

Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950–2015 годы

Л.Ю. Крестинина, С.С. Силкин, М.О. Дегтева, А.В. Аклев

Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск, Россия

В работе впервые представлены результаты исследования радиационных эффектов на примере анализа смерти от болезней системы кровообращения во вновь сформированной когорте, объединяющей население, облученное в период с 1950 по 1960 г. в двух радиационных инцидентах на Южном Урале (на реке Теча и на Восточно-Уральском радиоактивном следе). Численность сформированной когорты составила 60 205 человек. За 65-летний период наблюдения (1950–2015 гг.) в когорте зарегистрировано 14 830 смертей от всех болезней системы кровообращения, из них от ишемической болезни сердца – 6 163 случая смерти и от цереброваскулярных заболеваний – 4 388 случаев смерти. Анализ проведен на основе индивидуализированных оценок дозы, накопленной в мышечной ткани (включая внешнюю и внутреннюю компоненты дозы), рассчитанной на основе новой Дозиметрической системы реки Течи 2016. Согласно последним расчетам, средняя доза на мышечную ткань у членов объединенной когорты составила 34 мГр, а максимальная – 995 мГр. Для анализа применялась простая параметрическая модель избыточного относительного риска (ИОР). Число человеко-лет под риском составило 1 836 203. При анализе выявлено линейное увеличение риска смерти на единицу дозы от всех болезней системы кровообращения при 15-летнем латентном периоде (ИОР/100 мГр составил 3,0%; 95% ДИ: 0,8%; 5,2%) и от ишемической болезни сердца (ИОР/100 мГр составил 9,2%; 95% ДИ: 5,4%; 13,5%). Не получено доказательства статистически достоверного увеличения смертности от цереброваскулярных заболеваний в объединенной когорте населения, облученного на Южном Урале за 65-летний период. Полученные результаты согласуются с таковыми, полученными при анализе эффекта в когорте реки Теча, выполненного в 2013 г. за 53-летний период, где при 15-летнем минимальном латентном периоде была получена статистически значимая линейная зависимость от дозы для всех болезней системы кровообращения (ИОР/100 мГр – 3,6%) и для ишемической болезни сердца (ИОР/100 мГр – 5,6%).

Ключевые слова: хроническое облучение, радиационный эффект, уровни смерти, избыточный относительный риск, ишемическая болезнь сердца, риск смерти от болезней системы кровообращения, когорта.

Введение

Исследование влияния радиационного воздействия на смертность от болезней системы кровообращения в последние десятилетия активно проводится во многих когортах и популяциях. Наиболее известные детальные исследования были проведены в когорте выживших после атомной бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки [1–2], которые показали наличие дозовой зависимости уровня смертности от всех болезней сердца и ишемической болезни сердца (ИБС) в диапазоне доз от 0 до 4 Гр, но не было получено четкого доказательства зависимости при дозах ниже 0,5 Гр. Наличие связи уровней смерти от сердечно-сосудистых заболеваний отмечается и среди ликвидаторов Чернобыльской аварии, и среди работников ПО «Маяк» на Южном Урале, и в других исследованиях [3–

5]. Население, облученное на Южном Урале вследствие деятельности ПО «Маяк», наблюдается в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины (УНПЦ РМ) ФМБА России более 60 лет [6]. Предыдущие исследования смертности в когорте реки Течи, охватывающие период с 1950 по 2003 г. [7–8], показали увеличение риска смерти от ИБС и всех болезней системы кровообращения при минимальном латентном 15-летнем периоде, связанное с воздействием дозы.

Цель исследования – оценить избыточный относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в Уральской когорте аварийно-облученного населения. Исследование охватывает период, увеличенный на 12 лет, вдвое увеличенную численность когорты за счет объединения облученных лиц в двух радиационных инци-

Крестинина Людмила Юрьевна

Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России.

Адрес для переписки: 454076, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: ludmila@urcrm.ru

дентах на Южном Урале (река Теча и Восточно-Уральский радиоактивный след), и основывается на дозах, рассчитанных по улучшенной дозиметрической системе TRDS-2016, что позволяет получить более надежные оценки ИОР смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у населения при хроническом радиационном воздействии.

Материалы и методы

Характеристики когорты

В 2018 г. в УНПЦ РМ создана объединенная когорта населения, облученного на Южном Урале, которая получила название Уральская когорта аварийно-облученного населения (УКАОН). Общая численность лиц УКАОН, по данным на сентябрь 2018 г., составляла 64 437 человек. В когорту для анализа (сохранившую название УКАОН) в соответствии с выработанными критериями включения и исключения к настоящему моменту включено 60 205 человек.

Когорта включает в себя лиц, получивших облучение на Южном Урале в результате проживания в одном из 41 прибрежных сел реки Теча или в одном из 33 населенных пунктов на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС) в период с 01.01.1950 по 31.12.1960 г., объединяя членов когорты реки Теча (КРТ), членов когорты Восточно-Уральского радиоактивного следа (КВУРС),

а также потомков КРТ и КВУРС. Так как предыдущие исследования не выявили особых эффектов у потомков облученных родителей, мы посчитали возможным объединить их в одну когорту при условии, что эти потомки сами получили облучение при проживании вместе с родителями на загрязненных территориях в период с 1950 по 1960 г. При анализе эффектов мы всегда сможем оценить особенности ответной реакции на дозу в этой группе лиц, используя индикатор принадлежности к потомкам или селекцию групп. В то же время мы имеем возможность расширить младшие возрастные группы в нашей когорте, а также увеличить общую численность когорты, что увеличивает статистическую силу исследования.

В таблице 1 представлены характеристики аналитической УКАОН и число случаев смерти от болезней системы кровообращения (БСК). В когорте наблюдается некоторое преобладание женщин над мужчинами (56%), связанное с послевоенным временем. По этническому признаку в когорте больше славян (72%), непереселившиеся жители составляют 64%. Облучившиеся потомки (группа: «родители облучены») составляют 17% (10 124 чел.), их возраст на 2015 г. составляет от 55 до 65 лет и число смертей от БСК у них составляет всего 3% от всех умерших в этой категории.

В таблице 1 также представлена средняя доза на мышечную ткань, накопленная за весь период наблюдения, у членов

Таблица 1

Демографические характеристики членов УКАОН

[Table 1

Demographic characteristics of the UCAEP members]

Параметры [Parameters]	Человек [Persons]	Средняя ^a доза, мГр [Mean dose, mGy ^a]	Случаи смерти от причин [Deaths from]		
			БСК ^b [DCS ^b]	ИБС ^c [IHD ^c]	ЦВЗ ^d [CVD ^d]
Мужчины [male]	26 613	36	6 048	2 748	1 546
Женщины [female]	33 592	39	8 782	3 415	2 842
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	17 135	52	4 061	1 710	1 195
Славяне [Slavs]	43 070	30	10 769	4 453	3 193
Переселены [resettled]	21 939	82	5 444	2 269	1 655
Не переселены [residents]	38 266	12	9 386	3 894	2 733
Родители не облучены [Parents are not exposed]	50 081	43	14 369	5 963	4 281
Родители облучены [Exposed parents]	10 124	17	461	200	107
Возраст на 31.12.1960 [Age as of 31.12.1960]			Достигнутый возраст [Attained age]		
0–16	20 275	22	43	0	3
17–39	22 644	35	237	64	29
40–59	10 330	38	1 969	818	424
> 60	6 956	42	12 581	5 281	3 932
Всего [Total]	60 205	36	14 830	6 163	4 388
%			100%	42%	30%

^a – средневзвешенная по человеку-годам доза в группе; ^b – БСК – болезни системы кровообращения; ^c – ИБС – ишемическая болезнь сердца; ^d – ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
[^a – person-weighted average dose in group; ^b – Diseases of the circulatory system; ^c – Ischemic heart diseases; ^d – Cerebrovascular diseases].

когорты в зависимости от демографических характеристик. Наибольшие различия в накопленной дозе наблюдаются среди переселенных и непереселявшихся лиц (для переселенных средняя доза 82 мГр и максимальная 995 мГр, а для непереселявшихся – 12 и 153 мГр соответственно).

Случаи смерти

За 65-летний период в УКАОН на территории наблюдения умерло 31 934 человека, для 28 919 (91%) причина смерти подтверждена свидетельством о смерти. Число лиц, умерших от болезней системы кровообра-

щения, составило 14 830, в том числе у мужчин – 6 048, у женщин – 8 782.

В таблице 2 представлены наиболее частые причины смерти членов объединенной когорты за 65-летний период. Как и для всего населения страны, наиболее частой причиной смерти в УКАОН за указанный период являлись болезни системы кровообращения (51%) и новообразования (15%). Смерти от травм отравлений и несчастных случаев составили около 11% во всей когорте, отдельно у мужчин – до 17%, а у женщин эти причины занимают четвертое место, уступив болезням органов дыхания (7%).

Структура наиболее частых причин смерти в УКАОН по классам МКБ-9

Таблица 2

[Table 2]

Structure of the most frequent causes of death]

Класс МКБ 9 [Class ICD-9]	Причины смерти, МКБ-9 [Cause of death, ICD-9]	Мужчины [Male]	Женщины [Female]	Всего [Total]			
7	Болезни системы кровообращения [Diseases of the circulatory system]	6 048	42,8%	8 782	59,4%	14 830	51,3%
2	Новообразования [Neoplasms]	2 341	16,6%	2 066	14,0%	4 407	15,2%
17	Травмы, отравления и другие последствия внешних причин [External causes]	2 353	16,6%	730	4,9%	3 083	10,7%
8	Болезни органов дыхания [Diseases of the respiratory system]	1 374	9,7%	1 036	7,0%	2 410	8,3%
1	Инфекционные болезни [Infections]	667	4,7%	387	2,6%	1 054	3,6%
3–6, 9–16	Остальные причины смерти [Other causes]	1 361	10%	1 774	12%	3 135	11%
1–17	Всего [Total]	14 144	100%	14 775	100%	28 919	100%

В данной работе описан анализ риска смерти от наиболее частых причин – от всех БСК, а также отдельно от ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в связи с радиационным воздействием. За весь период в когорте было зарегистрировано 14 830 случаев смерти от БСК, из них случаи ИБС составили почти 42%, а цереброваскулярные заболевания – около 30%. Число человеко-лет под риском при проживании на территории наблюдения за смертностью (ТН), включающей всю Челябинскую и Курганскую область, у членов когорты составило 1 836 203. Число умерших лиц от отдельных причин БСК в зависимости от демографических характеристик (по полу, возрасту, национальности, факту переселения, области начала облучения, факту облучения родителей) в каждой из рассматриваемых групп представлено ранее в таблице 1.

Жизненный статус

В таблице 3 представлен жизненный статус членов когорты на конец 2015 г. по данным на сентябрь 2018 г. Из таблицы можно видеть, что 18% (10 734 чел.) мигрировали с территории наблюдения (Челябинской и Курганской области). Среди 49 471 проживавших на ТН, 31 934 чел. (65%) умерли (из них на 91% имеется информация о причине смерти), 24% (11 948 чел.) членов когорты живы

на дату последнего известного адреса на ТН, для 11% информация о статусе на конец периода наблюдения (31.12.2015 г.) не известна.

Таблица 3

Жизненный статус членов УКАОН

[Table 3]

Vital status of UCAEP members]

Жизненный статус [Vital status]	Число лиц [Number of persons]	%
Жив [Alive]	11948	24%
Умер [Deceased]	31934	65%
причина известна [cause known]	28919	91%
причина не известна [cause unknown]	3015	9%
Потерянные [Lost]	5589	11%
Всего на ТН [Total in catchment area]	49471	100%
Мигрант [Migrants]	10734	18%
Всего [Total]	60205	100%

Дозы

В 2016 г. для расчета доз облучения людей, проживавших в населенных пунктах на реке Тече и территории ВУРСа, была разработана единая дозиметрическая система TRDS-2016. Эта система представляет собой программный комплекс для расчета индивидуальных доз внешнего и внутреннего облучения 23 органов тела человека на основе данных об истории его проживания на загрязненных территориях, с учетом пола и возраста. Большой объем данных по содержанию радионуклидов в организме человека и объектах окружающей среды был использован при разработке дозиметрической системы. В системные БД включена информация по уровням внешнего γ -облучения и радиоактивного загрязнения рационов питания в 41 населенном пункте на р. Теча, начиная с 1950 г., и 83 населенных пунктах на ВУРСе (с начальной плотностью загрязнения по $^{90}\text{Sr} > 0,1 \text{ Ки/км}^2$), начиная с 1957 г. Расчеты доз проводятся для восьми радионуклидов (^{90}Sr , ^{89}Sr , ^{137}Cs , ^{95}Zr , ^{95}Nb , ^{144}Ce , ^{103}Ru , ^{106}Ru). В дозиметрической системе учитываются возрастные изменения параметров метаболизма и размеров тела человека, возрастные различия в рационе питания и режимах поведения [9–11].

История проживания на загрязненных территориях позволяет восстановить индивидуальный сценарий внешнего облучения и индивидуальный режим поступления радионуклидов в организм. Индивидуальная доза рассчитывается по годам, начиная с даты вступления в когорту и до даты смерти или до года получения последней информации о жизненном статусе человека. Сотрудниками биофизической лаборатории УНПЦ РМ были рассчитаны индивидуализированные дозы на всех членов когорты по TRDS-2016. Для оценки риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний была использована доза на мышечную ткань. На рисунке 1 представлено распределение всех членов когорты по дозе, накопленной в мышечной ткани, которая включает как внешнюю, так и внутреннюю компоненту дозы.

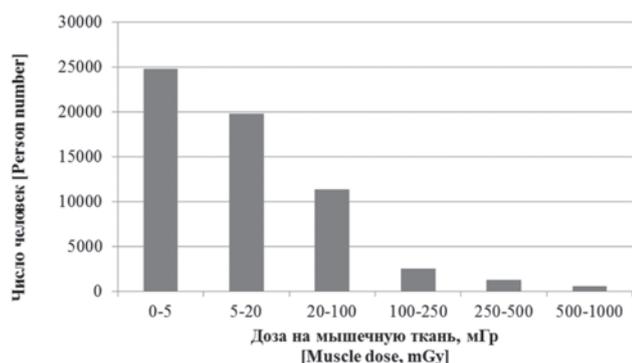


Рис. 1. Распределение членов когорты по дозовым группам [Fig. 1. Distribution of cohort members by dose groups]

Распределения доз в УКАОН имеют явно выраженную асимметрию. Можно видеть, что большая часть когорты (93%) получила дозу до 100 мГр (диапазон малых доз). У половины членов когорты дозы на мышечную ткань не превышают 8 мГр (медиана), максимальная доза на мышечную ткань у членов УКАОН составила 995 мГр, а средняя доза – 34 мГр.

Методы статистического анализа

Многофакторный анализ зависимости показателей смертности от радиационных и нерадиационных факторов был проведен с помощью программ DATAV и AMFIT статистического пакета EPICURE [12] и использованием простой параметрической модели избыточного относительного риска (ИОР).

Базовая модель ИОР для расчета уровней смертности от болезней системы кровообращения может быть представлена следующим образом:

$$\lambda(a, d, z) = \lambda_0(a, z_0)(1 + \rho(d)\varepsilon(z_1)) \quad (1)$$

где:

- λ – уровень смертности от БСК,
 - λ_0 – базовый уровень смертности от БСК,
 - a – достигнутый возраст,
 - d – доза,
 - z – факторы, которые могут влиять на уровни смертности от БСК,
 - z_0 – факторы, которые могут влиять на базовые уровни (λ_0),
 - z_1 – факторы, которые могут модифицировать ИОР.
- Избыточный риск описан как произведение функции дозового ответа $\rho(d)$ на функцию модификации эф-фекта ($\varepsilon(z_1)$).

Тестирование дозовой зависимости проводилось с использованием линейной и квадратичной моделей.

С помощью программы DATAV пакета EPICURE были созданы таблицы человеко-лет и случаев БСК со стратификацией по полу, национальности (славяне; татары и башкиры), календарному периоду наблюдения (до 1986 г. и после), факту переселения, области проживания на начало облучения (Челябинской или Курганской), факту облучения родителей, критерию оценки влияния года рождения членов когорты «birth cohort effect» (до 1935 г.р. или после 1935 г.р.), возрасту на начало облучения (10-летние категории от 10 до 60 и более лет) и достигнутому возрасту (по 5-летиям, начиная от 0 по 80 и более лет), а также по дозовым категориям, со следующими нижними границами дозы на мышечную ткань: 0, 0,005, 0,02, 0,1, 0,2 и 0,3 Гр. В качестве дозы использована доза, накопленная в мышечной ткани за весь период до даты конца наблюдения (дата смерти или миграции с территории наблюдения или 31.12.2015 г.). Статистическая значимость определялась с помощью метода максимального правдоподобия, доверительные интервалы – с 95% значимостью.

Результаты и обсуждение

Анализ риска смертности от болезней системы кровообращения

Оценка базовых уровней

Для оценки зависимости базовых уровней смертности от всех БСК, а также ИБС и ЦВЗ от нерадиационных факторов с помощью программы AMFIT тестировались все указанные выше переменные (пол, национальность, календарный период наблюдения, область проживания на начало облучения, факт переселения, факт облучения родителей, год рождения, возраст на начало облучения, а также

степенная зависимость от достигнутого возраста в виде логарифма и квадрата логарифма достигнутого возраста). При этом статистически значимая зависимость базовых уровней смертности от всех БСК и от ИБС была выявлена от пола ($p < 0,001$), национальности ($p < 0,001$), области проживания на начало облучения ($p < 0,001$), года рождения членов когорты ($p = 0,003$) и достигнутого возраста ($p < 0,001$), включенного в модель для расчета базовых уровней в виде логарифма и квадрата логарифма достигнутого возраста, связанного с полом. Базовые уровни смертности от цереброваскулярных заболеваний, кроме перечисленных, зависели еще от факта переселения, факта облучения родителей и от календарного периода (до или после 1986 г.), что было учтено при анализе дозовой зависимости.

Оценка дозовой зависимости

Поскольку члены УКАОН получили дозу на мышцы менее 1 Гр, а время, необходимое для реализации радиационно-связанного случая БСК, ИБС или ЦВЗ после продолжительного воздействия облучения в низких дозах и низких мощностях доз изучено недостаточно, то риск смерти в УКАОН был рассчитан с использованием разных минимальных латентных периодов (0, 2, 5, 10, 15 лет). Так как максимальная доза у членов когорты не достигала 1 Гр, а средняя составила 34 мГр, то величину ИОР смерти мы оцениваем на 100 мГр (а не на 1 Гр) и указываем в процентах. В таблице 4 представлены величины избыточного относительного риска смерти от БСК, ИБС и ЦВЗ на 100 мГр при использовании линейной зависимости эффекта от дозы при различных минимальных латентных периодах.

Статистически значимое значение ИОР было получено для всех БСК только при 15-летнем латентном периоде, для ИБС – при всех латентных периодах, а для ЦВЗ величины ИОР были положительными, но незначимыми при всех латентных периодах. В связи с указанным, для лучшей сопоставимости результатов был выбран минимальный латентный период, равный 15 годам. Для всех БСК ИОР/100мГр составил 3,0% (95% ДИ: 0,8%; 5,2%), $p = 0,006$, для ИБС ИОР/100мГр составил 9,2% (95% ДИ: 5,4%; 13,5%) $p < 0,001$, а для ЦВЗ – 3,4% (95% ДИ: – 0,7%; 8,2%) $p = 0,1$.

Не было получено достоверного улучшения подгонки модели при тестировании линейно-квадратичной и квадратичной зависимости эффекта от дозы, хотя величины ИОР при использовании квадратичной модели были значимы для всех БСК (ИОР/100мГр составил 5,9% (95% ДИ: 1,4%; 10,8%), $p < 0,009$); и для ИБС (ИОР/100мГр = 13,8% (95% ДИ: 6,1%; 22,3%), $p < 0,001$). Для ЦВЗ значения ИОР при использовании квадратичной модели были положительными: ИОР/100мГр = 6,1% (95% ДИ: – 2,2%; 15,8%), но не значимы ($p = 0,16$), как и при линейной модели.

На рисунке 2 представлена линейная дозовая зависимость ИОР смерти от всех БСК и от ИБС. Чтобы не перегружать график, статистически незначимая дозовая зависимость смерти от цереброваскулярных заболеваний не представлена.

В таблице 5 представлены человеко-годы, наблюдаемые случаи, а также избыточные случаи по дозовым категориям, рассчитанные по линейной модели с 15-летним минимальным латентным периодом. Для смерти от всех БСК избыточные случаи, связанные с воздействием радиации за 65-лет-

Таблица 4

Величины избыточного относительного риска смерти от болезней системы кровообращения в зависимости от минимального латентного периода

[Table 4

Excess relative risk values of death from diseases of the circulatory system, depending on the minimum latent period]

Линейная модель, показатели [Linear model, indicators]	Минимальный латентный период [Minimum latent period]				
	0 лет [0 years]	2 года [2 years]	5 лет [5 years]	10 лет [10 years]	15 лет [15 years]
БСК [DCS-diseases of the circulatory system]					
ИОР/100 мГр, % [ERR/100mGy, %] (95% ДИ), [95% CI] P	0,7 -1,1; 2,6 0,46	0,95 -8,0; 2,9 0,32	1,2 -7; 3,2 0,22	1,9 -5; 4,0 0,056	3,0 0,8; 5,2 0.006
ИБС [IHD- Ischemic heart diseases]					
ИОР/100 мГр, % [ERR/100mGy, %] (95% ДИ), [95% CI] P	4,7 1,4; 8,2 0,004	5,3 2,0; 8,9 0,0013	6,4 2,9; 10,1 <0.001	7,9 4,2; 11,9 <0.001	9,2 5,4; 13,5 <0.001
ЦВЗ [CVD-cerebrovascular diseases]					
ИОР/100 мГр, % [ERR/100mGy, %] (95% ДИ), [95% CI] P	1,4 -2,3; 5,7 0,48	1,7 -2,1; 6,0 0,4	2,3 -1,6; 6,7 0,26	3,0 -0,9; 7,6 0,15	3,4 -0,7; 8,2 0,1

Жирным шрифтом выделены статистически значимые значения ИОР с 95% вероятностью
[Notes: statistically significant ERR values with 95% probability are given in bold type].

Таблица 5

Распределение случаев смерти и рассчитанного избытка по дозовым группам с 15-летним лагом

[Table 5]

Distribution of observed and excess deaths by dose groups with a 15-year lag

Дозовые группы, мГр [Dose groups, mGy]	Человеко-годы [Person-years]	Все БСК [DCS]		ИБС [IHD]		ЦВЗ [CVD]	
		всего случаев [deaths]	рассчитанный избыток [excess]	всего случаев [deaths]	рассчитанный избыток [excess]	всего случаев [deaths]	рассчитанный избыток [excess]
0-5	1 130 550	6 161	1,9	2 252	2,5	1 728	0,7
5-20	357 507	4 602	14,9	2 064	19,7	1 306	5,2
20-100	250 559	2 851	44,5	1 289	58,1	945	16,9
100-200	46 856	579	21,9	269	28,6	195	8,1
200-300	19 090	209	15,3	101	19,6	70	5,5
≥ 300	31 641	428	51,1	188	64,0	144	19
Всего	1 836 203	14 830	149,6	6 163	192,6	4 388	55,4
Атрибутивный риск, % [Attributive risk]		1,01%		3,12%		1,3%	

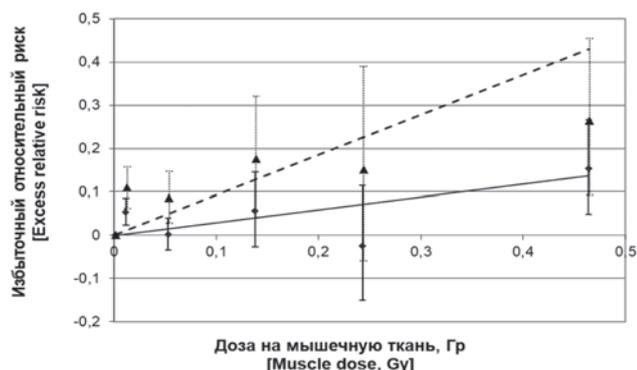


Рис. 2. Дозовая зависимость ИОР смерти от всех БСК (сплошная линия) и смерти от ИБС (штриховая линия) согласно линейной модели с 15-летним минимальным латентным периодом. Точки – непараметрические оценки в дозовых группах: треугольники – ИБС, ромбы – БСК

[Fig. 2. Dose dependence of ERR of all circulatory system disease (DCS) mortality (solid line) and of ischemic heart disease (IHD) mortality (dash line) with 15-year minimum latent period. Points are the nonparametric values in dose groups: triangles – IHD, diamonds – DCS]

ний период, могли составить 150 из 14 830, для ИБС – 193 из 6163 случаев, для ЦВЗ предполагаемое (статистически незначимое) число случаев, связанных с радиацией в УКАОН за 65-летний период, могло составить 55 случаев.

В последней строке таблицы 5 указана доля случаев, которые могут быть атрибутированы радиации. Можно видеть, что в целом в УКАОН атрибутивный риск не был высоким, для всех БСК он составил 1%, для ИБС – 3%, а для ЦВЗ – 1%.

Оценка модификации дозового ответа

Для ИОР смерти от всех болезней системы кровообращения, отдельно от ИБС и ЦВЗ, рассчитанных по линейной модели и с использованием 15-летнего минимального латентного периода, была оценена модификация дозового ответа различными нерадиационными факторами, такими как пол, национальность, факт облучения родителей, возраст к началу облучения, достигнутый возраст, факт переселения, календарный период (табл. 6).

Оценка модификации осуществлялась с использованием программы AMFIT статистического пакета EPICURE.

При анализе не было получено значимой модификации эффекта в зависимости от пола, национальности, факта облучения родителей, календарного периода, воз-

Таблица 6

Модификация ИОР смерти нерадиационными факторами

[Table 6]

ERR modification by non-radiation factors

Параметры [Parameters]	ИОР /100мГр (95% ДИ), % [ERR/100 mGy (95%CI)], %		
	БСК [DCS]	ИБС [IHD]	ЦВЗ [CVD]
Вся когорта [Total cohort]	3,0 (0,8;5,2)	9,2 (5,4;13,5)	3,4 (-0,7; 8,2)
Мужчины [Male]	4,9 (1,4; 8,8)	12,4 (6,4;19,2)	2,7 (-8;0 10,6)
Женщины [Female]	1,8 (-0,7; 4,6)	7,0 (2,3; 12,3)	3,7 (-10; 9,3)
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	7,5 (3,0; 12,4)	16,9 (8,4;26,7)	15 (5,8; 29,9)
Славяне [Slavs]	1,5 (-0,8;4,0)	7,0 (2,8; 11,6)	0,3 (nf <0; 5,1)

Параметры [Parameters]	ИОР /100мГр (95% ДИ), % [ERR/100 mGy (95%CI)], %		
	БСК [DCS]	ИБС [IHD]	ЦВЗ [CVD]
Родители не облучены [Parents are not exposed]	3,0 (0,9; 5,2)	9,1 (5,3; 13,3)	3,6 (nf <0,8; 8,4)
Родители облучены [Exposed parents]	0,7 (-16,4; 23,1)	22,7 (-6,5; 62,2)	-22,1 (<-23,6; nf<-20,0)
Возраст к началу облучения [Age at exposure]			
10 лет [years]	4,0 (10,0; 7,7)	13,9 (7,8; 21,0)	2,7 (nf<-2,6; 7,5)
30 лет [years]	2,9 (0,5; 5,1)	7,9 (2,7; 12,5)	3,8 (nf <1,5; nf>4,3)
Достигнутый возраст [Attained age]			
40 лет [years]	2,7 (nf -0,5; 14,3)	37,6 (15,8; 67,9)	0,6 (nf <0,1; nf >2,1)
60 лет [years]	2,9 (0,3; 5,9)	13,9 (8,7; 19,7)	1,8 (nf <0,6; nf >2,3)
Календарный период [Calendar period]			
До [before] 1986	1,3 (-2,1; 5,1)	9,2 (2,5; 17,0)	6,6 (-2,0; 17,6)
После [after] 1986	3,7 (1,2; 6,4)	9,3 (4,9; 14,1)	2,7 (-1,7; 7,8)

nf (not found) – граница доверительного интервала не может быть точно вычислена программой; жирным шрифтом выделены значимые величины риска

[nf – exact confidence interval bound was not found by program; statistically significant ERR values with 95% probability are given in bold type]

раста на начало облучения или достигнутого возраста. Однако отмечена тенденция к повышению ИОР для всех БСК, ИБС и ЦВЗ у мужчин относительно женщин, у татар и башкир относительно славян.

Можно отметить, что в группе у облученных потомков в связи с очень малым числом умерших наблюдается тенденция к более низким показателям смертности, с большим диапазоном неопределенности. Также можно отметить, что для случаев смерти от ИБС наблюдается тенденция (статистически незначимая) снижения риска с увеличением как достигнутого возраста, так и возраста начала облучения.

Заключение

В работе впервые представлены результаты исследования радиационных эффектов во вновь сформированной когорте, объединяющей население, облученное в период с 1950 по 1960 г. в двух радиационных инцидентах на Южном Урале. Для анализа использованы дозы, накопленные в мышечной ткани за весь период наблюдения (с 1950 по 2015 г.), рассчитанные по новой дозиметрической системе 2016. Согласно новым расчетам, максимальная доза на мышечную ткань увеличилась с 510 мГр в КРТ (по TRDS-2009) [7] до 995 мГр (TRDS-2016), средняя доза в исследуемой объединенной когорте не изменилась относительно таковой в анализируемой ранее КРТ (34 и 35 мГр соответственно). Численность объединенной когорты увеличилась по сравнению с КРТ в два раза и составила 60 205 человек, соответственно в 2 раза увеличилось число смертей от всех БСК и составило 14 830, из них от ИБС – 6 163, от ЦВЗ – 4 388.

Хорошо известно, что на развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы влияет много факторов, которые играют более важную роль, чем радиационный фактор. В нашей когорте мы располагаем клинической информацией и информацией об

употреблении алкоголя и курении только для ограниченного числа людей, поэтому не смогли оценить эти эффекты. Однако важно отметить, что влияние указанных факторов, также как и таких, как наличие диабета, артериальной гипертензии, повышенного уровня холестерина, избыточного веса и других факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, возможно только при значимой корреляции их воздействия с дозой облучения, что является маловероятным при неконтролируемом аварийном облучении.

В то же время влияние социальных факторов и уровня медицинского обслуживания на здоровье населения косвенно учитывалось через использование таких временных переменных, как календарный период (до 1986 г. – начало перестройки, и после 1986 г.) и год рождения членов когорты (до 1935 г. и после). Все доступные нерадиационные факторы (пол, возраст начала облучения, достигнутый возраст, национальность, календарный период, год рождения членов когорты, область проживания на начало облучения, факт переселения, факт облучения родителей) были включены в анализ, а исходные уровни смертности были скорректированы по тем показателям, которые значимо влияли на изучаемые уровни смертности.

При анализе выявлено линейное увеличение риска смерти облученных лиц от всех БСК и ИБС на единицу дозы при 15-летнем латентном периоде. ИОР на 100 мГр для всех БСК составил 3% (95% ДИ: 0,8%; 5,2%), для ИБС ИОР на 100 мГр 9,2% (95% ДИ: 5,4%; 13,5%). Не получено доказательства статистически достоверного увеличения смертности от ЦВЗ за 65-летний период.

Наблюдается также тенденция к уменьшению риска смерти от ИБС при увеличении возраста начала облучения и достигнутого возраста, тогда как для всех БСК такая тенденция наблюдается только для возраста начала облучения.

Полученные результаты хорошо согласуются с предыдущими данными, полученными при анализе эффекта в

когорте реки Течи, выполненного в 2013 г. [7–8], где была получена статистически значимая линейная зависимость от дозы для всех БСК при 15-летнем минимальном латентном периоде (ИОР на 100 мГр составлял 3,6%, и 5,6% на 100 мГр – для ИБС).

В данной работе впервые приведены результаты анализа эффектов в расширенной когорте аварийно-облученного населения Южного Урала, наблюдение за членами которой продолжается на системной основе, и в дальнейшем будет проводиться более детальный анализ риска, связанного с воздействием радиации на здоровье членов когорты.

Литература

1. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiation Res.* 2003; 160 (4): 381-407.
2. Shimizu Yu, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ.* 2010; 340 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b5349>
3. Ivanov VK. Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia. *Health Phys.* 2007; 93: 470-479.
4. Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt G, Paris F, Tapio S, Elliot P. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low or moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat. Environ. Biophys.* 2010; 49 (2):139-153.
5. Azizova TV, Muirhead CR, Druzhinina MB, Grigoryeva ES, Vlasenko EV, Sumina MV, O'Hagan JA, Zhang W, Haylock RGE and Hunter N. Cardiovascular Diseases in the Cohort of Workers First Employed at Mayak PA in 1948–1958. *Radiat Res.* 2010; 174:155-168.
6. Аклеев, А.В. Здоровье населения, проживающего на радиоактивных территориях Уральского региона / А.В. Аклеев [и др.]. – Москва: РАДЭКОН, 2001. – 194 с.
7. Krestinina LY, Epifanova S, Silkin S, Mikryukova L, Degteva M, Shagina N, Akleyev A. Chronic low-dose exposure in the Techa River Cohort: risk of mortality from circulatory diseases. *Radiat. Environ. Biophys.* 2013;52:47–57; DOI: 10.1007/s00411-012-0438-5.
8. Крестинина, Л.Ю. Отдаленные соматико-стохастические эффекты / Л.Ю. Крестинина, А.В. Аклеев; ред. А.В. Аклеева // Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи. – Челябинск, 2016. – гл.9. – С. 270–330.
9. Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Vorobiova MI, Anspaugh LR, Napier BA. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: ¹³⁷Cs. *Health Phys.* 2013; 104(5):481–498.
10. Tolstykh EI, Peremyslova LM, Degteva MO, Napier BA. Reconstruction of radionuclide intakes for the residents of East Urals Radioactive Trace (1957-2011). *Radiat. Environ. Biophys.*, 2017, 56, pp. 27-45; DOI 10.1007/s00411-016-0677-y.
11. Shagina NB, Tolstykh EI, Degteva MO, Anspaugh LR, Napier BA. Age and gender specific biokinetic model for strontium in humans. *J. Radiol. Prot.* 2015; 35(1):87-127.
12. Preston DL, Lubin J, Pierce D, and McConney. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington: Hirosoft International Company; 1993.

Поступила: 02.11.2018 г.

Крестинина Людмила Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая эпидемиологической лабораторией Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России. **Адрес для переписки:** 454076, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А.; E-mail: ludmila@urcrm.ru

Силкин Станислав Сергеевич – младший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России, Челябинск, Россия.

Дегтева Марина Олеговна – кандидат технических наук, заведующая биофизической лабораторией Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России, Челябинск, Россия.

Аклеев Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России, Челябинск, Россия.

Для цитирования: Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Дегтева М.О., Аклеев А.В. Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950–2015 годы // *Радиационная гигиена*. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 52-61. DOI: 10.21514/1998-426x-2019-12-1-52-61

Risk analysis of the mortality from the diseases of the circulatory system in the Ural cohort of emergency-irradiated population for the years 1950–2015

Lyudmila Yu. Krestinina, Stanislav S. Silkin, Marina O. Degteva, Alexander V. Akleyev

Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

The paper describes for the first time the results of the radiation effect study using the example of the analysis of circulatory system disease mortality in newly established cohort combining the population exposed in 1950–1960 due to 2 radiation incidents in the Southern Urals (the Techa River and East-Urals radioactive Trace). The cohort consists of 60,205 people. Over a 65-year follow up period 14,830 deaths from all diseases of the circulatory system were registered. Out of this number 6,163 deaths were from ischemic heart disease, and 4,388 deaths were from cerebrovascular diseases. Analysis was performed on the basis of individualized estimates of dose accumulated in muscle tissue (both internal and external components of the dose), calculated with new Techa River Dosimetry System 2016. As per the latest calculations, mean dose to muscle tissue in members of the combined cohort was 34 mGy, maximum dose was 995 mGy. Simple parametric model of excess relative risk (ERR) was used in the analysis. The number of person-years at risk was 1836,203. The findings of the analysis show linear increase of mortality risk per unit dose from all the disease of circulatory system (ERR/100 mGy was 3%; 95% CI: 0,8%; 5,2%) and from ischemic heart disease (ERR/100 mGy was 9,2%; 95% CI: 5,4%; 13,5%) with 15-year latent period. No statistically significant increase in mortality from the cerebrovascular diseases in the combined cohort of the population exposed in the Southern Urals over a 65-year period received evidence. The obtained results are in good agreement with those received in the analysis of the effect in the Techa River Cohort in 2013. The latter covered a 53-year period (with minimum latent period of 15 years) and revealed statistically significant linear dose response for all diseases of the circulatory system (ERR/100 mGy – 0.036) and ischemic heart disease (ERR/100 mGy – 0.056).

Key words: chronic exposure, radiation effect, mortality rate, excess relative risk, ischemic heart disease, risk of mortality from circulatory system diseases, cohort

References

- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiation Res.* 2003; 160 (4): 381-407.
- Shimizu Yu, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ.* 2010; 340 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b5349>
- Ivanov VK. Late Cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia. *Health Phys.* 2007; 93: 470-479.
- Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt G, Paris F, Tapio S, Elliot P. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low or moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat Environ Biophys.* 2010; 49 (2):139-153.
- Azizova TV, Muirhead CR, Druzhinina MB, Grigoryeva ES, Vlasenko EV, Sumina MV, O'Hagan JA, Zhang W, Haylock RGE and Hunter N. Cardiovascular Diseases in the Cohort of Workers First Employed at Mayak PA in 1948–1958. *Radiat Res.* 2010; 174:155-168.
- Akleyev A.V. [et al.]. Health status of the population residing in the South Urals territories contaminated with radionuclides. Moscow: RADECON, 2001, 194 p. (in Russian)
- Krestinina LY, Epifanova S, Silkin S, Mikryukova L, Degteva M, Shagina N, Akleyev A. Chronic low-dose exposure in the Techa River Cohort: risk of mortality from circulatory diseases. *Radiat Environ Biophys.* 2013; 52: 47–57; DOI: 10.1007/s00411-012-0438-5.
- Krestinina LY, Akleev AV. Long-term somatic-stochastic effects. Edited. by AV. Akleev. Consequences of radioactive contamination of the Techa River. Chelyabinsk, 2016, Chapter 9, pp. 270-330. (in Russian)
- Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Vorobiova MI, Anspaugh LR, Napier BA. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: ¹³⁷Cs. *Health Phys.* 2013; 104(5):481–498.
- Tolstykh EI, Peremyslova LM, Degteva MO, Napier BA. Reconstruction of radionuclide intakes for the residents of East Urals Radioactive Trace (1957-2011). *Radiat. Environ. Biophys.*, 2017, 56, pp. 27-45; DOI 10.1007/s00411-016-0677-y.
- Shagina NB, Tolstykh EI, Degteva MO, Anspaugh LR, Napier BA. Age and gender specific biokinetic model for strontium in humans. *J Radiol Prot.* 2015; 35(1):87-127.
- Preston DL, Lubin J, Pierce D, and McConney. *Epicure Users Guide.* Seattle, Washington: Hirosoft International Company; c 1993.

Received: November 2, 2018

Lyudmila Yu. Krestinina

Urals Research Center for Radiation Medicine

Address for correspondence: Vorovskogo Str., 68-A, Chelyabinsk, 454076, Russia; E-mail: ludmila@urcrm.ru

For correspondence: Lyudmila Yu Krestinina – Candidate of Medical Science, Head, Epidemiological laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency (Vorovskogo Str., 68-a, Chelyabinsk, 454076, Russia; e-mail: ludmila@urcrm.ru)

Stanislav S. Silkin – Junior Researcher of Epidemiological laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency, Chelyabinsk, Russia.

Marina O. Degteva – Candidate of Technical Science, Head, biophysical laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency, Chelyabinsk, Russia.

Alexander V. Akleyev – Doctor of Medical Science, Professor, Director of Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency, Chelyabinsk, Russia.

For citation: Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Degteva M.O., Akleyev A.V. Risk analysis of the mortality from the diseases of the circulatory system in the Ural cohort of emergency-irradiated population for the years 1950-2015. Radiatsionnaya gygiena = Radiation Hygiene, 2019, Vol. 12, No. 1, pp. 52-61. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426x-2019-12-1-52-61