

**Т.В. Азизова¹, Р. Хэйлок², М.Б. Мосеева¹, М.В. Пикулина¹,
Е.С. Григорьева¹**

**РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КОГОРТЕ
РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК»: 1948–1982**

T.V. Azizova¹, R. Haylock², M.B. Moseeva¹, M.V. Pikulina¹, E.S. Grigorieva¹

**Cerebrovascular Diseases Incidence and Mortality in an Extended
Mayak Worker Cohort: 1948–1982**

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка риска заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) (коды МКБ-9: 430–438) в когорте работников, впервые нанятых на ПО «Маяк» в период с 1948 по 1982 г., и наблюдавшихся до конца 2008 г. (22377 человек).

Материал и методы: Работники изучаемой когорты подвергались профессиональному пролонгированному внешнему гамма- и внутреннему альфа-облучению. Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения составила 0,54 Гр у мужчин и 0,44 Гр у женщин. На конец периода наблюдения в изучаемой когорте зарегистрированы 8717 случаев ЦВЗ в течение 425735 человеко-лет наблюдения и 1578 смертей от ЦВЗ в течение 836078 человеко-лет наблюдения.

Результаты: Исследование показало, что заболеваемость и смертность от ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк» зависели от таких нерадикационных факторов как пол, достигнутый возраст, курение, употребление алкоголя, артериальная гипертензия, повышенная масса тела. После введения поправки на нерадикационные факторы (пол, возраст, календарный период, период найма, завод, курение, употребление алкоголя) были выявлены статистически значимые возрастающие тренды заболеваемости ЦВЗ от суммарной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения; избыточные относительные риски на единицу дозы (ИОР/Гр) составили 0,46 (95 % ДИ 0,37–0,57) и 0,28 (95 % ДИ 0,16–0,42) соответственно на основе линейной модели. Поправка на дополнительные факторы (артериальная гипертензия, индекс массы тела, продолжительность работы, индекс курения и суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-облучения при анализе зависимости риска от внешнего облучения и наоборот) практически не повлияла на полученные результаты. Впервые статистически значимый возрастающий тренд смертности от ЦВЗ в зависимости от дозы внутреннего облучения был обнаружен в субкогорте работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени менее 1,0 Гр, после введения поправки на нерадикационные факторы; ИОР/Гр составил 0,84 (95 % ДИ, 0,09–1,92).

Выводы: В результате исследования выявлена статистически значимая зависимость риска заболеваемости ЦВЗ от внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения.

Ключевые слова: цереброваскулярные поражения, заболеваемость, смертность, гамма-облучение, альфа-облучение, ПО «Маяк», профессиональное облучение

ABSTRACT

Purpose: To analyze risks of incidence and mortality from cerebrovascular diseases (CeVD) (430–438 ICD-9 codes) in a cohort of workers first employed at the Mayak Production Association (Mayak PA) in 1948–1982 and followed up to the end of 2008 (22,377 individuals).

Material and methods: Workers of the study cohort were exposed occupationally to prolonged external gamma and internal alpha radiation. The mean ($\pm$ standard deviation) total dose from external gamma-radiation was 0.54 ± 0.76 Gy for males and 0.44 ± 0.65 Gy for females. 8,717 CeVD incidences during 425,735 person-years of the follow-up and 1,578 deaths from CeVD during 836,078 person-years of the follow-up have been registered by its end.

Results: The analysis revealed the association of incidence and mortality from CeVD in the cohort of Mayak PA workers with such non-radiation factors as gender, attained age, smoking, alcohol consumption, hypertension, obesity, etc. Significant upward trends with total absorbed dose from external gamma radiation and with total absorbed dose from internal alpha radiation were found for CeVD incidence after adjustment for non-radiation factors (gender, age, calendar period, period of first employment, facility type, smoking and alcohol consumption); excess relative risks per unit dose (ERR/Gy) based on linear model were 0.46 (95 % confidence intervals CI 0.37–0.57) and 0.28 (95 % CI 0.16–0.42), respectively. Additional adjustments (for hypertension, body mass index, duration of employment, smoking index and total absorbed dose from internal alpha radiation while analyzing the association with external dose and vice versa) had a marginal effect on the obtained results. It is the first time when a significant upward trend with dose from internal radiation was found for CeVD mortality among a sub-cohort of workers exposed to alpha radiation at total absorbed liver dose below 1.0 Gy adjusted for non-radiation factors with ERR/Gy 0.84 (95 % CI 0.09–1.92).

Conclusions: The study established the statistically significant association of CeVD incidence risk with external gamma and internal alpha radiation.

Key words: cerebrovascular disease, incidence, mortality, gamma-radiation, alpha-radiation, Mayak PA, occupational exposure

¹ Южно-Уральский Институт Биофизики, Озерск, Челябинская обл., Россия. E-mail: clinic@subi.su

² Министерство здравоохранения Англии, Чилтон, Великобритания

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

² UK Health Ministry, Chilton, UK

Введение

Настоящая статья продолжает серию публикаций по неопухолевым эффектам облучения в когорте работников ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному внешнему гамма- и внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного плутония [1–7]. Ранее в исследовании Azizova et al. 2010a [1] был показан статистически значимый повышенный риск заболеваемости ЦВЗ (ЦВЗ: 430–438 коды МКБ–9) в когорте работников ПО «Маяк», впервые нанятых на предприятие в 1948–1958 гг., и подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной дозе более 0,5 Гр или внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени более 0,1 Гр по сравнению с работниками, подвергшимися облучению в меньших дозах. После введения поправки на нерадикационные факторы был обнаружен статистически значимый возрастающий тренд заболеваемости ЦВЗ (но не смертности) с суммарной дозой как внешнего гамма-облучения, так и внутреннего альфа-облучения. Поправки на дополнительные факторы (артериальная гипертензия (АГ), индекс массы тела (ИМТ), продолжительность работы, суммарная доза внутреннего облучения во время анализа риска в зависимости от внешнего облучения и наоборот) не оказали существенного влияния на полученные результаты.

Последующий анализ [3] в когорте, увеличенной за счет включения работников, впервые нанятых в период с 1959 по 1972 г., выявил статистически значимый повышенный риск заболеваемости ЦВЗ при меньших дозах облучения (суммарная доза внешнего гамма-облучения более 0,2 Гр, и суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-излучения в печени более 0,025 Гр). После введения поправки на нерадикационные факторы был обнаружен статистически значимый возрастающий линейный тренд заболеваемости ЦВЗ (но не смертности) от дозы внешнего гамма-облучения.

В настоящей статье представлены результаты анализа риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ в расширенной когорте работников ПО «Маяк». По сравнению с предыдущим исследованием [3] когорта была расширена на 3614 работников (на 19 %), впервые нанятых в период с 1973 по 1982 г.; период наблюдения был расширен на 3 года; в анализе впервые были использованы оценки доз облучения новой дозиметрической системы работников ПО «Маяк»–2008 (ДРСМ–2008) [8]. В ДРСМ–2008 представлены уточненные оценки доз внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония на основе обновленной биокинетической модели по сравнению с предыдущей дозиметрической системой «Дозы–2005» [9]. Впервые была включена информация о надежности оценок доз внутреннего облучения для каждого

работника. Кроме того, в анализе были использованы количественные характеристики курения (индекс курения).

Материал и методы

Изучаемая когорта включала 22377 работников (25 % женщин), впервые нанятых на один из основных заводов ПО «Маяк» (реакторный, радиохимический, плутониевый) в период с 1948 по 1982 г., независимо от пола, возраста, национальной принадлежности и других характеристик. По сравнению с предыдущим анализом [3] когорта была расширена на 3614 работников (19 %), нанятых на предприятие в период 1973–1982 гг., и, подвергшихся профессиональному облучению в более низких дозах и мощностях доз по сравнению с работниками, нанятыми ранее. Период наблюдения был увеличен на 3 года (с 31.12.2005 г. до 31.12.2008 г.). Характеристики расширенной когорты и когорты, исследованной ранее [3], представлены в табл. 1.

Преобладающее большинство членов когорты (19920 человек, 89 %) работали только на одном из основных заводов (реакторный — 24 %, радиохимический — 36 %, плутониевый — 29 %), и только 11 % работников имели так называемый «смешанный» профессиональный маршрут. Продолжительность работы на ПО «Маяк» варьировала от 1 дня до 60 лет и, в среднем, составила $18,0 \pm 14,3$ лет ($\pm$ стандартное отклонение, СО)¹, а доля работников, проработавших менее 1 года, — 4,7 %.

Период наблюдения за изучаемой когортой начинался от даты найма на один из основных заводов ПО «Маяк» и продолжался до первого из следующих событий: даты диагностики ЦВЗ (при анализе заболеваемости); даты смерти; 31 декабря 2008 г. для тех работников, которые, как известно, были живы и проживали в Озерске (резиденты); 31 декабря 2005 г. для тех работников, которые, как известно, были живы, но выехали к этому времени из Озерска (мигранты, для смертности от ЦВЗ); даты «последней медицинской информации» при анализе заболеваемости или даты выезда из города при анализе смертности от ЦВЗ. В связи с введением нового закона о защите частной жизни в Российской Федерации стало невозможным получение информации о работниках, мигрировавших из Озерска, после 31.12.2005 г. Тем не менее, уровень миграции в когорте, в целом, снижается и в последние годы (2006–2008 гг.) составил не более 0,25 % от численности всей когорты, что, по нашему мнению, не должно привести к существенным сдвигам в анализе.

¹ Здесь и далее по тексту данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Таблица 1

Характеристики изучаемых когорт

Основные характеристики	Изучаемые когорты: период найма, наблюдение, дозиметрическая система	
	1948–1972, 31.12.2005, Дозы-2005	1948–1982, 31.12.2008, ДСРМ-2008
Число работников в когорте	18 763	22377
Женщины, %	25,3	25,0
Кол-во случаев ЦВЗ		
М	5009	5802
Ж	2317	2915
Кол-во смертей от ЦВЗ		
М	1013	1035
Ж	482	543
Кол-во человеко-лет в группе риска (заболеваемость ЦВЗ)		
М	244312	311053
Ж	92426	114682
Кол-во человеко-лет в группе риска (смертность от ЦВЗ)		
М	514649	600612
Ж	202810	235466
Работники, мигрировавшие из Озерска, %	46,0	39,5
Известный жизненный статус, %	94,4	95,0
Из них умерло, %	56,6	53,5
Причина смерти доступна для тех, кто, как известно, умер, %	95,7 (99,2 для жителей Озерск и 91,3 для мигрантов)	96,0 (99,0 для жителей Озерск и 92,0 для мигрантов)
Доступные данные по заболеваемости, %	95,0	96,0
Средний возраст на момент найма ($\pm$ СО), годы		
М	24,4 $\pm$ 7,2	24,1 $\pm$ 7,1
Ж	26,5 $\pm$ 7,6	27,3 $\pm$ 7,9
Средний возраст на момент смерти для работников, которые умерли ($\pm$ СО), годы		
М	60,3 $\pm$ 13,3	60,2 $\pm$ 13,6
Ж	68,0 $\pm$ 12,3	68,5 $\pm$ 12,4
Средний возраст работников, которые были живы ($\pm$ СО), годы		
М	67,1 $\pm$ 7,8	63,5 $\pm$ 10,1
Ж	73,8 $\pm$ 6,9	71,7 $\pm$ 9,3
Средняя суммарная поглощенная доза внешнего гамма-облучения ($\pm$ СО), Гр		
М	0,66 $\pm$ 0,84 (95 % процентиль 2,53)	0,54 $\pm$ 0,76 (95 % процентиль 2,21)
Ж	0,52 $\pm$ 0,69 (95 % процентиль 1,98)	0,44 $\pm$ 0,65 (95 % процентиль 1,87)
Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-излучения в печени ($\pm$ СО), Гр		
М	0,26 $\pm$ 0,90 (95 % процентиль 1,01)	0,23 $\pm$ 0,77 (95 % процентиль 0,89)
Ж	0,56 $\pm$ 3,75 (95 % процентиль 1,33)	0,44 $\pm$ 2,11 (95 % процентиль 1,25)

Примечание:

ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, М — мужчины, Ж — женщины, СО — стандартное отклонение

На конец периода наблюдения жизненный статус был известен для 95,3 % членов когорты, при этом из них 53,5 % умерли и 46,5 % живы. Известно, что 39,5 % членов когорты выехали из Озерска к 31 декабря 2005 г. Средний возраст работников, которые, как известно, были живы на конец периода наблюдения, составил $63,5 \pm 10,1$ лет у мужчин и $71,7 \pm 9,3$ лет у женщин. Средний возраст на момент смерти у работников, которые умерли к концу периода наблюдения, составил $60,2 \pm 13,6$ лет у мужчин и $68,5 \pm 12,4$ лет у женщин.

Информация о перенесенных заболеваниях за весь период наблюдения в Озерске собрана на 96 % работников изучаемой когорты. Только для 4 % работников невозможно было собрать первичные данные о заболеваемости в связи с потерей медицинской документации. Информация о причине смерти собрана на 96 % членов когорты, умерших к концу периода наблюдения (99 % для жителей Озерска и 92 % для мигрантов).

Все болезни и причины смерти закодированы в соответствии с версией 9 Международной классификации болезней (МКБ-9) [10]. Источниками информации о заболеваемости являлись архивные и текущие медицинские карты, истории болезни, которые подробно описаны ранее [11]. Информация о дате и причине смерти для жителей Озерска и для мигрантов была получена из различных источников. Для жителей города основными источниками о дате и причине смерти служили медицинские карты, истории болезни, протоколы патологоанатомического исследования, медицинские свидетельства о смерти и свидетельства о смерти ЗАГСа. Информация о жизненном статусе, дате и причине смерти для мигрантов была предоставлена медико-дозиметрическим регистром персонала ПО «Маяк». Процедура поиска этой информации была подробно описана ранее [12].

На членов изучаемой когорты собрана информация о различных нерадиационных факторах, потенциально связанных с риском развития ЦВЗ, таких как курение (92,8 %), употребление алкоголя (87,4 %), артериальное давление (89,4 %), индекс массы тела (74,7 %) и т.д. Важно отметить, что на 51,3 % курильщиков была собрана количественная информация о статусе курения (возраст на момент начала курения, число и тип выкуриваемых сигарет, возраст на момент окончания или возобновления курения).

Годовые оценки доз внешнего гамма-облучения имеются практически для всех работников изучаемой когорты. Уточнения оценок доз внешнего облучения в новой дозиметрической системе ДРСМ-2008 по сравнению с предыдущей дозиметрической системой «Дозы-2005» заключались во включении дифференцированных коэффициентов, учитываю-

ших физические и технические факторы в процессе облучения персонала и получения результатов измерений (например, влияние энергии фотонного излучения) [9]. Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения составила $0,54 \pm 0,76$ Гр (95 % процентиль 2,21 Гр) для мужчин и $0,44 \pm 0,65$ Гр (95 % процентиль 1,87 Гр) для женщин, а соответствующие средние годовые дозы облучения были $0,06 \pm 0,13$ Гр (95 % процентиль 0,28 Гр) и $0,06 \pm 0,11$ Гр (95 % процентиль 0,27 Гр) соответственно. Диапазон суммарных доз облучения был широкий, при этом 17 % работников изучаемой когорты подверглись внешнему гамма-облучению в дозе более 1,0 Гр, и 35 % — в дозе менее 0,1 Гр. Средняя годовая доза внешнего гамма-облучения в 1951 г. составила 0,3 Гр/год, затем резко снизилась в течение следующего десятилетия к 1960 г. до 0,05 Гр/год и далее продолжала постепенно снижаться до 1980 г., и в последующие годы годовые дозы внешнего облучения оставались стабильными на уровне примерно 0,008 Гр/год.

Следует отметить, что помимо оценок доз профессионального облучения в ДСРМ-2008 для 85 % работников имелись оценки доз медицинского диагностического рентгеновского облучения за период проживания работника в Озерске. Вероятно, наиболее существенное значение для развития ЦВЗ будет иметь доза внешнего облучения черепа и шейного отдела позвоночника. Однако величина этой дозы была на несколько порядков ниже дозы профессионального облучения у работников изучаемой когорты (средняя суммарная доза медицинского диагностического облучения черепа за весь период наблюдения составила $0,004 \pm 0,01$ Гр (95 % процентиль 0,02 Гр) у мужчин и $0,007 \pm 0,01$ Гр (95 % процентиль 0,030 Гр) у женщин, в связи с чем было принято решение не использовать эту информацию в настоящем исследовании. В будущем при расширении когорты за счет включения работников, впервые нанятых после 1982 г., и подвергшихся профессиональному облучению в малых дозах, мы планируем включить информацию о медицинском облучении в анализ риска.

Изменения в методах оценки доз внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония в ДСРМ-2008 по сравнению с «Дозами-2005» (дозиметрическая система, используемая в предыдущих исследованиях) преимущественно были связаны с модификацией описания перехода плутония из легких в лимфатические узлы и затем в большой круг кровообращения и его депонированием во внелегочных органах [8]. Для расчета доз внутреннего альфа-облучения в ДСРМ-2008 были использованы измерения альфа-активности в образцах мочи работников ниже порога определения (LOD). Согласно дозиметрическому протоколу ДСРМ-2008 каждому из измерений

ниже LOD присваивалась точечная оценка, равная половине значения LOD на момент проведения биофизического обследования. Однако альфа-активность в образцах мочи фактически могла варьировать от нуля до порогового значения. В ДСРМ-2008 [8] для каждого члена когорты, для которой проводился расчет доз внутреннего альфа-облучения, была определена новая характеристика — валидность. Валидность определялась как соотношение измерений выше LOD к общему числу измерений альфа-активности плутония в образцах мочи. «Валидность» варьировала от 0 до 1. В ДСРМ-2008 был пересмотрен подход учета эффекта курения на задержку различных соединений плутония в легких. В частности, при оценках доз внутреннего альфа-облучения в дозиметрической системе «Дозы-2005» предполагалось, что все работники на протяжении всей жизни не курили, в то время как при расчете доз облучения в ДСРМ-2008 учитывался индивидуальный статус курения при моделировании задержки плутония в легких.

Содержание плутония в организме было измерено у 31 % членов когорты. Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-излучения от инкорпорированного плутония 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.

Как и в предыдущих исследованиях, в настоящем анализе была использована поглощенная доза внутреннего альфа-излучения от инкорпорированного плутония в печени, т.к. дозиметрическая система работников ПО «Маяк» не содержит данных по дозам облучения кровеносных сосудов, сердца или мозга, т.е. органов системы кровообращения. Биокинетическая модель, используемая в ДСРМ-2008, состоит из трех основных частей: системной модели, модели желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и модели респираторного тракта. С помощью системной модели описывается метаболизм плутония в печени и других органах, за исключением органов дыхания и ЖКТ. При этом поглощенные дозы облучения в отдельных органах системной биокинетической модели тесно коррелируют между собой (коэффициент корреляции 0,99).

Статистический анализ

На первом этапе исследования был проведен анализ риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от общеизвестных нерадиационных факторов. Затем был проведен анализ радиогенного риска, включающий категориальный анализ, в котором относительные риски (ОР) рассчитывались для отдельных категорий суммарных доз внешнего гамма-облучения ($< 0,1$, $0,1-$, $0,2-$, $> 0,5$ Гр) и суммарных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения

(< 0,01, 0,01—, 0,025—, > 0,1 Гр) после введения поправки на другие переменные. Анализ зависимости ЦВЗ от внутреннего облучения был ограничен работниками, у которых осуществлялся мониторинг внутреннего облучения. ОР рассчитывались с помощью метода максимального правдоподобия с применением модуля AMFIT программы EPICURE [13]. Были получены 95 %-е доверительные интервалы для ОР и *p*-значений с помощью метода максимального правдоподобия. Были изучены зависимости показателей заболеваемости и смертности от ЦВЗ от доз внешнего и внутреннего облучения с помощью пуассоновской регрессии (а также модуля AMFIT), и получены оценки избыточного относительного риска (ИОР) на единицу дозы (Гр) с 95 %-ми доверительными интервалами и *p*-значениями на основе критериев статистической значимости.

В анализах ОР и ИОР/Гр сделана поправка с помощью стратификации на следующие нерадиационные факторы: пол, достигнутый возраст (<20–20–25, ..., 80–85, >85), календарный период (1948–1950, 1951–1955, 1956–1960, ...–2006–2008), период первого найма на основной завод (1948–1953, 1954–1958, 1959–1963, 1964–1968, 1969–1972, 1973–1978, 1979–1982), завод (реакторы, радиохимический завод, плутониевый завод)², статус курения (когда-либо курил, никогда не курил, неизвестно)³, статус употребления алкоголя (когда-либо употреблявший, никогда не употреблявший, неизвестно)⁴; статус проживания (в городе или мигрант) в анализе смертности.

Был также проведен анализ чувствительности для изучения влияния дополнительных факторов: гипертензия⁵ (без гипертензии, с гипертензией, неизвестно), индекс массы тела⁶ (< нормы, норма, > нормы, неизвестно), продолжительность работы (<1, 1–5, 5–10, 10–20–20–30, >30 лет), индекс курения (<10, 10–20, >20 пачка/лет), определенный как произведение среднего числа выкуриваемых пачек сигарет в день на число лет курения, вместо статуса курения;

² 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.

³ Никогда не курившим считали работника, если на протяжении нескольких медицинских обследований он/она говорил, что никогда не курил.

⁴ Никогда не пьющим считали работника, если на протяжении нескольких медицинских обследований он/она говорил, что никогда не пил.

⁵ Гипертонией считалось состояние в том случае, если артериальное давление было более 140/90 мм рт. ст.

⁶ Нормальным индексом массы тела считался индекс, равный 18,5–24,99 кг/м²

поправка на дозу внутреннего облучения при анализе риска в зависимости от дозы внешнего облучения и наоборот; использование различных периодов лагирования (0, 5, 10, 15 и 20 лет); ограничение периода наблюдения городом Озерск при анализе риска смертности.

При лагировании доз внешнего и внутреннего облучения использовалось два подхода. Первый подход заключался в том, что опускались первые *x* лет после начала трудоустройства на ПО «Маяк», когда дозы внешнего/внутреннего облучения лагировались по *x* лет (поздний вход в исследование). Кроме того, дополнительно был проведен анализ чувствительности, в котором количество лет считалось с начала трудоустройства и первые *x* лет после даты найма приравнивались к нулевой дозе при лагировании дозы внешнего/внутреннего облучения на *x* лет.

Для определения влияния переменной валидности дозы внутреннего облучения на риск заболеваемости ЦВЗ было проведено два дополнительных основных анализа в следующих субкогортах работников ПО «Маяк»: в одну включались работники без измерений активности плутония в моче ниже LOD (валидность = 1), в другую — работники с измерениями ниже LOD (валидность > 0). Также были изучены изменения радиогенного риска в зависимости от пола, достигнутого возраста, типа производства, и периода лагирования.

Все критерии значимости являлись двусторонними. Анализ риска заболеваемости был ограничен периодом проживания в Озерске, поскольку информация о перенесенных заболеваниях и нерадиационных факторах была недоступна для мигрантов после выезда из Озерска. В целом, аналитический подход остался таким же, как и в предыдущих исследованиях ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк».

Проведение настоящего эпидемиологического исследования, основанного на записях, не требовало контакта исследователей с членами когорты. Проект был рассмотрен и одобрен наблюдательным советом ЮУрИБФ.

Результаты

В изучаемой когорте работников были зарегистрированы 8717 случаев ЦВЗ в течение 425735 человеко-лет наблюдения и 1578 смертей с основной причиной смерти от ЦВЗ в течение 836078 человеко-лет наблюдения (табл. 1).

Анализ заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от нерадиационных фактов

Известно, что в развитии ЦВЗ существенную роль играют различные нерадиационные факторы: пол, возраст, наследственная предрасположенность, ку-

рение, артериальная гипертензия, повышенная масса тела и другие. Результаты настоящего анализа риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от нерадиационных факторов (табл. 2) существенно не отличались от результатов предыдущих исследований [1, 3]. Кратко можно отметить, что ОР заболеваемости и смертности от ЦВЗ был значимо ниже у женщин по сравнению с мужчинами, и статистически

значимо увеличивался с увеличением достигнутого возраста. ОР заболеваемости ЦВЗ был ниже у работников, впервые нанятых после 1953 г., по сравнению с работниками, нанятыми ранее ($p < 0,05$). ОР заболеваемости ЦВЗ был статистически значимо выше среди курящих мужчин, а также среди мужчин с АГ или с ИМТ выше нормы. У женщин статистически значимого повышения ОР заболеваемости и смерт-

Таблица 2

Риск заболеваемости и смертности от ЦВЗ: анализ нерадиационных факторов

		Заболеваемость		Смертность	
		ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев
Относительный риск (ОР) для женщин по сравнению с мужчинами					
М	1		5802	1	1035
Ж	0,91 (0,86–0,95)		2915	0,65 (0,58–0,73)	543
ОР для различных групп достигнутого возраста (по отношению к [65–70) лет), отдельно для мужчин и женщин					
М	<20	> 0 (> 0–> 0)	1	—	0
	[20–25)	> 0 (> 0–> 0)	2	0,01 (> 0–0,05)	1
	[25–30)	> 0 (> 0–> 0)	4	> 0 (> 0–0,02)	1
	[30–35)	> 0 (> 0–> 0)	15	> 0 (> 0–0,01)	1
	[35–40)	0,01 (> 0–0,01)	61	0,02 (0,01–0,04)	9
	[40–45)	0,05 (0,04–0,06)	432	0,01 (0,01–0,03)	8
	[45–50)	0,12 (0,11–0,14)	865	0,05 (0,03–0,07)	25
	[50–55)	0,26 (0,22–0,29)	1328	0,11 (0,08–0,15)	51
	[55–60)	0,49 (0,43–0,55)	1553	0,26 (0,20–0,34)	100
	[60–65)	0,76 (0,67–0,86)	1041	0,53 (0,43–0,66)	154
	[65–70)	1	397	1	193
	[70–75)	0,70 (0,53–0,90)	71	1,98 (1,61–2,42)	204
	[75–80)	1,13 (0,73–1,67)	27	3,24 (2,59–4,06)	157
	[80–85)	1,08 (0,38–2,40)	5	5,80 (4,44–7,52)	92
	[85+)	—	0	7,97 (5,50–11,28)	39
Ж	<20	—	0	—	0
	[20–25)	—	0	—	0
	[25–30)	—	0	—	0
	[30–35)	> 0 (> 0–> 0)	4	—	0
	[35–40)	0,01 (> 0–0,01)	18	—	0
	[40–45)	0,04 (0,03–0,05)	110	0,01 (> 0–0,07)	1
	[45–50)	0,11 (0,09–0,14)	283	0,01 (> 0–0,07)	1
	[50–55)	0,32 (0,27–0,38)	656	0,13 (0,06–0,26)	12
	[55–60)	0,67 (0,57–0,78)	880	0,25 (0,14–0,42)	21
	[60–65)	0,97 (0,83–1,14)	602	0,49 (0,31–0,75)	33
	[65–70)	1	245	1	59
	[70–75)	0,93 (0,71–1,21)	79	2,34 (1,69–3,26)	106
	[75–80)	1,34 (0,89–1,93)	33	5,79 (4,20–8,07)	143
	[80–85)	0,55 (0,13–1,51)	3	14,25 (10,16–20,16)	112
	[85+)	6,44 (0,76–54,34)	2	23,74 (15,95–35,30)	55
ОР для работников, впервые нанятых в 1954 г. или позже, по сравнению с теми, кто был нанят до 1954 г., отдельно для мужчин и женщин					
М	1948–1953	1	2077	1	568
	1954–1958	0,74 (0,68–0,80)	1207	0,99 (0,82–1,19)	191
	1959–1963	0,65 (0,59–0,71)	1201	1,24 (1,01–1,51)	183
	1964–1968	0,73 (0,64–0,82)	568	1,01 (0,72–1,38)	49
	1969–1972	0,69 (0,58–0,80)	267	1,49 (0,94–2,26)	26
	1973–1978	0,71 (0,61–0,82)	370	0,80 (0,42–1,39)	13
	1979–1982	0,62 (0,49–0,77)	112	1,21 (0,41–2,83)	5
Ж	1948–1953	1	1212	1	301
	1954–1958	0,80 (0,71–0,90)	382	0,99 (0,74–1,31)	61

		Заболеваемость		Смертность	
		ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев
	1959–1963	0,73 (0,65–0,82)	412	1,45 (1,14–1,83)	118
	1964–1968	0,85 (0,73–0,99)	245	1,46 (0,97–2,11)	31
	1969–1972	0,73 (0,60–0,87)	162	1,77 (1,04–2,84)	18
	1973–1978	0,74 (0,64–0,86)	365	0,78 (0,40–1,41)	12
	1979–1982	0,65 (0,52–0,80)	137	0,58 (0,09–1,90)	2
ОР для различных календарных периодов (относительно 2001–2005), отдельно для мужчин и для женщин					
М	1948–1950	0,03 (> 0–0,14)	1	—	0
	1951–1955	0,78 (0,62–0,98)	117	1,35 (0,21–4,87)	2
	1956–1960	1,88 (1,57–2,23)	319	1,11 (0,32–2,85)	4
	1961–1965	1,06 (0,87–1,28)	196	0,78 (0,30–1,69)	7
	1966–1970	0,74 (0,62–0,88)	255	1,13 (0,63–1,91)	17
	1971–1975	0,52 (0,44–0,62)	294	0,85 (0,51–1,33)	22
	1976–1980	0,52 (0,44–0,60)	407	1,07 (0,75–1,50)	46
	1981–1985	0,60 (0,52–0,69)	589	1,20 (0,90–1,57)	85
	1986–1990	0,79 (0,70–0,89)	861	1,00 (0,78–1,28)	106
	1991–1995	0,80 (0,71–0,89)	870	1,24 (1,00–1,53)	179
	1996–2000	0,99 (0,89–1,10)	892	1,29 (1,07–1,55)	244
	2001–2005	1	689	1	238
	2006–2008	0,85 (0,74–0,98)	312	0,9 (0,69–1,17)	85
Ж	1948–1950	0,46 (0,03–2,09)	1	—	0
	1951–1955	0,71 (0,36–1,28)	11	—	0
	1956–1960	2,08 (1,49–2,87)	62	—	0
	1961–1965	0,79 (0,56–1,10)	56	—	0
	1966–1970	0,68 (0,51–0,89)	106	0,90 (0,14–3,08)	2
	1971–1975	0,55 (0,43–0,70)	164	0,76 (0,22–1,92)	4
	1976–1980	0,43 (0,34–0,53)	221	0,97 (0,48–1,80)	12
	1981–1985	0,71 (0,59–0,86)	490	1,50 (0,96–2,27)	36
	1986–1990	0,86 (0,72–1,03)	593	0,62 (0,40–0,95)	27
	1991–1995	0,95 (0,80–1,13)	495	0,95 (0,71–1,27)	72
	1996–2000	1,09 (0,92–1,30)	376	1,09 (0,86–1,37)	137
	2001–2005	1	241	1	179
	2006–2008	1,01 (0,79–1,28)	99	0,69 (0,52–0,92)	74
ОР для работников радиохимического и плутониевого заводов по сравнению с работниками реакторов, отдельно для мужчин и женщин					
М	Реакторы	1	1401	1	280
	Радиохимический завод	1,14 (1,07–1,22)	2440	1,03 (0,89–1,21)	415
	Завод по производству плутония	1,13 (1,05–1,21)	1961	1,05 (0,89–1,23)	340
Ж	Реакторы	1	530	1	100
	Радиохимический завод	1,17 (1,06–1,30)	1278	0,90 (0,71–1,14)	225
	Завод по производству плутония	1,08 (0,97–1,20)	1107	0,94 (0,74–1,20)	218
ОР в зависимости от возраста на момент найма (относительно категории <20 лет)					
М	<20	1	1447	1	170
	[20–25)	1,16 (1,06–1,27)	1861	0,96 (0,75–1,22)	312
	[25–30)	1,10 (0,97–1,26)	922	1,14 (0,83–1,58)	185
	[30–35)	1,25 (1,04–1,51)	579	1,10 (0,70–1,73)	108
	[35–40)	1,43 (1,12–1,85)	462	1,60 (0,96–2,91)	116
	[40+)	1,72 (1,27–2,37)	531	1,54 (0,83–3,16)	144
Ж	<20	1	411	1	38
	[20–25)	0,89 (0,78–1,03)	838	1,23 (n/a–1,90)	127
	[25–30)	0,83 (0,68–1,01)	489	1,76 (1,07–3,02)	89
	[30–35)	0,91 (0,70–1,18)	367	2,99 (0,49–6,00)	80
	[35–40)	1,15 (0,85–1,58)	440	3,91 (1,98–8,92)	84
	[40+)	1,24 (0,85–1,80)	370	2,98 (1,38–7,84)	125
ОР в зависимости от продолжительности работы на основных заводах ПО «Маяк» (относительно категории 5–10 лет)					
М	<1	0,77 (0,64–0,93)	150	1,04 (0,77–1,39)	65
	[1–5)	0,90 (0,80–1,01)	611	0,96 (0,79–1,18)	253

		Заболеваемость		Смертность	
		ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев
	[5–10)	1	684	1	192
	[10–20)	0,99 (0,89–1,09)	1214	1,05 (0,85–1,30)	218
	[20–30)	1,01 (0,91–1,13)	1400	1,08 (0,85–1,39)	158
	[30+)	1,01 (0,91–1,13)	1743	0,65 (0,50–0,85)	149
Ж	<1	0,75 (0,58–0,95)	86	0,76 (0,44–1,22)	21
	[1–5)	1,01 (0,87–1,18)	361	1,00 (0,76–1,30)	119
	[5–10)	1	475	1	145
	[10–20)	1,04 (0,91–1,18)	814	0,94 (0,72–1,23)	144
	[20–30)	1,01 (0,88–1,15)	778	0,89 (0,64–1,23)	79
	[30+)	1,00 (0,85–1,18)	401	0,90 (0,57–1,37)	35
ОР для мигрантов по сравнению с теми, кто продолжал жить в городе					
Жители Озерска		—		1	1007
Мигранты		—		0,86 (0,77–0,96)	571
ОР для тех, кто никогда не курил, по сравнению с теми, кто курит или курил в прошлом, на основе информации о статусе курения, отдельно для мужчин и женщин					
М	Никогда не курил	0,81 (0,75–0,86)	1122	0,64 (0,54–0,75)	211
	Курил раньше	0,83 (0,78–0,89)	1388	0,51 (0,43–0,61)	195
	Курит	1	3235	1	583
	Неизвестно	0,60 (0,45–0,79)	57	0,85 (0,61–1,15)	46
Ж	Никогда не курила	1	2642	1	460
	Курила раньше	1,02 (0,77–1,33)	57	1,47 (0,79–2,52)	14
	Курит	1,21 (0,95–1,51)	83	1,10 (0,57–1,89)	13
	Неизвестно	0,74 (0,60–0,89)	133	1,22 (0,88–1,65)	56
ОР для тех, кто никогда не употреблял алкоголь, по сравнению с теми, кто выпивает или выпивал раньше, отдельно для мужчин и женщин					
М	Никогда не употреблял	0,88 (0,74–1,04)	149	1,00 (0,73–1,34)	49
	Выпивает	1	5492	1	906
	Неизвестно	0,69 (0,58–0,81)	161	0,96 (0,74–1,22)	80
Ж	Никогда не употре- бляла	1	1316	1	301
	Выпивает	0,98 (0,90–1,06)	1384	0,80 (0,65–0,97)	168
	Неизвестно	0,75 (0,63–0,87)	215	1,12 (0,84–1,46)	74
ОР для работников, у которых диагностирована гипертензия, по сравнению с теми, у кого такого диагноза нет, отдельно для мужчин и женщин					
М	Неизвестно	0,84 (0,75–0,93)	455	0,97 (0,77–1,22)	109
	Без гипертонии	1	4363	1	706
	С гипертонией	1,14 (1,06–1,22)	984	1,30 (1,10–1,52)	220
Ж	Неизвестно	0,70 (0,61–0,81)	259	1,37 (1,05–1,78)	85
	Без гипертонии	1	2294	1	377
	С гипертонией	1,09 (0,97–1,23)	362	1,20 (0,92–1,54)	81
ОР для работников с повышенным или пониженным ИМТ по сравнению с теми, у кого ИМТ в пределах нормы, отдельно для мужчин и женщин					
М	< 18,5	0,94 (0,71–1,21)	59	1,20 (0,54–2,27)	8
	18,5–24,9	1	3995	1	613
	> 25	1,10 (1,02–1,18)	997	1,03 (0,85–1,25)	151
	неизвестно	0,83 (0,76–0,90)	751	1,12 (0,95–1,31)	263
Ж	< 18,5	0,63 (0,40–0,93)	23	0,91 (0,22–2,41)	3
	18,5–24,9	1	1477	1	215
	> 25	1,07 (0,98–1,17)	978	1,34 (1,08–1,66)	175
	неизвестно	0,78 (0,69–0,87)	437	1,34 (1,07–1,69)	150
ОР для работников с индексом курения (относительно индекса < 5)					
Все ку- рящие с индексом курения	< 5	1	145	1	8
	[5; 25)	0,91 (0,76–1,09)	1250	1,51 (0,76–3,45)	74
	[25; 50)	1,00 (0,84–1,20)	1463	1,81 (0,92–4,09)	116
	> 50	0,98 (0,79–1,21)	329	2,53 (1,27–5,79)	81

Примечание:

ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; М — мужчины; Ж — женщины; ИМТ — индекс массы тела

ности от ЦВЗ в зависимости от указанных факторов не выявлено. ОР заболеваемости ЦВЗ был выше у мужчин, работавших на радиохимическом и плутониевом заводах, по сравнению с теми, кто работал только на реакторах, а среди женщин ОР был статистически значимо выше только у работниц радиохимического завода. У мужчин ОР заболеваемости ЦВЗ (но не смертности) увеличивался с увеличением возраста на момент найма на ПО «Маяк». Повышенный ОР смертности от ЦВЗ был выявлен у женщин, нанятых на предприятие в возрасте 35 лет и старше, по сравнению с работницами, впервые нанятыми в возрасте моложе 20 лет.

Риск смертности от ЦВЗ возрастал с увеличением индекса курения (табл. 2). Эти результаты согласуются с результатами других исследований курения в России, которые показали, что курение оказывает наибольшее влияние на развитие ишемической болезни сердца и атеросклероза периферических сосудов, и в меньшей степени влияет на развитие ЦВЗ, за исключением инсульта [14].

Анализ заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от внешнего гамма-облучения

В табл. 3 и 4 представлены ОР заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от различных категорий суммарной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения ($<0,1$ Гр; $0,1-0,2$ Гр; $0,2-0,5$ Гр; и $>0,5$ Гр), а также оценки избыточного относительного риска на единицу дозы (ИОР/Гр).

Основной категориальный анализ показал, что ОР заболеваемости ЦВЗ был статистически значимо выше в группах работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной дозе более $0,1$ Гр, по сравнению с работниками, подвергшимся облучению в меньших дозах. Полученный результат не зависел от периода лаггирования (0, 5, 10, 15 или 20 лет); но введение поправок на дополнительные нерадиационные факторы (ИМТ, продолжительность работы, индекс курения) и дозу внутреннего облучения приводили к пограничной значимости ОР у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарных дозах $0,1-0,2$ Гр.

Повышенный риск заболеваемости ЦВЗ наблюдался у работников реакторов и радиохимического завода, подвергшихся внешнему гамма-облучению в дозах свыше $0,5$ Гр, и у работников плутониевого завода, подвергшихся внешнему гамма-облучению в дозах более $0,2$ Гр.

При основном анализе «доза–эффект» выявлена статистически значимая возрастающая линейная зависимость риска заболеваемости ЦВЗ от суммарной дозы внешнего гамма-облучения (табл. 3, рис. 1); ИОР/Гр составил $0,46$ (95 % ДИ $0,37-0,57$).

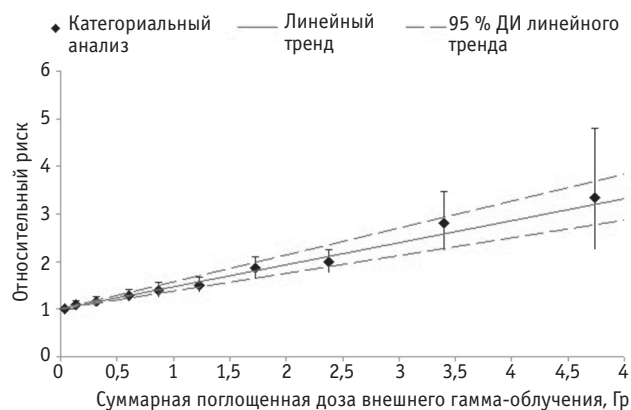


Рис. 1. Риск заболеваемости ЦВЗ в зависимости от суммарной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения. ИОР/Гр = $0,46$ (95 % ДИ $0,37, 0,57$)

Использование различных периодов лаггирования, введение поправки на дополнительные нерадиационные факторы (гипертензия, ИМТ, продолжительность работы, индекс курения) или дозу внутреннего альфа-облучения не оказывали влияния на полученную оценку риска. ИОР/Гр для заболеваемости ЦВЗ не зависел от типа производства ($p > 0,5$) и от пола работников ($p = 0,175$; однако, отмечался снижающийся лог-линейный тренд риска заболеваемости ЦВЗ с увеличением достигнутого возраста ($p = 0,064$); но этот результат следует интерпретировать с осторожностью, т.к. он может быть связан с эффектом возрастающего риска от конкурирующих причин смерти, который не учитывался в настоящем анализе.

При основном категориальном анализе не выявлено зависимости смертности от ЦВЗ от суммарной дозы внешнего гамма-облучения (табл. 4). Результаты не изменялись при изменении периодов лаггирования, при введении поправок на дополнительные нерадиационные факторы или дозу внутреннего альфа-облучения.

При анализе «доза–эффект» не выявлено зависимости смертности от ЦВЗ от дозы внешнего гамма-облучения, ИОР/Гр $0,05$ (95 % ДИ $-0,03-0,16$). Использование различных периодов лаггирования, исключение поправки на статус курения и употребления алкоголя, введение поправки на дополнительные нерадиационные факторы и дозу внутреннего альфа-облучения не внесли существенных изменений в полученный результат.

Анализ заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от внутреннего альфа-облучения

ОР заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от различных категорий суммарных поглощенных доз внутреннего альфа-излучения в печени ($< 0,010$, $0,010-$, $0,025-$, и $> 0,100$ Гр), и оценки

Таблица 3

Риск заболеваемости ЦВЗ: анализ зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения

	< 0,1 Гр		0,1–0,2 Гр		0,2–0,5 Гр		> 0,5 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	
Основной анализ, 0 лаг	1	2366	1,09 (1,01–1,19)	1165	1,17 (1,08–1,27)	1847	1,48 (1,36–1,61)	3292	0,46 (0,37, 0,57)
Основные анализы, в которых первые x лет с начала работы в контакте с источниками излучений исключались, применяя к дозам облучения лаг-период x лет									
Основной анализ, лаг 5 лет	1	2360	1,17 (1,07–1,27)	1136	1,20 (1,11–1,31)	1804	1,48 (1,36–1,62)	3098	0,46 (0,37, 0,56)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	2367	1,19 (1,01–1,30)	1034	1,21 (1,11–1,32)	1687	1,52 (1,39–1,67)	2843	0,49 (0,39, 0,60)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	2307	1,17 (1,07–1,28)	940	1,19 (1,09–1,30)	1589	1,52 (1,39–1,67)	2578	0,53 (0,43, 0,65)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	2179	1,15 (1,05–1,27)	842	1,20 (1,10–1,32)	1497	1,46 (1,32–1,61)	2172	0,47 (0,36, 0,59)
Основные анализы, в которых первые x лет с момента начала работы в контакте с источниками излучений относили к категории «нулевой дозы», применяя к дозам облучения лаг-период x лет									
Основной анализ, лаг 5 лет	1	2632	1,17 (1,08–1,27)	1136	1,21 (1,11–1,31)	1804	1,49 (1,37–1,62)	3098	0,46 (0,37, 0,56)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	3106	1,17 (1,07–1,28)	1034	1,18 (1,09–1,29)	1687	1,48 (1,36–1,61)	2843	0,46 (0,36, 0,56)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	3563	1,15 (1,05–1,25)	940	1,16 (1,06–1,26)	1589	1,48 (1,36–1,62)	2578	0,51 (0,41, 0,62)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	4159	1,14 (1,04–1,25)	842	1,19 (1,09–1,30)	1497	1,45 (1,33–1,59)	2172	0,47 (0,37, 0,59)
Основной анализ, не учитывая курение и употребление алкоголя, лаг 0 лет	1	2366	1,09 (1,01–1,18)	1165	1,15 (1,06–1,24)	1847	1,45 (1,34–1,57)	3292	0,44 (0,36, 0,54)
Дополнительная стратификация (лаг 0 лет)									
Гипертензия	1	2366	1,11 (1,01–1,21)	1165	1,17 (1,07–1,28)	1847	1,48 (1,35–1,63)	3292	0,48 (0,38, 0,59)
ИМТ	1	2366	1,07 (0,98–1,17)	1165	1,14 (1,04–1,25)	1847	1,45 (1,32–1,60)	3292	0,48 (0,38, 0,59)
Продолжительность работы	1	2366	1,09 (1,00–1,19)	1165	1,17 (1,07–1,27)	1847	1,44 (1,32–1,58)	3292	0,44 (0,35, 0,55)
Основной анализ, ограниченный продолжительностью > 1 года	1	2215	1,10 (1,01–1,20)	1139	1,17 (1,08–1,28)	1815	1,47 (1,34–1,60)	3270	0,45 (0,36, 0,56)
Доза внутреннего облучения на печень	1	2366	1,08 (0,98–1,18)	1165	1,14 (1,04–1,25)	1847	1,33 (1,21–1,46)	3292	0,34 (0,26, 0,44)
Доза внутреннего облучения на мышцы	1	2366	1,06 (0,97–1,16)	1165	1,12 (1,02–1,23)	1847	1,31 (1,20–1,45)	3292	0,34 (0,26, 0,44)
Индекс курения	1	2366	1,08 (0,99–1,17)	1165	1,16 (1,07–1,27)	1847	1,47 (1,35–1,61)	3292	0,47 (0,38, 0,57)
Анализ (лаг 0 лет), ограниченные работниками:									
реакторов	1	360	1,03 (0,85–1,26)	243	1,16 (0,97–1,39)	452	1,40 (1,17–1,68)	869	0,42 (0,25, 0,64)
радиохимического завода	1	457	1,05 (0,89–1,23)	426	1,00 (0,85–1,18)	893	1,33 (1,13–1,57)	1937	0,50 (0,37, 0,66)
завода по производству плутония	1	1549	1,10 (0,99–1,24)	496	1,29 (1,15–1,46)	502	1,55 (1,36–1,76)	486	0,43 (0,27, 0,62)
М (лаг 0 лет)	1	1169	1,13 (1,01–1,25)	741	1,20 (1,09–1,33)	1357	1,48 (1,34–1,64)	2505	0,43 (0,33, 0,54)
Ж (лаг 0 лет)	1	1197	1,04 (0,90–1,19)	424	1,10 (0,95–1,28)	490	1,48 (1,27–1,74)	787	0,58 (0,39, 0,82)
Достигнутый возраст (лаг 0 лет):									
< 50	1	416	1,15 (0,95–1,39)	195	1,24 (1,03–1,49)	288	1,65 (1,38–1,99)	875	0,54 (0,37, 0,75)
50–59	1	1288	1,00 (0,89–1,11)	618	1,10 (0,99–1,24)	959	1,40 (1,24–1,57)	1530	0,46 (0,33, 0,61)
60–69	1	578	1,31 (1,10–1,55)	327	1,29 (1,09–1,52)	555	1,55 (1,30–1,85)	821	0,39 (0,22, 0,61)
70+	1	84	1,22 (0,49–2,93)	25	0,90 (0,42–1,95)	45	1,26 (0,60–2,67)	66	0,30 (–0,17–1,39)

Примечание:

ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИОР/Гр — избыточный относительный риск на грей, ИМТ — индекс массы тела, М — мужчины, Ж — женщины

ИОР/Гр для полного набора данных (вся изучаемая когорта) и ограниченного набора (работники, подвергшиеся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной в печени дозе менее 1,0 Гр) представлены в табл. 5 и 6.

Основной категориальный анализ показал повышенный риск заболеваемости ЦВЗ у работников,

подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени свыше 0,01 Гр, по сравнению с работниками, подвергшимися облучению в меньших дозах. Использование различных периодов лагирования, введение поправок на дополнительные нерадиационные факторы (АГ, ИМТ, продолжительность работы, индекс курения) или

Таблица 4

Риск смертности от ЦВЗ: анализ зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения

	< 0,1 Гр		0,1–0,2 Гр		0,2–0,5 Гр		> 0,5 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	
Основной анализ, 0 лаг	1	443	0,85 (0,69–1,04)	184	0,87 (0,73–1,05)	319	0,98 (0,82–1,18)	632	0,05 (–0,03–0,16)
Основные анализы, в которых первые x лет с начала работы в контакте с источниками излучений исключались, применяя к дозам облучения лаг-период x лет:									
Основной анализ, лаг 5 лет	1	443	0,85 (0,69–1,04)	183	0,88 (0,74–1,06)	320	0,98 (0,82–1,18)	629	0,05 (–0,04–0,16)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	442	0,89 (0,73–1,09)	184	0,89 (0,74–1,07)	316	1,01 (0,84–1,21)	625	0,05 (–0,03–0,16)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	441	0,90 (0,73–1,11)	182	0,89 (0,74–1,07)	308	1,03 (0,86–1,24)	619	0,06 (–0,03–0,18)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	433	0,98 (0,79–1,20)	183	0,94 (0,78–1,14)	305	1,04 (0,86–1,26)	597	0,05 (–0,03–0,17)
Основные анализы, в которых первые x лет с момента начала работы в контакте с источниками излучений относили к категории «нулевой дозы», применяя к дозам облучения лаг-период x лет									
Основной анализ, лаг 5 лет	1	446	0,85 (0,69–1,04)	183	0,88 (0,74–1,06)	320	0,98 (0,82–1,18)	629	0,05 (–0,03–0,16)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	453	0,89 (0,72–1,09)	184	0,89 (0,74–1,07)	316	1,00 (0,84–1,20)	625	0,05 (–0,03–0,16)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	469	0,89 (0,72–1,08)	182	0,88 (0,73–1,05)	308	1,01 (0,84–1,22)	619	0,06 (–0,03–0,17)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	493	0,96 (0,78–1,17)	183	0,93 (0,77–1,12)	305	1,02 (0,85–1,24)	597	0,05 (–0,03–0,16)
Основной анализ, не учитывающий курение и употребление алкоголя, лаг 0 лет	1	443	0,83 (0,69–1,00)	184	0,89 (0,75–1,05)	319	1,00 (0,85–1,19)	632	0,05 (–0,03–0,15)
Дополнительная стратификация (лаг 0 лет):									
Гипертензия	1	443	0,82 (0,66–1,01)	184	0,86 (0,71–1,04)	319	0,98 (0,81–1,20)	632	0,05 (–0,03–0,17)
ИМТ	1	443	0,81 (0,64–1,01)	184	0,91 (0,74–1,11)	319	1,09 (0,89–1,33)	632	0,08 (–0,02–0,21)
Продолжительность работы	1	443	0,79 (0,63–0,98)	184	0,83 (0,68–1,01)	319	0,95 (0,79–1,16)	632	0,04 (–0,04–0,15)
Основной анализ, ограниченный продолжительностью > 1 года	1	383	0,82 (0,66–1,02)	172	0,87 (0,72–1,05)	310	0,99 (0,82–1,20)	627	0,05 (–0,04–0,16)
Ограничение периода наблюдения жителями Озерска	1	292	0,71 (0,54–0,91)	121	0,72 (0,57–0,92)	197	0,81 (0,64–1,03)	397	–0,04 (–0,12–0,08)
Вкл. поправку на дозу внутреннего облучения на печень	1	292	0,77 (0,58–1,03)	121	0,77 (0,60–1,01)	197	0,93 (0,71–1,22)	397	> 0 (–0,10–0,16)
Вкл. поправку на дозу внутреннего облучения на мышцы	1	292	0,71 (0,52–0,94)	121	0,74 (0,57–0,96)	197	0,94 (0,72–1,23)	397	0,04 (–0,08–0,21)
Вкл. поправку на индекс курения	1	292	0,70 (0,54–0,91)	121	0,75 (0,59–0,96)	197	0,91 (0,71–1,17)	397	0,05 (–0,06–0,21)
Анализ (лаг 0 лет), ограниченные работниками:									
реакторов	1	81	1,13 (0,73–1,73)	46	0,85 (0,58–1,24)	83	1,06 (0,74–1,55)	170	0,08 (–0,09–0,34)
радиохимического завода	1	74	0,85 (0,57–1,27)	70	0,89 (0,63–1,27)	142	0,90 (0,64–1,29)	354	0,04 (–0,06–0,19)
завода по производству плутония	1	288	0,74 (0,55–0,98)	68	0,87 (0,66–1,14)	94	1,04 (0,79–1,36)	108	0,05 (–0,12–0,29)
М (лаг 0 лет)	1	232	0,80 (0,61–1,04)	101	0,89 (0,70–1,12)	212	1,07 (0,86–1,34)	490	0,08 (–0,02–0,22)
Ж (лаг 0 лет)	1	211	0,94 (0,68–1,30)	83	0,85 (0,63–1,15)	107	0,76 (0,55–1,06)	142	–0,03 (–0,15–0,16)
Достигнутый возраст (лаг 0 лет):									
< 50	1	18	0,96 (0,35–2,41)	7	0,68 (0,26–1,74)	9	0,93 (0,35–2,47)	13	0,20 (n/a–1,68)
50–59	1	56	0,54 (0,27–1,01)	17	1,29 (0,79–2,12)	42	1,77 (1,06, 3,00)	69	0,51 (–0,02–1,69)
60–69	1	105	0,95 (0,66–1,36)	51	0,92 (0,66–1,29)	102	0,93 (0,66–1,31)	181	–0,02 (n/a–0,16)
70+	1	264	0,86 (0,64–1,13)	109	0,78 (0,61–1,00)	166	0,90 (0,71–1,15)	369	0,05 (–0,05–0,19)

Примечание:

ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИОР/Гр — избыточный относительный риск на грей, ИМТ — индекс массы тела, М — мужчины, Ж — женщины

дозу внешнего гамма-облучения не оказали влияния на полученный результат.

Выявлен повышенный риск смертности от ЦВЗ у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облу-

чению в суммарной поглощенной дозе в печени более 0,10 Гр, по сравнению с работниками, подвергшимся облучению в дозе менее 0,01 Гр. Повышенный риск смертности от ЦВЗ в этой группе работников

Таблица 5

**Риск заболеваемости ЦВЗ: анализ зависимости от суммарной поглощенной дозы
внутреннего альфа-излучения в печени**

	< 0,01 Гр		0,01–0,025 Гр		0,025–0,1 Гр		> 0,1 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ) весь диапазон доз	ИОР/Гр (95 % ДИ) дозы < 1 Гр
	ОР	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев		
Основной анализ, 0 лет	1	876	1,21 (1,09–1,35)	1142	1,28 (1,15–1,42)	1650	1,59 (1,42–1,78)	1402	0,28 (0,16–0,42)	0,90 (0,56–1,28)
Основные анализы, в которых первые x лет с начала работы в контакте с источниками излучений исключались, применяя к дозам облучения лаг-период x лет:										
Основной анализ, лаг 5 лет	1	1185	1,18 (1,06–1,30)	1105	1,29 (1,17–1,43)	1538	1,59 (1,43–1,77)	1174	0,37 (0,22–0,55)	1,15 (0,76–1,59)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	1526	1,09 (0,99–1,20)	1015	1,30 (1,18–1,43)	1399	1,50 (1,35–1,68)	902	0,46 (0,27–0,70)	1,07 (0,64–1,56)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	1814	1,14 (1,04–1,25)	986	1,32 (1,20–1,44)	1155	1,44 (1,28–1,61)	637	0,62 (0,35–0,94)	1,21 (0,72–1,77)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	2046	1,12 (1,02–1,23)	828	1,34 (1,22–1,48)	876	1,46 (1,28–1,66)	407	0,90 (0,49–1,39)	1,56 (0,92–2,29)
Основные анализы, в которых первые x лет с момента начала работы в контакте с источниками излучений относили к категории «нулевой дозы», применяя к дозам облучения лаг-период x лет:										
Основной анализ, лаг 5 лет	1	1253	1,17 (1,06–1,29)	1105	1,29 (1,17–1,43)	1538	1,59 (1,43–1,77)	1174	0,37 (0,22–0,56)	1,16 (0,77–1,60)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	1754	1,09 (0,99–1,20)	1015	1,30 (1,19–1,43)	1399	1,51 (1,36–1,68)	902	0,47 (0,27–0,71)	1,09 (0,66–1,58)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	2292	1,14 (1,04–1,25)	986	1,33 (1,22–1,46)	1155	1,45 (1,30–1,62)	637	0,65 (0,38–0,98)	1,27 (0,77–1,84)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	2959	1,12 (1,02–1,23)	828	1,35 (1,23–1,48)	876	1,46 (1,28–1,65)	407	0,92 (0,52–1,41)	1,60 (0,97–2,33)
Основной анализ, не учитывающий курение и употребление алкоголя, лаг 0 лет	1	876	1,20 (1,09–1,33)	1142	1,25 (1,13–1,39)	1650	1,56 (1,40–1,73)	1402	0,25 (0,14–0,38)	0,90 (0,57–1,27)
Дополнительная стратификация, лаг 0 лет:										
Гипертензия	1	876	1,19 (1,07–1,34)	1142	1,27 (1,14–1,42)	1650	1,59 (1,41–1,79)	1402	0,32 (0,18–0,48)	1,00 (0,63–1,41)
ИМТ	1	876	1,21 (1,08–1,35)	1142	1,33 (1,18–1,49)	1650	1,63 (1,44–1,85)	1402	0,30 (0,17–0,46)	1,00 (0,62–1,42)
Продолжительность работы	1	876	1,23 (1,10–1,37)	1142	1,29 (1,16–1,44)	1650	1,60 (1,42–1,80)	1402	0,27 (0,15–0,41)	0,92 (0,57–1,32)
Основной анализ, ограниченный продолжительностью > 1 года	1	865	1,21 (1,09–1,35)	1120	1,28 (1,15–1,43)	1623	1,57 (1,40–1,76)	1395	0,27 (0,15–0,41)	0,85 (0,52–1,23)
Поправка на дозу внешнего облучения (в стратификации)	1	876	1,21 (1,08–1,36)	1142	1,27 (1,13–1,42)	1650	1,49 (1,32–1,7)	1402	0,19 (0,07–0,33)	0,74 (0,40–1,13)
Индекс курения	1	876	1,17 (1,05–1,31)	1142	1,23 (1,10–1,38)	1650	1,57 (1,40–1,77)	1402	0,27 (0,15–0,41)	0,95 (0,60–1,35)
Анализ (лаг 0 лет), ограниченные работниками:										
Радиохимического завода	1	335	1,17 (1,00–1,38)	554	1,36 (1,17–1,60)	1026	1,63 (1,38–1,94)	842	0,50 (0,26–0,79)	0,90 (0,46–1,42)
Завода по производству плутония	1	459	1,26 (1,08–1,47)	501	1,19 (1,02–1,39)	580	1,58 (1,34–1,86)	548	0,18 (0,06–0,33)	0,89 (0,40–1,49)
М (лаг 0 лет)	1	497	1,22 (1,07–1,39)	723	1,27 (1,12–1,44)	1148	1,57 (1,37–1,80)	943	0,49 (0,29–0,72)	1,02 (0,61–1,50)
Ж (лаг 0 лет)	1	379	1,20 (1,00–1,44)	419	1,31 (1,08–1,59)	502	1,63 (1,33–2,01)	459	0,10 (0,01–0,25)	0,63 (0,10–1,30)
Достигнутый возраст (лаг 0 лет):										
< 50	1	227	1,22 (0,97–1,54)	168	1,51 (1,22–1,89)	288	1,99 (1,58–2,51)	329	0,19 (0,02–0,45)	1,83 (0,94–2,97)
50–59	1	491	1,20 (1,04–1,38)	616	1,24 (1,07–1,42)	815	1,53 (1,32–1,79)	659	0,30 (0,14–0,52)	0,74 (0,29–1,28)
60–69	1	152	1,14 (0,90–1,46)	334	1,13 (0,89–1,44)	505	1,33 (1,03–1,72)	386	0,35 (0,07–0,74)	0,62 (0,1–1,27)
70+	1	6	2,54 (n/a, n/a)	24	4,88 (0,62–108,3)	42	5,50 (0,74, n/a)	28	0 (n/a–10,94)	–0,03 (n/a–10,78)

Примечание:

ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИОР/Гр — избыточный относительный риск на грей, ИМТ — индекс массы тела, М — мужчины, Ж — женщины

Таблица 6

Риск смертности от ЦВЗ: анализ зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени

	< 0,01 Гр		0,01–0,025 Гр		0,025–0,1 Гр		> 0,1 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ) весь диа- пазон доз	ИОР/Гр (95 % ДИ) < 1 Гр
	ОР	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев		
Основной анализ—0 лаг	1	16	1,59 (0,86, 3,20)	78	1,66 (0,91, 3,32)	173	2,11 (1,15, 4,24)	253	0,18 (n/a–0,53)	0,84 (0,09–1,92)
Основные анализы, в которых первые x лет с начала работы в контакте с источниками излучений исключались, применяя к дозам облучения лаг-период x лет:										
Основной анализ, лаг 5 лет	1	25	1,51 (0,90–2,63)	90	1,58 (0,96–2,74)	167	2,02 (1,22, 3,53)	238	0,17 (n/a–0,55)	0,63 (–0,09–1,68)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	49	1,15 (0,76–1,76)	95	1,16 (0,78–1,76)	163	1,40 (0,93–2,16)	213	0,17 (n/a–0,56)	0,56 (–0,15–1,61)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	65	1,30 (0,90–1,91)	114	1,25 (0,87–1,83)	155	1,42 (0,97–2,11)	184	0,17 (n/a–0,61)	0,33 (–0,33–1,31)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	105	1,21 (0,88–1,68)	110	1,03 (0,74–1,45)	142	1,23 (0,87–1,75)	158	0,19 (n/a–0,69)	0,34 (–0,34–1,35)
Основные анализы, в которых первые x лет с момента начала работы в контакте с источниками излучений относили к категории «нулевой дозы», применяя к дозам облучения лаг-период x лет:										
Основной анализ, лаг 5 лет	1	25	1,52 (0,91–2,65)	90	1,59 (0,96–2,76)	167	2,03 (1,23, 3,55)	238	0,17 (n/a–0,55)	0,64 (–0,09–1,68)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	49	1,18 (0,78–1,81)	95	1,19 (0,80–1,81)	163	1,44 (0,96–2,21)	213	0,17 (n/a–0,57)	0,57 (–0,15–1,62)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	67	1,32 (0,92–1,92)	114	1,26 (0,87–1,83)	155	1,42 (0,98–2,11)	184	0,17 (n/a–0,61)	0,33 (–0,33–1,30)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	110	1,23 (0,89–1,70)	110	1,05 (0,75–1,46)	142	1,24 (0,88–1,77)	158	0,19 (n/a–0,68)	0,34 (–0,34–1,35)
Основной анализ, не учиты- вающий курение и употре- бление алкоголя, лаг 0 лет	1	16	1,74 (0,97, 3,37)	78	1,82 (1,03, 3,49)	173	2,31 (1,30, 4,44)	253	0,02 (n/a–0,26)	0,77 (0,05–1,78)
Дополнительная стратификация (лаг 0 лет):										
Гипертензия	1	16	2,01 (1,01, 4,47)	78	2,18 (1,11, 4,85)	173	2,74 (1,39, 6,12)	253	0,11 (n/a–0,48)	0,76 (–0,01–1,89)
ИМТ	1	16	1,66 (0,85, 3,57)	78	1,62 (0,83, 3,51)	173	2,36 (1,20, 5,14)	253	0,14 (n/a–0,52)	0,91 (0,09–2,15)
Продолжительность работы	1	16	1,60 (0,85, 3,24)	78	1,66 (0,90, 3,36)	173	2,10 (1,14, 4,27)	253	0,22 (n/a–0,60)	0,68 (–0,04–1,71)
Основной анализ, ограни- ченный продолжительностью > 1 года	1	16	1,55 (0,84, 3,13)	76	1,64 (0,89, 3,28)	170	2,04 (1,11, 4,11)	252	0,15 (n/a–0,49)	0,76 (0,03–1,82)
Ограничение периода наблю- дения жителями Озерска	1	15	1,53 (0,83, 3,08)	77	1,60 (0,88, 3,21)	165	2,02 (1,10, 4,07)	232	0,19 (n/a–0,57)	0,81 (0,06–1,89)
Поправка на дозу внешнего гамма-облучения (в стратификации)	1	15	1,60 (0,84, 3,36)	77	1,59 (0,84, 3,30)	165	2,09 (1,09, 4,38)	232	0,12 (n/a–0,51)	0,80 (–0,01–2,05)
Также включая поправку на индекс курения	1	15	1,44 (0,77–2,90)	77	1,59 (0,86, 3,22)	165	2,06 (1,11, 4,18)	232	0,20 (n/a–0,58)	0,82 (0,06–1,93)
Анализ (лаг 0 лет), ограниченные работниками:										
Радиохимического завода	1	4	1,71 (0,63, 6,02)	31	1,82 (0,69, 6,40)	91	2,69 (1,01, 9,48)	149	0,10 (n/a–0,67)	0,85 (–0,17–2,52)
Завода по производству плутония	1	10	1,50 (0,66, 3,90)	38	1,62 (0,73, 4,16)	72	1,69 (0,76, 4,36)	103	0,23 (n/a–0,77)	0,87 (–0,12–2,54)
М (лаг 0 лет)	1	9	1,62 (0,76, 3,9)	45	1,87 (0,91, 4,42)	101	2,73 (1,32, 6,50)	162	0,15 (n/a–0,66)	1,13 (0,07–2,85)
Ж (лаг 0 лет)	1	7	1,33 (0,47, 4,80)	33	1,11 (0,39, 4,08)	72	1,14 (0,40, 4,23)	91	0,21 (n/a–0,80)	0,52 (–0,37–2,06)
Достигнутый возраст (лаг 0 лет):										
< 50	1	0	—	1	—	2	—	1	—	—
50–59	1	2	2,88 (0,74–18,99)	10	2,98 (0,77–19,78)	12	7,02 (1,74, 47,93)	20	1,81 (n/a–13,59)	6,73 (0,57, 33,79)
60–69	1	9	0,74 (0,28–2,13)	14	1,19 (0,50, 3,34)	42	2,42 (1,02, 6,76)	74	0,70 (n/a, 3,28)	5,30 (1,67–13,57)
70+	1	5	1,68 (0,58, 7,16)	53	1,41 (0,50, 5,95)	117	1,36 (0,48, 5,75)	158	0,11 (n/a–0,44)	0,02 (–0,52–0,85)

Примечание:

ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИОР/Гр — избыточный относительный риск на греи, ИМТ — индекс массы тела, М — мужчины, Ж — женщины

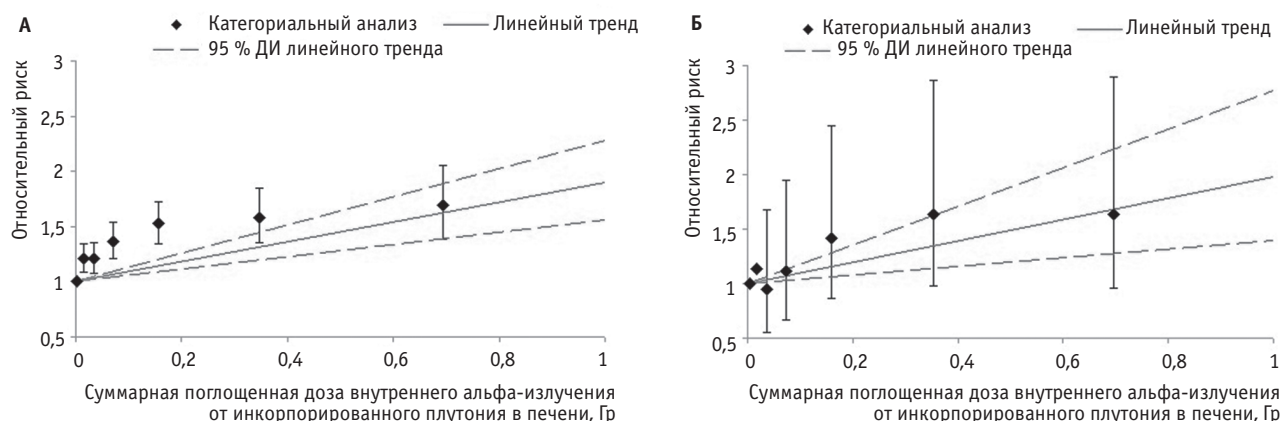


Рис. 2. Риск заболеваемости ЦВЗ в зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в дозах < 1,0 Гр, (А) не учитывая валидность дозовых оценок ИОР/Гр = 0,90 (95 % ДИ 0,56, 1,28); (Б) учитывая валидность дозовых оценок ИОР/Гр = 0,98 (95 % ДИ 0,39, 1,77)

оставался статистически значимым после применения 5-летнего лагирования, поправки на дополнительные нерадиационные факторы (АГ, ИМТ, индекс курения, продолжительность работы) и дозу внешнего облучения, и исключения поправки на статус курения и употребления алкоголя. Анализ чувствительности показал, что исключение работников, проработавших на ПО «Маяк» менее 1 года, не оказало влияния на полученные результаты (табл. 5 и 6).

Обнаружена статистически значимая возрастающая линейная зависимость риска заболеваемости ЦВЗ от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени; ИОР/Гр составил 0,28 (95 % ДИ 0,16–0,42) для полного набора данных и 0,90 (95 % ДИ 0,56–1,28) для ограниченного набора данных. Исключение поправки на статус курения и употребление алкоголя, включение поправки на дополнительные нерадиационные факторы (АГ, ИМТ, индекс курения, продолжительность работы) и дозу

внешнего гамма-облучения не оказали влияния на полученный результат.

На рис. 2 и в табл. 7 представлена линейная зависимость «доза–эффект» и результаты категориального анализа для ограниченного набора данных. Очевидно, что результаты категориального анализа и анализа линейного тренда плохо согласуются друг с другом. Одной из причин плохой согласованности этих двух результатов является величина надежности оценки дозы внутреннего альфа-облучения [8]. Дополнительные анализы (табл. 8) показали, что исключение работников с измерениями только ниже LOD (Validity > 0) не оказало влияния на результаты анализа. Однако оценка ИОР/Гр для полного набора данных стала вдвое меньше оценки, полученной для ограниченного набора данных.

В то же время было показано, что в субкогорте, ограниченной работниками, подвергшимися внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощен-

Таблица 7

ОР заболеваемости ЦВЗ в зависимости от суммарной поглощенной дозы альфа-облучения от инкорпорированного плутония в печени с учетом различных значений валидности дозовых оценок

Суммарная поглощенная доза альфа-излучения в печени, Гр	Средняя суммарная поглощенная доза альфа-излучения в печени, Гр		Медианная поглощенная доза альфа-излучения в печени, Гр		Человеко-годы		Случаи		ОР (95 % ДИ)	
	1*	2**	1	2	1	2	1	2	1	2
0–0,01	0,003	0,004	0,003	0	9299420	81595	876	36	1	1
0,01–0,025	0,016	0,017	0,016	0,020	3804880	51210	1142	66	1,21 (1,09–1,35)	1,13 (n/a, n/a)
0,025–0,05	0,035	0,036	0,035	0,040	2397170	50565	902	105	1,21 (1,08–1,36)	0,95 (0,56–1,68)
0,05–0,1	0,071	0,073	0,069	0,070	1753310	56261	748	142	1,37 (1,21–1,55)	1,11 (0,67–1,95)
0,1–0,25	0,156	0,160	0,147	0,150	1470060	69528	787	299	1,53 (1,35–1,73)	1,42 (0,86–2,45)
0,25–0,5	0,346	0,353	0,333	0,340	525153	31926	317	165	1,58 (1,36–1,85)	1,64 (0,98–2,86)
0,5–1,0	0,693	0,696	0,666	0,670	256313	18539	152	104	1,71 (1,40–2,07)	1,64 (0,96–2,90)

Примечание:

* — работники, для которых выполнялся мониторинг внутреннего альфа-облучения, валидность оценок доз облучения не учитывалась

** — работники, для которых выполнялся мониторинг внутреннего альфа-облучения, оценки доз облучения были надежными (валидность=1) ДИ — доверительный интервал

Таблица 8

Риск заболеваемости ЦВЗ: анализ зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени для оценок доз облучения с разной валидностью

	< 0,01 Гр		0,01–0,025 Гр		0,025–0,1 Гр		> 0,1 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)	ИОР/Гр (95 % ДИ) < 1 Гр
	ОР	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев		
Основной анализ, лаг 0 лет, валидность [0;1]	1	876	1,21 (1,09–1,35)	1142	1,28 (1,15–1,42)	1650	1,59 (1,42–1,78)	1402	0,28 (0,16–0,42)	0,90 (0,56–1,28)
Основной анализ, лаг 0 лет, валидность = 1	1	36	1,11 (n/a, n/a)	66	1,04 (0,63–1,78)	247	1,58 (0,97–2,69)	687	0,32 (0,14–0,56)	0,98 (0,39–1,77)
Основной анализ, лаг 0 лет, валидность > 0	1	333	1,21 (1,03–1,43)	560	1,24 (1,06–1,47)	1250	1,47 (1,24–1,74)	1310	0,18 (0,08–0,30)	0,58 (0,26–0,95)

Примечание:

ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИОР/Гр — избыточный относительный риск на грей

ной дозе в печени менее 1,0 Гр, и имеющих только валидные оценки доз (Validity = 1), результаты категориального анализа хорошо описывались линейной дозовой зависимостью, ИОР/Гр = 0,98 (95 % ДИ 0,39–1,77), по сравнению с субкогортой, ограниченной работниками, подвергшимися облучению в тех же дозах, но без учета валидности дозовых оценок (табл. 7, рис. 2), ИОР/Гр = 0,90 (95 % ДИ 0,56, 1,28).

Значимый возрастающий тренд смертности от ЦВЗ с увеличением дозы внутреннего альфа-облучения был обнаружен только в субкогорте, ограниченной работниками, подвергшимися внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени менее 1,0 Гр, ИОР/Гр = 0,84 (95 % ДИ 0,09–1,92). При исключении поправок на статус курения и ИМТ, ИОР/Гр сохранял статистическую значимость, но применение различных периодов лагирования и введение поправок на дополнительные нерадиационные факторы (АГ и продолжительность работы) и дозу внешнего гамма-облучения приводило к снижению ИОР/Гр и потере статистической значимости. Исключение работников, проработавших менее 1 года, не оказало влияния на полученные результаты.

Обсуждение

Настоящее исследование проведено в расширенной когорте работников ПО «Маяк» с увеличением периода наблюдения на 3 года. Численность когорты, увеличенная за счет включения работников, подвергшихся облучению малыми дозами, а также расширение периода наблюдения существенно повысило статистическую мощность исследования для оценки избыточного риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ при меньших дозах облучения по сравнению с предыдущими исследованиями [1, 3]. В настоящем исследовании был выявлен повышенный риск заболеваемости ЦВЗ у работников, подвергшихся гамма-облучению в суммарной дозе 0,1–0,2 Гр, по сравнению с предыдущим исследованием [3], в котором повышенный риск отмечался только у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммар-

ной дозе 0,2–0,5 Гр. Полученные результаты являются серьезным доказательством зависимости риска заболеваемости ЦВЗ от внешнего гамма-облучения практически без расхождений между результатами категориального анализа и анализа линейной зависимости «доза–эффект». Как и в предыдущем исследовании, не выявлено повышенного риска смертности от ЦВЗ в зависимости от внешнего облучения. Однако это не было неожиданным, т.к. число смертей от ЦВЗ увеличилось только на 6 % по сравнению с предыдущим исследованием и по-прежнему составляет только 20 % от числа заболеваний. Категориальный анализ показал значимое увеличение риска заболеваемости ЦВЗ у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени 0,01–0,025 Гр, в то время как в предыдущем исследовании повышенный риск заболеваемости ЦВЗ был выявлен у работников, подвергшихся облучению в дозах 0,1–0,5 Гр.

Статистически значимая линейная зависимость риска заболеваемости ЦВЗ от дозы внутреннего облучения была обнаружена у всех работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению, а также в субкогорте работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени менее 1,0 Гр. Однако результаты категориального анализа и анализа линейного тренда плохо согласовывались между собой. Для того чтобы понять причины этой несогласованности, были проведены дополнительные анализы риска заболеваемости ЦВЗ с включением переменной «валидности» оценки дозы облучения. В результате было показано, что использование оценок доз внутреннего облучения, рассчитанных на основе измерений активности плутония в образцах мочи ниже LOD, оказывает сильное влияние на кривую «доза–эффект», особенно в области малых доз. Наилучшая согласованность между результатами категориального анализа и анализа линейной зависимости риска заболеваемости ЦВЗ от дозы была получена для работников с наиболее надежными оценками доз внутреннего облучения (ва-

Таблица 9

**Избыточный относительный риск на единицу дозы (ИОР/Гр) ЦВЗ
вследствие внешнего облучения с низкой ЛПЭ**

Когорта	Средняя суммарная доза, Гр	Смертность или заболеваемость	Лag-период, годы	Кол-во случаев смерти или заболевания	ИОР/Гр (95 % ДИ)
Лица, пострадавшие от атомных бомбардировок в Японии					
LSS (пожизненное исследование) (17) ¹	0,20 ²	смертность	5	9622	0,09 (0,01–0,17)
AHS (исследование здоровья взрослых) (18)	0,57 ³	заболеваемость	13	729	0,07 (–0,08–0,24)
Профессиональное облучение					
Работники ПО «Маяк»–1948–1958 (1)	0,84	смертность	10	744	–0,02 (–0,12–0,08)
Работники ПО «Маяк»–1948–1972 (3)	0,63	смертность	10	1480	0,04 (–0,06–0,13)
Расширенная когорта работников ПО «Маяк»–1948–1982 (текущее исследование)	0,49	смертность	10	1567	0,05 (–0,03–0,16)
Работники ПО «Маяк»–1948–1958	0,84	заболеваемость	10	3840	0,45 (0,34–0,56)
Работники ПО «Маяк»–1948–1972	0,63	заболеваемость	10	6590	0,40 (0,30–0,49)
Расширенная когорта работников ПО «Маяк»–1948–1982 (текущее исследование)	0,49	заболеваемость	10	7931	0,49 (0,39–0,60)
Работники ядерной промышленности (международная) (19)	0,018 ⁴	смертность	10	1224	0,88 (–0,67, 3,16)
Работники «Бритиш Нуклеар Фьюэлз» (Великобритания) (20)	0,053	смертность	15	1018	0,43 ⁵ (–0,10–1,12)
Национальный регистр работников ядерной промышленности Великобритании (21)	0,025	смертность	10	1817	0,16 (–0,42–0,99)
Работники урановых шахт Германии (22)	0,047 ⁶	смертность	10	2073	0,44 (–0,14–1,08)
Ликвидаторы последствий аварии в Чернобыле (23)	0,109	заболеваемость	— ⁷	12832	0,45 ⁸ (0,11–0,80)
Облучение населения					
Когорта реки Течи (24)	0,035	смертность	15	1933	–0,14 (–0,64–0,46)
Когорта Семипалатинска (25)	0,09	смертность	10	839 ⁹	–0,06 (–0,65–0,54)

Примечания:

ИОР/Гр — избыточный относительный риск на грей, ДИ — доверительный интервал

¹ Оценки для смертности за период 1950–2003 гг. с использованием кодов МКБ-9 410–414² Сумма гамма- и 10-кратной нейтронной доз на толстую кишку³ Взвешенное значение суммы гамма- и нейтронных доз экранированной кермы, учитывая, что вес нейтронного компонента составляет 10. Лица, пострадавшие от атомных бомбардировок в Японии, подверглись преимущественно гамма-облучению⁴ Доза на легкое⁵ В основе первоначальная причина смерти. ИОР/Гр, полученный в ходе анализов, в основе которых были первоначальная и способствующая причины смерти, был выше⁶ Доза на печень от внешнего гамма-облучения⁷ Данные в статье не представлены⁸ Курение и употребление алкоголя не учитывались⁹ Все значения с оценками доз облучения (Таблица 6с из работы Grosche et al. 2011)

лидность = 1), несмотря на большое сокращение числа случаев ЦВЗ (80 %) при этом.

По сравнению с предыдущими исследованиями впервые выявлен повышенный риск смертности от ЦВЗ у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени свыше 0,1 Гр при ОР = 2,11 (95 % ДИ 1,15–4,24). Выявлена статистически значимая возрастающая линейная зависимость смертности от ЦВЗ от дозы внутреннего альфа-облучения в субкогорте работников, подвергшихся облучению в дозах менее 1,0 Гр после введения поправки на нерадиационные факторы. Однако при лагировании и введении поправки на дополнительные нерадиационные факторы оценки избыточного относительного риска на единицу дозы снижались и становились статистически незначимыми. Однако этот результат следует интерпретировать с осторожностью, т.к. он получен без учета валидности дозы облучения.

В целом, результаты анализа риска ЦВЗ в зависимости от дозы внутреннего альфа-облучения выглядят надежно, т.к. показано постепенное расширение возможности определять риски при меньших дозах при увеличении статистической мощности исследования когорты работников ПО «Маяк».

Оценки ИОР/Гр для заболеваемости и смертности от ЦВЗ в данном исследовании, в предыдущих исследованиях [1, 3] и в других исследованиях [15–25] у лиц, подвергшихся внешнему облучению с низкой ЛПЭ, представлены в табл. 9. В преобладающем большинстве исследований представлены результаты анализа смертности, в то время как оценки риска заболеваемости ЦВЗ выполнены только в двух исследованиях [18–23]. Оценки ИОР/Гр для смертности от ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк» хорошо согласуются с результатами, полученными при исследовании японской когорты LSS [17]. В некоторых исследованиях работников предприятий атомной

промышленности приводятся более высокие оценки рисков, по сравнению с результатами, полученными при анализе изучаемой когорты [19–22]. ИОР/Гр для заболеваемости ЦВЗ среди работников ПО «Маяк» был выше, чем среди лиц, пострадавших в результате атомных бомбардировок [18], но согласовывался с оценкой риска заболеваемости ЦВЗ в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [23]. Мета-анализ, проведенный с использованием данных когорты LSS и работников предприятий атомной промышленности разных стран [26], показал оценки ИОР/Гр для четырех подтипов болезней системы кровообращения, включая ЦВЗ. Несмотря на то, что были обнаружены статистически значимые повышенные ИОР/Гр для ЦВЗ, была выявлена значительная гетерогенность оценок в некоторых исследованиях. Это неудивительно, т.к. каждое исследование имеет свою весомость доказательств, статистическую мощность, и в большинстве из них не учитывались мешающие нерадиационные факторы, которые, как известно, существенно влияют на риск заболеваемости и смертности от ЦВЗ [27]. На настоящий момент отсутствуют оценки рисков заболеваемости ЦВЗ в других когортах работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного плутония, с которыми можно было бы сравнить результаты настоящего исследования.

Основным преимуществом когорты работников ПО «Маяк» является полная информация о заболеваемости и смертности от ЦВЗ для 96 % работников за весь период наблюдения (более 60 лет), что обеспечивает статистическую мощность исследования. Также доступна информация по наиболее важным нерадиационным факторам: ИМТ, АГ, курение, употребление алкоголя. Кроме этого, в настоящем анализе была использована количественная характеристика курения (индекс курения), собранная для значительного числа работников с известным статусом курения (71,2 %). В других когортах профессионально облученных лиц отсутствует информация о заболеваемости ЦВЗ и нерадиационных мешающих факторов.

Преимуществом настоящего исследования является также полнота и высокое качество информации. В медико-дозиметрической базе данных «Клиника» регулярно ведется контроль полноты и качества первичных данных [11]. Для настоящего исследования были проведены дополнительные проверки качества выбранных для анализа данных. Коэффициент ошибок для всех типов проверок качества в изучаемой когорте составил менее 10 %, что указывает на высокое качество данных. Кроме того, в связи с большим количеством аутопсий (53 %) стало возможным верифицировать клинические диагнозы на основе патологических исследований, при этом был обнаружен очень низкий уровень расхождений диагнозов (менее 2 %).

Основной слабостью настоящего исследования является качество оценок доз внутреннего альфа-облучения. В результате анализа зависимости риска заболеваемости ЦВЗ от дозы внутреннего облучения обнаружена проблема, связанная с оценками доз работников, у которых активность плутония в образцах мочи была ниже порога определения (LOD). В ранние годы деятельности ПО «Маяк» активность плутония в образцах мочи измерялась с помощью альфа-радиометрических методов, и LOD был довольно высоким, что приводило к тому, что существенная доля альфа-активности плутония не могла быть измерена. Позднее начали применять альфа-спектрометрические методы, и LOD значительно снизился. Расчеты доз внутреннего альфа-облучения на основе измерений активности плутония в образцах мочи ниже LOD, которым приписывали точечные оценки, равные половинному значению прежнего порога определения, могли привести к недооценке или переоценке истинного значения дозы облучения, что, в свою очередь, могло повлиять на оценку риска.

Другим фактором, который мог ослабить риск смертности от ЦВЗ — это риск конкурирующих причин смерти, например, от рака легкого, который, как известно, связан с альфа-облучением от инкорпорированного плутония. Смерть от рака легкого у работника уже исключала риск развития ЦВЗ, в результате чего число случаев и смертей от ЦВЗ уменьшалось по сравнению с той ситуацией, когда отсутствуют конкурирующие причины смерти. Мы планируем провести анализ риска ЦВЗ с учетом конкурирующих рисков в будущих исследованиях.

Также, в связи с введением нового закона о защите частной жизни в Российской Федерации стало невозможным получение информации о жизненном статусе и причине смерти работников, мигрировавших из Озерска, что привело к потере трех лет периода наблюдения смертности у мигрантов.

Преобладающее большинство случаев ЦВЗ, включенных в настоящий анализ, были случаями церебрального атеросклероза (код МКБ-9: 437.0). Атеросклероз — это системный процесс с длительным периодом развития; он представляет собой многофакторное заболевание, риск развития которого повышают различные генетические, биологические факторы и факторы окружающей среды. Ионизирующее излучение может рассматриваться в качестве одного из факторов окружающей среды, который приводит и/или ускоряет развитие атеросклероза в различных сосудах (коронарные, церебральные, почечные, артерии конечностей и др.).

Современные знания о влиянии высоких доз облучения на биологические механизмы развития атеросклероза основаны на экспериментальных исследованиях и исследованиях в когортах пациентов,

подвергшихся диагностическому и терапевтическому облучению. Было показано, что такие механизмы, как дисфункция эндотелия, воспаление, оксидативный стресс, изменения в коагуляции и активности тромбоцитов, повреждения ДНК, старение клеток и гибель клеток могут играть значимую роль в развитии радиационно-индуцированных эффектов облучения в системе кровообращения при дозах более 2 Зв [15–28]. Влияние малых и средних доз облучения на механизмы развития атеросклероза до сих пор достаточно не изучены. Однако недавно был опубликован ряд исследований механизмов развития атеросклероза в когортах лиц, подвергшихся облучению. В обзорах этих исследований Little et al. [29–30] и Borghini [31] выдвинули гипотезу о том, что биологические механизмы радиационно-индуцированных эффектов при средних и малых дозах отличаются от тех, что существуют при высоких дозах (например, лучевая терапия). Кроме того, недавно опубликованные результаты показали, что облучение может способствовать преждевременному старению клеток [32].

Заключение

Таким образом, в результате исследования обнаружен повышенный риск заболеваемости ЦВЗ (но не смертности) у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в дозах выше 0,1 Гр по сравнению с работниками, подвергшимися облучению в меньших дозах. Результаты исследования подтвердили выявленную ранее линейную зависимость заболеваемости ЦВЗ от дозы внешнего гамма-облучения после введения поправки на нерадиационные факторы.

Был обнаружен повышенный риск заболеваемости ЦВЗ у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени выше 0,01 Гр по сравнению с работниками, подвергшимися облучению меньшими дозами. Установлена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости ЦВЗ от дозы внутреннего альфа-облучения. Однако результаты категориального анализа риска заболеваемости ЦВЗ хорошо согласовывались с линейной дозовой зависимостью только в субкогорте работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени менее 1,0 Гр при использовании только надежных оценок доз облучения (Validity = 1).

Впервые был обнаружен повышенный риск смертности от ЦВЗ у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени более 0,1 Гр, по сравнению с работниками, подвергшимися облучению в суммарной дозе менее 0,01 Гр. Выявлена статистически значимая линейная зависимость смертности от ЦВЗ от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени в субкогорте работников, подвергшихся

облучению в дозах менее 1,0 Гр, после введения поправки на нерадиационные факторы.

Исследование показало, что использование оценок доз внутреннего облучения, рассчитанных на основе измерений активности плутония в образцах мочи ниже LOD, оказало существенное влияние на форму кривой зависимости риска заболеваемости ЦВЗ от дозы внутреннего облучения.

Благодарность

Исследование проведено при финансовой поддержке Европейского Союза в рамках седьмой рамочной программы и Федерального медико-биологического агентства (№ контрактного соглашения 249675 «Эпидемиологические исследования облученных популяций на Южном Урале» (SOLO)). Авторы признательны ФГУП ПО «Маяк» и отделу внутренней дозиметрии ЮУРИБФ за предоставление доступа к ДРСМ-2008, созданной в рамках российско-американского сотрудничества; лаборатории эпидемиологии ЮУРИБФ за предоставление доступа к медико-дозиметрическому регистру ПО «Маяк». Личная благодарность Майклу Гиллису за его ценные предложения по написанию данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al. Cerebrovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. // *Radiat. Res.*, 2010a, **174**, P. 851–864.
2. 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.*, 2010b, **174**, P. 155–168.
3. Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B. et al. Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948–1972. // *Rad. Environ. Biophys.*, 2011, **50**, No. 4, P. 539–552.
4. 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, **103**, No. 1, P. 3–14.
5. Azizova T.V., Zhuntova G.V., Haylock R.G.E. et al. Chronic bronchitis in the cohort of Mayak workers first employed 1948–1958. // *Radiat. Res.*, 2013, **180**, No. 6, P. 610–621.
6. Moseeva M.B., Azizova T.V., Grigorieva E.S., Haylock R. Risk of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Workers Dosimetry System 2008. // *Rad. Environ. Biophys.*, 2014, **53**, No. 2, P. 469–477.
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, **9**, No. 5, e96309, doi: 10.1371/journal.phone.0096309.

8. *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, **104**, No. 4, P. 366–378.
9. *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, http://www.hps1.org/aahp/public/AAHP_Special_Sessions/2010_Salt_Lake_City/pm-1.pdf; 2010.
10. ICD-9 Guidelines for Coding Diseases, Injuries and Causes of Death / Revision 1975. Geneva, WHO, 1980, 752 pp.
11. *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.
12. *Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V.* Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex. // *Radiat. Res.*, 1999, **152**, No. 4, P. 352–363.
13. *Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M.* EPICURE users guide. — Hirosoft, Seattle, WA, 1993.
14. *Луновецкий Б.М.* Инфаркт, инсульт, внезапная смерть. — СПб.: «Специальная литература», 1997.
15. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report. 1, 2008, P. 325–383.
16. *Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A. et al.* Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. // *Radiat. Res.*, 2012, **177**, P. 229–243.
17. *Shimizu Y., Kodama K., Nishi N. et al.* Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. // *BMJ*, **340**, b5349, doi:10.1136/bmj.b5349; 2010.
18. *Yamada M., Wong F.L., Fujiwara S. et al.* Non-cancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998. // *Radiat. Res.*, 2004, **161**, P. 622–632.
19. *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, **36**, P. 1126–1135.
20. *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, **37**, P. 506–518.
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. // *Brit. J. Cancer*, 2009, **100**, P. 206–212.
22. *Kreuzer M., Dufey F., Sogl M. et al.* External gamma radiation and mortality from cardiovascular diseases in the German WISMUT uranium miners cohort study, 1946–2008. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2012, **52**, No. 1, P. 37–46, DOI 10.1007/s00411-012-0446-5.
23. *Ivanov V., Maksioutov M.A., Chekin S.Y. et al.* The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. // *Health Phys.*, 2006, **90**, P. 199–207.
24. *Krestinina L.Y., Epifanova S., Silkin S. et al.* Chronic low-dose exposure in the Techa River Cohort: risk of mortality from circulatory diseases. // *Rad. Environ. Biophys.*, 2013, **52**, No. 1, P. 47–57, DOI 10.1007/s00411-012-0438-5
25. *Grosche B., Lackland D.T., Land C.E. et al.* Mortality from cardiovascular diseases in the Semipalatinsk historical cohort, 1960–1999, and its relationship to radiation exposure. // *Radiat. Res.*, 2011, **176**, P. 660–669.
26. *Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D. et al.* Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. // *Environ. Health Perspect.*, 2012, **120**, P. 1503–1511, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1204982>.
27. *Akiba S.* Circulatory disease risk after low-level ionizing radiation exposure. // *Radiat. Emerg. Med.*, 2013, **2**, No. 2, P. 13–22.
28. ICRP–2012. ICRP Statement on Tissue Reactions. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118. // *Ann. ICRP*, **41**, No. 1/2.
29. *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, DOI 10.1007/s00411-009-0250-z.
30. *Little M.P.* A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2013, DOI 10.1007/s00411-013-0484-7.
31. *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.
32. *Lowe D., Raj K.* Premature aging induced by radiation exhibits pro-atherosclerotic effects mediated by epigenetic activation of CD44 expression. // *Aging Cell*, 2014, P. 1–11, DOI 10.1111/ace1.12253.

Поступила: 29.01.2015

Принята к публикации: 27.05.2015