

Случай VIII – Эпидемия рака мочевого пузыря у работников химического производства.

Часть 1.

Доктора Давида Коена специалиста по здоровью и безопасности профессионального союза, представляющего работников химической промышленности города Буффало Нью-Йорк, попросили прочитать лекцию о заболеваниях, которыми, благодаря своей работе, может страдать сотрудник химического производства. Доктор Коен любит читать подобные лекции, поскольку он любит предоставлять информацию людям, которые нуждаются в ней больше всего. Кроме того, он также любит использовать эту возможность для того, чтобы выяснить, что действительно происходит в реальности. В данном случае на лекцию собралось 50 сотрудников с различных заводов. Доктор Коен представил свою обычную лекцию, обсуждая возможности выявления рака, связанные с профессиональными заболеваниями, рассказал про опасность тяжелых металлов, таких как ртуть и свинец и посоветовал, что люди могут предпринять для того, чтобы предотвратить заболевания, связанные со своей работой.

После его выступления один из слушателей – Боб Джонс - пришел к доктору Коену и попросил разрешения задать вопрос. Он объяснил, что он работает на заводе, где делаются химические вещества, используемые хорошо известным производителем для изготовления шин. Он также сообщил, что его местный профсоюз слышал, что большое количество людей, работающих на их заводе, на протяжении последних нескольких лет заболели раком мочевого пузыря.

«У нас около 8 парней с раком мочевого пузыря, ни один пока не умер, но несколько достаточно тяжело больны. Мы беспокоимся, не может ли что-то на заводе приводить к подобным последствиям. Можете ли вы нам помочь в этом вопросе?» - спросил Боб. Доктор Коен ответил: «Давайте поговорим по поводу вашей ситуации побольше. У меня есть несколько вопросов».

Вопрос 1. Каковы первоначальные вопросы, которые необходимо задать в случае представленного выше сценария?

Часть 2 – Диалог между доктором Коеном и Бобом Джонсом.

Доктор Коен: «Вы уверены, что все эти люди страдают от рака молочного пузыря? Рак возник в мочевом пузыре или он распространился на мочевой пузырь из других частей тела или близлежащих органов, например из почек?»

Боб Джонс: «Люди упоминают о различных типах рака, но постоянно говорят именно о раке мочевого пузыря».

Доктор Коен: «Кто отслеживает эти случаи?»

Боб Джонс: «Джо Стак – президент профсоюза, он учитывает эти случаи».

Доктор Коен: «У него есть какие-нибудь медицинские данные?»

Боб Джонс: «Это у него надо спросить».

Доктор Коен: «Все люди, которые страдают от рака мочевого пузыря, все еще работают на заводе?»

Боб Джонс: «Я не уверен».

Доктор Коен: «С какими химическими веществами вы работаете?»

Боб Джонс: «Мы производим ускорители и ингибиторы, которые используются для того, чтобы делать шины. Мы используем больше количество разных химических веществ, в частности толуен, дисульфид углерода, венилхлорид и орто-толуидин. Некоторые говорят, что орто-толуидин вызывает рак мочевого пузыря у животных».

Доктор Коен: «Все ли на заводе используют все эти химические вещества, или некоторые химические вещества используются только в определенных зонах производства?»

Боб Джонс: «Различные зоны используют различные химические вещества»
Доктор Коен: «Когда первому человеку был поставлен диагноз рака мочевого пузыря?»
Боб Джонс: «Я не уверен. Но по всей вероятности это было лет 7-8 назад»
Доктор Коен: «Как давно работает ваше производство?»
Боб Джонс: «С 1946 года. Хотя до 1957 года мы не использовали большинство из этих химических веществ»
Доктор Коен: «Как много людей работает на заводе?»
Боб Джонс: «В настоящий момент около 350 человек»
Доктор Коен: «Я думаю, что я смогу вам помочь. Позвольте, я вначале подумаю, что нам необходимо сделать, а затем посоветую, что делать дальше»

Вопрос 2. Как должны быть проверены данные случаи?

Вопрос 3. Какую информацию Доктор Коен собрал о воздействии? Какую дополнительную информацию он должен получить?

Вопрос 4. Опираясь на информацию, которая имеется у доктора Коена в данный момент, кто должен рассматриваться как популяция риска?

Вопрос 5. Для того чтобы оценить имеется ли у сотрудников увеличенный риск рака мочевого пузыря, работники предприятия Буффало должны быть сравнены с другой группой. Какую группу вы бы предложили в качестве контрольной?

Вопрос 6. Какие возможные типы дизайна исследования можно использовать для решения данной проблемы? Какой тип вы бы рекомендовали для данной ситуации?

Вопрос 7. Какие источники вы будете использовать для того, чтобы собрать информацию о воздействии и заболевании для контрольной группы и группы случаев?

Часть 3.

Доктор Коен порекомендовал профсоюзу создать полный список всех, кто работал на заводе и с кем можно было бы проконтактировать для данного исследования. Президент профсоюза Джо Старк сообщил, что у профсоюза этой информации нет, но у компании по всей вероятности она есть. Доктор Коен тогда сообщил, что у профсоюза есть два варианта: затребовать, чтобы компания сотрудничала в проведении эпидемиологического исследования, или попросить помощи у национального института профессиональной безопасности и здоровья Центров по контролю за заболеваемостью США.

Профсоюз выбрал второй вариант и исследователи национального института профессиональной безопасности и здоровья Центров по контролю за заболеваемостью США провели когортное исследование вместе с доктором Коеном. Они использовали данные о работе сотрудников и другие источники данных для того, чтобы идентифицировать случаи рака мочевого пузыря у сотрудников.

Вот каковы были результаты: из 1749 работников, которые когда бы то ни было работали на заводе, было 13 случаев рака мочевого пузыря. Используя данные популяционного ракового регистра штата Нью-Йорк, исследователи рассчитали, что ожидаемое количество случаев рака мочевого пузыря (т.е. если бы у сотрудников завода рак мочевого пузыря развивался с такой же частотой, как и в популяции в целом) составляет 3.6 случая.

Доктор Коен и его коллеги из национального института профессиональной безопасности и здоровья Центров по контролю за заболеваемостью США также получили оценки относительного риска рака мочевого пузыря для сотрудников, работающих на данном заводе, и они составили 3.6 с 95% доверительным интервалом от 2.1 до 5.7.

Доктор Коен посчитал, что о результатах исследования необходимо проинформировать врача, работающего на заводе.

Доктор Коен: «Работая с национальным институтом профессиональной безопасности и здоровья Центров по контролю за заболеваемостью США, мы обнаружили, что у сотрудников вашего завода имеется увеличенный риск рака мочевого пузыря, связанный с

одним или несколькими химическими веществами, которые вы используете на заводе. Это должно нас всех беспокоить».

Доктор Харрис (врач, нанятый компанией): «Я бы хотел выяснить немного больше об этом эпидемиологическом исследовании. Вы знаете, что эпидемиология не может доказать причинно-следственные связи. Это может быть всего лишь статистической ошибкой. Кроме того, эти парни очень много курят, что может объяснить происходящее»

Вопрос 8. Каков был относительный риск развития рака мочевого пузыря у работников завода? Как это рассчитали?

Вопрос 9. Врач, нанятый компанией, интерпретирует риск, как «возможную статистическую ошибку». Как бы вы проинтерпретировали обнаруженный доверительный интервал? Что это означает для интерпретации, которую дал врач компании?

Вопрос 10. Каковы возможные вмешивающиеся факторы в этом исследовании? Какие стратегии вы могли бы использовать для того, чтобы оценить эти вмешивающиеся факторы?

Вопрос 11. Каковы различия между связью и причинно-следственными связями? Прав ли врач компании, указывая на то, что в данном случае невозможно продемонстрировать причинно-следственную связь?

Часть 4.

Доктор Коен продумал все эти вопросы и в сотрудничестве с исследователями национального института профессиональной безопасности и здоровья Центров по контролю за заболеваемостью США улучшил анализ данных. Результаты представлены в таблице 1-3.

Доктор Коен также обнаружил результаты некоторых исследований на животных, которые были проведены в конце 1970-х годов Национальными институтами рака (таблица 4).

Ну и, наконец, доктор Коен после длительных поисков наконец-то нашел книгу по органической химии, которую он использовал еще обучаясь в колледже, посмотрел на химическую структуру орто-толуидина и других ароматических аминов и выяснил, что другие ароматические амины вызывают рак мочевого пузыря у людей. Эта группа включает бензидин, бета-нафтиламин и 4-аминодифенил. Он обнаружил, что все эти вещества имеют одинаковую структуру.

С этими данными доктор Коин посчитал, что у него имеется достаточно аргументов для того, чтобы написать отчет, посвященный тому, что орто-толуинид является причиной рака мочевого пузыря на данном заводе.

Таблица 1 – Риск рака мочевого пузыря по вероятности воздействия орто-толуидина

Вероятность воздействия орто-толуидина	Рак мочевого пузыря			
	Количество людей	Наблюдаемое число опухолей	Ожидаемое число опухолей	Относительный риск (95% ДИ)
Точно подвергались воздействию	708	7	1.08	6.48 (3.04 –12.2)
По всей вероятности подвергались воздействию	288	4	1.09	3.66(1.25-8.37)
По всей	753	2	1.43	1.39 (0.25-4.39)

вероятности не подвергались воздействию				
---	--	--	--	--

Таблица 2 – Риск развития рака мочевого пузыря по продолжительности работы в зоне с высоким загрязнением

Продолжительность воздействия орто-толуидина (годы)	Рак мочевого пузыря			
	Количество людей	Наблюдаемое число опухолей	Ожидаемое число опухолей	Относительный риск (95% ДИ)
менее 5	584	0	0.75	-
5-9.9	51	1	0.11	8.8(0.45-41.7)
10+	73	6	0.22	27.2 (11.8-53.7)

Таблица 3 – Риск рака мочевого пузыря в зависимости от времени, прошедшего с момента первой работы в загрязненной зоне

Время с момента начала работы в загрязненной зоне (годы)	Рак мочевого пузыря			
	Количество людей	Наблюдаемое число опухолей	Ожидаемое число опухолей	Относительный риск (95% ДИ)
Менее 10	196	0	0.22	-
10-20	364	1	0.49	2.03 (0.10-9.64)
20+	148	6	0.37	16.4 (7.13-32.3)

Таблица 4

Канцерогенность орто-толуидина в биологических тестах

Химическое вещество/животное	Доза (мкг/кг)	Количество животных	Количество/пол у которых были обнаружены статистически значимые взаимоотношения между дозой и эффектом		
				гепатоцеллюлярная карцинома-аденома	гемангиосаркомы всех локализаций
	кормление	М	Ж	самки	самцы
О-толуидин HCl гибридные мыши B663F1	0	20	20	0/20	1/20
	1000	50	50	4/49	10/50
	3000	50	50	13/50	10/50
				Саркомы,	Саркомы и

				фибросаркомы , остеосаркомы различных органов	ангиосаркомы селезенки
				Самцы	Самки
О-толуидин HCl крысы Fisher 335	20	20	20	0/20	0/20
	3000	50	50	15/50	0/40
	6000	50	50	37/49	12/40
				Саркомы переходных клеток и папилломы мочевого пузыря	Фибромы подкожной клетчатки
				Самки	Самцы
	0	20	20	0/20	0/20
	3000	50	50	10/45	28/50
	6000	50	50	22/47	27/49
				Фиброаденомы молочной железы	Мезотелиомы различных органов
	0	20	20	6/20	0/20
	3000	50	50	10/50	17/50
	6000	50	50	35/49	0/40

Вопрос 12. Каков размер относительного риска?

Вопрос 13. Каковы доказательства, которые поддерживают существование взаимоотношений по типу доза-результат?

Вопрос 14. Каковы временные взаимоотношения между воздействием и проявлением заболевания?

Вопрос 15. Какие данные, полученные на животных, поддерживают причинно-следственные связи?

Вопрос 16. Каковы доказательства по аналогии, которые поддерживают причинно-следственные связи?

Таблица 6.

Критерии причинности (Hill)

1. Сила связи
2. Биологический градиент (взаимоотношение доза-результат)
3. Сопоставимость с другими эпидемиологическими исследованиями
4. Временные связи (причина предшествует эффекту)
5. Биологическая объяснимость
6. Аналогия
7. Сопоставимость с другими данными
8. Эксперимент

Вопрос 17. Применяя критерии Hill из таблицы 6, насколько данные поддерживают причинную взаимосвязь между орто-толуидином и раком мочевого пузыря?

Часть 5.

Доктор Коен передает профсоюзу свой отчет. Джо Старк доволен тем, что его подозрения оправдались, но ему неприятно сознавать, что это означает для всех членов профсоюза и поэтому он спрашивает: «А можно ли это все предотвратить? Что могла бы сделать компания для того, чтобы нас защитить? Можно ли было эту эпидемию обнаружить ранее? Что мы можем сделать в будущем, чтобы себя защитить?»

Вопрос 18. Как бы вы ответили на вопросы, которые были поставлены Джо Старком (смотри таблицу 7)?

Таблица 7

История ароматических аминов и профессионального рака мочевого пузыря

1870-е годы	Начало производства синтетических ароматических аминов для красителей в Германии, до этого все краски были натуральными.
1895	Рен сообщает о первых случаях рака мочевого пузыря у сотрудников производства фуксина в Германии.
1917	Первая мировая война: торговля между Германией и США, появляется американская индустрия красителей после того, как была открыта компания Дюпон в городе Чамберс Воркс в штате Делавер.
1930-е	Врач компании Дюпон сообщает о первых случаях рака мочевого пузыря на заводе Чамберс Воркс.
1940-е	Идут постоянные сообщения о раке мочевого пузыря от Дюпон и других американских производителей красителей.
1947	Доктор Менгеллсдорф в городе Чамберс Воркс пишет письмо доктору Артуру Менгеллсдорфу в Калько Хемикал, что «у 100% работников в Чамберс Воркс, которые контактировали с бета-нафтиламином, развился рак мочевого пузыря»
1950-е	Производство ароматического амина бензидина начинается в Китае.
1960-е -1970-е	В США закрывается индустрия производства синтетических красок, производство перемещается в развивающиеся страны.
1971	Создание в американском правительстве Управления по безопасности и здоровью на предприятиях для защиты работников промышленного вреда.
1972	Управление по защите промышленных работников от вреда устанавливает 14 правил для канцерогенов, начиная регулировать производство и содержание ароматических аминов, которые вызывают рак мочевого пузыря (бета-нафтиламин, бензидин и другие, однако при этом орто-толуидин в этот список не включен).
1979	Национальные институты рака сообщают, что орто-толуидин вызывает рак мочевого пузыря и другие раки у грызунов.
1981	Мейсон сообщает, что регистр опухолей мочевого пузыря Дюпон зарегистрировал 316 работников с раком мочевого пузыря на заводе в городе Чамберс Воркс.
1990-е	Первые сообщения о раке мочевого пузыря в результате воздействия ароматических аминов опубликованы в Китае.