

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Йоахим Шюц¹, *PhD**, Ковалевский Е.В.^{2,3}, *PhD, MD*, Энн Олссон¹, *PhD*, Моника Мойссонье¹, *MSc*, Евгения Остроумова¹, *PhD, MD*, Жиль Ферро¹, *MSc*, Элеонора Фелетто^{1,4}, *PhD*, Сара Дж. Шонфельд^{1,5}, *PhD*, Грэм Бирнс¹, *PhD*, Цхомария И.М.², Курт Штрайф¹, *PhD, MPH, MD*, Татьяна Морозова³, *PhD*, Ханс Кромхаут⁶, *PhD*, Игорь Бухтияров^{2,3}, *PhD, MD*

Смертность от злокачественных новообразований среди работников, занятых добычей и обогащением хризотилового асбеста в Российской Федерации: основные результаты («исследование хризотилового когорты Асбеста»)

¹Международное агентство по изучению рака Всемирной организации здравоохранения, Лион, Франция;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Будённого, 31, Москва, 105275;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119048;

⁴Дафодил Центр, Сиднейский университет, совместное предприятие с Советом по борьбе с раком Нового Южного Уэльса, Сидней, Австралия;

⁵Отдел эпидемиологии и генетики рака, Национальный институт рака, Национальные институты здравоохранения, Бетесда, Мэриленд, США;

⁶Институт наук по оценке рисков, Утрехтский университет, Утрехт, Нидерланды

Введение. Была изучена смертность работников крупнейшего в мире горно-обогатительного комбината, где добывается хризотилловый асбест (хризотил), расположенного в городе Асбест, Российская Федерация.

Методы. В историческое когортное исследование были включены все работники комбината, отработавшие не менее одного года в период с 1975 по 2010 гг., которые затем наблюдались до конца 2015 г. Кумулятивное (совокупное) воздействие по общей массе витающей в воздухе пыли (доза) оценивалось на основе информации о полном профессиональном маршруте работников и результатах измерений запылённости воздуха (по общей массе пыли) на соответствующих рабочих местах, систематически выполнявшихся с 1950-х гг. Воздействие волокон хризотилового асбеста оценивалось с использованием коэффициентов пересчёта данных о массовых концентрациях пыли в счётные концентрации респираторных волокон. Относительные риски (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ) оценивались как отношения показателей смертности в моделях регрессии Пуассона.

Результаты. В общей сложности 30 445 работников, включая 32% женщин, накопили 721 312 человеко-лет в группе риска воздействия хризотила, 11 110 человек (36%) скончались. Из них, у 54% прошло более 30 лет с момента первого профессионального контакта с хризотилом. Мы установили зависимость «воздействие – ответ» между кумулятивным воздействием пыли и смертностью от рака лёгкого у мужчин. У женщин аналогичная зависимость не обнаружена, за исключением умеренного роста числа случаев в категории самого высокого уровня воздействия волокон. Смертность от мезотелиомы была повышенной (ОР=7,64, 95% ДИ=1,18–49,5, при кумулятивном воздействии волокон на уровне до 80 в/см³-лет и ОР = 4,56, 95% ДИ=0,94–22,1 при кумулятивном воздействии пыли на уровне до 150 мг/м³-лет), исходя из информации по 13 зарегистрированным случаям смерти от этого новообразования. В отношении колоректального рака и рака желудка наблюдались противоречивые зависимости, тогда как связь рака гортани и яичника с изучаемыми видами воздействия не установлена.

Заключение. В нашем масштабном эпидемиологическом исследовании, проведённом на крупнейшем в мире разрабатываемом месторождении асбеста, мы подтвердили повышенный риск развития мезотелиомы вследствие высокого уровня воздействия волокон и рост уровня смертности от рака лёгкого у мужчин с ростом уровня пылевого воздействия. У женщин наблюдался менее явный рост показателя смертности от рака лёгкого. Наблюдение за смертностью работников будет продолжено.

Первоисточник: оригинал статьи на английском языке опубликован 22.01.2024 в *Journal of the National Cancer Institute* (США), номер лицензии на публикацию русскоязычной версии 5722671193983.

Для цитирования: Йоахим Шюц, Ковалевский Е.В., Энн Олссон, Моника Мойссонье, Остроумова Е.В., Жиль Ферро, Элеонора Фелетто, Сара Дж. Шонфельд, Грэм Бирнс, Цхомария И.М., Курт Штрайф, Морозова Т.В., Ханс Кромхаут, Бухтияров И.В. Смертность от злокачественных новообразований среди работников, занятых добычей и обогащением хризотилового асбеста в Российской Федерации: основные результаты («исследование хризотилового когорты Асбеста»). *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(2): 70–90. <https://elibrary.ru/lcafrm> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-70-90>

Для корреспонденции: Евгений Вильевич Ковалевский, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова». E-mail: kovevgeny2008@yandex.ru

Вклад авторов:

- Йоахим Шюц — концептуализация, формальный анализ, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, надзор, написание — проект рукописи, подготовка рукописи — проверка и редактирование;
- Ковалевский Е.В. — концептуализация, курирование данных, получение финансирования, проведение исследования, методология, администрирование проекта, ресурсы, надзор, написание — проект рукописи, подготовка рукописи — проверка и редактирование;
- Энн Олссон — курирование данных, исследование, методология, администрирование проекта, надзор, написание — проект рукописи, подготовка рукописи — проверка и редактирование;
- Моника Мойссонье — курирование данных, формальный анализ, методология, программное обеспечение, валидация, визуализация, подготовка рукописи — проверка и редактирование;

- Остроумова Е.В.* — курирование данных, исследование, методология, надзор, валидация, подготовка рукописи — проверка и редактирование;
- Жиль Ферро* — курирование данных, формальный анализ, методология, программное обеспечение, валидация, визуализация, подготовка рукописи — проверка и редактирование;
- Элеонора Фелетто* — курирование данных, формальный анализ, методология, визуализация, подготовка рукописи — проверка и редактирование.
- Сара Шонфельд* — концептуализация, курирование данных, исследование, методология, администрирование проекта, подготовка рукописи — обзор и редактирование;
- Грэм Бирнс* — формальный анализ, методология, написание — проверка и редактирование;
- Цхомария И.М.* — курирование данных, исследование, администрирование проекта, подготовка рукописи — проверка и редактирование;
- Курт Штрайф* — концептуализация, методология, подготовка рукописи — проверка и редактирование;
- Морозова Т.В.* — исследование, администрирование проекта, ресурсы, валидация, подготовка рукописи — проверка и редактирование;
- Ханс Кромхаут* — концептуализация, курирование данных, формальный анализ, исследование, методология, надзор, валидация, написание — проект рукописи, подготовка рукописи — проверка и редактирование;
- Бухтияров И.В.* — концептуализация, привлечение финансирования, исследование, администрирование проекта, ресурсы, надзор, валидация, написание — проект рукописи, подготовка рукописи — проверка и редактирование.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации на 2009–2014 годы и на 2015–2020 годы» и совместного плана работ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» и Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения (МАИР-ВОЗ) (2015–2023 гг.). Работа Д-ра Шонфельда над данной рукописью была поддержана Программой внутренних исследований Национального института рака Национальных институтов здравоохранения, Бетесда, Мэриленд, США.

Конфликт интересов. Д-р Ковалевский Е.В. сообщил, что получал от своего института и лично через консалтинговые фирмы платежи от компаний за проведение оценки уровней воздействия асбеста на рабочих местах и риска развития асбестобусловленных заболеваний. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для полной прозрачности Д-р Ковалевский также сообщил о своём участии в качестве эксперта по гигиене труда и окружающей среды в составе делегации Министерства здравоохранения Российской Федерации на многочисленных заседаниях Всемирной ассамблеи здравоохранения, а также Конференции сторон Базельской и Роттердамской конвенций. Д-р Ковалевский сообщил также об участии в мероприятиях, организованных Международной хризотиловой ассоциацией, и уточнил, что все связанные с этим расходы были оплачены его институтом.

Д-р Шюц, заместитель редактора Журнала Национального института рака и соавтор данной статьи, не участвовал в редакционном рецензировании и принятии решения о публикации рукописи.

Благодарности. Исследовательская группа оплачивает потерю своего дорогого коллеги Д-ра Сергея Владимировича Кашанского из Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий, г. Екатеринбург, Российская Федерация, который сыграл важную роль в проведении исследования, но скончался 9 февраля 2023 года до завершения подготовки черновика данной рукописи.

Мы также признательны за работу, проведённую расширенной исследовательской группой. Большой вклад в организацию и проведение исследования на его начальных этапах внёс покойный Д-р Николай Федотович Измеров, директор (1971–2012) и научный руководитель (2012–2016) Научно-исследовательского института медицины труда. Группа операторов ввода данных из Асбеста (ныне покойная Изолина Андреевна Смирнова, Зоя Алексеевна Лапухина и Юлия Сергеевна Нурдинова) тщательно переносила информацию из бумажных документов в электронную базу данных. Д-р Валери МакКормак из Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения (МАИР-ВОЗ) оказала огромную помощь в организации и написании протокола исследования. Д-р Мадар Талыбов и Д-р Дана Кристьянссон участвовали в проведении целого ряда работ в рамках исследования во время своего пребывания в МАИР-ВОЗ. Д-р Вероника Федирко, работая в МАИР-ВОЗ, участвовала в пилотных мероприятиях по подготовке к полномасштабному исследованию, а Д-р Паоло Боффетта был главой подразделения МАИР-ВОЗ, с которым первым связались по поводу проведения исследования. Г-жа Кристин Басье и г-жа Катрин Чассен, секретари МАИР-ВОЗ, участвовали в организации командировок и рабочих совещаний исследовательской группы. Д-р Кирстен Фредериксен, старший статистик Датского института рака, Копенгаген, Дания, провела выборочный независимый анализ данных в качестве дополнительной меры обеспечения качества.

Исследование контролируется независимым научным консультативным советом, который наблюдает за ходом исследования. В состав совета входят профессор Франко Мерлетти (председатель), профессор Мэдс Мелби (до 2017 г.), профессор Джулиан Пето, профессор Мартин Роосли (с 2017 г.) и Д-р Антти Тоссавайнен. Члены научно-консультативного совета предоставили свои рецензии на эту рукопись, но интеграция их комментариев осталась на усмотрение авторов. Авторы выражают благодарность совету за долгие годы консультаций и полезные комментарии к рукописи. Хотя авторы и указаны как сотрудники МАИР-ВОЗ, только они несут ответственность за взгляды, выраженные в этой статье, и они не обязательно представляют решения, политику или взгляды МАИР-ВОЗ. Спонсоры исследования не играли никакой роли в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в написании рукописи.

Дата поступления: 06.12.2023 / Дата принятия к печати: 12.02.2024 / Дата публикации: 15.03.2024

* *Примечание переводчика:* PhD — Доктор философии (кандидат или доктор наук в России), MD — медицинский врач, MSc — Магистр наук, MPH — Магистр общественного здравоохранения

Joachim Schüz¹, PhD, Evgeny V. Kovalevskiy^{2,3}, PhD, MD, Ann Olsson¹, PhD, Monika Moissonnier¹, MSc, Evgenia Ostroumova¹, PhD, MD, Gilles Ferro¹, MSc, Eleonora Feletto^{1,4}, PhD, Sara J. Schonfeld^{1,5}, PhD, Graham Byrnes¹, PhD, Iraklii M. Tskhomariia², Kurt Straif¹, PhD, MPH, MD, Tatiana V. Morozova³, PhD, Hans Kromhout⁶, PhD, Igor V. Bukhtiyarov^{2,3}, PhD, MD

Cancer mortality in chrysotile miners and millers, Russian Federation: main results (Asbest Chrysotile Cohort-Study)

¹International Agency for Research on Cancer-World Health Organization, Lyon, France;

²Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, budyonnogo Ave., Moscow, 105275;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), building 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, 119048;

⁴The Daffodil Centre, The University of Sydney, A Joint Venture with Cancer Council New South Wales, Sydney, Australia;

⁵Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA;

⁶Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

Background. We investigated mortality in workers of the world's largest chrysotile mine and enrichment factories located in the town of Asbest, Russian Federation.

Methods. This historical cohort study included all workers employed for at least 1 year between 1975 and 2010 and follow-up until the end of 2015. Cumulative exposure to dust was estimated based on workers' complete occupational history linked to dust measurements systematically collected from the 1950s. Exposure to chrysotile fibers was estimated using dust-to-fiber conversion factors. Relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated as mortality rate ratios in Poisson regression models.

Results. A total of 30 445 (32% women) workers accumulated 721 312 person-years at risk and 11 110 (36%) died. Of the workers, 54% had more than 30 years since their first exposure. We found an exposure-response between cumulative dust and lung cancer mortality in men. No clear association with dust exposure but a modest increase in the highest category of fiber exposure was seen for lung cancer in women. Mesothelioma mortality was increased (RR=7.64, 95% CI=1.18 to 49.5, to at least 80 fibers per cm³ years and RR=4.56, 95% CI=0.94 to 22.1, to at least 150 mg/m³ years [dust]), based on 13 deaths. For colorectal and stomach cancer, there were inconsistent associations. No associations were seen for laryngeal or ovarian cancer.

Conclusion. In this large-scale epidemiological study in the world's largest active asbestos mine, we confirmed an increased risk of mesothelioma with high fiber exposure and an increasing mortality for lung cancer in men with increasing dust exposure. Less clear-cut increased lung cancer mortality was seen in the women. Continued mortality follow-up is warranted.

Primary source. The original article in English was published on January 22, 2024, in the Journal of the National Cancer Institute (USA), license number for publication of the Russian version is 5722671193983.

For citation (primary source): Schüz J., Kovalevskiy E., Olsson A., Moissonnier M., Ostroumova E., Ferro G., Feletto E., Schonfeld S.J., Byrnes G., Tskhomariia I., Straif K., Morozova T., Kromhout H., Bukhtiyarov I. Cancer mortality in chrysotile miners and millers, Russian Federation: main results (Asbest Chrysotile Cohort-Study). *Journal of the National Cancer Institute*. 2024; 00(0): 1–10. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad262>

For citation (in Russian): Schüz J., Kovalevskiy E., Olsson A., Moissonnier M., Ostroumova E., Ferro G., Feletto E., Schonfeld S.J., Byrnes G., Tskhomariia I., Straif K., Morozova T., Kromhout H., Bukhtiyarov I. Cancer mortality in chrysotile miners and millers, Russian Federation: main results (Asbest Chrysotile Cohort-Study). *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(2): 70–90. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-70-90> <https://elibrary.ru/lcafpm> (in Russian)

For correspondence: Evgeniy V. Kovalevsky, Chief Researcher of Izmerov Research Institute of Occupational Health. E-mail: kovevgeny2008@yandex.ru

Author contributions:

Joachim Schüz — conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, supervision, writing — original draft, writing — review & editing;

Evgeny Kovalevskiy — conceptualization, data curation, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, resources, supervision, writing — original draft, writing — review & editing;

Ann Olsson — data curation, investigation, methodology, project administration, supervision, writing — original draft, writing — review & editing;

Monika Moissonnier — data curation, formal analysis, methodology, software, validation, visualization, writing — review & editing;

Evgenia Ostroumova — data curation, investigation, methodology, supervision, validation, writing — review & editing;

Gilles Ferro — data curation, formal analysis, methodology, software, validation, visualization, writing — review & editing;

Eleonora Feletto — data curation, formal analysis, methodology, visualization, writing — review & editing;

Sara J. Schonfeld — conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, writing — review & editing;

Graham Byrnes — formal analysis, methodology, writing — review & editing;

Iraklii Tskhomariia — data curation, investigation, project administration, writing — review & editing;

Kurt Straif — conceptualization, methodology, writing — review & editing;

Tatiana Morozova — investigation, project administration, resources, validation, writing — review & editing;

Hans Kromhout — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, supervision, validation, writing — original draft, writing — review & editing;

Igor Bukhtiyarov — conceptualization, funding acquisition, investigation, project administration, resources, supervision, validation, writing — original draft, writing — review & editing.

Funding. The work was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation in the framework of the Federal target programme, National System of Chemical and Biological Safety of the Russian Federation of 2009–2014 and of 2015–2020 under a general framework of action between the Federal State Budgetary Scientific Institution, Izmerov Research Institute of Occupational Health (IRIOH) and the International Agency for Research on Cancer–World Health Organization (IARC-WHO) (2015–2023). The work by Dr Schonfeld on this manuscript was supported by the Intramural Research Program of the National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

Conflicts of interest. Dr Kovalevskiy reported receiving, on behalf of his institute and personally through consulting firms, payments from companies to evaluate exposure to asbestos and risk of asbestos-related disease in those workplaces. All other authors have no competing interests to declare.

For full transparency, Dr Kovalevskiy reported participation as an occupational and environmental health expert as part of the delegation of the Russian Ministry of Health at multiple World Health Assembly meetings as well as at the Conference of the Parties to the Basel and Rotterdam Conventions. Dr Kovalevskiy reported attending meetings organized by the International Chrysotile Association and reported that all expenses for attendance were paid by his institute.

Dr Schüz, who is a JNCI Associate Editor and co-author on this paper, was not involved in the editorial review or decision to publish the manuscript.

Acknowledgements. The study team mourns the loss of their dear colleague Dr Sergey Kashanskiy (SK) from the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russian Federation, who was instrumental in the conduct of the study but passed away on February 9, 2023, before the draft of this manuscript was completed.

We also acknowledge the work conducted by the extended study team. The late Dr Nikolai Izmerov, director (1971–2012) and scientific supervisor (2012–2016) of the Federal State Budgetary Scientific Institution, Scientific Research Institute of Occupational Health, made a large contribution to the organization and implementation of the study at its initial stages. The data entry team in Asbest town rigorously entered written information into electronic format: the late Isolina Smirnova, Zoya Lapuhina, and Yulia Nurdinova. Dr Valerie McCormack of the International Agency for Research on Cancer — World Health Organization (IARC-WHO) helped tremendously in setting up the study and writing the study protocol. Dr Madar Talibov and Dr Dana Kristjansson supported specific activities of the study during their stay at IARC-WHO. Dr Veronika Fedirko, while at IARC-WHO, was involved in pilot activities preparing for the full-scale study, and Dr Paolo Boffetta was IARC-WHO section head when the initial contact about the study was made. Ms Christine Bassier and Ms Catherine Chassin, IARC-WHO secretaries, were involved in organizing study-related travels and meetings. Dr Kirsten Frederiksen, a senior statistician at the Danish Cancer Institute, Copenhagen, Denmark, conducted selected independent analyses of the data as an additional quality assurance measure.

The study is monitored by an independent scientific advisory board, which oversees the progress of the study. The scientific advisory board members are Professor Franco Merletti (chair), Professor Mads Melbye (until 2017), Professor Julian Peto, Professor Martin Röösli (from 2017), and Dr Antti Tossavainen. Scientific advisory board members provided their reviews of this manuscript, but the integration of their comments remained at the discretion of the authors. The authors like to express their gratitude to the scientific advisory board for many years of advice and their helpful comments on the manuscript.

Where authors are identified as personnel of the IARC-WHO, the authors alone are responsible for the views expressed in this article, and they do not necessarily represent the decisions, policy, or views of the IARC-WHO. The study sponsors had no role in the design of the study; the collection, analysis, and interpretation of the data; or the writing of the manuscript.

Received: 06.12.2023 / Accepted: 12.02.2024 / Published: 15.03.2024

Введение. Когортное исследование воздействия хризотила в городе Асбест было запланировано как историческое когортное исследование, включающее бывших и действующих работников, подвергшихся воздействию пыли, содержащей волокна хризотилового асбеста в карьере и на обогатительных фабриках Публичного акционерного общества (ПАО) «Ураласбест» в городе Асбест Свердловской области Российской Федерации. Известно, что все используемые в коммерческих целях формы асбеста (амозит, антофиллит, хризотил и крокидолит), а также его разновидности, широко не используемые в промышленности (например, тремолит и актинолит), вызывают развитие злокачественных новообразований у человека, причём имеются достаточные свидетельства того, что асбест вызывает развитие рака лёгкого, гортани и яичника, а также мезотелиомы; имеются также ограниченные свидетельства его связи с развитием злокачественных новообразований (ЗН) других локализаций [1]. Хризотил является наиболее широко используемой формой асбеста во всем мире и в настоящее время является единственной разновидностью, которая добывается в коммерческих целях. Обоснование исследования и подробное описание когорты опубликовано ранее [2–4].

Основная цель исследования состояла в том, чтобы изучить смертность от злокачественных новообразований у лиц, подвергавшихся воздействию пыли, содержащей волокна хризотилового асбеста на рабочих местах, и, как следствие, получить более точную количественную оценку риска развития рака конкретных локализаций на основе большой профессиональной когорты, которая никогда ранее не изучалась столь систематически. В этой статье мы представляем основные результаты изучения смертности

от ЗН, а также, для полноты картины, данные, полученные по другим группам неонкологических заболеваний.

Методы. Место проведения исследования. В городе Асбест находится крупнейшее в мире месторождение хризотила и карьер, который в настоящее время производит порядка 20% всего мирового объёма хризотила и функционирует уже более 120 лет [2]. Исследование было одобрено этическим комитетом Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения (МАИР-ВОЗ) (№ 12-22, сентябрь 2012 г.). Этический комитет и независимый научно-консультативный совет регулярно следили за ходом исследования.

Формирование когорты. В когорту включены все действующие и бывшие работники, имеющие совокупный стаж работы не менее одного года в период с 1 января 1975 г. по 31 декабря 2010 г. в одном из следующих подразделений комбината: рудоуправление (карьер), все обогатительные фабрики, автотранспортное предприятие, управление железнодорожного транспорта, центральная лаборатория и подразделение взрывных работ. Таким образом, в когорту были включены лица, которые уже трудились на комбинате в 1975 г., а также работники, которые были приняты на работу в 1975 и последующих годах. В общей сложности 35 837 работников соответствовали критериям включения и были внесены в базу данных когортного исследования. Подробности сбора информации в архивах компании, а также проверок качества, проводимых для обеспечения полноты и точности данных, сообщены ранее [3]; блок-схема представлена на **рисунке 1**. Описание 5387 работников непромышленных подразделений комбината, исключённых из когорты, представлено в **таблице 1** дополнительного материала

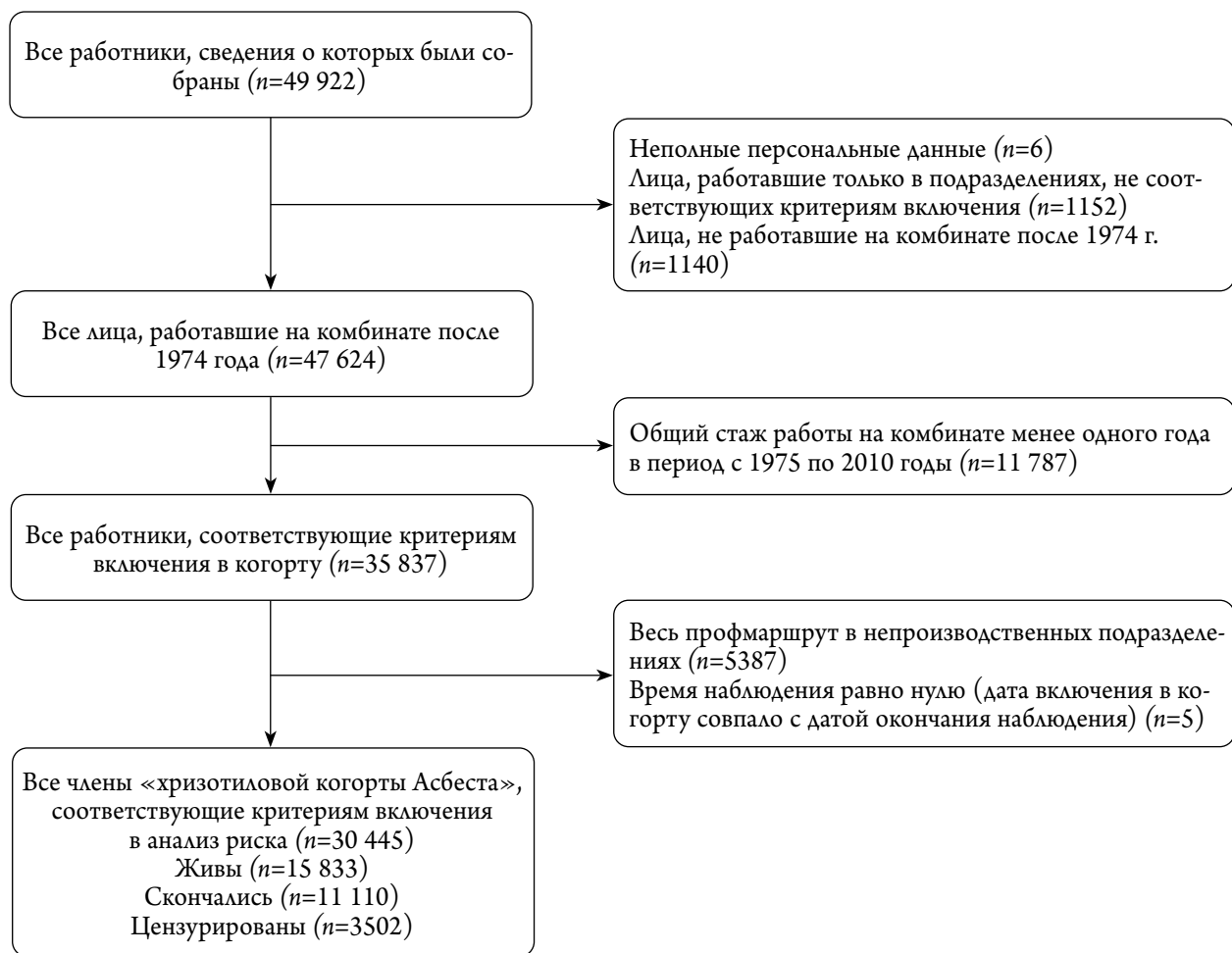


Рис. 1. Блок-схема, показывающая процесс формирования когорты, соответствующей критериям включения в анализ риска, из общего числа работников комбината, сведения о которых были собраны на комбинате

Figure 1. Flow diagram from workers extracted from company archives to those eligible for risk analysis

(Приложение 1), с последующим обоснованием такого исключения.

Установление уровней воздействия хризотила.

Подробности разработки матрицы «должность – воздействие» для данной компании [5] после анализа временных трендов концентраций пыли в воздухе рабочей зоны [6] и расчёта коэффициентов пересчёта массовых концентраций пыли в счётные концентрации респираторных волокон [7] опубликованы ранее. Краткое изложение представлено в дополнительных материалах (Приложение 2). Для каждого члена когорты и каждого периода его работы профмаршрут был соотнесён с матрицей «должность – воздействие», разработанной для данной компании на основании более 90 тыс. измерений массовых концентраций пыли в воздухе рабочей зоны на фабриках и в карьере. Таким образом, для каждого члена когорты была возможность отследить и оценить совокупное воздействие пыли (дозу в $\text{мг}/\text{м}^3\text{-лет}$) за весь период его работы в ПАО «Ураласбест» (т. е. начиная с момента первого контакта, даже если это было в 1950-х гг.). Воздействие хризотилловых волокон оценивалось с использованием коэффициентов пересчёта, полученных на основе трех серий параллельных измерений массовых концентраций пыли и счётных концентраций волокон. Примечательно, что оценка массовых концентраций пыли основана на ре-

зультатах систематических детальных измерений за более чем 4–5 десятилетий, тогда как данные о счётных концентрациях респираторных волокон были получены в основном в результате моделирования.

Перспективное наблюдение и установление причин смерти. Для наблюдения за членами когорты был разработан ряд процедур (см. [3]). Датой окончания наблюдения считалось 31 декабря 2015 г. Если в целом, то сначала были установлены все здравствующие члены когорты с использованием данных компании о действующих сотрудниках и сведений Совета ветеранов ПАО «Ураласбест» о пенсионерах, которые все ещё проживали в Асбесте. Основным источником данных о скончавшихся членах когорты был архив Управления записи актов гражданского состояния (ЗАГС) Свердловской области, который, помимо сведений о жизненном статусе, предоставлял данные о дате и причине смерти тех, кто скончался в Свердловской области в интересующий нас период с 1 января 1976 г. по 31 декабря 2015 г. Информация ЗАГС была дополнена данными Медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ) Минздрава Свердловской области [8]. Данные Главного управления по вопросам миграции МВД России (ГУВМ МВД России) были использованы для установления лиц, выехавших из региона на постоянное место жительства. Члены когорты, у которых не была зафиксиро-

рована дата выезда из региона, были цензурированы на дату, когда было в последний раз доподлинно известно, что они живы и проживают в Свердловской области [3]. К ним относятся члены когорты, переехавшие из Свердловской области (4,1%), а также члены когорты, зафиксированные в базе данных ГУВМ МВД России, но дата выезда которых из Свердловской области или же информация о дате регистрации их жизненного статуса неизвестна или неоднозначна (7,0%). Только 0,4% членов когорты были цензурированы, поскольку они не были найдены ни в одном источнике, использованном для последующего наблюдения. Таким образом, количество человеко-лет для всей когорты отсчитывалось с 1 января 1976 г. или даты первого приёма на работу в ПАО «Ураласбест», в зависимости от того, что наступило последним, до даты смерти, даты, когда в последний раз, как известно, работник был жив и проживал в Свердловской области, или 31 декабря 2015 г., в зависимости от того, что наступило раньше.

Для каждого члена когорты, скончавшегося в Свердловской области, причина смерти определялась по базе электронных свидетельств о смерти ЗАГС. ЗАГС предоставил причины смерти в виде исходной текстовой информации, после чего основная причина смерти скончавшихся членов когорты вручную кодировалась в соответствии с официальными инструкциями по кодированию Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятой редакции (МКБ-10) в МАИР-ВОЗ [см. (8)], то есть свидетельства о смерти всех 11110 случаев смерти за период с 1976 по 2015 гг. были вручную закодированы медицинским персоналом МАИР-ВОЗ в соответствии с международными инструкциями по кодированию МКБ-10, что предотвращает недооценку причин смерти, не имевших индивидуального кода ни в более ранних версиях МКБ, ни в каком-либо российском издании МКБ.

Статистический анализ данных. План анализа данных был разработан до соотнесения данных о воздействии с исходами [4]. Связь со смертностью от конкретных причин исследовалась с использованием моделей регрессии Пуассона для четырёх категорий воздействия: работники в первом тертиле распределения уровней воздействия (группа сравнения), во втором и третьем тертиле, разделённые на 66%–90% и не менее 90% процентиля (округлённо, для границ целочисленных категорий). С помощью данного алгоритма были все члены когорты были распределены по группам с различными кумулятивными уровнями воздействия от 0 до менее 20, от 20 до менее 65, от 65 до менее 150 и от 150 мг/м³-лет для кумулятивного воздействия пыли и от 0 до менее 12, от 12 до менее 40, от 40 до менее 80 и от 80 волокон/см³-лет (в/см³-лет) для кумулятивного воздействия волокон хризотила. Одни и те же тертили использовались для работников мужского и женского пола, данные по которым анализировались отдельно. Дополнительный рисунок 1 (Приложение 1) показывает распределение кумулятивного воздействия пыли и волокон в рамках указанных категорий.

В основных анализах в качестве метрики воздействия использовалось кумулятивное (совокупное) воздействие пыли и применялся 5-летний временной лаг для каждого отдельного работника. Пятилетний лаг (от англ. *lag* — запаздывание) был выбран для того, чтобы исключить воздействие, близкое по времени к смерти от рака, как не являющееся причиной развития злокачественного новообразования (ЗН). После применения временного лага в ко-

горте были выявлены работники, которые не подвергались профессиональному воздействию хризотила (с точки зрения критериев включения в когорту), поскольку время наблюдения за ними оказалось короче лага (работник, к примеру, скончался менее чем через 5 лет после первого контакта), но таких работников оказалось немного. Данная группа показана во всех таблицах для полноты картины, но у всех работников группы сравнения имелось, по крайней мере, некоторое профессиональное воздействие. Во вторичном анализе уже использовалось смоделированное кумулятивное воздействие волокон, также с применением 5-летнего лага.

В обоих анализах были сделаны поправки на достигнутый возраст, логарифм (достигнутого возраста) и время, прошедшее с момента последнего трудоустройства. Поправку на время, прошедшее с момента последнего трудоустройства, предлагается применять в случае наблюдения эффекта здорового работника (буквально: эффекта выживаемости здорового работника) или, как в нашем исследовании, когда работники, не отличающиеся крепким здоровьем, подвергаются более низким уровням воздействия вследствие более короткой продолжительности жизни (см. далее) [9]. По этой причине в *таблицах* представлены скорректированные соотношения показателей смертности (относительный риск). Для рака лёгкого мы также показываем относительный риск без поправки на время, прошедшее с момента последнего трудоустройства, в соответствующей *таблице*.

Работники мужского и женского пола были объединены для анализа смертности от мезотелиомы ввиду небольшого числа зарегистрированных случаев. Поскольку в наименьшем тертиле распределения кумулятивного воздействия как пыли, так и волокон, используемом в качестве категории сравнения, случаи смерти от мезотелиомы отсутствовали, мы объединили два нижних тертила распределения кумулятивного воздействия (0–66%) для формирования новой категории сравнения.

В анализе чувствительности влияние временного лага исследовалось путём применения 10- и 20-летних лагов, когда количество смертей для соответствующего исхода было достаточным. Поскольку исследование проводилось на основе данных регистров и архивов, сведений о поведенческих факторах риска, таких как, например, курение и употребление алкоголя, от работников получено не было.

Результаты. В *таблице 1* представлены данные о профессиональном маршруте работников, соответствующих критериям включения в анализ риска, мужского (68%) и женского (32%) пола отдельно и вместе. В общей сложности у 30 445 членов когорты было накоплено 721 312 человеко-лет работы на предприятиях, вошедших в исследование. Дополнительная *таблица 2 (Приложение 1)* показывает распределение воздействия пыли и волокон по количеству работников и по количеству человеко-лет в группе риска для мужчин, женщин и обоих полов вместе. Корреляция между кумулятивным воздействием пыли и кумулятивным воздействием волокон была высокой: коэффициент корреляции Пирсона составил 0,88 для женщин и 0,70 для мужчин. Средняя продолжительность наблюдения за жизненным статусом составила 24 года, но этот период формально отсчитывался только с 1 января 1976 г., соответственно у 36% работников в реальности прошло гораздо больше времени с момента первого профессионального контакта с хризотилом, поскольку впервые они были трудоустроены на комбинате

Описание когорты / Когортные характеристики в разбивке по полу и в сочетании (когортное исследование Асбеста и хризотила)**Cohort description / Cohort characteristics, by sex and combined (Asbest Chrysotile Cohort Study)**

Характеристика	Мужчины	Женщины	Все члены когорты
Работники, <i>n</i> (%)	20 662 (68)	9783 (32)	30 445 (100)
Год рождения			
Среднее	1953	1950	1952
<i>Min-max</i>	1901–1992	1908–1991	1901–1992
Возраст на момент трудоустройства, среднее (<i>min-max</i>), лет	24 (12–68)	24 (13–73)	24 (12–73)
Возраст на момент трудоустройства, <i>n</i> (%), лет			
<20	8171 (40)	3825 (39)	11 996 (39)
20–29	9292 (45)	4162 (43)	13 454 (44)
≥30	3199 (15)	1796 (18)	4995 (16)
Возраст на момент завершения наблюдения, среднее (<i>min-max</i>), лет	54 (18–97)	59 (16–97)	55 (16–97)
Стаж работы, среднее (<i>min-max</i>), лет	15 (1–59)	17 (1–56)	15 (1–59)
Стаж работы, <i>n</i> (%), лет			
<10	9573 (46)	3459 (35)	13 032 (43)
10–29	7811 (38)	4951 (51)	12 762 (42)
≥30	3278 (16)	1373 (14)	4651 (15)
Календарный год первого трудоустройства, <i>n</i> (%)			
До 1970	6827 (33)	4100 (42)	10 927 (36)
1970–1999	11 970 (58)	5158 (53)	17 128 (56)
2000 и позднее	1865 (9)	525 (5)	2390 (8)
Время с момента первого трудоустройства до окончания наблюдения, среднее (<i>max</i>), лет	30 (73)	35 (76)	32 (76)
Средняя продолжительность наблюдения, лет	22	27	24
Всего человеко-лет в группе риска, <i>n</i> (%)	458 883 (64)	262 429 (36)	721 312 (100)
Жизненный статус, <i>n</i> (%)			
Жив	9972 (48)	5861 (60)	15 833 (52)
Скончался	8270 (40)	2840 (29)	11 110 (36)
Цензурирован ^а	2420 (12)	1082 (11)	3502 (12)
Кумулятивное воздействие, среднее (<i>max</i>)^б			
Пыль, мг/м ³ -лет	61,2 (1641,5)	77,8 (1184,1)	66,5 (1641,5)
Волокна, в/см ³ -лет	29,2 (392,1)	42,8 (399,7)	33,6 (399,7)

Примечания: ^а — Цензурирован на дату, когда в последний раз было известно, что человек жив и проживает в Свердловской области; сюда входят члены когорты, переехавшие из Свердловской области (*n*=1244; 4,1%); члены когорты, найденные в базе данных ГУВМ МВД России, но дата выезда которых из Свердловской области или дата регистрации неизвестна или сомнительна (*n*=2136; 7,0%), а также члены когорты, которых невозможно было связать ни с одним источником данных, использованным для последующего наблюдения (*n*=122; 0,4%). ^б — Временной лаг (запаздывание) кумулятивного воздействия равен пяти годам (в/см³-лет=волокон/см³-лет).

Notes: ^а — censored at date last known to be alive in Sverdlovsk Region; this includes cohort members who moved out of Sverdlovsk Region (*n*=1244; 4.1%); cohort members linked with the Federal Migration Service database, but the date of moving out from Sverdlovsk Region or the date recorded as being alive was not known or ambiguous (*n*=2136; 7.0%); and cohort members who could not be linked to any source used for follow-up (*n*=122; 0.4%). ^б Cumulative exposure lagged 5 years (f/cm³-years=fibers/cm³-years).

ещё до 1970 г. Фактически, 11% работников (8% мужчин и 17% женщин) впервые подверглись воздействию за 50 или более лет до окончания периода наблюдения, тогда как у 19% (17% мужчин и 21% женщин) прошло 40–49 лет, а у 24% работников (24% мужчин и 24% женщин) прошло 30–39 лет с момента первого профессионального контакта. Средний период времени между первым трудоустройством работника на комбинат и датой окончания наблюдения составил 32 года.

В **таблице 2** представлена смертность от злокачественных новообразований различных локализаций среди работников мужского и женского пола с распределением по категориям кумулятивного воздействия пыли и волокон. У мужчин наблюдался повышенный относительный

риск смерти от рака лёгкого в связи с кумулятивным воздействием пыли, который был несколько ниже при оценках связи по кумулятивному воздействию волокон. У женщин не было обнаружено никакой связи между воздействием пыли и смертностью от рака лёгкого. Что же касается кумулятивного воздействия волокон, то показатель смертности у них оказался немного повышенным лишь в самой высокой категории воздействия. Соотношения показателей смертности от рака гортани и рака яичников не были повышенными. Для рака желудка и колоректального рака повышенный относительный риск наблюдался у мужчин, тогда как у женщин он был меньше или равен 1,00. Если не делать поправку на время, прошедшее с момента последнего трудоустройства, отношения показателей

Таблица 2 / Table 2

Распределение соотношений показателей смертности и 95% доверительных интервалов для категорий кумулятивного воздействия пыли и волокон хризотила по случаям смерти от злокачественных новообразований различных локализаций^a, по полу (за исключением мезотелиомы), с применением 5-летнего лага, с поправкой на возраст и время, прошедшее с момента последнего трудоустройства
Mortality rate ratios and 95% confidence intervals for categories of cumulative dust exposure and cumulative chrysotile fiber exposure, by deaths from different cancer sites^a, by sex (except for mesothelioma), applying 5-year lag time, adjusted for age and time since last employment

Доза (пыль), мг/м ³ -лет	Мужчины		Женщины		Доза (волокна), в/см ³ -лет	Мужчины		Женщины		
	Случаи, n	ОР (95% ДИ)	Случаи, n	ОР (95% ДИ)		Случаи, n	ОР (95% ДИ)	Случаи, n	ОР (95% ДИ)	
Рак лёгкого ^d					Рак лёгкого ^d					
0 ^b	3	0,94 (0,30–3,01)	0		0	3	0,82 (0,26–2,62)	0		
>0 до 20	89	1,00	7	1,00	>0 до 12	102	1,00	7	1,00	
≥20 до 65	155	1,20 (0,92–1,57)	11	0,82 (0,32–2,12)	≥12 до 40	171	1,03 (0,80–1,32)	11	0,80 (0,31–2,07)	
≥65 до 150	209	1,37 (1,04–1,80)	11	0,63 (0,24–1,63)	≥40 до 80	208	1,13 (0,87–1,46)	10	0,67 (0,26–1,77)	
≥150	108	1,40 (1,03–1,90)	12	1,03 (0,40–2,62)	≥80	80	1,26 (0,92–1,72)	13	1,21 (0,48–3,04)	
Итого	564		41		564			41		
R _{тренд} ^c		0,02		1,00			0,11		0,64	
Рак гортани ^e			Рак яичников		Рак гортани ^e			Рак яичников		
0	0		1	2,27 (0,26–20,12)	0	0		1	2,17 (0,25–19,12)	
>0 до 20	9	1,00	8	1,00	>0 до 12	12	1,00	8	1,00	
≥20 до 65	19	1,28 (0,57–2,87)	10	0,78 (0,30–2,03)	≥12 до 40	17	0,78 (0,37–1,65)	11	0,80 (0,32–2,03)	
≥65 до 150	8	0,42 (0,15–1,14)	11	0,96 (0,36–2,54)	≥40 до 80	10	0,38 (0,16–0,92)	10	0,86 (0,33–2,28)	
≥150	10	1,03 (0,39–2,68)	5	0,72 (0,22–2,35)	≥80	7	0,76 (0,29–2,01)	5	0,62 (0,20–2,00)	
Итого	46		35		46			35		
R _{тренд}		0,40		0,70			0,17		0,48	
Рак желудка					Рак желудка					
0	2	1,23 (0,29–5,29)	3	3,10 (0,80–11,94)	0	2	1,13 (0,26–4,84)	3	2,76 (0,72–10,52)	
>0 до 20	29	1,00	16	1,00	>0 до 12	32	1,00	18	1,00	
≥20 до 65	49	1,21 (0,75–1,94)	23	0,87 (0,45–1,65)	≥12 до 40	55	1,09 (0,70–1,71)	21	0,66 (0,35–1,25)	
≥65 до 150	72	1,55 (0,96–2,51)	15	0,54 (0,26–1,13)	≥40 до 80	77	1,43 (0,91–2,27)	17	0,58 (0,29–1,14)	
≥150	35	1,49 (0,87–2,57)	14	0,78 (0,37–1,64)	≥80	21	1,16 (0,64–2,08)	12	0,57 (0,27–1,21)	
Итого	187		71		187			71		
R _{тренд}		0,08		0,25			0,24		0,12	
Колоректальный рак					Колоректальный рак					
0	1	2,12 (0,27–16,55)	0		0	1	2,12 (0,28–17,16)	0		
>0 до 20	15	1,00	13	1,00	>0 до 12	15	1,00	14	1,00	
≥20 до 65	44	1,74 (0,96–3,15)	24	1,08 (0,54–2,13)	≥12 до 40	47	1,70 (0,94–3,06)	26	1,03 (0,53–1,97)	
≥65 до 150	44	1,20 (0,65–2,23)	21	0,80 (0,39–1,63)	≥40 до 80	46	1,25 (0,68–2,31)	19	0,75 (0,37–1,51)	
≥150	30	1,52 (0,79–2,91)	19	1,05 (0,51–2,18)	≥80	25	1,96 (1,01–3,82)	18	0,97 (0,48–1,98)	
Итого	134		77		134			77		
R _{тренд}		0,66		0,86			0,22		0,69	
Мезотелиома, мужчины и женщины					Мезотелиома, мужчины и женщины					
Случаи смерти, n			ОР (95% ДИ)		Случаи смерти, n			ОР (95% ДИ)		
≥0 до 65			1,00		≥0 до 40			1,00		
≥65 до 150			2,54 (0,53–12,07)		≥40 до 80			6,27 (1,10–35,84)		
≥150			4,56 (0,94–22,14)		≥80			7,64 (1,18–49,46)		
Итого			13		13					
R _{тренд}				0,03					0,05	

Примечания: ^a — В МКБ-10, коды для локализаций рака следующие: лёгкие — С33–С34; гортань — С32; яичники — С56; желудок — С16; толстая и прямая кишка — С18–С21; мезотелиома — С45 и С38.4. ДИ — доверительный интервал; в/см³-лет=волокон/см³-лет; ОР=относительный риск. ^b — Поскольку был применён 5-летний лаг, некоторые работники не подвергались профессиональному воздействию пыли или волокон; поскольку отсчёт времени риска ведётся с момента первого контакта/воздействия, такие работники выводятся в отдельную группу и отображаются только для полноты картины (см. раздел «Материалы и методы»). ^c — Двусторонний Ртренд по категориям воздействия (т. е. категории уровней воздействия пыли от 0 до 20, ≥20 до 65, ≥65 до 150 и ≥150). ^d — Без поправки на время, прошедшее с момента последнего трудоустройства, относительные риски (95% ДИ) развития рака лёгкого для трех категорий совокупного (кумулятивного) воздействия пыли по сравнению с категори-

ей сравнения следующие: ОР=1,07 (95% ДИ=0,82 до 1,39), ОР=1,16 (95% ДИ=0,90 до 1,50) и ОР=1,18 (95% ДИ=0,88 до 1,58) (для мужчин) и ОР=0,83 (95% ДИ=0,32 до 2,15), ОР=0,67 (95% ДИ=0,26 до 1,75) и ОР=1,05 (95% ДИ=0,41 до 2,69) (для женщин); для трёх категорий кумулятивного воздействия волокон по сравнению с категорией сравнения следующие: ОР=0,93 (95% ДИ=0,73 до 1,19), ОР=0,99 (95% ДИ=0,78 до 1,27) и ОР=1,13 (95% ДИ=0,84 до 1,53) (для мужчин) и ОР=0,81 (95% ДИ=0,31 до 2,08), ОР=0,70 (95% ДИ=0,26 до 1,83) и ОР=1,20 (95% ДИ=0,48 до 3,02) (для женщин).^е — Среди женщин наблюдался всего один случай рака гортани, в связи с чем для них анализ не проводился.

Notes: ^а — International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems codes for cancer sites are as follows: lung, C33–C34; larynx, C32; ovary, C56; stomach, C16; colon and rectum, C18–C21; mesothelioma, C45 and C38.4. CI=confidence interval; f/cm³-years=fibers/cm³-years; RR=relative risk. ^б — Because the 5-year lag time was applied, some workers had no occupational exposure to dust or fibers; as the counting of risk time started with first exposure, they are kept as a separate group and displayed only for the purpose of completeness (see Materials and Methods). ^в — Two-sided P trend across the exposure categories (ie, dust categories >0 to 20, ≥20 to 65, ≥65 to 150, and ≥150). ^г — Without adjustment for time since last employment, the relative risk (95% CI) for lung cancer for the 3 categories of cumulative dust exposure compared with the reference category are as follows: RR=1.07 (95% CI=0.82 to 1.39), RR=1.16 (95% CI=0.90 to 1.50), and RR=1.18 (95% CI=0.88 to 1.58) (men) and RR=0.83 (95% CI=0.32 to 2.15), RR=0.67 (95% CI=0.26 to 1.75), and RR=1.05 (95% CI=0.41 to 2.69) (women); for the 3 categories of cumulative fiber exposure compared with the reference category, they are as follows: RR=0.93 (95% CI=0.73 to 1.19), RR=0.99 (95% CI=0.78 to 1.27), and RR=1.13 (95% CI=0.84 to 1.53) (men) and RR=0.81 (95% CI=0.31 to 2.08), RR=0.70 (95% CI=0.26 to 1.83), and RR=1.20 (95% CI=0.48 to 3.02) (women). ^е — Only 1 case of laryngeal cancer in women; therefore, analysis for women was not carried out.

смертности от рака лёгкого были несколько ниже у мужчин (примечание *д* к таблице 2). В таблице 2 также представлены результаты анализа смертности от мезотелиомы, проведённого исходя из данных о 13 случаях смерти от мезотелиомы во всей когорте. Отношения показателей смертности в двух самых высоких категориях воздействия были выше, чем в новых категориях сравнения. Зависимость «доза – эффект» для мезотелиомы была немного сильнее при оценках по кумулятивному воздействию волокон по сравнению с соответствующим относительным риском, связанным с кумулятивным уровнем воздействия пыли.

В таблице 3 представлены показатели смертности работников мужского и женского пола от всех причин и смертности от основных групп заболеваний по категориям кумулятивного воздействия пыли и волокон. Учитывая свидетельства обратной зависимости общей смертности по экспозиционным группам с возрастанием дозы (кумулятивного воздействия) пыли, особенно у мужчин, также представлена смертность от нераковых заболеваний, связанных с употреблением алкоголя, которая показала сильную обратную зависимость как у мужчин, так и у женщин. В дополнительной таблице 3 (Приложение 1) представлен средний возраст на момент смерти с распределением по её причинам; средний возраст на момент смерти от всех групп болезней был ниже у мужчин, чем у женщин, но равным в случае смерти от ЗН всех локализаций.

В дополнительной таблице 4 (Приложение 1) представлены результаты анализа смертности от всех причин, смерти, от ЗН всех локализаций, а также смертности от рака лёгкого, гортани, яичника, желудка, толстой и прямой кишки (вместе взятых) с применением 10- и 20-летнего лага.

Обсуждение. В этом первом всестороннем когортном исследовании причин смерти работников горно-обогатительного комбината, разрабатывающего крупнейшее в мире месторождение хризотила, мы наблюдали повышенный риск смерти от мезотелиомы в связи с высоким кумулятивным уровнем воздействия хризотила. Следует отметить, что все случаи смерти от мезотелиомы в этой когорте были зафиксированы среди работников, подвергшихся значительному кумулятивному воздействию; в референсных (сравнительных) категориях нижних тертилей воздействия пыли и волокон случаев смерти от мезотелиомы обнаружено не было. Наименьшие экспозиционные дозы составили 12,5 в/см³-лет для волокон и 24,2 мг/м³-лет для пыли (у одного и того же работника).

Известно, что все типы асбеста способны вызвать развитие мезотелиомы [1]. То же самое относится и к хри-

зотилу, добываемому в Российской Федерации, что подтверждает наше исследование, демонстрирующее сильную зависимость между высоким совокупным уровнем воздействия волокон и развитием новообразования. В когорте, состоящей из более чем 30 000 работников хризотилового горно-обогатительного предприятия, было зафиксировано 13 случаев смерти от мезотелиомы. Известно, что от мезотелиомы, как правило, умирают люди старше 70 лет. Также известно, что мезотелиома как профессиональное заболевание обычно развивается через 20–40 лет после первого контакта с волокном [10, 11]. Несмотря на 30-летний средний промежуток времени между первым профессиональным воздействием и окончанием периода наблюдения мужчин, входящих в нашу когорту, средний возраст на момент смерти мужчин для Российской Федерации в период наблюдения не превышал 60 лет, поэтому именно конкурирующие причины преждевременной смерти в некоторой степени объясняют низкое наблюдаемое количество смертей от мезотелиомы, несмотря на длительный период наблюдения. Примечательно, что только 2 из 13 случаев смерти от мезотелиомы наблюдались у женщин, несмотря на более высокий средний возраст на момент смерти и несколько более высокие уровни воздействия по сравнению с мужчинами.

Мы также наблюдали повышение риска смерти от рака лёгкого по мере увеличения экспозиционной дозы пыли у работников мужского пола и в меньшей степени по мере увеличения экспозиционной дозы респираторных волокон. Судя по гораздо меньшему количеству смертей от рака лёгкого, у женщин отсутствовала связь между дозой пыли и ЗН данной локализации, но наблюдалось небольшое повышение риска в высшей категории по дозе волокон, аналогичное таковому у мужчин. После применения в анализе более длительных временных лагов аналогичные результаты были получены у мужчин для 10-летнего лага, но при 20-летнем лаге связь была значительно слабее, особенно с дозой волокон. У женщин же, напротив, более сильные зависимости наблюдались только при 20-летнем лаге.

Известно, что рак лёгкого способны вызвать все формы асбеста [1, 12], что подтверждается и результатами данного исследования. В целом же рак лёгкого также может быть вызван вдыханием иных загрязнителей воздуха рабочей зоны, а риск растёт с увеличением совокупного уровня воздействия, например пыли, содержащей кристаллический кремнезём [13], сварочных аэрозолей [14] или выхлопных газов дизельных двигателей [15]. Воздействие всех вышеперечисленных факторов риска, в основном на работников мужского пола, имело место как в карьере,

так и на обогатительных фабриках, но его количественная оценка была невозможна в рамках данной работы. Это подтверждает, что воздействие хризотила вызывает развитие рака лёгкого как профессионального заболевания, но последнему вполне может способствовать одно-

временное (совместное) влияние иных канцерогенных веществ, вызывающих развитие данной патологии, что согласуется с имеющимися научными данными [12–15].

Различия в наблюдениях между полами могли быть случайными из-за небольшого зарегистрированного

Таблица 3 / Table 3

Распределение соотношений показателей смертности и 95% доверительных интервалов для категорий воздействия, $P_{\text{тренд}}$ для категорий кумулятивного воздействия пыли и волокон хризотила, по всем случаям смерти и по выбранным группам заболеваний, по полу, с применением 5-летнего лага, с поправкой на возраст и время с момента последнего трудоустройства^a

Mortality rate ratios and 95% confidence intervals for categories, and P_{trend} across categories of cumulative dust exposure and of cumulative chrysotile fiber exposure, by all causes of death and by selected disease groups, by sex, applying 5-year lag time, adjusted for age and time since last employment^a

Доза (пыль), мг/м ³ -лет	Мужчины		Женщины		Доза (волокна), в/см ³ -лет	Мужчины		Женщины	
	Случаи, n	ОР (95% ДИ)	Случаи, n	ОР (95% ДИ)		Случаи, n	ОР (95% ДИ)	Случаи, n	ОР (95% ДИ)
Все случаи смерти					Все случаи смерти				
0 ^b	186	1,21 (1,03–1,42)	29	0,88 (0,58–1,33)	0	186	1,21 (1,03–1,42)	29	0,89 (0,59–1,34)
>0 до 20	2245	1,00	491	1,00	>0 до 12	2266	1,00	505	1,00
≥20 до 65	2318	0,93 (0,87–0,99)	835	1,06 (0,95–1,19)	≥12 до 40	2656	0,94 (0,89–1,00)	928	1,07 (0,96–1,20)
≥65 до 150	2278	0,88 (0,82–0,94)	858	0,98 (0,87–1,09)	≥40 до 80	2286	0,83 (0,78–0,89)	788	0,94 (0,84–1,06)
≥150	1243	0,94 (0,87–1,02)	627	1,02 (0,90–1,16)	≥80	876	0,94 (0,86–1,03)	590	0,97 (0,86–1,10)
Итого	8270		2840			8270		2840	
$P_{\text{тренд}}$ ^c		0,02		0,76			0,00		0,14
Все случаи рака, основная группа С по МКБ					Все случаи рака, основная группа С по МКБ				
0	11	1,02 (0,56–1,88)	7	1,41 (0,63–3,17)	0	11	0,97 (0,53–1,78)	7	1,40 (0,62–3,15)
>0 до 20	273	1,00	87	1,00	>0 до 12	293	1,00	87	1,00
≥20 до 65	424	1,05 (0,90–1,23)	173	1,21 (0,93–1,56)	≥12 до 40	475	0,99 (0,85–1,14)	175	1,15 (0,89–1,49)
≥65 до 150	541	1,10 (0,93–1,29)	149	0,98 (0,74–1,29)	≥40 до 80	540	0,98 (0,84–1,15)	151	1,06 (0,81–1,38)
≥150	277	1,09 (0,91–1,31)	119	1,18 (0,88–1,57)	≥80	207	1,10 (0,91–1,33)	115	1,12 (0,84–1,49)
Итого	1526		535			1526		535	
$P_{\text{тренд}}$		0,31		0,78			0,46		0,76
Сердечно-сосудистые заболевания, основная группа I по МКБ					Сердечно-сосудистые заболевания, основная группа I по МКБ				
0	32	1,13 (0,79–1,62)	2	0,40 (0,10–1,65)	0	32	1,13 (0,78–1,62)	2	0,40 (0,10–1,65)
>0 до 20	754	1,00	225	1,00	>0 до 12	768	1,00	240	1,00
≥20 до 65	996	0,98 (0,89–1,08)	416	1,06 (0,90–1,24)	≥12 до 40	1151	1,00 (0,91–1,10)	480	1,09 (0,93–1,28)
≥65 до 150	1153	0,94 (0,85–1,04)	501	1,05 (0,89–1,23)	≥40 до 80	1184	0,91 (0,82–1,01)	442	0,98 (0,84–1,15)
≥150	666	1,03 (0,92–1,16)	367	1,08 (0,91–1,27)	≥80	466	1,04 (0,92–1,17)	347	1,04 (0,88–1,23)
Итого	3601		1511			3601		1511	
$P_{\text{тренд}}$		0,92		0,47			0,60		0,86
Хронические (неинфекционные) болезни органов дыхания ^d					Хронические (неинфекционные) болезни органов дыхания ^d				
0	0		0		0	0		0	
>0 до 20	18	1,00	7	1,00	>0 до 12	23	1,00	7	1,00
≥20 до 65	31	1,13 (0,63–2,05)	8	0,66 (0,24–1,85)	≥12 до 40	34	0,85 (0,50–1,46)	11	0,87 (0,34–2,25)
≥65 до 150	42	1,15 (0,63–2,11)	17	1,22 (0,49–3,02)	≥40 до 80	45	0,89 (0,52–1,54)	13	1,02 (0,40–2,60)
≥150	35	1,79 (0,96–3,33)	9	0,94 (0,34–2,60)	≥80	24	1,37 (0,75–2,52)	10	1,09 (0,41–2,92)
Итого	126		41			126		41	
$P_{\text{тренд}}$		0,6		0,68			0,33		0,73
Инфекционные болезни органов дыхания ^e					Инфекционные болезни органов дыхания ^e				
0	3	0,90 (0,27–2,94)	0		0	3	0,97		
(0,30–3,19)	0								
>0 до 20	84	1,00	12	1,00	>0 до 12	79	1,00	10	1,00
≥20 до 65	65	0,73 (0,52–1,03)	4	0,22 (0,07–0,71)	≥12 до 40	79	0,86 (0,62–1,20)	9	0,57 (0,23–1,43)
≥65 до 150	30	0,39 (0,24–0,62)	6	0,34 (0,12–0,99)	≥40 до 80	28	0,38 (0,23–0,62)	3	0,21 (0,06–0,81)
≥150	17	0,45 (0,25–0,81)	3	0,24 (0,06–0,91)	≥80	10	0,40 (0,20–0,80)	3	0,29 (0,08–1,10)
Итого	199		25			199		25	
$P_{\text{тренд}}$		0,00		0,03			0,00		0,02

Внешние причины, основные группы S, T, V, W, X и Y по МКБ					Внешние причины, основные группы S, T, V, W, X и Y по МКБ				
0	118	1,32 (1,06–1,64)	16	1,16 (0,61–2,19)	0	118	1,33 (1,07–1,66)	16	1,15 (0,61–2,17)
>0 до 20	728	1,00	68	1,00	>0 до 12	709	1,00	67	1,00
≥20 до 65	484	0,86 (0,76–0,98)	80	0,97 (0,69–1,36)	≥12 до 40	544	0,90 (0,80–1,02)	88	0,96 (0,69–1,34)
≥65 до 150	243	0,70 (0,59–0,83)	54	0,77 (0,52–1,15)	≥40 до 80	229	0,68 (0,57–0,81)	48	0,68 (0,46–1,01)
≥150	101	0,67 (0,53–0,85)	29	0,69 (0,43–1,11)	≥80	74	0,70 (0,54–0,90)	28	0,60 (0,38–0,97)
Итого	1674		247			1674		247	
$P_{\text{тренд}}$		0,00		0,07			0,00		0,01
Неонкологические заболевания, связанные с употреблением алкоголя ^f					Неонкологические заболевания, связанные с употреблением алкоголя				
0	117	1,38 (1,12–1,72)	16	1,35 (0,74–2,47)	0	117	1,41 (1,14–1,74)	16	1,31 (0,71–2,40)
>0 до 20	845	1,00	92	1,00	>0 до 12	820	1,00	91	1,00
≥20 до 65	561	0,83 (0,74–0,93)	108	0,93 (0,70–1,25)	≥12 до 40	637	0,88 (0,79–0,99)	110	0,87 (0,65–1,16)
≥65 до 150	298	0,70 (0,60–0,82)	83	0,87 (0,62–1,20)	≥40 до 80	276	0,67 (0,57–0,79)	77	0,79 (0,57–1,10)
≥150	119	0,65 (0,52–0,80)	33	0,58 (0,38–0,89)	≥80	90	0,69 (0,54–0,87)	38	0,60 (0,40–0,89)
Итого	1940		332			1940		332	
$P_{\text{тренд}}$		0,00		0,01			0,00		0,01

Примечание: ^a — Заболевания, представленные в таблице, были выбраны из-за интереса к наличию зависимости между воздействием и исходом, а некоторые из них частично перекрываются, поэтому итоговое количество смертей по группам заболеваний не равно количеству летальных исходов от всех причин. ДИ=доверительный интервал; в/см³-лет=волокон/см³-лет; ОР=относительный риск. ^b — Поскольку был применён 5-летний лаг, некоторые работники не подвергались профессиональному воздействию пыли и/или волокон; поскольку отсчёт времени риска ведётся с первого контакта/воздействия, такие работники выводятся в отдельную группу и отображаются только для полноты картины (см. раздел «Материалы и методы»). ^c — Двусторонний $P_{\text{тренд}}$ по категориям воздействия (т. е. категории уровней пыли от 0 до 20, ≥20 до 65, ≥65 до 150 и ≥150). ^d — Хронические (неинфекционные) болезни органов дыхания (коды МКБ: J30, J31, J33, J34.1–J34.8, J35, J37, J38, J39.2–J39.9, J40–J84, J90–J94 и J95–J99, за исключением J98.7). ^e — Инфекционные болезни органов дыхания (коды МКБ: J00–J06, J09–J18, J20–J22, J32, J34.0, J36, J39.0–J39.1, J85–J86 и J98.7). ^f — Неонкологические заболевания, связанные с употреблением алкоголя (коды МКБ: E24.4, F10, G31.2, G62.1, I42.6, K29.2, K70, K85.2, K86.0, R78.0, S00–T35 и T51–T78).

Notes: ^a — The diseases shown in the table have been selected because of the interest in the association between exposure and outcome, and some of them partly overlap, so the total of the number of deaths of the disease groups does not add up to the number of total deaths. CI=confidence interval; ICD=International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; f/cm³-years=fibers/cm³-years; RR=relative risk. ^b — Because the 5-year lag time was applied, some workers had no occupational exposure to dust or fibers; as the counting of risk time started with first exposure, they are kept as a separate group and displayed only for the purpose of completeness (see Materials and Methods). ^c — Two-sided P_{trend} across the exposure categories (ie, dust categories >0 to 20, ≥20 to 65, ≥65 to 150, and ≥150). ^d — Chronic (noninfectious) respiratory diseases (ICD J30, J31, J33, J34.1–J34.8, J35, J37, J38, J39.2–J39.9, J40–J84, J90–J94, and J95–J99 excluding J98.7). ^e — Infectious respiratory diseases (ICD J00–J06, J09–J18, J20–J22, J32, J34.0, J36, J39.0–J39.1, J85–J86, and J98.7). ^f — Alcohol-related noncancer diseases (ICD E24.4, F10, G31.2, G62.1, I42.6, K29.2, K70, K85.2, K86.0, R78.0, S00–T35, and T51–T78).

числа случаев смерти от рака лёгкого среди женщин. Тем не менее, они вполне могли быть обусловлены целым рядом иных причин, важнейшей из которых является курение. В прошлом распространённость курения была высокой среди мужчин (доля курильщиков составляла порядка двух третей) и низкой среди женщин (<5%), хотя в последнее время она заметно подросла и сейчас курит почти одна треть работающих на предприятии женщин, что показало наше независимое исследование курения среди действующих работников [16]. Таким образом, рост показателей смертности от рака лёгкого у мужчин вполне может быть ускорен синергическим эффектом одновременного воздействия различных пылевых частиц, волокон и курения. Хотя мы и не смогли изучить изменение эффекта воздействия пыли и волокон под влиянием курения из-за отсутствия подробных индивидуальных сведений о приверженности этой привычке, заметные поведенческие различия между полами в отношении курения и наблюдаемый высокий уровень смертности от рака лёгкого у мужчин при более низких уровнях кумулятивного воздействия, чем у женщин, наводят на мысль об изменении/модификации эффекта, особенно в случае низких уровней воздействия. Так же в качестве одной из причин таких различий между полами можно отметить, что у мужчин как правило физические нагрузки во время работы были выше, чем у женщин, что приводило к увеличению объёмов вдыхаемого воздуха, что в свою очередь обуславливало

поступление в органы дыхания большего количества пыли при одних и тех же концентрациях. То есть при равных экспозиционных дозах, количество пыли и волокон, реально поступающее в органы дыхания, было больше у мужчин, чем у женщин.

Мы не наблюдали роста показателей смертности от рака гортани с ростом дозы пыли или волокон, независимо от используемого временного лага. Сравнительная канцерогенная опасность различных типов асбестовых волокон в отношении рака гортани неизвестна, а потому наши выводы не противоречат имеющимся научным данным, полученным в ходе других исследований воздействия асбеста [1, 17]. Отсутствие индивидуальной информации о потреблении алкоголя является ограничением исследования, поскольку алкоголь является фактором риска развития рака гортани, соответственно наблюдаемый в данном исследовании «эффект здорового работника» и обратная зависимость между употреблением алкоголя и дозой пыли и волокон позволяют сделать предположение, что малое употребление алкоголя в группах с высокими дозами пыли и волокон могло стать мешающим фактором, ослабляющим возможность выявить связь между дозой и смертностью от рака гортани. Мы не выявили зависимость между дозой пыли или волокон и показателями смертности от рака яичников: почти все наблюдаемые соотношения показателей смертности были меньше одного, независимо от временного лага. Наше исследование является первым

когортным исследованием работников горно-обогатительного комбината, включающим в себя значительное количество женщин. Зависимости и повышенный риск рака яичников при воздействии асбестосодержащей пыли, наблюдаемые в других исследованиях, были выявлены в других отраслях промышленности, в особенности в текстильной промышленности, производстве противоголовок и изоляционных материалов, а также в отношении воздействия амфиболов [1, 18, 19]. Таким образом, различия в результатах, полученных для рака гортани и яичников, могут быть обусловлены различными обстоятельствами воздействия, различиями в типе асбеста, условиями проведения различных исследований.

В предыдущих эпидемиологических исследованиях данные о раке желудка и колоректальном раке имели ограниченную надёжность [1]. В отношении рака желудка наши результаты были противоречивыми, поскольку мы наблюдали повышенную смертность от него среди мужчин, но все доверительные интервалы включали 1,00. У женщин все показатели смертности были низкими. Что касается колоректального рака, то показатели смертности были повышенными для всех категорий воздействия у мужчин, но не у женщин. Учитывая отсутствие у нас информации об известных непрофессиональных факторах риска развития ЗН этих двух локализаций (напр., пищевые привычки, употребление алкоголя, инфекции, вызванные *Helicobacter pylori*) и противоречивые результаты для сочетаний «пыль – волокна – половая принадлежность», полученные результаты с трудом поддаются интерпретации.

Общая смертность в когорте была ниже среди мужчин с более высоким кумулятивным уровнем воздействия пыли, чем в группе сравнения, что обусловлено обратной зависимостью между воздействием и случаями смерти от нераковых заболеваний, связанных с употреблением алкоголя, инфекционных болезней органов дыхания и внешних причин. То же самое, но в меньшей степени, справедливо и для работниц, среди которых наблюдалось значительно меньшее число смертей от нераковых заболеваний, связанных с употреблением алкоголя, и смертей от внешних причин, чем у мужчин. Этот эффект был намного сильнее, если не делать поправку на время, прошедшее с момента последнего трудоустройства (данные не показаны), что подтверждает необходимость поправки на эффект здорового работника (иначе — «эффект выжившего») [9]. В нашей когорте многие виды работ, сопряжённые с более высоким уровнем воздействия, требуют хорошего состояния здоровья, поэтому работники, допущенные до выполнения таких работ, были людьми с крепким здоровьем, и это их преимущество могло сохраняться на протяжении всей трудовой жизни, что подтверждалось системой обязательных регулярных медицинских осмотров, установленной Росийским законодательством. Все работники обязаны проходить ежегодные периодические медицинские осмотры. В зависимости от выраженности каких-либо симптомов, им может быть рекомендовано прекратить работу под воздействием пыли, или же они могут быть официально отстранены от работы в пыльных условиях. Кроме того, согласно пенсионному законодательству Российской Федерации, возраст выхода на пенсию зависит от того, относится ли работа к опасной, то есть стаж работы может быть меньше у работников с более высокими уровнями воздействия. Учитывая все вышесказанное, вполне возможно, что ранние симптомы ухудшения здоровья могут привести к последующему уменьшению кумулятивного воздействия (дозы).

Более подробное обсуждение эффекта здорового рабочего представлено в дополнительных материалах (**Приложение 3**). Примечательно, что для локализаций рака, представляющих наибольший интерес, а именно: мезотелиомы и рака лёгкого, эффект здорового работника имеет гораздо меньшее значение, поскольку первые симптомы возникают позднее, а промежуток времени между постановкой на основе этих симптомов диагноза и смертью невелик — большинство пациентов умирает в течение 5 лет. Действительно, как и было показано, поправка на эффект выжившего здорового работника оказала меньшее влияние на результаты по раку лёгких. Семь работников скончались от асбестоза (код J61 по МКБ-10; данные не представлены), заболевания, которое, как известно, развивается у работающих с хризотилом, но редко является непосредственной или основной причиной смерти. Повышенный уровень смертности от хронических болезней органов дыхания наблюдался среди работников, причём только мужского пола, в группах с самыми высокими экспозиционными дозами, причём более показательные результаты были именно по дозам по общей массе всей витающей в воздухе пыли, чем только по волокнам.

Другие когортные исследования работников хризотилых горно-обогатительных предприятий были проведены в Канаде [20, 21], Китае [22, 23] и Италии [24–27]; примечательно, что во все исследования были включены только мужчины. В итальянском когортном исследовании смертность от рака лёгкого анализировалась по тертилям кумулятивного воздействия хризотилых волокон с соотношениями показателей смертности 2,1 (95% ДИ=0,7–6,3; $n=17$) для 27–345 в/мл-лет и 2,2 (95% ДИ=0,6–8,0; $n=19$) для как минимум 345 в/мл-лет относительно группы сравнения с уровнем воздействия менее 27 в/мл-лет ($n=5$). Результаты по встречаемости мезотелиомы для одного и того же тертиля кумулятивного воздействия составили 5,6 (95% ДИ=0,5–57,6; $n=4$) и 12,6 (95% ДИ=0,9–171,0; $n=5$) относительно группы сравнения ($n=1$) [24]. Более расширенное сравнение с нашими результатами показано в дополнительных материалах (**Приложение 4**).

Сильными сторонами нашего исследования являются большая выборка, существенная доля работниц, позволяющая раздельно изучить риски для мужчин и женщин, доступ к исходным текстам всех свидетельств о смерти, возможность оценить кумулятивное воздействие (суммарную накопленную за весь период профессионального контакта экспозиционную дозу) для каждого члена когорты, используя результаты измерений запылённости, систематически проводимых в течение 5–6 десятилетий, а также доступ к различным авторитетным взаимодополняющим источникам информации, позволяющим отследить жизненный статус.

Основные ограничения работы присущи дизайну исторического когортного исследования, проводимого на основе информации, полученной из различного рода регистров. Изучаемым исходом была смерть, а не первичная заболеваемость. Каждому эпидемиологическому исследованию свойственна та или иная степень неправильной классификации воздействия. Тем не менее, это одно из наиболее информативных исследований с точки зрения количества человеко-лет, охваченных измерениями уровней пыли в воздухе рабочей зоны. Потребовалось лишь несколько экстраполяций, поскольку расчёты для 76% человеко-лет работников карьера и 86% человеко-лет работников обогатительных фабрик были полностью

основаны на данных реальных измерений. Кроме того, компонент продолжительности кумулятивного воздействия очень точен и не подвержен ошибкам измерения. Параллельные измерения концентраций пыли и счётных концентраций хризотил-волокон проводились всего лишь несколько последних лет, а поэтому рассчитанные коэффициенты пересчёта могут представлять собой неопределённость с точки зрения оценки воздействия в ранние годы наблюдения [7]. Однако, учитывая тот факт, что мы установили уровни воздействия для членов когорты на основе матрицы «должность – воздействие», специально разработанной для данной компании, такая неопределённость в основном привела бы к ошибке типа ошибки Берксона, вызывающей не смещение соотношений показателей смертности, а, скорее, меньшую точность (т. е. более широкие доверительные интервалы [28]) и, в меньшей степени, ослабление зависимости. Точечные оценки соотношений показателей смертности, основанные на кумулятивном воздействии волокон, часто были немного ниже, чем оценки, основанные на кумулятивном воздействии пыли, что подтверждает эту точку зрения; тот факт, что мезотелиома и рак лёгкого у женщин были, скорее, исключениями, демонстрируя несколько более высокие точечные оценки, доказывает эффективность моделирования воздействия волокон и его распределения с помощью матрицы «должность – воздействие». Работники, сменившие постоянное место жительства, покинув регион, были «цензурированы» на дату, когда в последний раз было достоверно известно, что они живы. Учитывая низкий средний возраст на момент смерти (около 60 лет), многие работники мужского пола не дожили до того возраста, когда рак становится всё более распространённым диагнозом, а промежуток времени, прошедший с момента их последнего контакта с производственным фактором риска, мог быть коротким; однако это реальность в данной когорте, а не ограничение дизайна исследования.

Поскольку исследование было основано на данных регистров, у нас, как уже упоминалось ранее, отсутствовала информация о других факторах риска развития заболеваний, а поэтому мы не можем исключить некоторую предвзятость и искажение наблюдаемых связей, как в большую, так и в меньшую сторону, в зависимости от сочетания фактора риска и заболевания. Мы собрали информацию о курении на групповом уровне, которая, по-видимому, имела меньший потенциал искажения результатов для мужчин, поскольку распространённость курения не сильно различалась по категориям воздействия пыли, хотя возможность некоторого мешающего влияния фактора курения на результаты для женщин остаётся [16].

В заключение, в когортном исследовании профессионального воздействия хризотил-асбеста, проведённом в г. Асбест, мы наблюдали повышенный риск развития мезотелиомы, связанный с высоким уровнем воздействия волокон хризотила; мужчины были подвержены этому риску в большей степени, чем женщины, несмотря на несколько более высокий уровень кумулятивного воздействия волокон на последних. Мы наблюдали рост уровня смертности от рака лёгкого у мужчин с увеличением уровня кумулятивного воздействия пыли. У женщин аналогичная зависимость не прослеживалась, но мы наблюдали умеренный рост в категории максимального уровня воздействия волокон. Дальнейшие исследования должны быть направлены на установление эффектов воздействия различных канцерогенов, вызывающих развитие рака лёгкого, в данной ко-

горте, особенно на изучение рисков, связанных с воздействием пыли и волокон, у никогда не куривших, а также на изучение аддитивных и мультипликативных взаимосвязей между курением, волокнами и комбинированным воздействием других производственных канцерогенов. Менее чёткие данные были получены в отношении рака прямой и толстой кишки, а также рака желудка, но мы наблюдали значительный рост показателей, который заслуживает внимания. Повышенные уровни смертности от злокачественных новообразований гортани и яичника не зафиксированы.

Это первое всестороннее исследование работников крупнейшего в мире разрабатываемого месторождения хризотила. Даже без широкого промышленного использования хризотил повсеместно находится в окружающей среде и останется там ещё многие десятилетия, а потому результаты нашей работы информативны для общественного здравоохранения как на местном, так и на глобальном уровне.

Доступность данных. Первичные данные не могут быть обнародованы в соответствии с законодательством Российской Федерации о защите персональных данных.

Из 35 837 работников, соответствующих критериям включения в исследование и показанных на блок-схеме на **рисунке 1**, период наблюдения отсутствовал у пяти человек, поскольку дата окончания наблюдения совпала с датой включения в исследование, а ещё 5387 человек были трудоустроены на предприятиях комбината (карьер, обогащательные фабрики и т. д.), но никогда не были задействованы в основном производстве. Это связано с тем, что данные предприятия изначально имели свои собственные структурные подразделения различной направленности, включая, например, детские сады, в результате чего работники детских садов официально числились работниками карьера. В последнее время эти объекты стали отдельными подразделениями компании или же управление такими объектами перешло от компании к городу Асбест. На рабочих местах таких сотрудников мониторинг запылённости не проводился, поскольку пылевое воздействие для них считалось неактуальным; следовательно, эти работники, будучи трудоустроенными на конкретном предприятии, не подвергались ожидаемому профессиональному воздействию пыли и волокон хризотила.

Таким образом, обоснование для исключения этих работников из группы сравнения с низким уровнем воздействия при анализе рисков было следующим: (i) хотя предполагаемое «отсутствие профессионального воздействия» правдоподобно, отсутствуют данные систематических измерений уровней пыли, подтверждающие этот факт; (ii) некоторые работники могли время от времени подвергаться воздействию, оказываясь на производственных площадках (например, водитель, который обычно возил административный персонал, мог временно подменять большого водителя, работающего в карьере); (iii) будучи работниками неосновных профессий, они не были охвачены регулярными медицинскими осмотрами в равной степени с работниками основного производства, что означает менее строгие правила допуска к работе по медицинским показаниям (состоянию здоровья); (iv) из-за менее строгих правил поведения на рабочих местах работников неосновных профессий они, скорее всего, имели разные исходные риски многих общих исходов, в частности, из-за менее ограничительной политики в отношении известных факторов риска преждевременной смерти, таких как курение и употребление алкоголя.

Дополнительные материалы

Дополнительная таблица 1 / Supplementary Table 1

Описание работников непроизводственных подразделений когортного исследования профессионального воздействия хризотила в г. Асбест
Characteristics of workers in non-productive units (Asbest Chrysotile Cohort)

Характеристика	Мужчины	Женщины	Все члены когорты
Работники (n, %)	1797 (33)	3590 (67)	5387 (100)
Год рождения			
Среднее	1956	1951	1952
Min–max	1891–1991	1904–1991	1891–1991
Возраст на момент трудоустройства (лет), среднее (min–max)	31 (14–87)	30 (14–75)	30 (14–87)
Возраст на момент трудоустройства (n, %)			
<20 лет	470 (26)	922 (26)	1392 (26)
20–29 лет	579 (32)	1366 (38)	1945 (36)
≥30 лет	748 (42)	1302 (36)	2050 (38)
Возраст на момент последнего наблюдения (лет), среднее (min–max)	51 (17–97)	57 (16–99)	55 (16–99)
Стаж работы (лет), среднее (min–max)	8 (1–54)	9 (1–53)	9 (1–54)
Стаж работы (n, %)			
<10 лет	1363 (76)	2417 (67)	3780 (70)
10–29 лет	358 (20)	999 (28)	1357 (25)
≥30 лет	76 (4)	174 (5)	250 (5)
Календарный год первого трудоустройства (n, %)			
До 1970	198 (11)	653 (18)	851 (16)
1970–1999	1171 (65)	2681 (75)	3852 (72)
2000 и позже	428 (24)	256 (7)	684 (13)
Жизненный статус (n, %)			
Жив	895 (50)	2071 (58)	2966 (55)
Скончался	676 (38)	943 (26)	1619 (30)
Цензурирован	226 (13)	576 (16)	802 (15)

Из 35 837 работников, соответствующих критериям включения в исследование и показанных на блок-схеме на **рисунке 1**, период наблюдения отсутствовал у пяти человек, поскольку дата окончания наблюдения совпала с датой включения в исследование, а ещё 5387 человек были трудоустроены на предприятиях комбината (карьер, обогатительные фабрики и т. д.), но никогда не были задействованы в основном производстве. Это связано с тем, что данные предприятия изначально имели свои собственные структурные подразделения различной направленности, включая, например, детские сады, в результате чего работники детских садов официально числились работниками карьера. В последнее время эти объекты стали отдельными подразделениями компании или же управление такими объектами перешло от компании к городу Асбест. На рабочих местах таких сотрудников мониторинг запылённости не проводился, поскольку пылевое воздействие для них считалось неактуальным; следовательно, эти работники, будучи трудоустроенными на конкретном предприятии, не подвергались ожидаемому профессиональному воздействию пыли и волокон хризотила.

Таким образом, обоснование для исключения этих работников из группы сравнения с низким уровнем воздействия при анализе рисков было следующим: (i) хотя предполагаемое «отсутствие профессионального воздействия» правдоподобно, отсутствуют данные систематических измерений уровней пыли, подтверждающие этот факт; (ii) некоторые работники могли время от времени подвергаться воздействию, оказываясь на производственных площадках (например, водитель, который обычно возил административный персонал, мог временно подменять больного водителя, работающего в карьере); (iii) будучи работниками неосновных профессий, они не были охвачены регулярными медицинскими осмотрами в равной степени с работниками основного производства, что означает менее строгие правила допуска к работе по медицинским показаниям (состоянию здоровья); (iv) из-за менее строгих правил поведения на рабочих местах работников неосновных профессий они, скорее всего, имели разные исходные риски многих общих исходов, в частности, из-за менее ограничительной политики в отношении известных факторов риска преждевременной смерти, таких как курение и употребление алкоголя.

Дополнительная таблица 2 / Supplementary Table 2

Количество работников и человеко-лет в группе риска с разбивкой по категориям кумулятивного воздействия пыли и волокон, а также по полу и всех вместе взятых
Number of workers and person-years at risk by exposure categories by cumulative exposure to dust and by cumulative exposure to fibres, by sex and combined (Asbest Chrysotile Cohort)

	Мужчины	Женщины	Все члены когорты
	n, %	n, %	n, %
Количество работников	20 662 (100)	9783 (100)	30 445 (100)
По кумулятивному воздействию пыли (мг/м ³ -лет) на момент окончания периода наблюдения (5-летний лаг)			
≥0–20	8597 (42)	2839 (29)	11 436 (38)
≥20–65	6150 (30)	3044 (31)	9194 (30)
≥65–150	4251 (21)	2581 (26)	6832 (22)
≥150	1664 (8)	1319 (13)	2983 (10)
По кумулятивному воздействию волокон (в/м ³ -лет) на момент окончания периода наблюдения (5-летний лаг)			
≥0–12	8451 (41)	2644 (27)	11 095 (36)
≥12–40	6492 (31)	3107 (32)	9599 (32)
≥40–80	4395 (21)	2478 (25)	6873 (23)
≥80	1324 (6)	1554 (16)	2878 (9)
Человеко-лет	458 883 (100)	262 429 (100)	721 312 (100)
По кумулятивному воздействию пыли (мг/м ³ -лет) (5-летний лаг)			
≥0–20	222 269 (48)	94 197 (36)	316 466 (44)
≥20–65	132 451 (29)	79 679 (30)	212 130 (29)
≥65–150	73 261 (16)	57 761 (22)	131 022 (18)
≥150	30 902 (7)	30 792 (12)	61 694 (9)
По кумулятивному воздействию волокон (в/м ³ -лет) (5-летний лаг)			
≥0–12	220 204 (48)	89 545 (34)	309 749 (43)
≥12–40	146 972 (32)	84 335 (32)	231 307 (32)
≥40–80	70 324 (15)	55 565 (21)	125 889 (17)
≥80	21 383 (5)	32 984 (13)	54 367 (8)

Дополнительная таблица 3 / Supplementary Table 3

Средний возраст на момент смерти (лет) с распределением по причине смерти и полу^a
Average age at death (in years), by cause of death and by sex^a

Причина смерти	Мужчины	Женщины
Все случаи смерти	59,3	66,2
Злокачественные новообразования всех локализаций	63,6	63,0
Сердечно-сосудистые заболевания	63,6	69,8
Болезни органов дыхания	59,8	65,2
Болезни органов пищеварения	57,1	59,7
Внешние причины	47,4	53,0
Неонкологические заболевания, связанные с употреблением алкоголя	48,3	53,6

Примечание: ^a — Общее количество случаев смерти (n=11 110).

Note: ^a — Total deaths (n=11 110).

Дополнительная таблица 4 / Supplementary Table 4

Соотношения показателей смертности (относительный риск (ОР)) и 95%-е доверительные интервалы (ДИ) для категорий кумулятивного воздействия пыли и кумулятивного воздействия волокон, распределённые по случаям смерти от различных причин и злокачественных новообразований различных локализаций, с применением временного лага в 10 лет и 20 лет, с разбивкой по полу, скорректированные по возрасту и времени с момента последнего трудоустройства

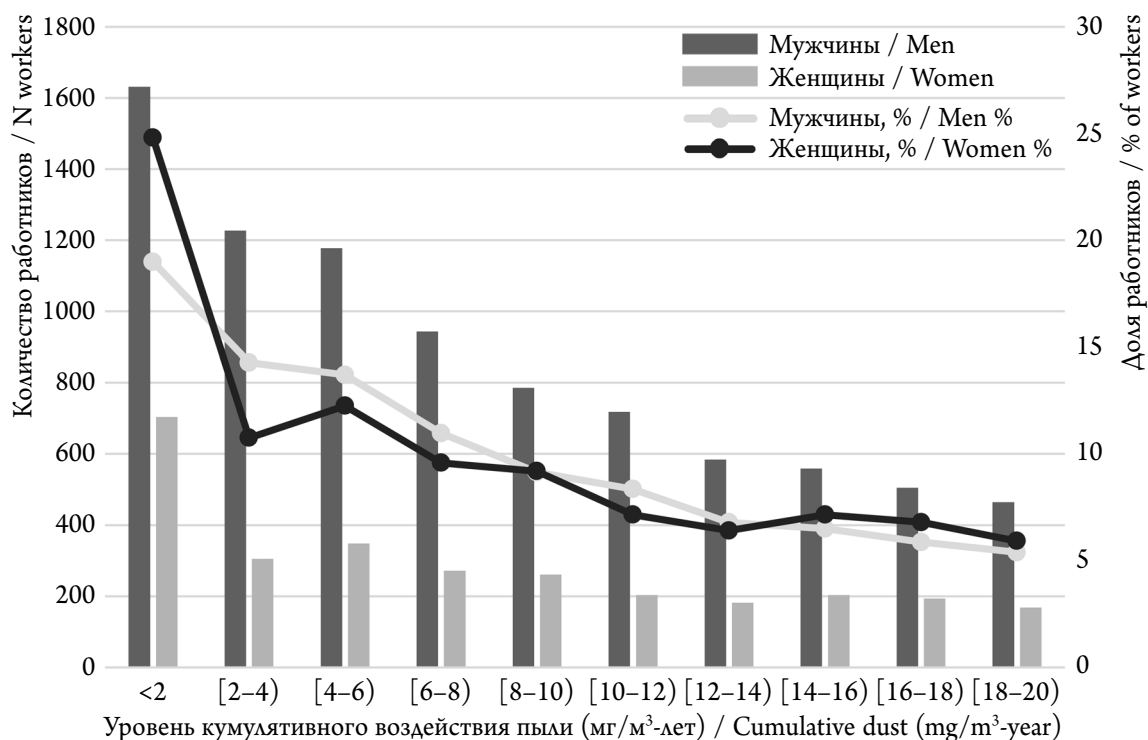
Mortality rate ratios (RR) and 95% confidence intervals (CI) for categories of cumulative dust exposure and cumulative fibre exposure, by deaths from different causes and cancer sites, by applying lag times of 10 years and of 20 years, by sex, adjusted for age and time since last

Категория пылевого воздействия (мг/м ³ -лет)	Мужчины				Женщины			
	10-летний лаг		20-летний лаг		10-летний лаг		20-летний лаг	
	Случаи смерти, n	ОР (ДИ)	Случаи смерти, n	ОР (ДИ)	Случаи смерти, n	ОР (ДИ)	Случаи смерти, n	ОР (ДИ)
По дозе пыли								
Все случаи смерти				Все случаи смерти				
0	536	1,10 (0,99–1,23)	1595	0,94 (0,87–1,01)	76	0,79 (0,59–1,05)	303	0,96 (0,82–1,14)
>0–20	2208	1,00	2097	1,00	506	1,00	512	1,00
≥20–65	2261	0,94 (0,89–1,00)	2096	0,92 (0,86–0,98)	823	1,03 (0,92–1,15)	768	0,99 (0,89–1,11)
≥65–150	2079	0,90 (0,84–0,96)	1513	0,93 (0,86–1,00)	821	0,94 (0,84–1,05)	708	0,93 (0,83–1,05)
≥150	1186	0,98 (0,90–1,06)	969	1,00 (0,92–1,09)	614	1,01 (0,89–1,14)	549	1,01 (0,89–1,14)
p для тренда	0,11		0,83		0,77		0,96	
ЗН всех локализаций (основная группа С по МКБ)				ЗН всех локализаций (основная группа С по МКБ)				
0	44	1,20 (0,87–1,67)	161	1,04 (0,86–1,27)	15	0,90 (0,50–1,61)	67	1,03 (0,73–1,45)
>0–20	285	1,00	323	1,00	97	1,00	99	1,00
≥20–65	435	1,06 (0,91–1,24)	468	1,06 (0,91–1,22)	169	1,09 (0,85–1,41)	145	1,04 (0,81–1,35)
≥65–150	494	1,10 (0,94–1,29)	362	1,13 (0,96–1,34)	137	0,88 (0,67–1,15)	121	1,03 (0,78–1,36)
≥150	268	1,14 (0,95–1,37)	212	1,12 (0,93–1,36)	117	1,13 (0,85–1,50)	103	1,24 (0,93–1,66)
p для тренда	0,17		0,20		0,79		0,26	
Рак лёгкого				Рак лёгкого				
0	13	1,14 (0,63–2,05)	54	1,03 (0,74–1,44)	1	1,49 (0,17–13,08)	6	4,02 (1,09–14,90)
>0–20	95	1,00	116	1,00	7	1,00	4	1,00
≥20–65	161	1,19 (0,92–1,55)	177	1,12 (0,88–1,43)	10	0,74 (0,28–1,95)	9	1,25 (0,38–4,06)
≥65–150	190	1,34 (1,02–1,76)	135	1,27 (0,97–1,67)	11	0,65 (0,25–1,70)	10	1,33 (0,41–4,31)
≥150	105	1,44 (1,06–1,95)	82	1,31 (0,97–1,79)	12	1,07 (0,42–2,75)	12	2,34 (0,75–7,38)
p для тренда	0,01		0,06		0,78		0,07	
Рак гортани^c				Рак яичника				
0	2	2,46 (0,50–12,18)	3	0,47 (0,14–1,67)	1	0,61 (0,07–5,12)	5	0,81 (0,26–2,59)
>0–20	8	1,00	15	1,00	10	1,00	10	1,00
≥20–65	18	1,41 (0,61–3,29)	11	0,46 (0,21–1,03)	10	0,65 (0,26–1,58)	7	0,58 (0,22–1,56)
≥65–150	9	0,63 (0,23–1,71)	13	0,83 (0,37–1,88)	9	0,70 (0,27–1,83)	8	1,08 (0,39–2,95)
≥150	9	1,21 (0,44–3,35)	4	0,44 (0,14–1,39)	5	0,64 (0,21–2,01)	5	1,01 (0,32–3,20)
p для тренда	0,72		0,29		0,45		0,77	
Рак желудка				Рак желудка				
0	6	1,12 (0,45–2,80)	22	1,02 (0,57–1,81)	5	2,01 (0,66–6,13)	11	0,90 (0,39–2,08)
>0–20	30	1,00	34	1,00	15	1,00	18	1,00
≥20–65	54	1,33 (0,84–2,12)	57	1,33 (0,85–2,06)	24	1,00 (0,52–1,92)	18	0,74 (0,38–1,44)
≥65–150	64	1,55 (0,96–2,51)	49	1,69 (1,04–2,74)	13	0,55 (0,26–1,20)	11	0,56 (0,26–1,23)
≥150	33	1,54 (0,90–2,66)	25	1,45 (0,83–2,54)	14	0,91 (0,42–1,94)	13	0,94 (0,44–2,00)
p для тренда	0,06		0,08		0,38		0,47	
Колоректальный рак				Колоректальный рак				
0	3	1,59 (0,46–5,54)	12	1,54 (0,74–3,21)	1	0,44 (0,05–3,81)	6	0,72 (0,24–2,13)
>0–20	18	1,00	20	1,00	14	1,00	13	1,00
≥20–65	41	1,36 (0,78–2,40)	41	1,23 (0,71–2,13)	22	0,94 (0,48–1,84)	19	0,96 (0,47–1,95)
≥65–150	43	1,09 (0,61–1,95)	35	1,23 (0,68–2,21)	22	0,83 (0,42–1,65)	24	1,27 (0,63–2,56)
≥150	29	1,35 (0,72–2,51)	26	1,53 (0,82–2,85)	18	0,99 (0,48–2,04)	15	1,12 (0,52–2,41)
p для тренда	0,65		0,18		0,90		0,66	

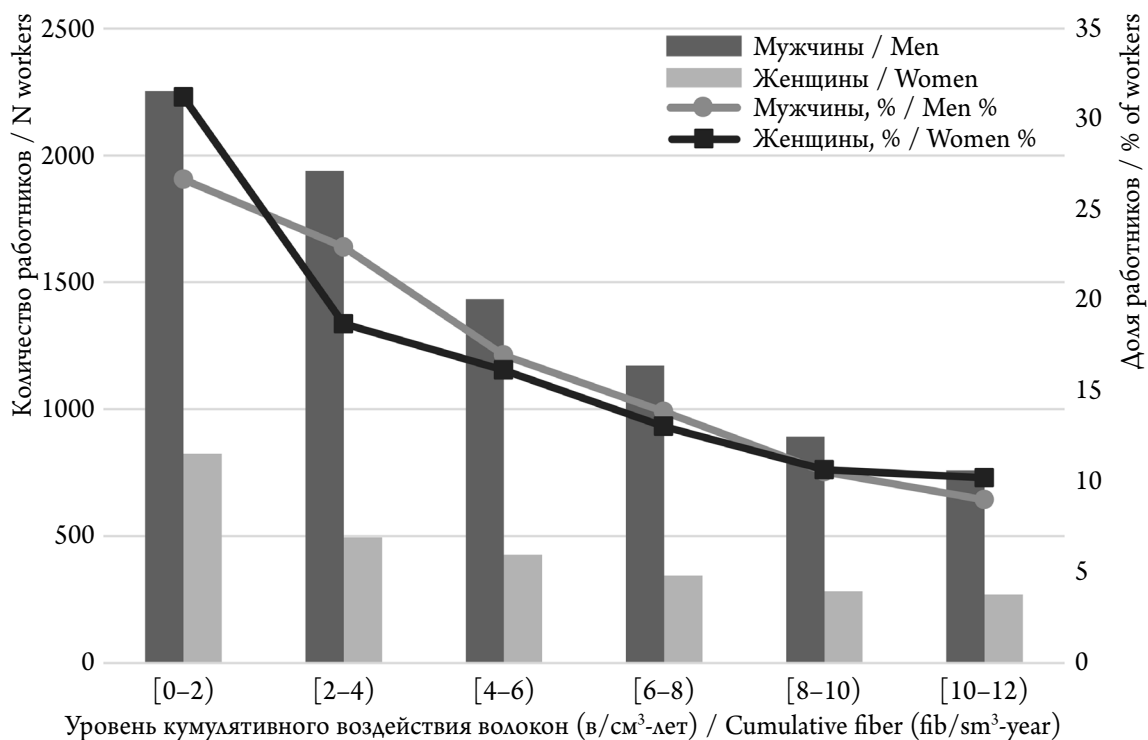
Категория воздействия волокон хризотила (в/м ³ -лет)	Мужчины				Женщины			
	10-летний лаг		20-летний лаг		10-летний лаг		20-летний лаг	
	Случаи, n	ОР (ДИ)	Случаи, n	ОР (ДИ)	Случаи, n	ОР (ДИ)	Случаи, n	ОР (ДИ)
	По дозе волокон							
	Все случаи смерти				Все случаи смерти			
0 ^b	536	1,10 (0,98–1,22)	1595	0,93 (0,86–1,00)	76	0,79 (0,59–1,06)	303	0,95 (0,81–1,12)
>0–12	2256	1,00	2248	1,00	524	1,00	545	1,00
≥12–40	2621	0,94 (0,89–1,00)	2524	0,90 (0,85–0,96)	916	1,03 (0,92–1,15)	870	0,98 (0,88–1,09)
≥40–80	2064	0,86 (0,80–0,92)	1341	0,88 (0,81–0,95)	758	0,92 (0,82–1,03)	622	0,90 (0,80–1,01)
≥80	793	0,97 (0,89–1,06)	562	1,02 (0,92–1,12)	566	0,95 (0,84–1,07)	500	0,98 (0,87–1,11)
p для тренда	0,01		0,16		0,17		0,63	
	ЗН всех локализаций (основная группа С по МКБ)				ЗН всех локализаций (основная группа С по МКБ)			
0	44	1,14 (0,82–1,57)	161	0,97 (0,80–1,17)	15	0,91 (0,51–1,64)	67	1,01 (0,72–1,43)
>0–12	309	1,00	374	1,00	95	1,00	103	1,00
≥12–40	495	0,98 (0,85–1,14)	557	0,95 (0,83–1,09)	179	1,10 (0,86–1,42)	163	1,04 (0,81–1,33)
≥40–80	489	1,00 (0,86–1,17)	295	0,92 (0,78–1,09)	134	0,95 (0,72–1,24)	111	1,02 (0,78–1,35)
≥80	189	1,13 (0,93–1,36)	139	1,18 (0,96–1,46)	112	1,12 (0,84–1,48)	91	1,17 (0,87–1,57)
p для тренда	0,34		0,57		0,75		0,51	
	Рак лёгкого				Рак лёгкого			
0	13	1,03 (0,57–1,85)	54	0,94 (0,68–1,31)	1	1,86 (0,21–16,64)	6	5,76 (1,38–24,01)
>0–12	106	1,00	135	1,00	6	1,00	3	1,00
≥12–40	183	1,07 (0,83–1,36)	214	1,01 (0,81–1,27)	12	1,02 (0,38–2,71)	12	2,14 (0,60–7,61)
≥40–80	187	1,17 (0,90–1,52)	109	1,03 (0,78–1,37)	9	0,74 (0,26–2,10)	9	2,00 (0,54–7,47)
≥80	75	1,36 (0,99–1,86)	52	1,32 (0,94–1,86)	13	1,49 (0,56–3,97)	11	3,36 (0,92–12,22)
p для тренда	0,04		0,24		0,44		0,05	
	Рак гортани^c				Рак яичника			
0	2	1,65 (0,35–7,73)	3	0,45 (0,13–1,55)	1	0,59 (0,07–4,96)	5	0,69 (0,23–2,12)
>0–12	12	1,00	17	1,00	10	1,00	12	1,00
≥12–40	16	0,74 (0,34–1,57)	12	0,39 (0,18–0,84)	10	0,60 (0,25–1,46)	7	0,43 (0,17–1,10)
≥40–80	9	0,41 (0,16–1,01)	10	0,71 (0,30–1,68)	9	0,72 (0,28–1,85)	10	1,09 (0,44–2,66)
≥80	7	0,89 (0,34–2,37)	4	0,73 (0,23–2,28)	5	0,60 (0,19–1,84)	1	0,16 (0,02–1,32)
p для тренда	0,33		0,47		0,42		0,25	
	Рак желудка				Рак желудка			
0	6	1,05 (0,43–2,59)	22	0,96 (0,55–1,69)	5	1,79 (0,59–5,38)	11	0,84 (0,37–1,92)
>0–12	33	1,00	39	1,00	17	1,00	20	1,00
≥12–40	60	1,19 (0,76–1,84)	73	1,30 (0,87–1,95)	22	0,75 (0,40–1,43)	18	0,61 (0,32–1,16)
≥40–80	70	1,55 (0,98–2,46)	40	1,40 (0,85–2,29)	15	0,60 (0,30–1,23)	14	0,72 (0,35–1,46)
≥80	18	1,18 (0,64–2,17)	13	1,25 (0,64–2,42)	12	0,68 (0,32–1,46)	8	0,57 (0,24–1,34)
p для тренда	0,14		0,27		0,22		0,13	
	Колоректальный рак				Колоректальный рак			
0	3	1,75 (0,50–6,13)	12	1,39 (0,68–2,82)	1	0,43 (0,05–3,70)	6	0,76 (0,25–2,25)
>0–12	17	1,00	24	1,00	15	1,00	13	1,00
≥12–40	46	1,46 (0,83–2,57)	51	1,11 (0,68–1,83)	24	0,90 (0,47–1,72)	23	1,08 (0,55–2,15)
≥40–80	44	1,21 (0,67–2,19)	25	0,82 (0,45–1,49)	20	0,80 (0,40–1,58)	21	1,33 (0,65–2,69)
≥80	24	1,91 (1,00–3,66)	22	1,98 (1,07–3,66)	17	0,94 (0,46–1,91)	14	1,22 (0,56–2,64)
p для тренда	0,16		0,13		0,78		0,60	

Примечания: ^a — В МКБ-10 коды для локализаций рака следующие: лёгкие — C33–C34; гортань — C32; яичник — C56; желудок — C16; толстая и прямая кишка — C18–C21. ^b — Поскольку были применены 10- и 20-летние временные лаги, некоторые работники не подвергались профессиональному воздействию пыли или волокон. Поскольку отсчёт времени риска ведётся с первого контакта/воздействия, такие работники выводятся в отдельную группу и отображаются только для полноты представления данных (см. раздел «Материалы и методы»). ^c — Среди женщин наблюдался всего один случай рака гортани, в связи с чем для них анализ не проводился.

Notes: ^a — ICD codes for cancer sites are: lung, C33–C34; larynx, C32; ovary, C56; stomach, C16; colon and rectum, C18–C21. ^b — Because the 10-year or 20-year lag time was applied, some workers had no occupational exposure to dust or fibres; as the counting of risk time started with first exposure, they are kept as a separate group and displayed only for the purpose of completeness (see Materials and Methods). ^c — Only 1 case of laryngeal cancer in women; therefore, analysis for women was not carried out.



Дополнительный рисунок 1а. Распределение кумулятивного воздействия пыли в категории сравнения равной 0,20 мг/м³-лет по полу, с указанием количества работников (левая ось y) и их доли (правая ось y) в категории сравнения
Supplementary Figure 1a. Distribution of cumulative exposure to dust within the reference category of 0,20 mg/m³-years, by sex, showing the number of workers (left y-axis) and the percentage of workers (right y-axis) in the reference category



Дополнительный рисунок 1б. Распределение кумулятивного воздействия волокон в категории сравнения равной 0,12 в/см³-лет по полу, с указанием количества работников (левая ось y) и их доли (правая ось y) в категории сравнения
Supplementary Figure 1b. Distribution of cumulative exposure to fibres within the reference category of 0,12 fibres/cm³-years, by sex, showing the number of workers (left y-axis) and the percentage of workers (right y-axis) in the reference category

Дополнительная информация

Краткое описание оценки воздействия (экспозиции)

Для каждого члена когорты и каждого периода работы у нас имелась информация о дате начала и окончания периода работы, предприятии, рабочем подразделении внутри предприятия и должностной группе. Эти группы должностей (всего 258) были сформированы на основе данных о наименовании должности, месте выполнения функциональных обязанностей и временных периодов. Для оценки воздействия профмаршрут был соотнесён с матрицей зависимости «должность – воздействие», разработанной для данной компании на основе базы данных, содержащей более 90 тыс. результатов измерений массовых концентраций пыли в воздухе рабочей зоны, полученных в результате регулярного и систематического отбора проб на рабочих местах на фабриках (с 1951 г.) и в карьере (с 1964 г.), который проводился в основном центральной лабораторией компании¹.

Для каждой группы должностей мы рассчитали среднегодовую концентрацию пыли на основе измерений, проведённых в определённых точках на рабочих местах (в случае выполнения работ на нескольких участках учитывались данные с нескольких точек проведения замеров).

¹ Feletto E., Kovalevskiy E.V., Schonfeld S.J., Moissonnier M., Olsson A., Kashanskiy S.V. et al. Developing a company-specific job exposure matrix for the Asbest Chrysotile Cohort Study. *Occup Environ Med.* 2022; 79: 339–346. <https://doi.org/10.1136/oemed-2021-107438>

Расчётная среднегодовая концентрация пыли была соотнесена с каждым членом когорты на основе занимаемой должности и, как следствие, работы, выполняемой в каждом календарном году, а затем скорректирована с учётом периода работы (доли года, в течение которой работник фактически работал, согласно записям в трудовой книжке). Таким образом, для каждого человека мы смогли оценить уровень совокупного воздействия на него пылевых частиц в воздухе рабочей зоны (в мг/м³-лет) за весь стаж работы в ПАО «Ураласбест»¹.

Воздействие волокон хризотила оценивалось с использованием коэффициентов пересчёта массовых концентраций пыли в счётные концентрации респираторных волокон, установленных на основе трех серий параллельных измерений концентраций пыли и волокон, проведённых в 1995, 2007 и 2013–2014 годах; эти коэффициенты использовались для определения смоделированных концентраций волокон для каждого члена когорты по группе должностей и календарному году².

² Feletto E., Schonfeld S.J., Kovalevskiy E.V., Bukhtiyarov I.V., Kashanskiy S.V., Moissonnier M. et al. A comparison of parallel dust and fibre measurements of airborne chrysotile asbestos in a large mine and processing factories in the Russian Federation. *Int J Hyg Environ Health.* 2017; 220(5): 857–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.04.001>

Приложение 3 / Annex 3

По поводу возможного влияния «эффекта (выживаемости) здорового работника» на результаты исследования. В сформированной в данном исследовании когорте, все работы, сопряжённые с повышенными уровнями воздействия пыли и волокон, требуют хорошего здоровья, поэтому работники, принятые на соответствующие должности, являются людьми с крепким здоровьем, и данное преимущество могло сохраняться на протяжении всей их трудовой жизни, что подтверждалось системой обязательных регулярных медицинских осмотров, предусмотренной российским законодательством. Все сотрудники обязаны проходить ежегодные периодические медицинские осмотры, причём один раз в пять лет этот осмотр проводится в специализированных медицинских учреждениях. Если при ежегодном медицинском осмотре работника выявляются отклонения в состоянии здоровья или изменения, потенциально связанные с воздействием пыли или же способные стать дополнительным фактором риска развития заболеваний пылевой этиологии (напр., ожирение, частые инфекционные болезни органов дыхания, заболевания сердечно-сосудистой системы, злоупотребление алкоголем), то в зависимости от результатов медицинского осмотра данному работнику рекомендуется перейти на другую должность, прекратив тем самым воздействие пылевого фактора (решение остаётся за работником), или

же он будет официально отстранён от работы в пыльных условиях (хотя на практике это применяется не очень часто).

Согласно пенсионному законодательству Российской Федерации, возраст выхода на пенсию зависит от того, относится ли работа к «опасной», поэтому стаж работы может быть меньше у работников с более высокими уровнями воздействия вредных производственных факторов, что влияет на уровень совокупного воздействия (экспозиционной дозы). Например, в период наблюдения данного исследования мужчины, проработавшие более 10 лет во вредных условиях труда, имели право выйти на пенсию в возрасте 50 лет (женщины — в 45 лет, отработав 7,5 лет во вредных условиях); официальный возраст выхода на пенсию в период проведения исследования составлял 60 лет для мужчин и 55 лет для женщин. Окончательное решение о выходе на пенсию остаётся за работником.

Учитывая всё вышесказанное, возможно, что ранние симптомы ухудшения здоровья могут привести к снижению кумулятивного воздействия, особенно когда процесс постепенного ухудшения растягивается на десятилетия, а симптомы начинаются в течение трудовой жизни (например, в случае неонкологических заболеваний, связанных с употреблением алкоголя, или инфекционных болезней органов дыхания).

Сравнение с другими когортными исследованиями. Из 9780 работников асбестового горно-обогатительного комбината в канадском Квебеке, наблюдаемых с 1936 г., 8009 человек скончались до 1993 г., причём 38 из них, по всей видимости, от мезотелиомы¹. Показатели смертности не менялись в зависимости от расчётного уровня запылённости, а связь между увеличением стажа работы и ростом показателей смертности наблюдалась только в группе, подвергавшейся более высоким уровням воздействия амфиболовых волокон (тремолита)¹. Основываясь на данных о 657 случаях смерти от рака лёгких, было показано, что полученные стандартизированные показатели смертности незначительно росли с увеличением расчётного уровня воздействия волокон².

В китайской когорте, состоящей из 1539 работников, наблюдавшихся с 1981 по 2006 год, с расчётным уровнем воздействия волокон, основанным на коэффициентах пересчёта, полученных в результате параллельных измерений, с ещё более высокой распространённостью курения (85%), чем в нашем исследовании (66%), а также с относительно невысоким средним возрастом на момент смерти (61 год), было зарегистрировано 56 случаев смерти от рака лёгкого и ни одного случая смерти от мезотелиомы³. Относительные риски (ОР) для смертности от рака лёгкого с поправкой на курение и возраст на момент начала исследования составили 3,41 (95% доверительные интервалы (ДИ): 1,29–8,97) для уровня воздействия ≥ 20 в-лет/мл; 7,40 (ДИ: 2,91–18,80) для ≥ 100 в-лет/мл; 14,69 (ДИ: 5,75–37,48) для ≥ 450 в-лет/мл в сравнении с субъектами исследования, подвергшимися воздействию на уровне < 20 в-лет/мл³. Также наблюдалось увеличение показателей смертности от рака желудка, пищевода и пе-

чени, а также зависимость «воздействие – ответ» для рака желудка⁴.

Среди 974 шахтёров в Баланджеро, Италия, наблюдавшихся с 1946 по 2013 гг., был зарегистрирован 41 случай смерти от рака лёгкого, 8 случаев смерти от рака плевры и 2 случая смерти от рака брюшины⁵; цифры немного отличаются из-за различных критериев включения, описанных в источнике⁶. Показатели смертности от рака лёгкого были в 1,7 раза выше для кумулятивного воздействия на уровне 100–400 в/мл-лет и в 1,3 раза для уровня ≥ 400 в/мл-лет по сравнению с более низким расчётным уровнем кумулятивного воздействия волокон, что в целом согласуется с нашими результатами^{7,8}. Для мезотелиомы наш угол наклона был больше, чем в итальянском исследовании, но он был оценён на основе меньшего диапазона уровней воздействия; в целом, оба исследования последовательно показали значительный рост показателя смертности от мезотелиомы при высоких уровнях кумулятивного воздействия^{5,9}.

¹ McDonald J.C., McDonald A.D. Chrysotile, tremolite and carcinogenicity. *Ann Occup Hyg.* 1997; 41(6): 699–705. [https://doi.org/10.1016/S0003-4878\(97\)89350-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(97)89350-7)

² Liddell F.D., McDonald A.D., McDonald J.C. The 1891–1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992. *Ann Occup Hyg.* 1997 Jan; 41(1): 13–36. [https://doi.org/10.1016/S0003-4878\(96\)00044-0](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(96)00044-0)

³ Wang X., Yano E., Lin S., Yu I.T., Lan Y., Tse L.A. et al. Cancer mortality in Chinese chrysotile asbestos miners: exposure-response relationships. *PLoS ONE.* 2013; 8(8): e71899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071899>

⁴ Lin S., Wang X., Yano E., Yu I., Lan Y., Courtice M.N. et al. Exposure to chrysotile mining dust and digestive cancer mortality in a Chinese miner/miller cohort. *Occup Environ Med.* 2014; 71: 323–8. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101360>

⁵ Ferrante D., Mirabelli D., Silvestri S., Azzolina D., Giovannini A., Tribaudino P. et al. Mortality and mesothelioma incidence among chrysotile asbestos miners in Balangero, Italy: a cohort study. *Am J Ind Med.* 2020; 63(2): 135–45. <https://doi.org/10.1002/ajim.23071>

⁶ Pira E., Pelucchi C., Piolatto P.G., Negri E., Bilei T., La Vecchia C. Mortality from cancer and other causes in the Balangero cohort of chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med.* 2009; 66(12): 805–9. <https://doi.org/10.1136/oem.2008.044693>

⁷ Schüz J., Kromhout H. Re Ferrante et al (2020). Mortality and mesothelioma incidence among chrysotile asbestos miners in Balangero, Italy: a cohort study. *Am J Ind Med.* 2020; 63(9): 834–835 <https://doi.org/10.1002/ajim.23154.11>

⁸ Ferrante D., Mirabelli D., Silvestri S., Azzolina D., Giovannini A., Tribaudino P., Magnani C. Ferrante et al respond. *Am J Ind Med.* 2020; 63(9): 836–837. <https://doi.org/10.1002/ajim.23153>

⁹ Pira E., Romano C., Donato F., Pelucchi C., Vecchia C., Boffetta P. Mortality from cancer and other causes among Italian chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med.* 2017; 74(8): 558–563. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-103673>

Список литературы / References

1. Straif K., Benbrahim-Tallaa L., Baan R. et al.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009; 10(5): 453–454. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70134-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70134-2)
2. Schüz J., Schonfeld S.J., Kromhout H. et al. A retrospective cohort study of cancer mortality in employees of a Russian chrysotile asbestos mine and mills: study rationale and key features. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37(4): 440–445. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.03.001>
3. Schüz J., Bukhtiyarov I., Olsson A. et al. Occupational cohort study of current and former workers exposed to chrysotile in mine and processing facilities in Asbest, the Russian Federation: Cohort profile of the Asbest Chrysotile Cohort study. *PLoS ONE.* 2020; 15(7): e0236475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236475>
4. International Agency for Research on Cancer. *Asbest Chrysotile Cohort Study.* <https://asbest-study.iarc.fr>. Accessed January 2, 2024.
5. Feletto E., Kovalevskiy E.V., Schonfeld S.J. et al. Developing a company-specific job exposure matrix for the Asbest Chrysotile Cohort Study. *Occup Environ Med.* 2021; 79(5): 339–346. <https://doi.org/10.1136/oemed-2021-107438>
6. Schonfeld S.J., Kovalevskiy E.V., Feletto E. et al. Temporal trends in airborne dust concentrations at a large chrysotile mine and its asbestos-enrichment factories in the Russian Federation during 1951–2001. *Ann Work Expo Health.* 2017; 61(7): 797–808. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxx051>
7. Feletto E., Schonfeld S.J., Kovalevskiy E.V. et al. A comparison of parallel dust and fibre measurements of airborne chrysotile asbestos in a large mine and processing factories in the Russian Federation. *Int J Hyg Environ Health.*

- 2017; 220(5): 857–868. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.04.001>
8. Schüz J., Kovalevskiy E., Moissonnier M. et al. Comparison of two information sources for cause-of-death follow up in the Russian Federation: the Asbest Chrysotile Cohort Study. *Methods Inform Med.* 2020; 59(1): 9–17. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710381>
 9. Richardson D., Wing S., Steenland K., McKelvey W. Time-related aspects of the healthy worker survivor effect. *Ann Epidemiol.* 2004; 14(9): 633–639. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2003.09.019>
 10. Schonfeld S.J., McCormack V., Rutherford M.J., Schüz J. Regional variations in German mesothelioma mortality rates: 2000–2010. *Cancer Causes Control.* 2014; 25(5): 615–624. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0368-4>
 11. Oddone E., Bollon J., Nava C.R. et al. Effect of asbestos consumption on malignant pleural mesothelioma in Italy: forecasts of mortality up to 2040. *Cancers.* 2021; 13(13): 3338. <https://doi.org/10.3390/cancers13133338>
 12. Olsson A.C., Vermeulen R., Schüz J. et al. Exposure-response analyses of asbestos and lung cancer subtypes in a pooled analysis of case-control studies. *Epidemiology.* 2017; 28(2): 288–299. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000604>
 13. Ge C., Peters S., Olsson A. et al. Respirable crystalline silica exposure, smoking, and lung cancer subtype risks: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(3): 412–421. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1926OC>
 14. Kendzia B., Behrens T., Jöckel K.-H. et al. Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2013; 178(10): 1513–1525. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt201>
 15. Ge C., Peters S., Olsson A. et al. Diesel engine exhaust exposure, smoking, and lung cancer subtype risks: a pooled exposure-response analysis of 14 case-control studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(3): 402–411. <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2101OC>
 16. Olsson A., Kovalevskiy E., Talibov M. et al. Tobacco smoking among chrysotile asbestos workers at JSC Uralasbest in the Russian Federation. *Occup Environ Med.* 2020; 77(9): 623–627. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-106263>
 17. Hall A.L., Kromhout H., Schüz J. et al. Laryngeal cancer risks in workers exposed to lung carcinogens: exposure-effect analyses using a quantitative job exposure matrix. *Epidemiology.* 2020; 31(1): 145–154. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001120>
 18. Camargo M.C., Stayner L.T., Straif K. et al. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2011; 119(9): 1211–1217. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003283>
 19. Slomovitz B., de Haydu C., Taub M., Coleman R.L., Monk B.J. Asbestos and ovarian cancer: examining the historical evidence. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(1): 122–128. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001672>
 20. McDonald J.C., McDonald A.D. Chrysotile, tremolite and carcinogenicity. *Ann Occup Hyg.* 1997; 41(6): 699–705. [https://doi.org/10.1016/S0003-4878\(97\)89350-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(97)89350-7)
 21. Liddell F.D., McDonald A.D., McDonald J.C. The 1891–1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992. *Ann Occup Hyg.* 1997; 41(1): 13–36. [https://doi.org/10.1016/S0003-4878\(96\)00044-0](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(96)00044-0)
 22. Wang X., Yano E., Lin S. et al. Cancer mortality in Chinese chrysotile asbestos miners: exposure-response relationships. *PLoS ONE.* 2013; 8(8): e71899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071899>
 23. Lin S., Wang X., Yano E. et al. Exposure to chrysotile mining dust and digestive cancer mortality in a Chinese miner/miller cohort. *Occup Environ Med.* 2014; 71(5): 323–328. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101360>
 24. Ferrante D., Mirabelli D., Silvestri S. et al. Mortality and mesothelioma incidence among chrysotile asbestos miners in Balangero, Italy: a cohort study. *Am J Ind Med.* 2020; 63(2): 135–145. <https://doi.org/10.1002/ajim.23071>
 25. Pira E., Pelucchi C., Piolatto P.G., Negri E., Bilei T., La Vecchia C. Mortality from cancer and other causes in the Balangero cohort of chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med.* 2009; 66(12): 805–809. <https://doi.org/10.1136/oem.2008.044693>
 26. Schüz J., Kromhout H., Re Ferrante et al. Mortality and mesothelioma incidence among chrysotile asbestos miners in Balangero, Italy: a cohort study. *Am J Ind Med.* 2020; 63(9): 834–835. <https://doi.org/10.1002/ajim.23154>
 27. Ferrante D., Mirabelli D., Silvestri S. et al. Ferrante et al respond. *Am J Ind Med.* 2020; 63(9): 836–837. <https://doi.org/10.1002/ajim.23153>
 28. Armstrong B.G. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures. *Occup Environ Med.* 1998; 55(10): 651–656. <https://doi.org/10.1136/oem.55.10.651>