблюдения (31 декабря 2018 года) по данным официальной статистики составляла 89 230 человек. Доля жителей ОГО, когда-либо проходивших обследования при помощи КТ, за всё время наблюдения составила менее 1/5 населения города (18,6%). С учётом того, что злокачественные новообразования являются относительно редкими событиями, доля которых в общей заболеваемости составляет менее 5% [109], для достижения статистической значимости результатов исследования требуется наблюдение за когортой в течение длительного времени, в течение которого события будут реализоваться. Исходя из фактической длительности индивидуального периода наблюдения в изучаемой когорте, и длительности латентного периода развития ЗНО, количество наблюдаемых случаев с течением времени будет расти.

Неопределённость количественной оценки радиационного фактора

Отсутствие реконструированной поглощённой дозы на всю исследуемую когорту является ограничением при сравнении полученных оценок риска. Использование количества КТ-исследований в качестве меры риска развития радиационно-индуцированных эффектов характерно для многих зарубежных исследований [124]. Количество выполненных КТ-исследований является суррогатной характеристикой уровня облучения пациента, поскольку при обследованиях различных локализаций с использованием различных сканеров доза облучения у разных пациентов будет увеличиваться неравномерно. Хотя количество КТ, очевидно, находится в положительной корреляционной взаимосвязи с дозой облучения, более точная характеристика зависимости «доза-эффект» может быть получена путём реконструкции поглощённых доз в органах и тканях пациентов всей исследуемой когорты по аналогии с расчётом, выполненными для её части [102].

Наличие контакта пациента с рентгеновским излучением при проведении рутинных рентгенодиагностических исследований, включая флюорографические исследования при профилактических осмотрах, является фактором, влияющим на значение накопленной в течение жизни пациента дозы рентгеновского облучения, и таким образом, на оценку радиационного эффекта. Согласно данным исследований (см. таблицу 1.2), накопленная за весь предшествующий период наблюдения доза облучения пациента при проведении рутинных рентгенографических исследований лишь в редких случаях достигает уровней, сравнимых с одним эпизодом облучения при проведении КТ (исключение могут составлять рентгеноскопические исследования с введением бариевого контраста, которые в настоящее время заменяются виртуальной КТ-колоноскопией).

Рентгеновская аппаратура, использовавшаяся в ранний период, при одном и том же рентгеновском исследовании сопровождалась значительно большей лучевой нагрузкой на пациента. Это связано с особенностями конструкции рентгеновских аппаратов того времени и использованием аналоговой техники. Рентгеноскопические исследования, которыми зачастую заменялась рентгенография (главным образом это относится к исследованиям органов грудной клетки и органов желудочно-кишечного тракта с контрастированием), выполнялись на оборудовании без усилителя рентгеновского изображения (УРИ). В настоящее время с появлением УРИ и цифровой рентгенографии доза медицинского облучения пациентов при рутинных рентгенодиагностических исследованиях значительно снизилась [14].

Диагностические КТ-исследования, выполненные пациентам изучаемой когорты, проводились с использованием различной аппаратуры различных поколений, как шаговых, так и мультиспиральных томографов. Технические характеристики КТ-сканеров, такие как количество рядов детекторов и излучателей, напряжение на трубке и сила тока, различались, в связи с чем доза облучения при исследовании одной и той же области тела на разных томографах варьировала. Для устранения влияния вариабельности дозы облучения для

различных типов КТ-сканеров на оценку радиационного риска необходимо проведение реконструкции индивидуальных поглощённых доз.

Выбор эффекта для оценки влияния радиационного фактора

Для оценки эффекта воздействия диагностического облучения при проведении КТ использовалась заболеваемость ЗНО всех локализаций, возникших впервые в течение периода времени после даты первого обследования на КТ. В связи с преимущественно локальным характером воздействия излучения при проведении КТ, представляет интерес оценка вероятности развития опухолевого процесса для отдельных органов и тканей, однако такое исследование на данном этапе не проводилось в связи с малым количеством случаев, накопленным на дату окончания наблюдения.

Состояние здоровья обследуемых пациентов

Медицинское диагностическое облучение, как правило, воздействует на организм больного, поэтому эффект от его действия может отличаться от эффекта у практически здорового человека. На данный момент в литературе не представлено данных по оценке воздействия рентгеновского облучения на организм практически здоровых людей (исключая флюорографические обследования при профилактических осмотрах), что объясняется отсутствием клинических показаний для проведения исследования. Вместе с этим, очевидно, что процессы репарации, которые играют ключевую роль в элиминации атипичных клеток, возникающих в результате воздействия внешних канцерогенов, в организме больного будут протекать с изменениями [3,9]. В связи с этим, риск, связанный с воздействием диагностического излучения при проведении КТ-исследования пациентам с различным исходным состоянием здоровья, может варьировать в зависимости от тяжести состояния пациента.

Влияние сценария облучения

Сценарий облучения пациента при проведении КТ характеризуется острым воздействием внешнего рентгеновского излучения с высокой мощностью дозы. Отличие сценариев профессионального и диагностического облучения заключается в том, что воздействие производственного облучения у персонала ПО «Маяк» в течение периода работы на производстве осуществляется относительно равномерно, тогда как медицинское облучение при проведении компьютерной томографии преимущественно локальное (за исключением случаев обследований по протоколу «всё тело», применяющихся при позитронно-эмиссионной компьютерной томографии).

Особенностью исследуемой когорты является значительная доля (68%) однократно облученных пациентов. Только у трети пациентов наблюдались повторные эпизоды воздействия диагностического излучения, максимальное количество которых составляло 29 на дату окончания исследования. В связи с этим, сценарий облучения в изучаемой когорте лиц в большей части является сценарием острого однократного облучения в малых дозах. Сравнение полученных результатов оценки радиогенного риска с результатами исследований работников атомной промышленности возможно при условии, что биологический механизм влияния дозы излучения, накопленной однократно с высокой мощностью (сценарий КТ) и хронического воздействия с малой мощностью дозы в течение года (сценарий производственного облучения), одинаков. При этом, сравнение полученных результатов с результатами исследования когорты LSS [7] имеет ограничения ввиду значительного различия в уровнях облучения лиц, пострадавших в результате атомной бомбардировки, средняя доза облучения которых составляла до 0,5 Гр. Также имеют важное значение различия, связанные с особенностями поло-возрастной структуры населения, пострадавшего в результате атомной бомбардировки, связанные с значительно большей долей женщин (более 60%) и лиц детского и старческого возраста. Кроме того, структура смертности от злокачественных новообразований в когорте LSS

отличается от таковой в когорте лиц, проходивших диагностические обследования методом компьютерной томографии.

Дополнительным источником неопределённости за счёт влияния других радиационных факторов является доза облучения работников ПО «Маяк», нанятых в ранние годы функционирования предприятия, и не имевших документально подтверждённых записей о контакте с производственным облучением. В исследуемой когорте разделение на категории «персонал» и «население» выполнялось на основании идентификации пациентов в регистре персонала основных и вспомогательных производств ПО «Маяк» [29]. При этом в некоторых случаях лица, состоявшие в штате сотрудников, и не имевшие индивидуальных приборов учёта дозы профессионального облучения, которые в действительности не подвергались его воздействию, могли быть неверно классифицированы. Данная неопределённость могла повлиять на оценку радиационного риска для персонала ПО «Маяк» в сторону его занижения. Тем не менее, у лиц, включённых в регистр персонала, доза облучения является, безусловно, более высокой, чем у работников, не имевших приборов учёта индивидуальных доз.

Оценка потенциального ущерба, вызванного воздействием диагностического излучения при проведении компьютерной томографии, проведена с использованием методологии, описанной BEIR VII (2006) [56]. Для оценки прогнозируемой величины пожизненного риска смерти от ЗНО вследствие проведения диагностических КТ-исследований использован коэффициент риска смерти от ЗНО, полученный в исследовании когорты персонала ПО «Маяк» [29,30].

4.3 Перспективы продолжения исследования

Результаты, полученные в настоящем исследовании, не являются окончательными. Это связано с наличием в наблюдаемой когорте значительной доли лиц, которые на момент окончания наблюдения были живы, и не имели диагноза ЗНО. Расширение периода наблюдения за когортой позволит увеличить

количество накопленных случаев ЗНО, что может повлиять на изменение полученных в настоящем исследовании оценок радиационного риска.

Преимуществом исследования является обширный материал, наработанный в процессе сбора медико-дозиметрической информации в архивах лечебных учреждений Челябинской области за период с 1993 по 2018 годы. Созданная в результате проведения исследования медико-дозиметрическая база данных «Регистр КТ», включающая 26 626 обследований 16 624 пациентов, на настоящий момент является уникальным источником информации о воздействии рентгеновского излучения при проведении компьютерной томографии на население и персонал производственного объединения «Маяк».

Отличием созданного регистра от многих существующих электронных архивов КТ-изображений, имеющихся в профильных отделениях лечебно-диагностических учреждений, является возможность ретроспективного пожизненного наблюдения за состоянием здоровья и жизненным статусом лиц, подвергающихся воздействию диагностического излучения при КТ. При этом, собранная из архивов различных медицинских учреждений Челябинской области связана между собой через идентификационные характеристики, что позволяет использовать медико-дозиметрическую информацию при обосновании проведения дополнительных обследований, сопряжённых с облучением [73].

Перспективой исследования является длительный период ретроспективного наблюдения, максимальное значение которого на дату окончания наблюдения 31 декабря 2018 года достигает 25 лет. Длительность периода наблюдения имеет большое значение для оценки стохастических эффектов с длительным латентным периодом. С учётом значительного количества лиц в изучаемой когорте, живых на дату окончания наблюдения, представляется целесообразным наблюдение за данной частью когорт в целях оценки вновь выявленных случаев злокачественных новообразований.

Настоящее исследование является продолжающимся. Дальнейшее наблюдение за когортой позволит оценить отдалённые эффекты воздействия ионизирующего излучения на организм человека с длительным латентным

периодом, а также оценить канцерогенные риски у пациентов, обследованных на КТ в детском возрасте. Реконструкция индивидуальных поглощённых доз облучения пациентов в исследуемой когорте позволит отойти от использования количества исследований в качестве меры совокупного воздействия диагностического излучения, и оценить характер зависимости «доза-эффект».

Наличие в исследуемой когорте лиц, подвергавшихся профессиональному воздействию ионизирующего излучения (персонал ПО «Маяк»), позволяет оценить вклад производственного облучения в онкологическую заболеваемость пациентов, обследованных при проведении компьютерной томографии, при условии реконструкции величины поглощённой дозы для всех членов когорты.

ВЫВОДЫ

1. Медико-дозиметрический регистр компьютерной томографии жителей Озёрского городского округа («Регистр КТ»), включающий информацию о 16 624 пациентах, обследованных за период с 1993 по 2018 годы, обеспечивает возможность проведения эпидемиологических исследований по оценке радиационных рисков вследствие воздействия малых доз рентгеновского диагностического излучения

2. Воздействие диагностического облучения при проведении повторных КТ-исследований среди лиц без онкологического анамнеза, с учётом пола, возраста и наличия профессионального облучения, в течение последующего 5-летнего периода наблюдения не приводит к увеличению риска заболевания злокачественными новообразованиями

3. В изучаемой когорте пациентов, обследованных при помощи КТ, вероятность установления диагноза заболевания ЗНО среди персонала основных и вспомогательных производств ПО «Маяк» на 25% выше, по сравнению с населением

4. Прогнозируемая величина пожизненного риска смерти от злокачественного новообразования, индуцированного воздействием дозы диагностического излучения, эквивалентной дозе при проведении однократной компьютерной томографии в зависимости от пола, возраста на момент исследования и облучаемой области, находится в пределах низкого риска

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт создания ретроспективного медико-дозиметрического регистра пациентов, подвергшихся воздействию малых доз рентгеновского диагностического излучения в результате проведения диагностических КТ-исследований, является первым в России. Созданный регистр жителей города атомной промышленности Озёрск охватывает период с 1993 по 2018 годы и содержит уникальный фактический материал, который предоставляет возможность для проведения эпидемиологических исследований в области радиобиологии, направленных на изучение фундаментальных закономерностей воздействия малых доз диагностического излучения на организм человека. Собранная в Регистре информация представляет научно-практический интерес в отношении радиационно-гигиенического нормирования при проведении рентгенодиагностических процедур с целью установления рекомендуемых референтных диагностических уровней для населения.

Повышенный радиационный риск заболевания ЗНО среди работников ПО «Маяк», обследованных при помощи компьютерной томографии, полученный в результате проведённого анализа, свидетельствует о необходимости выделения таких лиц в особую группу риска. Для данной группы риска обоснование назначение КТ-исследования должно проводиться более тщательно, с учётом возраста, пола обследуемого, и облучаемой области. При этом, при назначении повторных КТ-исследований, предпочтение должно отдаваться методам диагностики, не связанным с воздействием ионизирующего излучения на пациента (МРТ, УЗИ).

Полученные оценки прогнозируемой величины пожизненного риска радиационно-индуцированной смерти от злокачественных новообразований свидетельствуют о необходимости оптимизации протоколов обследования при проведении компьютерной томографии пациентам, особое внимание при котором должно уделяться пациентам молодого и детского возраста.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что воздействие малых доз диагностического облучения при проведении компьютерной томографии является фактором риска в отдалённой перспективе. Наличие в изучаемой когорте значительной доли лиц, живых на дату окончания наблюдения, и не имеющих диагноза ЗНО, говорит о необходимости продолжения исследования с расширенным периодом наблюдения с целью оценки заболеваемости ЗНО с длительным латентным периодом развития. Дальнейшее наблюдение за когортой лиц, проживающих в городе атомной промышленности Озёрск, и проходивших диагностические обследования при помощи компьютерной томографии, сформированной на основе созданной базы данных медико-дозиметрического регистра «Регистр КТ», позволит дополнить существующие знания о радиобиологических эффектах воздействия малых доз ионизирующего излучения на организм человека.

В целях обеспечения реализации принципа ALARA, предложенного МКРЗ и декларирующего минимизацию дозы облучения пациента при сохранении оптимального качества и полноты получаемой диагностической информации, для ситуаций диагностического облучения пациентов при проведении КТ оптимизация протоколов исследований должна проводиться с учётом возраста пациента на дату проведения исследования. Особое внимание с учётом полученных оценок прогнозируемой величины пожизненного риска следует уделять исследованиям пациентов молодого и среднего возраста (до 40 лет).

Принимая во внимание повышенный канцерогенный риск для персонала ПО «Маяк», по сравнению с населением, врачу-рентгенологу при необходимости назначения повторных КТ-исследований работникам радиационно-опасных производств следует рассмотреть вопрос о возможности проведения диагностических исследований с использованием альтернативных методов диагностики, не связанных с воздействием ионизирующего излучения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗАТО – закрытое административно-территориальное объединение

ЗНО – Злокачественные новообразования

ИИ – Ионизирующее излучение

ИОР – избыточный относительный риск

ИОШ – избыточные относительные шансы

КТ – компьютерная томография

МАГАТЭ – международное агентство по атомной энергии

МКРЗ – Международная комиссия по радиационной защите

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ЦМСЧ-71 – ФГБУЗ Центральная медико-санитарная часть №71 ФМБА РФ

КБ №71 – ФГБУЗ Клиническая больница №71 ФМБА РФ

ЮУрИБФ – ФГУП Южно-Уральский Институт Биофизики ФМБА РФ

BEIR – Biological Effects on Ionizing Radiation

IARC – Международное агентство по исследования рака

ICRP – International Commission on Radiological Protection

LSS – Life Span Study

RERF – Radiation Effects Research Foundation

UNSCEAR – Научный комитет ООН по эффектам атомной радиации

WHO – Всемирная организация здравоохранения

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: учебное пособие для системы послевузовского образования врачей: в 2 т. / М. Прокоп; Матиас Прокоп, Михаэль Галански; под ред. А. В. Зубарева, Ш. Ш. Шотемора; пер. с англ. Ш. Ш. Шотемор. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 25 с.
2. National Research Council of the National Academies. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. – Washington, DC: The National Academies Press, 2006. – 245 p.
3. Научные основы радиационной защиты в современной медицине / М. И. Балонов, В. Ю. Голиков, А. В. Водоватов [и др.]. Том 1. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, 2019. – 320 с.
4. Risk of radiation to the radiologist // JAMA. – 1966. – V. 198. – No. 3. – P. 312.
5. Future use of new imaging technologies in developing countries. Report of a WHO scientific group // World Health Organ Tech Rep Ser. – 1985. – V. 723. – P. 1-67.
6. Sources and effects of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2000 report to the General Assembly, with Scientific Annexes. – New York: United Nations, 2000. – P. 407-654.
7. Pierce, D. A. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors / D. A. Pierce, D. L. Preston // Radiation research. – 2000. – V. 154. – No. 2. – P. 178-186.
8. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998 / D. L. Preston, E. Ron, S. Tokuoka [et al.] // Radiation research. – 2007. – V. 168. – No. 1. – P. 1-64.

9. Ionizing radiation, part 1: X- and gamma (γ)-radiation, and neutrons // IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. – 2000. – V. 75. – 508 p.
10. Sources and effects of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation // Report to the General Assembly. – 2008. – 293 p.
11. Agard, E. T. Healthful radiation / E. T. Agard // Health Phys. – 1997. – V. 72. – No. 1. – P. 97-99.
12. Brenner, D. J. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure / D. J. Brenner, E. J. Hall // New England Journal of Medicine. – 2007. – V. 357. – No. 22. – P. 2277-2284.
13. Multidetector computed tomography technology: current status and emerging developments / M. K. Kalra, M. M. Maher, R. D'Souza, S. Saini // Journal of computer assisted tomography. – 2004. – V. 28. – Suppl. 1. – P. S2-S6.
14. Современные уровни медицинского облучения в России / М. И. Балонов, В. Ю. Голиков, И. А. Звонова [и др.] // Радиационная гигиена. – 2015. – Т. 8. – № 3. – С. 67-79.
15. Итоги функционирования единой государственной системы контроля и учета индивидуальных доз облучения граждан Российской Федерации по данным за 2015 г. / А. Н. Барковский, Р. Р. Ахматдинов, Н. К. Барышков [и др.] // Радиационная гигиена. – 2016. – Т. 9. – № 4. – С. 47-73.
16. Динамика доз облучения населения Российской Федерации за период с 2003 по 2018 г. / А. Н. Барковский, А. А. Братилова, Т. А. Кормановская, Р. Р. Ахматдинов // Радиационная гигиена. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 96-122.
17. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09 / И. К. Романович, М. И. Балонов, А. Н. Барковский [и др.]. – 2-е издание, стереотипное. – Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, 2009. – 100 с.

18. Studies on the Mayak nuclear workers: dosimetry / S. A. Romanov, E. K. Vasilenko, V. F. Khokhryakov, P. Jacob // Radiation and environmental biophysics. – 2002. – V. 41. – No. 1. – P. 23-28.
19. Осипов, М. В. Проблемы оценки канцерогенного риска медицинского облучения в когорте персонала предприятия ядерно-промышленного комплекса / М. В. Осипов, М. Э. Сокольников // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2015. – Т. 60. – № 6. – С. 60-66.
20. Brenner, D. J. Estimated radiation risks potentially associated with full-body CT screening / D. J. Brenner, C. D. Elliston // Radiology. – 2004. – V. 232. – No. 3. – P. 735-738.
21. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103 // Annals of the ICRP. – 2007. – V. 37. – No. 2-4. – 332 p.
22. Дозы облучения населения Российской Федерации в 2020 г. / А. Н. Барковский, Р. Р. Ахматдинов, Р. Р. Ахматдинов [и др.] // Радиационная гигиена. – 2021. – Т. 14. – № 4. – С. 103-113.
23. McCollough, C. H. Calculation of effective dose / C. H. McCollough, B. A. Schueler // Medical physics. – 2000. – V. 27. – No. 5. – P. 828-837.
24. Radiological Protection in Medicine. ICRP Publication 105 // Annals of the ICRP. – 2007. – V. 37. – No. 8. – 63 p.
25. Patient organ and effective dose estimation in CT: comparison of four software applications / C. De Mattia, F. Campanaro, F. Rottoli [et al.] // Eur Radiol Exp. – 2020. – V. 4. – No. 1. – P. 14.
26. Chang, W. Evaluation of Organ Doses for Pediatric Computed Tomography Using a Newly Designed Radiophotoluminescence Glass Dosimeter and Comparison with a Monte Carlo Simulation-based Dose Calculator / W. Chang, Y. Koba // Health Phys. – 2021. – V. 120. – No. 3. – P. 288-295.
27. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks / E. Cardis,

- M. Vrijheid, M. Blettner [et al.] // Radiation Research. – 2007. – V. 167. – No. 4. – P. 396-416.
28. Cohort Profile: The International Nuclear Workers Study (INWORKS) / G. B. Hamra, D. B. Richardson, E. Cardis [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2016. – V. 45. – No. 3. – P. 693-699.
29. Koshurnikova, N. A. Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex / N. A. Koshurnikova, N. S. Shilnikova, P. V. Okatenko // Radiation research. – 1999. – V. 152. – No. 4. – P. 352-363.
30. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex / N. S. Shilnikova, D. L. Preston, E. Ron [et al.] // Radiation research. – 2003. – V. 159. – No. 6. – P. 787-798.
31. Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948-2004 / N. Hunter, I. S. Kuznetsova, E. V. Labutina, J. D. Harrison // British journal of cancer. – 2013. – V. 109. – No. 7. – P. 1989-1996.
32. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers / M. E. Sokolnikov, E. S. Gilbert, D. L. Preston [et al.] // International journal of cancer. – 2008. – V. 123. – No. 4. – P. 905-911.
33. Сравнительный анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на реке Теча и Восточно-Уральском радиоактивном следе / Л. Ю. Крестинина, С. С. Силкин, Л. Д. Микрюкова [и. др.] // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2017. – Т. 26. – №. 1. – С. 100-114.
34. Enhancements in the Techa river dosimetry system: TRDS-2016D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures / M. O. Degteva, B. A. Napier, E. I. Tolstykh [et al.] // Health Physics. – 2019. – V. 117. – No. 4. – P. 378-387.
35. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Now known as ICRP Publication 1. – Oxford: Pergamon Press, 1958. – 18 p.

36. Feinendegen, L. E. Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis / L. E. Feinendegen // The British journal of radiology. – 2005. – V. 78. – No. 925. – P. 3-7.
37. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010: 57th session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. – New York: United Nations, 2011. – 102 p.
38. Howe, G. R. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the atomic bomb survivors study / G. R. Howe // Radiation research. – 1995. – V. 142. – No. 3. – P. 295-304.
39. Tubiana, M. Dose-effect relationship and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation: The joint report of the Academie des Sciences (Paris) and of the Academie Nationale de Medecine / M. Tubiana // International Journal of Radiation Oncology and Biological Physics. – 2005. – V. 63. – No. 2. – P. 317-319.
40. Ostrowski, M. Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality / M. Ostrowski, T. Marjański, W. Rzyman // Advances in medical sciences. – 2018. – V. 63. – No. 2. – P. 230-236.
41. Radiation Exposure and Lifetime Attributable Risk of Cancer Incidence and Mortality from Low- and Standard-Dose CT Chest: Implications for COVID-19 Pneumonia Subjects / M. Garg, V. Karami, J. Moazen [et al.] // Diagnostics. – 2022. – V. 12. – No. 12. – Article: 3043.
42. Dosimetric and radiation cancer risk evaluation of high resolution thorax CT during COVID-19 outbreak / C. Ghetti, O. Ortenzia, M. Maddalo [et al.] // Phys Med. – 2020. – V. 80. – P. 119-124.
43. Расчёт эквивалентных доз в отдельных органах и тканях и величины пожизненного радиационного риска развития рака при проведении типовых обследований с использованием компьютерной томографии / В. В. Кащеев, Е. А. Пряхин, С. Ю. Меняйло [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень

- Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2013. – Т. 22. – № 3. – С. 8-20.
44. Радиационные риски медицинского облучения / В. К. Иванов, А. Ф. Цыб, Ф. А. Метлер [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2011. – Т. 20. – № 2. – С. 17-28.
45. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study / M. S. Pearce, J. A. Salotti, M. P. Little, [et al.] // Lancet. – 2012. – V. 380. – №. 9840. – P. 499-505.
46. Rational Use of Diagnostic Imaging in Paediatrics: Report of a WHO Study Group. – Geneva: World Health Organization, 1987. – Technical Report Series 757. – 120 p.
47. Оценка радиационных рисков онкологической заболеваемости детей и подростков на основе данных протоколов сканирования при обследовании на рентгеновских компьютерных томографа / В. В. Кащеев, Е. А. Пряхин, А. Н. Меняйло [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2020. – Т. 29. – № 2. – С. 21-31.
48. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT / D. J. Brenner, C. D. Elliston, E. J. Hall, W. E. Berdon // American journal of roentgenology. – 2001. – V. 176. – №. 2. – P. 289-296.
49. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians / J. D. Mathews, A. V. Forsythe, Z. Brady [et al.] // BMJ. – 2013. – V. 346. – Article: f2360.
50. Cohort profile: the EPI-CT study: a European pooled epidemiological study to quantify the risk of radiation-induced cancer from paediatric CT / M. Bernier, H. Baysson, M. Pearce [et al.] // International journal of epidemiology. – 2019. – V. 48. – №. 2. – P. 379-381g.

51. Wakeford, R. Risk of childhood leukemia after low-level exposure to ionizing radiation / R. Wakeford, M. P. Little, G. M. Kendall // Expert review of hematology. – 2010. – V. 3. – No. 3. – P. 251-254.
52. Huang, R. Radiation Exposure Associated with Computed Tomography in Childhood and the Subsequent Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies / R. Huang, L. Xiaodan, P. Zhou // Dose-Response. – 2020. – V. 18. – No. 2. – P. 1-8.
53. Risk of Meningioma after CT of the Head / A. C. Nordenskjold, R. Bujila, P. Aspelin [et al.] // Radiology. – 2017. – V. 285. – No. 2. – P. 568-575.
54. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / J. P. Neglia, L. L. Robison, M. Stovall [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2006. – V. 98. – No. 21. – P. 1528-1537.
55. Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study / L. Krille, S. Dreger, R. Schindel [et al.] // Radiation and environmental biophysics. – 2015. – V. 54. – No. 1. – P. 1-12.
56. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII, Phase 2 / Committee to assess health risks from exposure to low level of ionizing radiation, National Research Council. – Washington, D.C.: National Academies Press, 2006. – 423 p.
57. The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk / D. L. Miglioretti, E. Johnson, A. Williams [et al.] // JAMA pediatrics. – 2013. – V. 167. – No. 8. – P. 700-707.
58. Predicted cancer risks induced by computed tomography examinations during childhood, by a quantitative risk assessment approach / N. Joury, S. Ancelet, J.-L. Rehel [et al.] // Radiation and environmental biophysics. – 2014. – V. 53. – No. 1. – P. 39-54.

59. Theoretical breast cancer induction risk from thoracic spine CT in female pediatric trauma patients / K. R. Egan, R. D. Muchow, W. W. Peppler, P. A. Anderson // *Pediatrics*. – 2012. – V. 130. – No. 6. – P. e1614-e1620.
60. Radiation dose in the thyroid and the thyroid cancer risk attributable to CT scans for pediatric patients in one general hospital of China / Y.-P. Su, H.-W. Niu, J.-B. Chen [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2014. – V. 11. – No. 3. – P. 2793-2803.
61. Projected cancer risks potentially related to past, current, and future practices in paediatric CT in the United Kingdom, 1990-2020 / N. M. Journy, C. Lee, R. W. Harbron [et al.] // *British journal of cancer*. – 2017. – V. 116. – No. 1. – P. 109-116.
62. Patient-specific radiation dose and cancer risk estimation in CT: part II. Application to patients / X.Li, S E.amei, W.P.Segars [et al.] // *Medical Physics*. – 2011. – V. 38. – No. 1. – P. 408-419.
63. Major trauma & cervical clearance radiation doses & cancer induction / P. J. Richards, R. Summerfield, J. George [et al.] // *Injury*. – 2008. – V. 39. – No. 3. – P. 347-356.
64. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer / R. Smith-Bindman, J. Lipson, R. Marcus [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2009. – V. 169. – No. 22. – P. 2078-2086.
65. Cumulative effective dose from recurrent CT examinations in Europe: proposal for clinical guidance based on an ESR EuroSafe Imaging survey / G. Frija, J. Damilakis, G. Paulo [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – V. 31. – No. 8. – P. 5514-5523.
66. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults / A. Sodickson, P. F. Baeyens, K. P. Andriole [et al.] // *Radiology*. – 2009. – V. 251. – No. 1. – P. 175-184.

67. UNSCEAR 2008: Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Volume I: SOURCES // Sources and effects of ionizing radiation. – New York: United Nations, 2010. – 682 p.
68. Relationship between paediatric CT scans and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: assessment of the impact of underlying conditions / A. Gonzalez, J. A. Salotti, K. McHugh [et al.] // British journal of cancer. – 2016. – V. 114. – No. 4. – P. 388-394.
69. Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study / W.-Y. Huang, C.-H. Muo, C.-Y. Lin [et al.] // British journal of cancer. – 2014. – V. 110. – No. 9. – P. 2354-2360.
70. Radiation Risks from Medical X-ray Examinations as a Function of Age and Sex of the Patient / B. F. Wall, R. Haylock, J. Jansen [et al.]. – Chilton, Didcot. Oxfordshire: Health Protection Agency Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, 2011. – 70 p.
71. AAPM position statement on radiation risks from medical imaging procedures // American Association of Physicists in Medicine. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://aapm.org/org/policies/details.asp?type=PP&id=439>. – (Дата обращения: 08.08.2019).
72. Вишнякова, Н. М. Частота и уровни облучения пациентов и населения России за счет лучевой диагностики с применением источников ионизирующего излучения / Н. М. Вишнякова // Радиационная гигиена. – 2016. – Т. 3. – № 3. – С. 17-22.
73. Методические указания МУК 2.6.7.3652-20 «Методы контроля в КТ-диагностике для оптимизации радиационной защиты»: Утверждены Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 26 октября 2020 г. – Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020. – 34 с.
74. ICRP Publication 73. Radiological Protection and Safety in Medicine // Annals of the ICRP. – 1996. – V. 26. – No. 2. – 52 p.

75. Radiation protection 118. Referral guidelines for imaging. – Luxembourg: European Communities, 2001. – 125 p.
76. Radiological protection for medical exposure to ionizing radiation: safety guide / jointly sponsored by the International Atomic Energy Agency, the Pan American Health Organization and the World Health Organization. – Vienna: International Atomic Energy Agency, 2002. – Safety standards series, no. RS-G-1.5. – 86 p.
77. Effective Choices for Diagnostic Imaging in Clinical Practice: Report of a WHO Scientific Group // World Health Organization Technical Report Series. – 1990. – V. 795. – 131 p.
78. Hall, E. J. Cancer risks from diagnostic radiology / E. J. Hall, D. J. Brenner // The British Journal of Radiology. – 2008. – V. 81. – No. 965. – P. 362-378.
79. ICRP Publication 60. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Annals of the ICRP. – 1991. – V. 21. – No. 1-3. – 208 p.
80. Christe, A. CT dose and image quality in the last three scanner generations / Christe, A., Heverhagen J., Ozdoba C. [et al.] // World J Radiol. – 2013. – V. 5. – No. 11. – P. 421-9.
81. Picano, E. Informed consent and communication of risk from radiological and nuclear medicine examinations: how to escape from a communication inferno / E. Picano // British Medical Journal. – 2004. – V. 329. – P. 849-851.
82. Lin, E. C. Radiation Risk from Medical Imaging / E. C. Lin // Mayo Clinic Proceedings. – 2010. – V. 85. – No. 12. – P. 1142-1146.
83. Наркевич, Б. Я. Обеспечение радиационной безопасности в рентгеновской компьютерной томографии и интервенционной радиологии / Б. Я. Наркевич, Б. И. Долгушин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3. – №. 2. – С. 7-20.
84. Лебедев, Н. И. Способ снижения лучевой нагрузки при компьютерной томографии брюшной полости / Н. И. Лебедев, М. В. Осипов, Е. П. Фомин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014. – Т. 59. – № 4. – С. 48-52.

85. Алгоритм контрольного МСКТ-исследования органов брюшной полости у пациентов, находящихся в процессе химиотерапии / Н. И. Лебедев, М. В. Осипов, Е. В. Синяк, Е. П. Фомин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2015. – Т. 60. – № 4. – С. 81-86.
86. Commentary: for the children's sake, avoid non-contrast CT / K. McHugh, L. Disini // Cancer Imaging. – 2011. – V. 1. – No. 11. – P. 16-18.
87. Reduction in radiation doses from paediatric CT scans in Great Britain / C. Lee, M. S. Pearce, J. A. Salotti [et al.] // British Journal of Radiology. – 2016. – V. 89. – No. 1060. – Article: 20150305.
88. Potential for Radiation Dose Reduction in Dual-Source Computed Tomography of the Lung in the Pediatric and Adolescent Population Compared to Digital Radiography / M. Wetzl, M. S. May, D. Weinmann, [et al.] // Diagnostics. – 2021. – V. 11. – No. 2. – Article: 270.
89. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. – Vienna: International Atomic Energy Agency, 1996. – Safety Series No. 115: Safety Standards. – 48 p.
90. Fletcher, J. G. Perspective on radiation risk in CT imaging / Fletcher, J. G., Kofler, J. M., Coburn, J. A. [et al.] // Abdom Imaging. – 2013. – V. 38. – No. 1. – P. 22-31.
91. Rühm, W. High CT doses return to the agenda / W. Rühm, R. M. Harrison // Radiation and Environmental Biophysics. – 2020. – V. 59. – No. 1. – P. 3-7.
92. Current issues and actions in radiation protection of patients / O. Holmberg, J. Malone, M. Rehani [et al.] // European journal of radiology. – 2010. – V. 76. – No. 1. – P. 15-19.
93. Осипов, М. В. Перспективы использования медико-дозиметрического регистра компьютерной томографии для оценки вклада медицинского диагностического облучения в радиогенный риск / М. В. Осипов, М. Э. Сокольников, Е. П. Фомин // Вопросы радиационной безопасности. – 2018. – № 1 (89). – С. 67-73.

94. The risk of cancer from CT scans and other sources of low-dose radiation: a critical appraisal of methodologic quality / C. H. Shultz, R. Fairley, L. Murphy, M. Doss // Prehospital and disaster medicine. – 2020. – V. 35. – No. 1. – P. 3-16.
95. Радиационные риски российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС за период 1992-2017 гг. Часть I: заболеваемость солидными раками / В. К. Иванов, С. В. Карпенко, В. В. Кащеев [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2019. – Т. 28. – № 4. – С. 16-30.
96. Канцер-регистр населения г. Озерска: структура первичных злокачественных новообразований за период с 1948 по 2016 годы / П. В. Окатенко, Е. П. Фомин, Е. В. Денисова [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2021. – Т. 66. – № 5. – С. 85-90.
97. Характеристика регистра лиц, проживающих в детском возрасте вблизи ПО «Маяк» / Н. А. Кошурникова, Н. Р. Кабирова, М. Г. Болотникова [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2003. – Т. 48. – №. 2. – С. 27-34.
98. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621969 Российской Федерации. Регистр причин смерти населения ЗАТО г. Озерск (краткое наименование: Регистр причин смерти): заявл. 05.08.2021 : опубл. 15.09.2021 / Н. А. Кошурникова, П. В. Окатенко, М. Э. Сокольников, Ю. В. Царева; заявитель Федеральное государственное унитарное предприятие Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства.
99. Методические указания МУ 2.6.1.2944-11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований»: Утверждены Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 19 июля 2011 г. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2011. – 38 с.

100. Conversion Coefficients for use in Radiological Protection Against External Radiation. ICRU Report 57. – 1998.
101. NCICT: a computational solution to estimate organ doses for pediatric and adult patients undergoing CT scans / C. Lee, K. P. Kim, W.E. Bolch. [et al.] // J Radiol Prot. – 2015. – V. 35. – No. 4. – P. 891-909.
102. Сравнительная оценка поглощённых доз производственного и диагностического облучения у пациентов, обследованных методом компьютерной томографии / М. В. Осипов, F. Ria, П. С. Дружинина, М. Э. Сокольников // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2023. – Т. 68. – № 1. – С. 48-57.
103. Lachin, J. M. Evaluation of sample size and power for analyses of survival with allowance for nonuniform patient entry, losses to follow-up, noncompliance, and stratification / J. M. Lachin, M. A. Foulkes // Biometrics. – 1986. – V. 42. – No. 3. – P. 507-519.
104. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know / D. J. Brenner, R. Doll, D. T. Goodhead [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2003. – V. 100. – No. 24. – P. 13761-13766.
105. Lwanga, S. K. Sample size determination in health studies: A Practical Manual / S. K. Lwanga, S. Lemeshow. – Geneva: World Health Organization, 1991. – 88 p.
106. Epicure User Guide / D. L. Preston, J. H. Lubin, D. A. Pierce, M. E. McConney. – Seattle, WA: Hirosoft International Corporation, 1993. – 330 p.
107. Hosmer, D. W. Applied Logistic Regression / D. W. Hosmer, S. Lemeshow. – 2nd ed. – New York: Wiley. – 2000. – 392 p.
108. Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers Other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948-2008 / M. Sokolnikov, D. Preston, E. Gilbert [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – V. 10. – No. 2. – Article: e0117784.
109. Росстат. Смертность в РФ на 2018 год [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosinfostat.ru/smertnost/#i-2>. – (Дата обращения: 23.03.2024).

110. Результаты наблюдения за пациентами, обследованными на КТ и МСКТ в детском и подростковом возрасте / Е. П. Фомин, М. В. Осипов, Н. А. Бабинцева, Е. В. Синяк // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 137-144.
111. Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте аварийно облученного населения: 1956-2017 / Л. Ю. Крестинина, С. С. Силкин, Л. Д. Микрюкова [и др.] // Радиационная гигиена. – 2020. – Т. 13. – № 3. – С. 6-17.
112. Estimates of Radiation Effects on Cancer Risks in the Mayak Worker, Techa River and Atomic Bomb Survivor Studies / D. L. Preston, M. E. Sokolnikov, L. Y. Krestinina, D. O. Stram // Radiat Prot Dosimetry. – 2017. – V. 173. – No. 1-3. – P. 26-31.
113. Impact of Reverse Causation on Estimates of Cancer Risk Associated With Radiation Exposure From Computerized Tomography: A Simulation Study Modeled on Brain Cancer / M. P. Little, A. Patel, C. Lee [et al.] // Am. J Epidemiol. – 2022. – V. 191. – No. 1. – P. 173-181.
114. Risk of radiation-induced malignancies from CT scanning in children who underwent shunt treatment before 6 years of age: a retrospective cohort study with a minimum 10-year follow-up / I. K. White, K. A. Shaikh, R. J. Moore [et al.] // J Neurosurg Pediatr. – 2014. – V. 13. – No. 5. – P. 514-519.
115. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers / C. Metz-Flamant, O. Laurent, E. Samson [et al.] // Occup Environ Med. – 2013. – V. 70. – No. 9. – P. 630-638.
116. Diagnostic radiography and adult acute myeloid leukemia: an interview and medical chart review study / J. M. Pogoda, P. W. Nichols, R. K. Ross [et al.] // Br J Cancer. – 2011. – V. 104. – P. 1482-1486.
117. de Gonzalez, A. B. Epidemiological studies of CT scans and cancer risk: the state of the science / A. B. de Gonzalez, E. Pasqual, L. Veiga // Br J Radiol. – 2021. – V. 94. – No. 1126. – Article: 20210471.

118. Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France / N. Journy, J.-L. Rehel, H. Ducou Le Pointe [et al.] // Br J Cancer. – 2015. – V. 112. – No. 1. – P. 185-193.
119. Smoll, N. R. CT scans in childhood predict subsequent brain cancer: Finite mixture modeling can help separate reverse causation scans from those that may be causal / N. R. Smoll, J. D. Mathews, K. J. Scurrah // Cancer Epidemiol. – 2020. – V. 67. – Article: 101732.
120. Computed tomography scan radiation and brain cancer incidence / N. R. Smoll, Z. Brady, K. J. Scurrah [et al.] // NeuroOncol. – 2023. – V. 25. – No. 7. – P. 1368-1376.
121. Is there Unmeasured Indication Bias in Radiation-Related Cancer Risk Estimates from Studies of Computed Tomography? / J. M. Meulepas, M. Hauptmann, J. H. Lubin [et al.] // Radiat Res. – 2018. – V. 189. – No. 2. – P. 128-135.
122. Кащеев, В. В. Оценка радиационных рисков на индивидуальном уровне при многократном прохождении компьютерной томографии на современных компьютерных томографах / В. В. Кащеев, Е. А. Пряхин, А. Н. Меняйло // Радиация и риск. – 2024. – Т. 33. – № 1. – С. 13-23.
123. Компьютерная томография как фактор радиационного риска у населения г. Озёрска в период 1993-2004 гг. / М. В. Осипов, И. С. Кузнецова, А. М. Юркин, М. Э. Сокольников // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2020. – Т. 14. – № 2. – С. 20-27.
124. Cancer risks among studies of medical diagnostic radiation exposure in early life without quantitative estimates of dose / M. P. Little, R. Wakeford, S. D. Bouffler [et al.] // Sci Total Environ. – 2022. – V. 832. – Article: 154723.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю диссертационного исследования Сокольникову Михаилу Эдуардовичу за неоценимый вклад в написание данной работы. Автор благодарит профессора Кошурникову Нину Александровну за полезные замечания в процессе выполнения научной работы. Отдельную благодарность автор выражает директору Южно-Уральского института биофизики, члену основного комитета МКРЗ, Романову Сергею Анатольевичу, за поддержку и помощь в проведении исследования.

Особую благодарность автор выражает руководителю Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины, академику РАН, профессору Андрею Владимировичу Важенину за поддержку в проведении исследования.

Автор выражает признательность коллективам отделений компьютерной томографии медицинских учреждений Челябинской области, оказавшим поддержку и участие в проведении настоящего исследования. В частности, автор благодарит за помощь:

- коллектив отделения лучевой диагностики Клинической больницы № 71 г. Озёрск, и персонально заведующего отделением Синяк Елену Владимировну;
- коллектив отделения компьютерной томографии диагностического центра Челябинской областной клинической больницы, и персонально заведующего отделением, к.м.н. Трушина Илью Владимировича;
- коллектив кабинета КТ Центральной городской больницы им. А.П. Силаева г. Кыштым, и персонально заведующего отделения лучевой диагностики Кобзеву Ирину Владимировну;
- коллектив отделения лучевой диагностики Центральной районной больницы г. Касли, и персонально главного врача, к.м.н., доц. Мельникова Владимира Викторовича

- коллективу лаборатории эпидемиологии Южно-Уральского института биофизики, и персонально ведущему инженеру группы программного обеспечения Юркину Александру Михайловичу за помошь в оцифровке архивных данных.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 – Свидетельство о государственной регистрации базы данных «РегистрКТ»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2020622807

База данных компьютерной томографии населения г. Озёрск
(«Регистр КТ»)

Правообладатель: *Федеральное государственное унитарное
предприятие Южно-Уральский институт биофизики
Федерального медико-биологического агентства (ФГУП
ЮУрИБФ) (RU)*

Авторы: *Осипов Михаил Викторович (RU), Сокольников Михаил
Эдуардович (RU), Фомин Евгений Павлович (RU)*

Заявка № 2020622687

Дата поступления 14 декабря 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 24 декабря 2020 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Иелиев



Приложение 2 – Акт внедрения в клиническую практику ФГБУЗ
«Клиническая больница №71» базы данных «Регистр КТ»

Федеральное медико-биологическое агентство
 (ФМБА России)

Федеральное государственное бюджетное
 учреждение здравоохранения
 «Клиническая больница № 71
 Федерального медико-биологического
 агентства»
 (ФГБУЗ КБ № 71 ФМБА России)

456780, Челябинская обл., г. Озёрск,
 ул. Строительная, 1
 Телефон 2-54-77, 2-32-02,
 Факс (351 30) 7-47-22, 2-41-00
 E-mail: kb71ozersk@mail.ru

Утверждаю
 Главный врач ФГБУЗ
 КБ №71 ФМБА России
10. 01. 2020г.

Акт
 № 1

о внедрении (использовании) результатов
 диссертационной работы

М.В. Осипова

Комиссия в составе: председатель Е.П. Фомин, члены комиссии Е.В. Синяк, Н.А. Бабинцева составили настоящий акт о том, что база данных населения г. Озёрск, проходившего компьютерную томографию в медицинских учреждениях Челябинской области («Регистр КТ»), созданная при подготовке диссертационной работы, используется в работе отделения лучевой диагностики ФГБУЗ КБ № 71 с целью учёта и контроля доз облучения пациентов при проведении компьютерной томографии, а также для обеспечения рекомендаций по минимизации доз диагностического облучения пациентов. Использование базы данных «Регистр КТ» также позволяет проводить научные исследования по оценке отдалённых последствий воздействия малых доз диагностического облучения.

Председатель комиссии,
 главный врач ФГБУЗ КБ № 71 ФМБА России, д.м.н. Фомин Е.П. Фомин

Члены комиссии:
 зав. отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог Синяк Е.В. Синяк

Врач-рентгенолог Бабинцева Н.А. Бабинцева



Приложение 3 – Пример протокола обследования пациента в кабинете компьютерной томографии ЦМСЧ № 71 г. Озёрск (персональные данные удалены)

ФГБУЗ ЦМСЧ-71ФМБА РОССИИ.
ОТДЕЛЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ.
КАБИНЕТ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ.
Bright Speed Elite
г. Озерск, Челябинской области. Телефон (35130) 2-87-47

11 декабря 2017г.

Фамилия Имя Отчество День, месяц и год рождения

Отделение: невр № 18113

МСКТ головного мозга № 15172/15002 ЭЭД 2,1мЗВ Условных ед. – 5,4

Вид помощи: специализированная. Форма оказания помощи: неотложная

08час. 25мин.

На серии томограмм, произведенных без контрастного усиления, получены изображения головного мозга.

Интракраниальных геморрагических изменений не получено.

В белом в-ве правой лобной доли определяется гиподенсный (18ед.Н) фокус с нечеткими контурами размерами 19 x 16 x 12мм.

Неравномерно снижена плотность ткани мозга с наличием ликворных очагов и фокусов вокруг боковых желудочков.

Умеренно симметрично расширены желудочковая система, цистернальные и конвекситальное субарахноидальное пространства.

Срединные образования не смешены.

Турецкое седло обычной формы и размеров.

Миндалины мозжечка расположены выше большого затылочного отверстия.

Орбиты и их содержимое без особенностей.

Костных травматических и деструктивных изменений не найдено.

Затемнены правая лобная, обе в/ч пазухи, а также средние ячейки правого решетчатого лабиринта за счет слизистого компонента плотностью от 14 до 30ед.Н.

Заключение: МСКТ данные соответствуют инфаркту правого полушария большого мозга, дисциркуляторной энцефалопатии, полисинуситу.

Врач: _____ /Бабинцева Н.А./