

**Т.В. Азизова<sup>1</sup>, Е.С. Григорьева<sup>1</sup>, Р. Хейлок<sup>2</sup>, М.В. Банникова<sup>1</sup>,  
М.Б. Мосеева<sup>1</sup>**

**РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ**

**T. V. Azizova<sup>1</sup>, E.S. Grigoryeva<sup>1</sup>, R. Haylock<sup>2</sup>, M.V. Bannikova<sup>1</sup>,  
M.B. Moseeva<sup>1</sup>**

**Risk of Incidence and Mortality from Ischemic Heart Disease in the Cohort  
of Workers with Chronic Occupational Exposure**

## РЕФЕРАТ

**Цель:** Оценка риска заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от радиационных (внешнее гамма- и внутреннее альфа-облучение) и нерadiационных факторов (пол, возраст, курение, употребление алкоголя, артериальная гипертензия, повышенная масса тела).

**Материал и методы:** Риск ИБС изучен в когорте работников предприятия атомной промышленности (22377 чел., 25 % – женщины), подвергшихся профессиональному хроническому облучению. Оценки относительного риска (ОР) и избыточного относительного риска (ИОР) на единицу дозы (Гр) рассчитывались с помощью методов максимального правдоподобия, используя модуль AMFIT программного обеспечения EPICURE. Для анализа были использованы уточненные оценки доз облучения дозиметрической системы работников ПО «Маяк»–2008.

**Результаты:** Обнаружена статистически значимая линейная зависимость риска заболеваемости ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения после поправки на нерadiационные факторы и дозу внутреннего альфа-облучения (ИОР/Гр = 0,10; 95 % ДИ: 0,04, 0,17). Не выявлено статистически значимой зависимости риска смертности от ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения после введения поправки на нерadiационные факторы и дозу внутреннего облучения (ИОР/Гр = 0,06; 95 % ДИ: < 0, 0,15).

Не определена зависимость риска заболеваемости ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения в печени после поправки на нерadiационные факторы и дозу внешнего облучения (ИОР/Гр = 0,02 95 % ДИ: n/a, 0,10). Обнаружена статистически значимая линейная зависимость риска смертности от ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени после поправки на нерadiационные факторы и дозу внешнего гамма-облучения (ИОР/Гр = 0,21 95 % ДИ: 0,01, 0,58).

**Выводы:** Это исследование представило строгие доказательства зависимости риска заболеваемости ИБС от внешнего гамма-облучения и некоторые доказательства зависимости риска смертности от ИБС от внутреннего альфа-облучения.

**Ключевые слова:** риск, смертность, заболеваемость, ишемическая болезнь сердца, ПО «Маяк», гамма-излучение, альфа-излучение, профессиональное облучение

## ABSTRACT

**Purpose:** Assessment of incidence and mortality risk from ischemic heart disease (IHD) in relation to radiation (external gamma- and internal alpha-exposure) and non-radiation factors (gender, age, smoking, alcohol consumption, hypertension, increased body mass index).

**Material and methods:** IHD risk was studied in the cohort of workers of the nuclear enterprise (22377 workers, 25 % – females) with chronic occupational exposure. Relative risks and excess relative risks per unit dose (1 Gray) were calculated based on maximum likelihood using AMFIT module of the EPICURE software. Dose estimates used in analyses were provided by an updated 'Mayak Worker Dosimetry System-2008'.

**Results:** A significant linear association of IHD incidence risk with total dose from external gamma-rays was observed after having adjusted for non-radiation factors and dose from internal radiation (ERR/Gy = 0.10; 95 % CI: 0.04, 0.17). No significant association of IHD mortality risk was revealed after having adjusted for non-radiation factors and dose from internal alpha-radiation (ERR/Gy = 0.06; 95 % CI: < 0, 0.15).

No association of IHD incidence risk with total absorbed dose from internal alpha-radiation to the liver after having adjusted for non-radiation factors and external gamma-dose (ERR/Gy = 0.02; 95 % CI: n/a, 0,10). Statistically significant linear association of IHD mortality risk with total absorbed dose from internal alpha-radiation to the liver was revealed after having adjusted for non-radiation factors and external gamma-dose (ERR/Gy = 0.21; 95 % CI: 0.01, 0.58).

**Conclusion:** This study provides strong evidence of the association of the ischemic heart disease incidence risk with external gamma-ray exposure and some evidence of the association of the mortality risk for ischemic heart disease with internal alpha-radiation exposure.

**Key words:** risk, mortality, incidence, ischemic heart disease, Mayak PA, gamma-ray, alpha-radiation, occupational exposure

<sup>1</sup> Южно-Уральский институт биофизики, Россия, Челябинская область, Озерск. E-mail: clinic@subi.su

<sup>2</sup> Агентство здравоохранения Великобритании, Чилтон, Великобритания

<sup>1</sup> Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia. E-mail: clinic@subi.su

<sup>2</sup> Public Health England, Chilton, UK

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) (МКБ-10 коды: I20–I25) – одна из основных причин смерти во многих странах мира. По данным ВОЗ, РФ занимает одно из первых мест в мире по смертности от ИБС, которая за последнее десятилетие увеличилась более чем в 1,5 раза [1, 2]. Рост заболеваемости и смертности от ИБС связан с высокой распространенностью факторов риска (ФР) [3]. Результаты крупномасштабных эпидемиологических исследований показали, что во всем мире, независимо от региона проживания 6 модифицируемых ФР статистически значимо повышают риск развития ИБС: дислипидемия, курение, артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы (стресс, социальная изоляция, депрессия), сахарный диабет [4]. В последние десятилетия появляется все больше данных, свидетельствующих о повышенном риске смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в когортах лиц, подвергшихся профессиональному, техногенному и медицинскому облучению [5–8].

Когорта работников первого в России предприятия атомной промышленности – это уникальная когорта лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению в широком диапазоне доз. Главными преимуществами когорты является большая численность (около 25 тыс. человек), длительный период наблюдения (более 60 лет), индивидуальные

измеренные дозы облучения, наличие информации как о заболеваемости, так и о смертности (на 96 % членов когорты), и данных о нерадиационных ФР (на 93 % членов когорты), регулярный контроль качества первичных данных и данных, содержащихся в медико-дозиметрической базе данных «Клиника», а также достаточная статистическая мощность для исследования как заболеваемости, так и смертности [9]. Все перечисленные преимущества позволяют проводить когортные эпидемиологические исследования и получать надежные оценки риска заболеваемости и смертности от неопухолевых эффектов с учетом радиационных и нерадиационных факторов.

Цель настоящего исследования – оценка риска заболеваемости и смертности от ИБС в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, с учетом нерадиационных факторов.

## Материал и методы

### Общие сведения

Анализ риска заболеваемости и смертности от ИБС проведен в когорте работников производственного объединения (ПО) «Маяк», первого в России предприятия атомной промышленности, начавшего свою деятельность в 1948 г., расположенного на Южном Урале в 10 км от Озерска (закрытое территориальное образование). Изучаемая когорта вклю-

Таблица 1

### Характеристика изучаемой когорты

Характеристика изучаемой когорты	Мужчины	Женщины	Оба пола
Число работников, включенных в когорту	16687	5690	22377
Исключенные работники с ОЛБ, среди которых:	16653	5681	22334
Случаи ИБС	5098	2127	7225
Смерти от ИБС	2304	544	2848
Человеко-годы (заболеваемость ИБС)	318157	129124	447281
Человеко-годы (смертность от ИБС)	600589	235459	836048
Мигрировавшие из Озерска на 31 декабря 2005 г.	7190	2015	9205
Жизненный статус известен на 31 декабря 2008 г.	15831	5436	21267
Умершие	8954	2417	11371
Причина смерти известна для умерших работников	8530	2337	10867
Доступные данные по заболеваемости	16101	5430	21531
Известный статус курения, среди которых:	15561	5170	20731
Известные данные по количественным характеристикам курения	9742	5011	14753
Известные данные по употреблению алкоголя	14590	4924	19514
Известные данные по гипертензии	15055	4918	19973
Данные по ИМТ	12485	4209	16694
Средний возраст на момент первого найма (СО), лет	24,11 (7,13)	27,32 (7,97)	24,97 (7,47)
Средняя продолжительность работы на ПО «Маяк» (СО), лет	18,28 (14,76)	17,36 (12,77)	18,04 (14,28)
Средний возраст на момент смерти среди умерших работников (СО), лет	60,17 (13,58)	68,47 (12,38)	61,99 (13,76)
Средний возраст живых работников (СО), лет	66,49 (10,13)	74,75 (9,26)	68,76 (11,53)
Средний возраст на момент миграции (СО), лет	31,15 (10,24)	34,21 (11,91)	31,62 (10,30)
Средняя суммарная доза гамма-излучения (СО), Гр	0,54 (0,76)	0,44 (0,65)	0,51 (0,73)
Исключенные работники без доз от плутония	4853	2098	6951
Средняя суммарная поглощенная доза альфа-излучения на печень (СО), Гр	0,23 (0,77)	0,44 (2,11)	0,29 (1,33)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; СО – стандартное отклонение

чала 22377 работников (25 % женщин), впервые нанятых на один из основных заводов ПО «Маяк» (реакторы, радиохимический и плутониевый заводы) в период 1948–1982 гг., наблюдавшихся до конца 2008 г. Средний возраст работников на момент найма на предприятие был  $24,11 \pm 7,13$  лет у мужчин и  $27,32 \pm 7,97$  лет у женщин (здесь и далее данные приводятся в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение, СО). Характеристика изучаемой когорты представлена в табл. 1.

Период наблюдения за когортой начинался от даты найма на один из основных заводов и продолжался до первого из следующих событий:

- 1) даты диагностики ИБС (анализ заболеваемости);
- 2) даты смерти;
- 3) 31 декабря 2008 г. для тех работников, которые, как известно, были живы и проживали в Озерске (резиденты);
- 4) 31 декабря 2005 г. для тех работников, которые, как известно, были живы, но выехали к этому времени из Озерска (мигранты);
- 5) даты выезда из Озерска для мигрантов с неизвестным жизненным статусом;
- 6) даты «последней медицинской информации» для резидентов с неизвестным жизненным статусом.

Известно, что 41 % членов когорты мигрировали из Озёрска к 31 декабря 2005 г. Средний возраст миграции составил  $31,6 \pm 10,3$  лет. Различия в периоде наблюдения между резидентами и мигрантами связаны с тем, что в связи с введением Закона о персональных данных в Российской Федерации [10] стало невозможным получение информации о мигрантах после 31.12.2005 г. Однако уровень миграции в период с 2006 по 2008 гг. составил не более 0,25 % от всей когорты.

На конец периода наблюдения жизненный статус был известен на 95 % членов когорты, из которых 53,5 % умерли, 46,5 % живы.

Информация о причине смерти была собрана для 96 % членов когорты (99 % для жителей Озерска и 92 % для мигрантов), умерших к концу периода наблюдения; средний возраст на момент смерти составил  $60,17 \pm 13,58$  лет у мужчин и  $68,47 \pm 12,38$  лет у женщин. Средний возраст работников, живых на конец периода наблюдения, составил  $66,49 \pm 10,13$  лет у мужчин и  $74,75 \pm 9,26$  лет у женщин.

Информация о перенесенных заболеваниях за весь период проживания в Озерске до конца периода наблюдения была собрана на 96 % работников изучаемой когорты. Источниками информации были медицинские карты и истории болезней, которые в настоящее время хранятся в архиве Южно-Уральского института биофизики Федерального медико-биологического агентства РФ. Информация о дате и при-

чине смерти для жителей Озерска и мигрантов была получена из различных источников. Для жителей города основными источниками о дате и причине смерти служили медицинские карты, истории болезни, протоколы патологоанатомических исследований, медицинские свидетельства о смерти и свидетельства о смерти ЗАГС. Информация о жизненном статусе, дате и причине смерти для мигрантов была представлена медико-дозиметрическим регистром персонала ПО «Маяк» и была получена из свидетельств о смерти ЗАГС по месту миграции. Процедура поиска и сбора этой информации была подробно описана ранее [9, 11]. Все болезни и причины смерти были закодированы в соответствии с Международной статистической классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [12].

Известно, что в развитии ИБС существенную роль играют различные нерадиационные факторы, такие как пол, возраст, наследственная предрасположенность, курение, артериальная гипертония, ожирение и др. Поэтому в настоящем исследовании была использована информация о следующих нерадиационных факторах: курение (92,8 %), употребление алкоголя (87,4 %), артериальное давление (89,4 %), индекс массы тела (74,7 %).

Сведения об отношении работников к курению учитывались за весь период наблюдения и оценивались с помощью качественного и количественного показателей. Качественный показатель принимал значения: неизвестно, никогда не курил, когда-либо курил. «Никогда не курившим» считали работника, если на протяжении нескольких медицинских обследований он/она говорил, что никогда не курил. Важно отметить, что на 71,2 % лиц с известным статусом курения была собрана количественная информация о курении. Она включала в себя данные о возрасте на момент начала курения, число и тип выкуриваемых сигарет, возраст на момент окончания курения (или возобновления в тех случаях, когда были обнаружены перерывы в курении). В качестве количественного показателя был использован индекс курения, который рассчитывался как произведение среднего числа выкуриваемых пачек сигарет в день на число лет курения. Индекс курения измерялся в единицах пачка $\times$ лет и приравнивался к нулю у никогда не куривших работников.

Сведения об отношении работников к употреблению алкоголя учитывались также за весь период наблюдения и оценивались только с помощью качественного показателя, который принимал значения: неизвестно, когда-либо употреблявший, никогда не употреблявший. «Никогда не пьющим» считали работника, если на протяжении нескольких медицинских обследований он/она говорил, что никогда не пил.

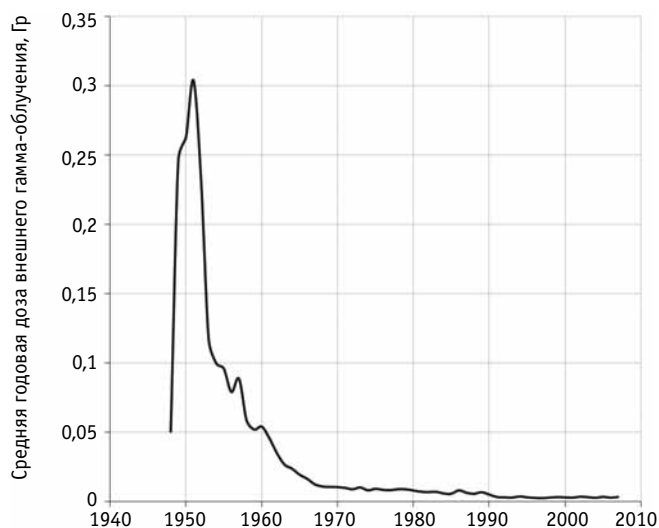


Рис. 1. Средняя годовая доза внешнего гамма-облучения в динамике за весь период наблюдения

В настоящем исследовании информация об индексе массы тела (ИМТ) и АГ была учтена на момент предварительного медицинского осмотра для того, чтобы избежать ошибок смещения, т.к. в некоторых исследованиях было показано, что артериальное давление (АД) и уровни липидов давления зависят от накопленной дозы облучения. И напротив, статус курения и употребления алкоголя фиксировали на момент последней полученной информации.

ИМТ рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Нормальным индексом массы тела считался индекс, равный 18,50–24,99 кг/м<sup>2</sup>. В исследование ИМТ включали как качественный показатель, который принимал значения: меньше нормы, норма, больше нормы, неизвестно.

Артериальной гипертензией считали состояние, при котором систолическое АД было более 140 мм.рт.ст. и/или диастолическое АД более 90 мм.рт.ст. В исследование АГ включали как качественный показатель, который принимал значения: без АГ, с АГ и неизвестно.

### Дозиметрия

Оценка индивидуальных доз внешнего и внутреннего облучения для работников ПО «Маяк» ведётся в рамках Российско-американского сотрудничества в течение последних 15 лет, сопровождаясь постоянным развитием и уточнением оценок доз. ДСРМ-2008 – последняя дозиметрическая система, разработанная в результате сотрудничества [13, 14], оценки доз облучения из которой используются в настоящем анализе.

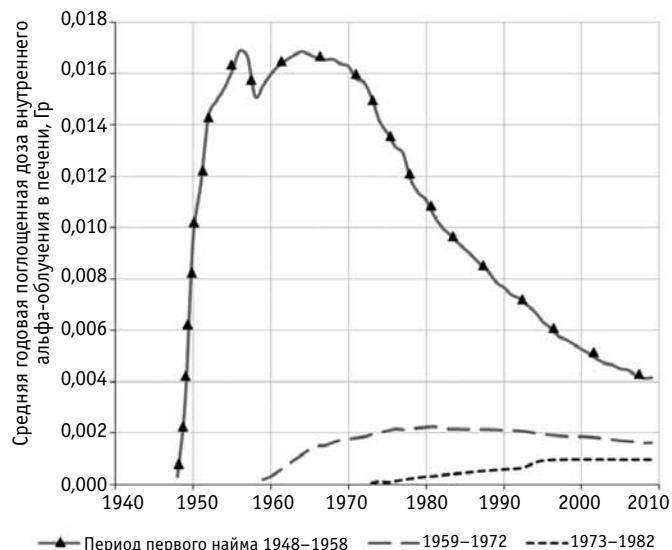


Рис. 2. Средняя годовая поглощенная доза внутреннего альфа-облучения в печени в динамике за весь период наблюдения

Работники реакторов подвергались только внешнему облучению. Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения составила  $0,54 \pm 0,76$  Гр (95 % процентиль 2,21 Гр) у мужчин и  $0,44 \pm 0,65$  Гр (95 % процентиль 1,87 Гр) у женщин. В ранние годы работы ПО «Маяк» средние годовые дозы внешнего гамма-облучения были самыми высокими. В 1951 г. средняя годовая доза гамма-облучения была 0,3 Гр/год, но в течение следующих 10 лет она резко снижается, опустившись до 0,05 Гр/год к 1960 г. Дозы продолжают снижаться в более медленном темпе вплоть до 1980 г., после чего годовые дозы внешнего гамма-облучения оставались стабильными на уровне примерно 0,008 Гр/год (рис. 1).

Альфа-активность плутония в образцах мочи измерена у 31 % членов когорты (или у 41 % работников радиохимического и плутониевого заводов, которые потенциально могли подвергаться воздействию аэрозолей плутония). Как и в предыдущих исследованиях, в анализе риска заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от внутреннего альфа-облучения была использована поглощенная в печени доза альфа-излучения. Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-излучения в печени составила  $0,23 \pm 0,77$  Гр (95 % процентиль 0,89 Гр) у мужчин и  $0,44 \pm 2,11$  Гр (95 % процентиль 1,25 Гр) у женщин.

Рис. 2 показывает снижающийся тренд для дозы внутреннего облучения на печень для исходной когорты работников, нанятых в период с 1948–1958 гг., отдельно для предыдущего расширения когорты 1959–1972 гг. и для текущего расширения 1973–1982 гг. Падение средней годовой дозы в исходной когорте (1948–1958 гг.) в 1958 г. связано с большим

числом новых работников, которые были приняты на предприятие в тот год. Рисунок наглядно демонстрирует снижение внутреннего облучения в течение десятилетий и подчеркивает тот факт, что доза в определенный год не просто зависит от облучения, которому подвергался человек в этом году, но также от облучений в предыдущие годы.

### **Статистический анализ**

Сначала был проведен анализ зависимости риска заболеваемости и смертности от ИБС от нерадикационных факторов, затем анализ радиационного риска. При анализе относительных рисков (ОР) заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от нерадикационных факторов в качестве референс-категорий выбирались наиболее многочисленные группы, либо группы с наименьшим риском ИБС по изучаемому фактору (например, малочисленная группа некурящих мужчин выбрана в качестве референс-категории при анализе риска ИБС в зависимости от курения).

Основной анализ радиационного риска включал расчет ОР для категорий суммарной дозы внешнего гамма-облучения (< 0,10, 0,10–, 0,20–, 0,50–, 0,75–, 1,00–, 1,50–, 2,00–, 3,00–, ≥ 4,00 Гр) и суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения в печени (< 0,025, 0,025–, 0,05–, 0,10–, 0,25–, 0,50–, ≥ 1,00 Гр) относительно работников, подвергшихся облучению в самых низких дозах (референс-категории < 0,10 Гр и < 0,025 Гр соответственно).

Кроме того, были описаны модели «доза–ответ» для оценки линейного тренда риска заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от внешнего и внутреннего облучения. С помощью этих анализов были получены оценки избыточного относительного риска (ИОР) на единицу дозы (Гр).

Оценки ОР и ИОР/Гр рассчитывались с помощью пуассоновской регрессии с использованием модуля AMFIT программы EPICURE [15]. 95 %-доверительные интервалы (ДИ) и значения  $p$ -тестов на статистическую значимость были рассчитаны с помощью методов максимального правдоподобия. Все критерии статистической значимости были двусторонними. Различия считались статистически значимыми, если  $p < 0,05$ .

Дозы облучения и индекс курения считались зависящими от времени переменными.

Из всех анализов были исключены работники, подвергшиеся острому внешнему гамма- или гамма-нейтронному облучению во время радиационных аварий (43 человека).

Анализ зависимости риска от дозы внутреннего облучения был ограничен работниками, для которых проводился мониторинг облучения плутонием, а работники, для которых мониторинг не проводил-

ся, были исключены (т.е. работники без измерений активности плутониевых частиц в образцах мочи). Работники, подвергшиеся острому аварийному поступлению радионуклидов (чьи дозы внутреннего альфа-облучения не прошли дозиметрический контроль качества), были отнесены к «немониторированным» (66 работников).

Анализ риска заболеваемости был ограничен периодом проживания работников в Озерске в связи с тем, что на мигрантов, после того, как они выехали из Озерска, невозможно было собрать данные по заболеваемости ИБС и нерадикационным факторам.

В анализах как ОР, так и ИОР, поправка с помощью стратификации была сделана на следующие нерадикационные факторы:

- 1) пол, достигнутый возраст (< 20, 20–25, ..., 80–85, > 85);
- 2) календарный период (1948–1950, 1951–1955, 1956–1960, ..., 2006–2008);
- 3) период первого найма на основной завод (1948–1953, 1954–1958, 1959–1963, 1964–1968, 1969–1972, 1973–1978, 1979–1982);
- 4) тип производства (реакторы, радиохимический завод, плутониевый завод, при этом к «плутониевому заводу» были отнесены работники, которые когда-либо работали на плутониевом производстве, к «радиохимическому заводу» были отнесены работники, которые когда-либо работали на радиохимическом заводе, но никогда не работали на плутониевом производстве, к «реакторам» были отнесены работники, которые работали на реакторном производстве, но никогда не работали на двух других заводах);
- 5) статус курения (когда-либо курил, никогда не курил, неизвестно);
- 6) употребление алкоголя (когда-либо употреблявший, никогда не употреблявший, неизвестно);
- 7) статус проживания (в городе или мигрант) в анализе смертности.

В анализах ОР поправка с помощью стратификации также была сделана на дозу внутреннего альфа-облучения при анализе внешнего гамма-облучения и наоборот. Работники, не мониторировавшиеся на внутреннее облучение, были включены в отдельную категорию при стратификации на дозу внутреннего облучения. Календарный период и, в частности, период первого найма коррелировали с дозой облучения, но эти переменные включались в стратификацию для того, чтобы учесть косвенные факторы, которые не могут быть адекватно измерены (т.е. их качество или их величина) на настоящий момент. Среди этих факторов химическое воздействие, в частности в течение первых лет действия ПО «Маяк», различные критерии профотбора на произ-

водственное предприятие, в частности, для женщин, использование различных средств индивидуальной радиационной защиты, различные социальноэкономические факторы и т.д.

При оценке ИОР/Гр были также проведены анализы чувствительности:

- исключение поправок на статус курения и употребление алкоголя;
- включение поправок (с помощью стратификации) на дополнительные факторы: гипертония (без гипертонии, с гипертонией, неизвестно), индекс массы тела (< нормы, норма, > нормы, неизвестно), индекс курения (неизвестно, 0, 0–10, 10–20, > 20 пачка/лет), вместо статуса курения, дозу внутреннего облучения при анализе дозы внешнего облучения и наоборот;
- использование различных периодов лагирования (0, 5, 10, 15, 20, 25 и 30) для дозы внешнего и внутреннего профессионального облучения, при этом для анализов с заданными периодами лагирования, в которых человеко-годы считались от начала работы, первые  $x$  лет после начала работы были отнесены к категории «нулевой дозы»;
- ограничение периода наблюдения проживанием в Озерске.

Анализ чувствительности с поправкой на индекс курения проводился только при ограничении периода наблюдения проживанием в Озерске, т.к. количественная информация по курению была доступна только в этот период.

Регулярный мониторинг внутреннего альфа-облучения начался после 1970 г., когда основная часть мигрантов (83 %) уже покинула город. Активность плутония в образцах мочи была измерена только у 4 % мигрантов. Поэтому анализ чувствительности, который включал поправку на дозу внутреннего альфа-облучения при анализе внешнего гамма-облучения и наоборот, был повторно проведен при ограничении периода наблюдения проживанием в Озерске.

Были также проанализированы изменения радиационного риска по полу и достигнутому возрасту (критерии на гетерогенность). Кроме того, была исследована зависимость риска от достигнутого возраста. В данном анализе было проведено сравнение ИОР/Гр с/без поправки на достигнутый возраст, центрированный к 50 годам (критерий на лог-линейный тренд в ИОР/Гр с достигнутым возрастом).

### *Этические вопросы*

Проведение данного эпидемиологического исследования, основанного на записях, не требовало контакта исследователей с членами когорты. Проект был рассмотрен и одобрен Наблюдательным советом ЮУрИФФ.

## **Результаты и обсуждение**

### *Общие данные*

К концу периода наблюдения в изучаемой когорте работников были диагностированы 7225 случаев ИБС и 2848 смертей от ИБС (основная причина смерти) в течение 447281 и 836048 человеко-лет наблюдения соответственно.

На первом этапе исследования было изучено влияние различных нерадиационных факторов на риск заболеваемости и смертности от ИБС; полученные оценки относительного риска (ОР) представлены в табл. 2.

ОР заболеваемости и смертности от ИБС увеличивались с увеличением достигнутого возраста работников, но у женщин были ниже, чем у мужчин ( $p < 0,05$ ). ОР заболеваемости ИБС был статистически значимо ниже у работников, нанятых на предприятие после 1953 г., по сравнению с теми, кто был нанят в первые годы работы (1948–1953 гг.). ОР заболеваемости ИБС повышался с низкого уровня в 1948 г. до самого высокого уровня в период 1956–1960 гг., а затем постепенно снижался вплоть до окончания наблюдения как у мужчин, так и у женщин. Высокие показатели заболеваемости в этот период были обусловлены диагностикой хронических форм ИБС во время регулярных и тщательных медицинских обследований, не выявленных до найма на предприятие, а также во время предварительного медицинского обследования работников. Напротив, у женщин ОР смертности от ИБС был статистически значимо выше только в период 1991–1995 гг., что, возможно, обусловлено изменениями социально-экономических условий, в т.ч. системы здравоохранения, в период «перестройки».

ОР заболеваемости и смертности от ИБС был статистически значимо выше у курящих (за исключением заболеваемости у женщин); причем, риск заболеваемости и смертности от ИБС у мужчин увеличивался с увеличением индекса курения. У женщин подобной зависимости не выявлено, что, по-видимому, обусловлено небольшим количеством курящих женщин в изучаемой когорте и, как следствие, низкой статистической мощностью исследования.

Употребление алкоголя оказывало различное влияние на смертность от ИБС. У мужчин, употреблявших алкоголь, был обнаружен повышенный ОР смертности от ИБС, тогда как у женщин был выявлен пониженный ОР смертности от ИБС. Эти различия были связаны с качеством и количеством алкоголя (мужчины склонны употреблять крепкие напитки, в больших количествах, женщины – слабые, в умеренных дозах). Показано, что алкоголь в малых дозах оказывает кардиозащитные свойства, в то время как

Таблица 2

**Риск заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от нерадиационных факторов**

Страты	Заболеваемость		Смертность		
	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число смертей	
Относительный риск (ОР) для женщин по сравнению с мужчинами					
Мужчины	1	5098	1	2304	
Женщины	0,59 (0,55, 0,62)	2127	0,36 (0,32, 0,40)	544	
ОР для различных групп достигнутого возраста (относительно группы [65–70] лет), отдельно для мужчин и женщин					
Мужчины	< 20	–	0	–	0
	[20–25)	> 0 (> 0, > 0)	3	–	1
	[25–30)	> 0 (> 0, > 0)	9	0,01 (0,01, 0,03)	8
	[30–35)	> 0 (> 0, 0,01)	36	0,02 (0,01, 0,04)	13
	[35–40)	0,02 (0,02, 0,03)	146	0,03 (0,02, 0,05)	24
	[40–45)	0,11 (0,10, 0,13)	636	0,09 (0,07, 0,12)	80
	[45–50)	0,23 (0,20, 0,27)	972	0,17 (0,14, 0,22)	154
	[50–55)	0,39 (0,34, 0,45)	1071	0,30 (0,25, 0,36)	264
	[55–60)	0,61 (0,53, 0,70)	952	0,47 (0,40, 0,55)	350
	[60–65)	0,77 (0,68, 0,88)	631	0,65 (0,56, 0,75)	388
	[65–70)	1	420	1	404
	[70–75)	1,00 (0,82, 1,22)	150	1,33 (1,14, 1,55)	292
	Женщины	< 20	–	0	–
[20–25)		–	0	–	0
[25–30)		–	1	–	0
[30–35)		> 0 (> 0, > 0)	3	–	0
[35–40)		> 0 (> 0, 0,01)	14	0,03 (> 0, 0,11)	2
[40–45)		0,04 (0,03, 0,05)	97	0,04 (0,01, 0,12)	3
[45–50)		0,14 (0,11, 0,17)	243	0,08 (0,03, 0,18)	7
[50–55)		0,30 (0,24, 0,36)	363	0,18 (0,10, 0,31)	19
[55–60)		0,55 (0,46, 0,66)	418	0,26 (0,16, 0,41)	29
[60–65)		0,84 (0,71, 0,99)	374	0,49 (0,34, 0,69)	53
[65–70)		1	290	1	92
[70–75)		1,29 (1,07, 1,57)	205	1,75 (1,32, 2,34)	113
[75–80)		1,58 (1,21, 2,05)	94	3,38 (2,52, 4,56)	125
[80–85)	1,24 (0,73, 1,98)	18	5,80 (4,13, 8,13)	70	
[85+)	2,22 (0,93, 4,46)	7	8,94 (5,72, 13,66)	31	
ОР для работников, впервые нанятых в 1954 г. или позже по сравнению с работниками, впервые нанятыми до 1954 г., отдельно для мужчин и женщин					
Мужчины	1948–1953	1	2065	1	1092
	1954–1958	0,82 (0,75, 0,89)	1047	0,94 (0,83, 1,07)	474
	1959–1963	0,78 (0,71, 0,86)	963	0,93 (0,81, 1,08)	432
	1964–1968	0,71 (0,62, 0,80)	403	0,96 (0,78, 1,17)	160
	1969–1972	0,71 (0,59, 0,84)	203	0,67 (0,48, 0,92)	51
	1973–1978	0,73 (0,61, 0,85)	311	0,79 (0,58, 1,07)	77
	1979–1982	0,76 (0,59, 0,96)	106	0,62 (0,35, 1,03)	18
Женщины	1948–1953	1	1068	1	345
	1954–1958	0,89 (0,78, 1,02)	304	0,85 (0,63, 1,12)	62
	1959–1963	0,84 (0,74, 0,96)	320	0,94 (0,71, 1,22)	77
	1964–1968	0,76 (0,62, 0,92)	133	0,94 (0,60, 1,42)	25
	1969–1972	0,72 (0,56, 0,90)	84	0,90 (0,49, 1,52)	14
	1973–1978	0,63 (0,52, 0,77)	164	0,46 (0,24, 0,81)	14
	1979–1982	0,68 (0,49, 0,92)	54	0,68 (0,26, 1,50)	7
ОР для различных календарных периодов (относительно [2001–2005]), отдельно для мужчин и женщин					
Мужчины	1948–1950	0,85 (0,42, 1,53)	10	0,82 (0,13, 2,77)	2
	1951–1955	3,12 (2,52, 3,89)	167	0,53 (0,21, 1,12)	7
	1956–1960	5,27 (4,38, 6,38)	319	0,59 (0,32, 1,01)	16
	1961–1965	1,70 (1,37, 2,12)	146	0,63 (0,39, 0,95)	28
	1966–1970	1,93 (1,60, 2,32)	296	0,66 (0,46, 0,92)	47
	1971–1975	1,82 (1,54, 2,16)	435	0,68 (0,51, 0,89)	75
	1976–1980	1,81 (1,55, 2,12)	595	0,92 (0,73, 1,14)	159
	1981–1985	1,37 (1,18, 1,60)	583	0,89 (0,73, 1,08)	209
	1986–1990	0,95 (0,82, 1,10)	492	0,94 (0,79, 1,11)	284
	1991–1995	0,91 (0,80, 1,05)	559	1,11 (0,95, 1,29)	430
	1996–2000	1,10 (0,97, 1,24)	679	1,06 (0,92, 1,22)	464
	2001–2005	1	557	1	434
	2006–2008	0,87 (0,74, 1,01)	260	0,97 (0,79, 1,19)	149

Страты		Заболеваемость		Смертность	
		ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число смертей
Женщины	1948–1950	3,73 (0,62, 12,01)	2	–	0
	1951–1955	3,06 (1,58, 5,50)	12	–	0
	1956–1960	6,81 (4,75, 9,72)	54	–	0
	1961–1965	3,23 (2,31, 4,50)	67	1,04 (0,16, 3,79)	2
	1966–1970	2,56 (1,92, 3,41)	112	0,86 (0,23, 2,40)	4
	1971–1975	1,77 (1,36, 2,30)	151	0,39 (0,11, 1,02)	4
	1976–1980	1,64 (1,30, 2,08)	241	0,98 (0,54, 1,69)	19
	1981–1985	1,47 (1,18, 1,83)	308	0,91 (0,57, 1,41)	31
	1986–1990	0,77 (0,62, 0,96)	214	0,90 (0,61, 1,29)	48
	1991–1995	0,79 (0,65, 0,97)	264	1,33 (1,01, 1,76)	104
	1996–2000	0,86 (0,72, 1,02)	287	1,09 (0,84, 1,39)	123
	2001–2005	1	292	1	152
	2006–2008	0,89 (0,71, 1,11)	123	0,83 (0,59, 1,14)	57
ОР для некурящих по сравнению с курившими в прошлом на основе статуса курения, отдельно для мужчин и женщин					
Мужчины	некурящие	1	892	1	355
	курящие	1,25 (1,17, 1,35)	4145	1,73 (1,54, 1,94)	1833
	неизвестно	0,89 (0,67, 1,16)	61	1,73 (1,39, 2,15)	116
Женщины	некурящие	1	1932	1	451
	курящие	1,08 (0,88, 1,32)	106	2,28 (1,61, 3,14)	42
	неизвестно	0,75 (0,59, 0,94)	89	1,34 (0,97, 1,81)	51
ОР для непьющих по сравнению с употребляющими алкоголь в настоящее время или употреблявшими в прошлом, отдельно для мужчин и женщин					
Мужчины	непьющие	1	131	1	77
	пьющие	1,11 (0,93, 1,33)	4810	1,45 (1,16, 1,85)	1999
	неизвестно	0,97 (0,76, 1,23)	157	1,72 (1,33, 2,25)	228
Женщины	непьющие	1	1040	1	314
	пьющие	1,00 (0,91, 1,10)	931	0,76 (0,62, 0,93)	160
	неизвестно	0,85 (0,70, 1,01)	156	1,23 (0,92, 1,61)	70
ОР для работников с гипертензией по сравнению с работниками без гипертензии, отдельно для мужчин и женщин					
Мужчины	без гипертензии	1	3695	1	1586
	с гипертензией	1,26 (1,16, 1,35)	971	1,37 (1,23, 1,53)	462
	неизвестно	0,91 (0,81, 1,01)	432	1,25 (1,08, 1,44)	256
Женщины	без гипертензии	1	1627	1	368
	с гипертензией	1,11 (0,97, 1,27)	280	1,41 (1,09, 1,79)	92
	неизвестно	0,93 (0,80, 1,08)	220	1,20 (0,93, 1,55)	84
ОР для работников с повышенным или пониженным ИМТ по сравнению с нормальным ИМТ, отдельно для мужчин и женщин					
Мужчины	< нормы	1,09 (0,81, 1,42)	51	1,23 (0,77, 1,85)	21
	норма	1	3428	1	1344
	> нормы	1,26 (1,17, 1,36)	914	1,27 (1,12, 1,44)	345
	неизвестно	0,95 (0,87, 1,03)	705	1,30 (1,17, 1,44)	594
Женщины	< нормы	1,28 (0,79, 1,95)	20	1,24 (0,44, 2,74)	5
	норма	1	1054	1	233
	> нормы	1,16 (1,05, 1,29)	698	1,25 (1,00, 1,56)	154
	неизвестно	1,00 (0,88, 1,14)	355	1,24 (0,99, 1,54)	152
ОР для работников с индексом курения > 0 по сравнению с некурящими					
Мужчины	неизвестный статус курения	0,89 (0,67, 1,16)	61	2,68 (1,45, 3,94)	30
	неизвестный индекс курения	1,18 (1,08, 1,29)	1330	1,93 (1,62, 2,31)	390
	некурящие	1	892	1	191
	[1–10]	1,20 (1,05, 1,37)	288	1,02 (0,74, 1,37)	54
	[10–20]	1,17 (1,05, 1,30)	566	1,17 (0,92, 1,49)	107
	≥ 20	1,36 (1,26, 1,48)	1961	1,79 (1,52, 2,13)	617
Женщины	неизвестный статус курения	0,75 (0,59, 0,94)	89	1,70 (1,11, 2,52)	30
	неизвестный индекс курения	1,28 (0,95, 1,69)	52	3,54 (2,05, 5,72)	19
	некурящие	1	1932	1	308
	[1–10]	1,09 (0,53, 1,35)	19	1,75 (0,68, 3,70)	6
	[10–20]	1,09 (0,64, 1,71)	19	–	1
	≥ 20	0,92 (0,54, 1,47)	16	1,46 (0,51, 3,26)	5



Таблица 3

**ОР заболеваемости и смертности от ИБС для различных категорий суммарных доз внешнего гамма-облучения**

Суммарная доза внешнего гамма-облучения (диапазон, Гр)	Заболеваемость ИБС				Смертность от ИБС			
	Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения, Гр	Человеко-годы	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения, Гр	Человеко-годы	Число смертей	ОР (95 % ДИ)
[0–0,1)	0,037	161 076	1748	1	0,035	291 625	748	1
[0,1–0,2)	0,144	62 389	945	1,09 (0,99, 1,20)	0,144	110 108	353	0,96 (0,83, 1,12)
[0,2–0,5)	0,325	85 398	1495	1,01 (0,91, 1,11)	0,326	162 230	560	0,84 (0,73, 0,96)
[0,5–0,75)	0,614	31 772	685	1,10 (0,98, 1,22)	0,615	65 904	268	0,91 (0,76, 1,08)
[0,75–1,00)	0,869	23 084	497	0,97 (0,85, 1,11)	0,870	46 568	187	0,92 (0,76, 1,12)
[1,00–1,50)	1,231	28 688	717	1,10 (0,97, 1,26)	1,234	59 677	270	1,05 (0,87, 1,26)
[1,50–2,00)	1,732	16 853	461	1,16 (1,00, 1,30)	1,728	36 499	186	1,06 (0,76, 1,30)
[2,00–3,00)	2,390	15 957	511	1,31 (1,13, 1,52)	2,388	34 769	221	1,24 (1,00, 1,53)
[3,00–4,00)	3,404	3 234	96	1,34 (1,04, 1,71)	3,425	7 098	41	1,00 (0,67, 1,45)
≥4,00	4,736	919	31	1,12 (0,72, 1,67)	4,840	3 210	14	0,80 (0,42, 1,39)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОР – относительный риск, Гр – грей, ДИ – доверительный интервал

большие дозы алкоголя повышают риск смертности от болезней системы кровообращения [16].

ОР заболеваемости и смертности от ИБС был статистически значимо выше у работников с АГ (за исключением заболеваемости у женщин) и с повышенным ИМТ по сравнению с теми, у кого не было АГ и регистрировался нормальный ИМТ.

**Внешнее гамма-облучение: риск заболеваемости и смертности от ИБС**

Результаты анализа ОР заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения, а также оценки избыточного относительного риска на единицу дозы (грей) (ИОР/Гр) представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 4

**Риск заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения, ИОР/Гр (95 % ДИ)**

Анализ	Заболеваемость ИБС, ИОР/Гр (95 % ДИ)	Смертность от ИБС, ИОР/Гр (95 % ДИ)
Основной анализ, 0-летний лаг	0,14 (0,09, 0,21)	0,05 (–0,02, 0,12)
Основные анализы, в которых первым x лет с момента начала облучения было присвоено значение «нулевой дозы» при лагировании доз на x лет:		
Основной анализ, 5-летний лаг	0,14 (0,08, 0,21)	0,05 (–0,01, 0,13)
Основной анализ, 10-летний лаг	0,14 (0,08, 0,21)	0,05 (–0,01, 0,13)
Основной анализ, 15-летний лаг	0,16 (0,10, 0,24)	0,05 (–0,01, 0,13)
Основной анализ, 20-летний лаг	0,13 (0,07, 0,21)	0,05 (–0,02, 0,13)
Основной анализ, 25-летний лаг	0,14 (0,06, 0,22)	0,05 (–0,02, 0,14)
Основной анализ, 30-летний лаг	0,18 (0,09, 0,28)	0,06 (–0,02, 0,15)
Основной анализ без поправки на курение и употребление алкоголя, 0-летний лаг	0,15 (0,10, 0,22)	0,06 (< 0, 0,14)
Дополнительная стратификация (0-летний лаг):		
Гипертензия	0,14 (0,08, 0,20)	0,04 (–0,02, 0,13)
ИМТ	0,15 (0,09, 0,22)	0,08 (0,01, 0,18)
Доза внутреннего облучения на печень	0,10 (0,04, 0,17)	0,06 (< 0, 0,15)
Ограничение периода наблюдения проживанием в Озерске	0,14 (0,08, 0,21)	0,09 (< 0, 0,21)
Также поправка на дозу внутреннего облучения на печень	0,10 (0,04, 0,17)	0,19 (0,07, 0,36)
Также поправка на индекс курения	0,13 (0,07, 0,20)	0,08 (–0,01, 0,20)
Анализ, ограниченный работниками (0-летний лаг):		
Мужчины	0,18 (0,11, 0,27)	0,05 (–0,02, 0,13)
Женщины	0,03 (–0,06, 0,14)	0,05 (–0,10, 0,30)
Тест на гетерогенность между мужчинами и женщинами	$p_1 = 0,02$	$p_1 > 0,50$
Достигнутый возраст (0-летний лаг):		
< 50	0,14 (0,05, 0,26)	–0,12 (na, 0,11)
50–59	0,10 (0,02, 0,20)	–0,07 (na, 0,10)
60–69	0,22 (0,08, 0,40)	0,10 (–0,01, 0,26)
70+	0,19 (–0,01, 0,50)	0,08 (–0,02, 0,23)
Тест на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста	$p_2 > 0,50$	$p_2 = 0,13$
Тест на лог-линейный тренд ИОР/Гр по достигнутому возрасту	$p_3 = 0,28$	$p_3 = 0,01$

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИОР/Гр – избыточный относительный риск на единицу дозы, Гр – грей, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, л – лет, na – не доступно,  $p_1$  – критерий на гетерогенность между мужчинами и женщинами,  $p_2$  – критерий на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста,  $p_3$  – критерий на лог-линейный тренд ИОР/Гр по достигнутому возрасту.

Риск заболеваемости и смертности от ИБС увеличивался с увеличением суммарной дозы внешнего облучения. Статистически значимые ОР заболеваемости ИБС были обнаружены у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарных дозах 1,5–2,0, 2,0–3,0 и 3,0–4,0 Гр (ОР = 1,16; 95 % ДИ: 1,00, 1,30. ОР = 1,31; 95 % ДИ: 1,13, 1,52 и ОР = 1,34; 95 % ДИ: 1,04, 1,71 соответственно), по сравнению с теми, кто подвергся внешнему облучению в дозе < 0,1 Гр. Статистически значимый ОР смертности от ИБС выявлен только у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарных дозах 2,0–3,0 Гр, (ОР = 1,24 95 % ДИ: 1,00; 1,53). Кроме этого, при категориальном анализе выявлен пониженный ОР смертности от ИБС у работников, подвергшихся внешнему облучению в суммарной дозе 0,2–0,5 Гр, по сравнению с теми, кто подвергся внешнему облучению в суммарной дозе < 0,1 Гр ( $p < 0,05$ ).

В результате анализа обнаружена линейная зависимость риска заболеваемости ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения; ИОР/Гр составил 0,14 (95 % ДИ: 0,09, 0,21) Использование различных периодов лагирования, введение поправок на дополнительные нерадикационные факторы, а также исключение поправок на статус курения и употребление алкоголя практически не влияли на полученный результат. ИОР/Гр внешнего облучения для заболеваемости ИБС незначительно снижался после введения поправки на дозу внутреннего альфа-облучения, но оставался статистически значимым (0,10; 95 % ДИ: 0,04, 0,17). Риск заболеваемости ИБС у мужчин

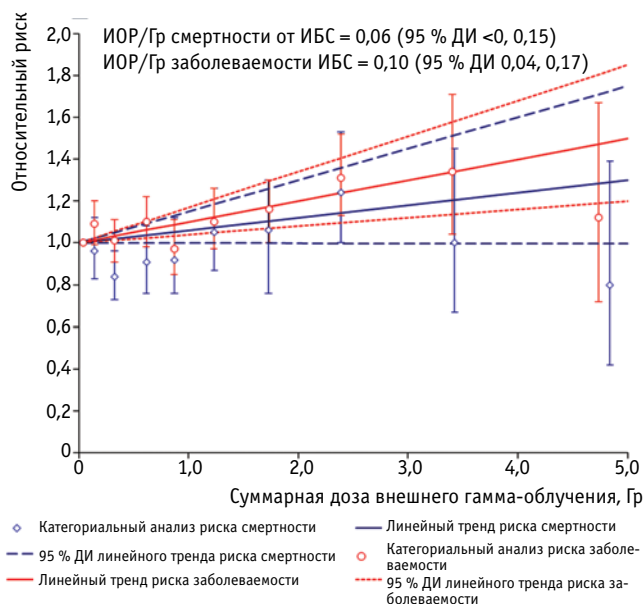


Рис. 3. Риск заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения

был значительно выше по сравнению с женщинами ( $p = 0,02$ ). Не обнаружено модификации риска в зависимости от достигнутого возраста ( $p > 0,5$ ).

Не выявлено зависимости риска смертности от ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения (линейная модель); ИОР/Гр = 0,05 (95 % ДИ: -0,02, 0,12). Использование различных периодов лагирования, исключение поправки на статус курения и употребление алкоголя, введение дополнительных поправок на нерадикационные факторы (АГ, ИМТ) и дозу внутреннего альфа-облучения не влияли на полученный результат.

Не выявлено модификации риска смертности от ИБС в зависимости от пола ( $p > 0,5$ ) и достигнутого возраста ( $p = 0,13$ ); однако, ИОР/Гр увеличивался с увеличением достигнутого возраста (лог-линейный тренд,  $p = 0,004$ ). Рис. 3 показывает сравнение между рисками заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения.

#### **Внутреннее альфа-облучение: риск заболеваемости и смертности от ИБС**

Результаты анализа ОР заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени, а также ИОР/Гр подробно представлены в табл. 5 и 6.

Категориальный анализ показал, что ОР заболеваемости и смертности от ИБС увеличивались с увеличением суммарной дозы внутреннего облучения от инкорпорированного плутония. Статистически значимые оценки ОР смертности от ИБС при внутреннем альфа-облучении обнаружены во всех дозовых категориях по сравнению с референс-категорией (0–0,025 Гр), в то время как статистически значимый ОР заболеваемости ИБС обнаружен лишь у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарных поглощенных в печени дозах более 1,0 Гр, по сравнению с работниками, подвергшимся облучению в дозах < 0,025 Гр.

Выявлена линейная зависимость риска смертности от ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени; ИОР/Гр = 0,30 (95 % ДИ: 0,10, 0,59). ИОР/Гр смертности от ИБС увеличивался с увеличением лаг-периода; исключение поправки на статус курения и употребления алкоголя не влияли на полученный результат. Включение поправки на АГ или ИМТ приводило к увеличению ИОР/Гр, в то время как поправка на индекс курения (вместо статуса курения) приводила к снижению оценки риска, но риск по-прежнему оставался статистически значимым. Введение поправки на дозу внешнего облучения приводило к снижению оценки ИОР/Гр для смертности от ИБС (0,21; 95 % ДИ: 0,01, 0,58).

Таблица 5

**ОР заболеваемости и смертности от ИБС для различных категорий суммарных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения в печени**

Суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-облучения в печени (диапазон, Гр)	Заболеваемость ИБС				Смертность от ИБС			
	Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-облучения в печени, Гр	Человеко-годы	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-облучения в печени, Гр	Человеко-годы	Число смертей	ОР (95 % ДИ)
[0–0,025)	0,007	135 456	1452	1	0,008	153 420	177	1
[0,025–0,05)	0,036	27 233	686	1,03 (0,92, 1,16)	0,036	39 292	180	1,43 (1,12, 1,83)
[0,05–0,1)	0,071	20 356	592	1,06 (0,94, 1,20)	0,071	31 119	182	1,80 (1,39, 2,34)
[0,1–0,25)	0,157	18 436	670	1,11 (0,98, 1,26)	0,159	31 241	186	1,43 (1,09, 1,89)
[0,25–0,50)	0,345	6 930	311	1,18 (0,99, 1,38)	0,348	13 618	94	1,68 (1,21, 2,34)
[0,50–1,00)	0,691	3 314	140	1,23 (0,98, 1,53)	0,692	6 796	62	2,20 (1,50, 3,25)
≥ 1,00	3,234	3 237	147	1,37 (1,08, 1,74)	3,085	7 164	56	1,93 (1,24, 2,99)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОР – относительный риск, Гр – грей, ДИ – доверительный интервал

Анализ риска смертности от ИБС в зависимости от пола показал, что оценки ИОР/Гр были примерно одинаковы для обоих полов ( $p > 0,5$ ), но ИОР/Гр статистически значимо зависел от достигнутого возраста ( $p = 0,016$ ).

При анализе выявлена линейная зависимость риска заболеваемости ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени; ИОР/Гр = 0,07 (95 % ДИ: 0,01, 0,14). ИОР/Гр для заболеваемости ИБС существенно повышался с увели-

Таблица 6

**Риск заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения в печени, ИОР/Гр (95 % ДИ)**

Анализы	Заболеваемость ИБС, ИОР/Гр (95 % ДИ)	Смертность от ИБС, ИОР/Гр (95 % ДИ)
Основной анализ, 0-летний лаг	0,07 (0,01, 0,14)	0,30 (0,10, 0,59)
Основные анализы, в которых первым $x$ лет с момента начала облучения было присвоено значение «нулевой дозы» при лагировании доз на $x$ лет:		
Основной анализ, 5-летний лаг	0,08 (0,01, 0,17)	0,36 (0,13, 0,69)
Основной анализ, 10-летний лаг	0,10 (0,01, 0,22)	0,38 (0,12, 0,75)
Основной анализ, 15-летний лаг	0,14 (0,02, 0,30)	0,40 (0,12, 0,81)
Основной анализ, 20-летний лаг	0,18 (0,01, 0,40)	0,42 (0,11, 0,89)
Основной анализ, 25-летний лаг	0,24 (–0,01, 0,59)	0,45 (0,09, 1,00)
Основной анализ, 30-летний лаг	0,20 (na, 0,72)	0,49 (0,07, 1,16)
Основной анализ без поправки на курение и употребление алкоголя, 0-летний лаг	0,06 (0,01, 0,13)	0,27 (0,09, 0,54)
Дополнительная стратификация (0-летний лаг):		
Гипертензия	0,07 (0,01, 0,16)	0,38 (0,14, 0,75)
ИМТ	0,07 (0,01, 0,15)	0,41 (0,15, 0,80)
Доза внутреннего облучения на печень	0,02 (na, 0,10)	0,21 (0,01, 0,58)
Ограничение периода наблюдения проживанием в Озёрске	0,07 (0,01, 0,14)	0,28 (0,06, 0,59)
Также поправка на дозу внутреннего облучения на печень	0,02 (na, 0,10)	0,20 (na, 0,59)
Также поправка на индекс курения	0,07 (0,01, 0,15)	0,23 (0,03, 0,53)
Анализ ограниченные работниками (0-летний лаг):		
Мужчины	0,20 (0,07, 0,36)	0,30 (0,05, 0,68)
Женщины	0,02 (–0,02, 0,09)	0,29 (0,02, 0,83)
Тест на гетерогенность между мужчинами и женщинами	$p_1 = 0,02$	$p_1 > 0,50$
Достигнутый возраст (0-летний лаг):		
< 50	0,01 (na, 0,13)	0,50 (na, 8,53)
50 – 59	0,12 (0,02, 0,26)	3,88 (1,25, 10,06)
60 – 69	0,11 (–0,03, 0,33)	0,15 (na, 0,59)
70+	–0,04 (na, 0,26)	0,20 (> 0, 0,55)
Тест на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста	$p_2 = 0,39$	$p_2 = 0,01$
Тест на лог-линейный тренд ИОР/Гр по достигнутому возрасту	$p_3 > 0,50$	$p_3 = 0,02$

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИОР/Гр – избыточный относительный риск на единицу дозы, Гр – грей, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, л – лет, na – не доступно,  $p_1$  – критерий на гетерогенность между мужчинами и женщинами,  $p_2$  – критерий на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста,  $p_3$  – критерий на лог-линейный тренд ИОР/Гр по достигнутому возрасту.

чением лаг-периода, но не зависел от введения дополнительных поправок на индекс курения (вместо статуса курения), АГ, ИМТ. Однако при включении дополнительной поправки на дозу внешнего гамма-облучения ИОР/Гр внутреннего облучения для заболеваемости ИБС снижался и становился неопределенным (0,02; 95 % ДИ: n/a, 0,10). Были обнаружены значительные статистически значимые различия ИОР/Гр для заболеваемости ИБС между мужчинами и женщинами ( $p = 0,01$ ); статистически значимые оценки риска заболеваемости ИБС обнаружены только у мужчин. Риск заболеваемости ИБС при внутреннем альфа-облучении не зависел от достигнутого возраста ( $p > 0,05$ ).

### **Обсуждение**

Это исследование продолжает предыдущие исследования риска заболеваемости и смертности от ИБС в когорте работников ПО «Маяк». Когорта [8] была увеличена за счет работников, впервые нанятых на предприятие между 1973 и 1982 гг. (3521 человек) и подвергшихся пролонгированному облучению с более низкой мощностью дозы по сравнению с работниками, впервые нанятыми на предприятие ранее [5]. Расширение когорты вместе с увеличением периода наблюдения (на 3 года) позволило увеличить статистическую мощность исследования в области низких доз (100–200 мГр). Общее число случаев ИБС в расширенной когорте увеличилось на 1006, а смертей от ИБС – на 291, но, несмотря на это, исследование смертности до сих пор имеет меньшую статистическую мощность по сравнению с исследованием заболеваемости (7225 случаев против 2848 смертей).

В других исследованиях болезней системы кровообращения, включая ИБС и ЦВЗ, было показано, что лежащий в их основе атеросклероз является многофакторным заболеванием, которое может развиваться под воздействием ряда внутренних и внешних факторов. Как и ожидалось, нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, курение, алкоголь, гипертензия, ИМТ и др.) являются факторами, оказывающими влияние на заболеваемость и смертность от ИБС в изучаемой когорте [8]. Впервые в исследовании риска ИБС в когорте работников ПО «Маяк» использовалась количественная информация по курению (индекс курения). Результаты продемонстрировали статистически значимую зависимость повышения риска заболеваемости и смертности от ИБС с увеличением индекса курения.

Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с результатами других подобных исследований [17–26]. Так, ИОР/Гр для смертности от ИБС при внешнем облучении, полученные в нашем исследовании, хорошо согласуются с результатами, полу-

ченными в исследовании японской когорты лиц, выживших после атомных бомбардировок, LSS-когорты [17, 18]. Статистически значимый ИОР/Гр для смертности от ИБС был обнаружен в когорте работников британского предприятия атомной промышленности BNFL [19], но оценка риска была в несколько раз выше по сравнению с оценкой риска, полученной в настоящем исследовании когорты работников ПО «Маяк». В других исследованиях не выявлено статистически значимых зависимостей риска смертности от ИБС от дозы внешнего облучения [20–23].

Оценка ИОР/Гр для заболеваемости ИБС при внешнем облучении, полученная в настоящем исследовании, не согласуется с результатами исследования когорты LSS [24]. В то же время риск заболеваемости ИБС у мужчин (ИОР/Гр = 0,14; 95 % ДИ: 0,07, 0,23) согласуется с результатами, исследования когорты ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (мужчины) [25]. Но при этом оценка риска заболеваемости ИБС в когорте работников ПО «Маяк» была ниже примерно в 3 раза и более близка к оценке риска заболеваемости хронической формой ИБС (код МКБ–9 414.0) (ИОР/Гр = 0,20; 95 % ДИ: –0,23, 0,63). Сравнение результатов настоящего исследования и результатов исследования Simonetto et al., 2014 [7], в котором была применена другая методология анализа данных когорты ПО «Маяк», показало, что оценки риска заболеваемости и смертности от ИБС согласуются между собой.

Главным преимуществом настоящего исследования является наличие информации как о заболеваемости (для 96 % членов когорты), так и о смертности (96 % от всех умерших). Все работники изучаемой когорты перед наймом на ПО «Маяк» проходили предварительное медицинское обследование. В течение последующих (> 60) лет проводилось регулярное (не менее 1 раза в год) медицинское наблюдение за членами когорты до даты смерти или момента их выезда из города. Для преобладающего большинства членов когорты (93 %) собрана информация об основных нерадиационных факторах, оказывающих влияние на заболеваемость и смертность от ИБС. Кроме этого, проводится регулярный контроль качества первичных данных, а также информации, хранящейся в медико-дозиметрической базе данных «Клиника» [9]. Первичные медицинские документы (медицинские карты, истории болезни, протоколы аутопсий), хранящиеся в архиве, позволяют провести верификацию интересующего заболевания и причин смерти. В частности, благодаря большому проценту проведенных аутопсий (53 %) среди работников, умерших в Озерске, проведена верификация клинических диагнозов.

Одним из основных преимуществ когорты работников ПО «Маяк» являются индивидуальные измеренные годовые дозы внешнего гамма-облучения практически для всех членов изучаемой когорты (99,5 %).

С другой стороны, у настоящего исследования есть некоторые слабые стороны: отсутствие у преобладающего большинства работников (около 70 %) измерений альфа-активности плутония в биологических образцах, а также неопределенности самих измерений и параметров, включенных в биокинетическую и дозиметрическую модели, что, естественно, приводит к существенным неопределенностям оценок поглощенных доз внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония. Тем не менее, дозиметрическая система работников ПО «Маяк» регулярно обновляется и совершенствуется, и в будущем оценки рисков могут быть скорректированы после получения доступа к новым уточненным дозам внутреннего альфа-облучения (MWDS–2013).

Подавляющее большинство случаев ИБС, включенных в настоящий анализ, — это случаи коронарного атеросклероза (МКБ-10: I25.1). Атеросклероз — это системный процесс с длительным периодом развития, многофакторное заболевание, на развитие которого влияют генетические, биологические и средовые факторы. Ионизирующее излучение можно считать одним из факторов окружающей среды, который приводит к развитию атеросклероза в различных сосудах (коронарных, церебральных, почечных артериях, артериях конечностей и т.д.).

Было показано, что такие механизмы, как дисфункция эндотелия, воспаление, оксидативный стресс, изменения коагуляции и активности тромбоцитов, повреждения ДНК, старение клеток, могут участвовать в развитии радиационно-индуцированных эффектов при облучении в дозах > 2 Зв. В тоже время, в обзоре Little et al. [26, 27] и Borghini [28] была выдвинута гипотеза о том, что биологические механизмы радиационно-индуцированных эффектов при умеренных и малых дозах отличаются от механизмов при высоких дозах облучения (например, во время лучевой терапии). Но, несмотря на многочисленные исследования, проводимые в последнее десятилетие, механизмы развития атеросклероза и его осложнений при облучении в малых и умеренных дозах пока неясны.

Научный комитет по действию атомной радиации ООН рекомендует продолжить исследования не только по оценке риска неопухолевых эффектов (и в первую очередь, сердечно-сосудистых заболеваний), но и изучение механизмов развития этих эффектов [29].

## Заключение

Результаты исследования когорты работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, показали, что риск заболеваемости ИБС увеличивается с увеличением суммарной дозы внешнего гамма-облучения после поправки на нерадикационные факторы и дозу внутреннего облучения; (ИОР/Гр = 0,10; 95 % ДИ: 0,04, 0,17). Риск заболеваемости ИБС у мужчин был в 6 раз выше по сравнению с женщинами ( $p = 0,02$ ). Не выявлено статистически значимой зависимости риска смертности от ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения после введения поправки на нерадикационные факторы и дозу внутреннего облучения (ИОР/Гр = 0,06; 95 % ДИ: < 0, 0,15).

Не определена зависимость риска заболеваемости ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения в печени после поправки на нерадикационные факторы и дозу внешнего облучения (ИОР/Гр = 0,02; 95 % ДИ: n/a, 0,10). Обнаружена статистически значимая линейная зависимость риска смертности от ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени после поправки на нерадикационные факторы и дозу внешнего гамма-облучения (ИОР/Гр = 0,21; 95 % ДИ: 0,01, 0,58).

Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с результатами исследования японской когорты LSS и исследований других когорт, подвергшихся профессиональному и техногенному облучению.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доклад экспертов ВОЗ. — Женева: ВОЗ. 2008;76 с.
2. Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. № 1. С. 5–10.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики // Профилактическая медицина. 2009, Т. 12. № 6. С. 3–7.
4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study // Lancet. 2004. Vol. 364. № 9438. P. 937–952.
5. Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al. Cardiovascular Diseases in the Cohort of Workers First Employed at Mayak PA in 1948–1958 // Radiat. Res. 2010. № 174. P. 155–168.
6. Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B. et al. Ischemic heart disease in nuclear workers first employed

- at the Mayak PA in 1948–1972 // *Health Phys.* 2012. Vol. 103. № 1. P. 3–14.
7. Simonetto C., Azizova T.V., Grigoryeva E.S. et al. Ischemic heart disease in workers at Mayak PA: Latency of incidence risk after radiation exposure // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. № 5. P. e96309.
  8. Moseeva M.B., Azizova T.V., Grigorieva E.S. et al. Risk of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Workers Dosimetry System 2008 // *Radiat. Environ. Biophys.* 2014. Vol. 53. № 2. P. 469–477.
  9. Azizova T.V., Day R.D., Wald N. et al. The “Clinic” medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization // *Health Phys.* 2008. № 94. P. 449–458.
  10. Российская Федерация. Законы. Федеральный закон о персональных данных: от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ // *Российская газета. Федеральный выпуск* 4131 от 29.07.06.
  11. Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V. Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex // *Radiat. Res.* 1999. Vol. 152. № 4. P. 352–63.
  12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. В 3 т. Том 1. – М.: Медицина, 1995, 698 с.
  13. Vasilenko E.K., Scherpelz R.I., Gorelov M.V. et al. External Dosimetry Reconstruction for Mayak Workers. AAHP Special Session Health Physics Society Annual Meeting. URL: [http://www.hpsl.org/aahp/public/AAHP\\_Special\\_Sessions/2010\\_Salt\\_Lake\\_City/pm-1.pdf](http://www.hpsl.org/aahp/public/AAHP_Special_Sessions/2010_Salt_Lake_City/pm-1.pdf). 2010 (дата обращения 10.12.2010).
  14. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS–2008): Assessment of internal alpha-dose from measurement results of plutonium activity in urine // *Health Phys.* 2013. Vol. 104. № 4. P. 366–378.
  15. Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M. *EPCURE Users Guide*. – Seattle, WA: Hirosoft, 1993, 330 pp.
  16. Немцов А.В., Терехин А.Т. Сердечно-сосудистая смертность и потребление алкоголя в России // *Профилактическая медицина*. 2008. № 3. С. 25–30.
  17. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997 // *Radiat. Res.* 2012. № 178. P. AV146–AV172.
  18. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N. et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 // *BMJ*. 2010. Vol. 340. P. b5349.
  19. McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // *Int. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 37. P. 506–518.
  20. Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers // *Int. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 36. P. 1126–1135.
  21. Muirhead C.R., O’Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers // *Br. J. Cancer*. 2009. Vol. 100. P. 206–212.
  22. Metz-Flamant C., Laurent O., Samson E. et al. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers // *Occup. Environ. Med.* 2013. Vol. 70. P. 630–638.
  23. Zablotska L.B., Little M.P., Cornett R.J. Potential increased risk of ischemic heart disease mortality with significant dose fractionation in the Canadian Fluoroscopy cohort study // *Amer. J. Epidemiol.* 2014. Vol. 179. № 1. P. 120–131.
  24. Yamada M., Wong F.L., Fujiwara S. et al. Non-cancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998 // *Radiat. Res.* 2004. Vol. 161. P. 622–632.
  25. Ivanov V., Maksioutov M.A., Chekin S.Y. et al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers // *Health Phys.* 2006. Vol. 90. P. 199–207.
  26. Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks and their possible mechanisms // *Radiat. Environ. Biophys.* 2010. Vol. 49. № 2. P. 139–153.
  27. Little M.P. A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases // *Radiat. Environ. Biophys.* 2013. Vol. 52. № 4. P. 435–449.
  28. Borghini A., Gianicolo E.A.L., Picano E., Andreassi M.G. Ionizing radiation and atherosclerosis: Current knowledge and future challenges // *Elsevier*. 2013. № 230. P. 40–47.
  29. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). *Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes*. – United Nations: New York. 2008.

Поступила: 13.01.2016

Принята к публикации: 28.09.2016