

А.М. Корело, М.А. Максюттов, С.Ю. Чекин, Е.В. Кочергина, О.Е. Лашкова

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ОБЛУЧЕНИЯ НА МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Александр Михайлович Корело, e-mail: korelo@nrer.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Дать общее представление о наиболее распространенных сочетаниях заболеваний у мужского населения РФ и выявить сочетания заболеваний, на развитие которых могло оказать влияние ионизирующая радиация.

Материал и методы: Когортное исследование влияния внешнего гамма-облучения на мультиморбидность участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС по данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра. Мультиморбидность определялась как наличие у одного участника когорты двух и более заболеваний из перечня, состоящего из десяти групп диагнозов: болезни нижних дыхательных путей, болезни костно-мышечной системы, болезни эндокринной системы, психические расстройства, онкология, неврология, болезни органов пищеварения, болезни сердечно-сосудистой системы, болезни мочеполовой системы, болезни органов чувств. Когорту составили мужчины 1919–1969 гг. рождения, работавшие в зоне аварии с 1986 по 1987 гг. и имеющие документально подтвержденную дозу внешнего гамма-облучения всего тела. Период наблюдения за когортой: 1992–2021 гг. Численность когорты на начало наблюдения составила 59 290 чел. Участники исследования были разбиты на две группы по дозе внешнего гамма-облучения: до 150 мГр – 34 602 лиц, 150 мГр и больше – 24 688 лиц. Для всех возможных сочетаний диагнозов рассчитывался относительный радиационный риск как мера связи облучения с заболеваниями. Относительный радиационный риск считался статистически значимым, если левая граница одностороннего 95 %-го доверительного интервала была больше 1. Статистический анализ проводился с использованием языка программирования для статистических вычислений R и пакета для R Arules.

Результаты: За 30 лет наблюдения мультиморбидность отмечена у 62 % лиц. Наиболее распространенными сочетаниями хронических заболеваний были комбинации болезней сердечно-сосудистой системы с болезнями органов пищеварения (23 % от первоначальной численности когорты), с болезнями нижних дыхательных путей (22 %) и с болезнями костно-мышечной системы (18 %). Сочетание всех четырех групп диагнозов выявлено у 5 % лиц. Было выявлено 19 мультиморбидных комбинаций со статистически значимым относительным радиационным риском в диапазоне (1,07–1,23).

Заключение: Влияние облучения на численность лиц с мультиморбидностью не выявлено, но в исследованной когорте есть лица, у которых заболевания сердечно-сосудистой системы, болезни эндокринной системы, онкология и сочетания этих групп диагнозов с заболеваниями других систем организма могут быть вызваны облучением. Статистически значимый относительный радиационный риск для сочетаний диагнозов в целом больше, чем для отдельных заболеваний, составляющих эти сочетания.

Ключевые слова: Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, мультиморбидность, доза, внешнее гамма-облучение, участники ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, когортное исследование, относительный радиационный риск, базовый риск

Для цитирования: Корело А.М., Максюттов М.А., Чекин С.Ю., Кочергина Е.В., Лашкова О.Е. Анализ влияния облучения на мультиморбидность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 3. С.46–52. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-3-46-52

A.M. Korelo, M.A. Maksoutov, S.Yu. Chekin, E.V. Kochergina, O.E. Lashkova

Analysis of the Influence of Radiation Exposure on Multimorbidity Among Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

Контактное лицо: А.М. Корело, e-mail: korelo@nrer.ru

ABSTRACT

Purpose: To give a general idea of the most common combinations of diseases in the male population of the Russian Federation and to identify the combinations of diseases, the development of which could be influenced by ionising radiation.

Material and methods: Cohort study of the influence of external gamma irradiation on multimorbidity of the Chernobyl accident liquidation participants according to the data of the National Radiation Epidemiological Registry. Multimorbidity was defined as the presence in one participant of the cohort of two or more diseases from the list consisting of ten groups of diagnoses: diseases of lower respiratory tract, diseases of musculoskeletal system, diseases of endocrine system, mental disorders, oncology, neurology, diseases of digestive organs, diseases of cardiovascular system, diseases of genitourinary system, diseases of sense organs. The cohort consisted of men born between 1919 and 1969 who worked in the accident zone from 1986 to 1987 and had a documented whole-body external gamma dose. Cohort follow-up period: 1992–2021. The cohort size at the beginning of the follow-up was 59 290 people. The study participants were divided into two groups according to external gamma dose: up to 150 mGy – 34602 individuals, 150 mGy and more – 24 688 individuals. For all possible combinations of diagnoses, relative radiation risk was calculated as a measure of the association of exposure with diseases. The relative radiation risk was considered statistically significant if the left border of the one-sided 95 % confidence interval was greater than 1. Statistical analyses were performed using the R programming language for statistical computing and the R arules package.

Results: During 30 years of follow-up, multimorbidity was noted in 62 % of individuals. The most common combinations of chronic diseases were combinations of cardiovascular diseases with digestive diseases (23 % of the original cohort), with lower respiratory diseases (22 %) and with musculoskeletal diseases (18 %). A combination of all four diagnosis groups was identified in 5 % of individuals. Nineteen multimorbid combinations with statistically significant relative radiation risk in the range (1.07–1.23) were identified.

Conclusions: No effect of radiation exposure on the number of individuals with multimorbidity was found, but in the studied cohort there are individuals with cardiovascular diseases, endocrine diseases, oncology and combinations of these groups of diagnoses with diseases of other body systems may be caused by radiation exposure. The statistically significant relative radiation risk for combinations of diagnoses is, in general, greater than for the individual diseases that make up these combinations.

Keywords: National Radiation Epidemiological Registry, multimorbidity, dose, external gamma radiation, Chernobyl accident liquidators, cohort study, relative radiation risk, baseline risk

For citation: Korelo AM, Maksoutov MA, Chekin SYu, Kochergina EV, Lashkova OE. Analysis of the Influence of Radiation Exposure on Multimorbidity Among Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(3):46–52. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-3-46-52

Введение

В настоящее время у терминов «мультиморбидность», «полиморбидность», «коморбидность» нет общепризнанного определения. В большинстве современных литературных источников под коморбидностью понимается сосуществование двух и более заболеваний, связанных между собой патогенетически, в то время как мультиморбидность (полиморбидность) – это сочетание двух и более хронических заболеваний у одного пациента, возможно, не связанных между собой доказанными на текущий момент патогенетическими механизмами [1].

У людей с мультиморбидностью выше уровень смертности и инвалидности, выше риск неблагоприятных последствий приема лекарств, ниже функциональный статус и качество жизни, чем при наличии только одного заболевания [2]. Механизмы, лежащие в основе развития мультиморбидности, сложны, но связаны со старением и лежащими в его основе биологическими механизмами, а также более широкими факторами, определяющими здоровье, такими как социально-экономическое неблагополучие [3].

Используя данные Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) о состоянии здоровья участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, мы провели ретроспективное когортное исследование влияния внешнего гамма-облучения на мультиморбидность. Перед исследованием были поставлены две цели:

- 1) Дать общее представление о наиболее распространенных сочетаниях заболеваний у мужского населения РФ.
- 2) Выявить сочетания заболеваний, на развитие которых могло оказать влияние ионизирующая радиация.

Материал и методы

Определение мультиморбидности

Мультиморбидность определялась на основе диагнозов, объединенных в десять групп (табл. 1). Эти группы в некоторой степени похожи по методам лечения, клинической картине или организации здравоохранения. Диагнозы, включенные в десять групп, были выбраны аналогично работе [4] на основе клинической значимости, использования в более ранних работах по мультиморбидности и рекомендаций в систематических обзорах.

Под мультиморбидностью понималось наличие диагнозов из двух или более различных групп, например, астма из группы {LUNG} и рассеянный склероз из группы {NEURO}.

Исследуемая популяция

Исследование выполнялось по данным о заболеваемости участников ликвидации последствий аварии на

ЧАЭС, наблюдаемых в НРЭР с 1992 по 2021 гг. Процедуры сбора и верификации данных о состоянии здоровья участников ликвидации последствий аварии описаны в публикации [6]. Были применены следующие критерии для включения наблюдаемых лиц в исследуемую когорту:

1. Пол: мужской.
2. Год рождения: 1919–1969.
3. Дата регистрации: до 1 января 1992 г.
4. Год въезд в зону аварии: 1986–1987 гг.
5. Наличие документально-подтвержденной дозы внешнего гамма-облучения всего тела.
6. Отсутствие до 1992 г. диагнозов из табл. 1.

По состоянию на 1 января 1992 г. исследуемая популяция состояла из 59 290 чел. За 30 лет вышло из-под наблюдения 35720 (60 %) чел., из них по причине смерти 26576 (45 %) чел.

Участники исследования были разбиты на две группы по возрасту на 01.01.1992 г. (от 22 до 39 лет – «<40 лет» и от 40 до 67 лет – «40+ лет») и на две группы по дозе внешнего гамма-облучения (до 150 мГр – «<150 мГр», 150 мГр и больше – «150+ мГр»). Для проведения статистического анализа был сформирован набор данных в виде списка, где каждому члену когорты соответствовала одна строка данных, содержащая следующую информацию: порядковый номер, код возрастной группы, код дозовой группы, коды групп диагнозов (при наличии). По результатам ежегодных медицинских осмотров каждому члену когорты было приписано от 0 до 10 кодов групп диагнозов из табл. 1.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования для статистических вычислений R 4.3.2 [7], интегрированной среды разработки Rstudio 2023.12.1-402 компании Posit Software, PBC [8] и пакета для R arules 1.7 – вычислительной среды для поиска ассоциативных правил и наборов частых элементов [9].

Дескриптивный анализ сочетаний групп диагнозов проводился на трех уровнях мультиморбидности (две и более группы диагнозов – уровень «2+», три и более группы диагнозов – уровень «3+», четыре и более группы диагнозов – уровень «4+»), в двух возрастных группах. Для определения пяти наиболее распространенных сочетаний групп диагнозов был использован алгоритм быстрого поиска Eclat из пакета Arules [10]. Результаты работы алгоритма представлялись в виде списка, содержащего наборы кодов групп диагнозов вида, например, {GASTRO, HEART}. Группы диагнозов в наборе неупорядочены, т.е. приведенная выше запись не означает, что болезнь из группы HEART была выявлена после болезни из группы GASTRO.

Таблица 1

**Диагнозы и системы организма, включенные
в определение мультиморбидности [4]
Diagnoses and body systems included in the definition
of multimorbidity [4]**

Группа диагнозов {код}	Диагноз	Коды МКБ-10 [5]
Некоторые болезни нижних дыхательных путей {LUNG}	Хроническая обструктивная болезнь легких	J44
	Хронические бронхиты	J41–J42
	Эмфизема	J43
	Астма	J45–J46
Некоторые болезни костно-мышечной системы {MUSCSCSEL}	Ревматические болезни/артриты	L40.5, M05–M07
	Артрозы	M15–M17
	Дорсопатии	M45, M47, M50–M51, M53–M54
	Остеопорозы	M80–M82
Некоторые болезни эндокринной системы {ENDO}	Гипотиреоз	E03
	Гипертиреоз	E05
	Сахарный диабет	E10–E14
Некоторые психические расстройства {MENTAL}	Деменция	G30, G31.8–9, F00, F01, F02.0, F02.3, F03
	Психические расстройства, связанные с употреблением алкоголя	F10.1–F10.9
Онкология {CANCER}	Злокачественные новообразования, кроме рака кожи	C00–C97, кроме C44
Неврология {NEURO}	Инсульт	I60–I64, I69
	Рассеянный склероз	G35
	Эпилепсия	G40
	Мигрень	G43
	Болезнь Паркинсона	G20
Некоторые болезни органов пищеварения {GASTRO}	Диспепсия	K30
	Болезнь Крона и язвенный колит	K50–K51
	Синдром раздраженного кишечника	K58
	Болезни печени	K70–K76
	Хронический панкреатит	K86.0, K86.1
Некоторые болезни сердечно-сосудистой системы {HEART}	Ишемическая болезнь сердца	I20–I25
	Сердечная недостаточность, нарушение проводимости и сердечного ритма	I44.1–7, I45.2–9, I47–I50
	Болезни и поражения сердечных клапанов	I05–I08, I34–I37
Некоторые болезни мочеполовой системы {KIDNEY}	Хронические болезни почек	N03–N05, N11–N12, N18–N19, Z49, Z99.2
	Недержание мочи	N39.3–4
Некоторые болезни органов чувств {SENSORY}	Глаукома	H40
	Слепота и пониженное зрение	H54.0–54.3, H54.7
	Потеря слуха	H90.0, H90.2, H90.3, H90.5, H90.6, H90.8, H91
	Псориаз	L40, кроме L40.5

Исследование влияния внешнего гамма-облучения на мультиморбидность состояло в изучении таблиц сопряженности двух дихотомических признаков: (1) принадлежность к дозовой группе «150+ мГр» и (2) наличие определенного сочетания кодов групп диагнозов, включенных в определение мультиморбидности. Всего таких сочетаний кодов для десяти групп диагнозов, а, значит, и таблиц 2×2, может быть 1023.

Мерой связи между признаками в таблице сопряженности был выбран относительный радиационный риск ORP:

$$ORP = \frac{\text{относительное число больных в дозовой группе «150+ мГр»}}{\text{относительное число больных в дозовой группе «<150 мГр»}}$$

Для анализа отбирались таблицы сопряженности с величиной ORP статистически значимо большей 1 (далее по тексту – статистически значимый относительный радиационный риск). Отбор выполнялся в два этапа. На первом этапе при помощи алгоритма быстрого поиска ассоциативных правил *Apriori* [11], реализованного в пакете Arules, отбирались ассоциативные правила вида {дозовая группа «150+ мГр»}=>{сочетание кодов групп диагнозов} с пороговыми параметрами *support* = 0,001 и *confidence* = 0,001. На втором этапе для найденных таблиц сопряженности вычислялась левая граница одностороннего 95 % доверительного интервала относительного радиационного риска, исходя из приведенных в [12, 13] рекомендаций. Окончательно для анализа отбирались таблицы, у которых эта величина больше 1 и относительное число больных в дозовой группе «<150 мГр» (т.е. базовый риск – риск в менее облученной группе) больше 1 %.

Для оценки влияния продолжительности наблюдения на устойчивость оценок относительного радиационного риска было проведено выборочное сравнение с результатами, полученными за первые 15 лет наблюдения.

Результаты

За 30 лет наблюдения у 10 270 лиц (17,32 % от первоначальной численности исследуемой когорты) не было выявлено заболеваний, включенных в перечень для определения мультиморбидности (табл. 2). Соответственно, заболевших было почти 83 %, а мультиморбидность отмечена у 36 765 лиц (62,01 %). Такая же разница, приблизительно в 20 %, и между относительной численностью лиц с тремя последовательно вложенными уровнями мультиморбидности.

Таблица 2

**Количество больных на разных уровнях мультиморбидности в зависимости от характеристик исследуемой когорты
Number of patients at different levels of multimorbidity according to the characteristics of the study cohort**

Характеристика	Число лиц на 01.01.1992	Относительное число больных в % от столбца «Число лиц на 01.01.1992» на разных уровнях мультиморбидности				
		0	1+	2+	3+	4+
Всего	59290	17,32	82,68	62,01	40,18	21,86
Возрастные группы						
<40 лет	32405	21,59	78,41	55,95	34,11	17,37
40+ лет	26885	12,18	87,82	69,31	47,49	27,27
Дозовые группы						
<150 мГр	34602	17,61	82,39	61,98	40,17	21,74
150+ мГр	24688	16,91	83,09	62,05	40,19	22,03

Таблица 3

Относительное число больных в % к численности на 01.01.1992 по всем исследуемым группам диагнозов и по возрастным группам

Relative number of patients in % of the number of patients on 01.01.1992 for all studied groups of diagnoses and by age groups

Группа диагнозов {код}	Всего	Возрастные группы	
		<40 лет	40+ лет
Некоторые болезни сердечно-сосудистой системы {HEART}	52,64	44,54	62,39
Некоторые болезни органов пищеварения {GASTRO}	35,56	34,31	37,5
Некоторые болезни нижних дыхательных путей {LUNG}	33,53	30,23	37,06
Некоторые болезни костно-мышечной системы {MUSCSEL}	26,88	25,77	28,22
Некоторые болезни мочеполовой системы {KIDNEY}	14,84	13,49	16,46
Некоторые болезни эндокринной системы {ENDO}	13,92	13,27	14,7
Неврология {NEURO}	13,88	11,48	16,77
Онкология {CANCER}	12,64	8,93	17,11
Некоторые болезни органов чувств {SENSORY}	12,55	9,87	15,79
Некоторые психические расстройства {MENTAL}	4,16	3,94	4,41

Доля лиц, составляющих возрастную группу «<40 лет» – 54,65 %, у 32 405 из них (55,95 % от первоначальной численности этой возрастной группы) отмечена мултиморбидность. В более старшей возрастной группе «40+ лет» доля лиц с мултиморбидностью почти 70 %. С ростом уровня мултиморбидности растет и величина относительного «возрастного» риска – от 1,24 до 1,57.

Дозовую группу «150+ мГр» составили 24 688 чел к или 41,64 % от первоначальной численности исследуе-

мой когорты. В обеих дозовых группах на каждом уровне мултиморбидности относительное число больных практически совпадает, что свидетельствует об отсутствии влияния облучения на численность лиц с мултиморбидностью.

Относительная численность больных по всем 10 группам диагнозов и по 2 возрастным группам приведена в табл. 3. Относительная численность больных числялась в процентах от первоначальной численности когорты. Данные отсортированы по столбцу «Всего». И в возрастных группах, и в целом по когорте, чаще всего выявлялись болезни сердечно-сосудистой системы, на 2 и 3 местах – с небольшой разницей болезни органов пищеварения и болезни нижних дыхательных путей, на четвертом месте – болезни костно-мышечной системы. Наименее распространенная группа – психические расстройства. В более старшей возрастной группе «40+ лет» относительное число больных выше, чем в группе «<40 лет» по всем группам диагнозов. Самый заметный рост, почти в 2 раза, в группе «Онкология».

От четверти до половины лиц, бывших условно здоровыми в начале исследования, имеют заболевания, входящие в первые четыре группы диагнозов из табл. 3. Эти группы диагнозов присутствуют в наиболее частых комбинациях на всех уровнях мултиморбидности (табл. 4).

Так, первое место занимают болезни сердечно-сосудистой системы (табл. 3), а на уровне «2+» (табл. 4) первое место у сочетания болезней сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения. На уровне «3+» к ним добавились болезни нижних дыхательных путей, а на уровне «4+» болезни костно-мышечной системы. Численность лиц с занимающими первые места комбинациями групп диагнозов уменьшалась примерно в 2 раза при переходе от уровня к уровню: среди лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы почти половина имеет заболевания органов пищеварения, из которых у половины выявлены болезни нижних дыхательных путей, среди которых половина лиц с болез-

Таблица 4

Первые пять наиболее частых сочетаний групп диагнозов в возрастных группах на различных уровнях мултиморбидности

The first five most frequent combinations of diagnosis groups across age groups at different levels of multimorbidity are as follows

Ранг	Уровень 2+		Уровень 3+		Уровень 4+	
	коды групп диагнозов	%	коды групп диагнозов	%	коды групп диагнозов	%
ВСЕГО						
1	{GASTRO,HEART}	22,69	{GASTRO,HEART,LUNG}	10,92	{GASTRO,HEART,LUNG,MUSCSEL}	5,07
2	{HEART,LUNG}	21,57	{GASTRO,HEART,MUSCSEL}	9,45	{GASTRO,HEART,KIDNEY,LUNG}	3,27
3	{HEART,MUSCSEL}	17,79	{HEART,LUNG,MUSCSEL}	8,63	{GASTRO,HEART,KIDNEY,MUSCSEL}	2,86
4	{GASTRO,LUNG}	15,79	{GASTRO,LUNG,MUSCSEL}	6,71	{ENDO,GASTRO,HEART,LUNG}	2,53
5	{GASTRO,MUSCSEL}	13,26	{GASTRO,HEART,KIDNEY}	6,10	{ENDO,GASTRO,HEART,MUSCSEL}	2,50
Возрастная группа <40 лет						
1	{GASTRO,HEART}	19,21	{GASTRO,HEART,LUNG}	8,87	{GASTRO,HEART,LUNG,MUSCSEL}	4,14
2	{HEART,LUNG}	17,00	{GASTRO,HEART,MUSCSEL}	7,97	{GASTRO,HEART,KIDNEY,LUNG}	2,53
3	{HEART,MUSCSEL}	15,11	{HEART,LUNG,MUSCSEL}	6,96	{GASTRO,HEART,KIDNEY,MUSCSEL}	2,35
4	{GASTRO,LUNG}	14,32	{GASTRO,LUNG,MUSCSEL}	5,97	{ENDO,GASTRO,HEART,LUNG}	2,06
5	{GASTRO,MUSCSEL}	12,41	{GASTRO,HEART,KIDNEY}	4,90	{ENDO,GASTRO,HEART,MUSCSEL}	2,04
Возрастная группа 40+ лет						
1	{HEART,LUNG}	27,09	{GASTRO,HEART,LUNG}	13,41	{GASTRO,HEART,LUNG,MUSCSEL}	6,19
2	{GASTRO,HEART}	26,87	{GASTRO,HEART,MUSCSEL}	11,22	{GASTRO,HEART,KIDNEY,LUNG}	4,17
3	{HEART,MUSCSEL}	21,02	{HEART,LUNG,MUSCSEL}	10,65	{GASTRO,HEART,LUNG,SENSORY}	3,52
4	{GASTRO,LUNG}	17,56	{GASTRO,LUNG,MUSCSEL}	7,60	{GASTRO,HEART,KIDNEY,MUSCSEL}	3,47
5	{GASTRO,MUSCSEL}	14,29	{GASTRO,HEART,KIDNEY}	7,55	{GASTRO,HEART,MUSCSEL,SENSORY}	3,29

Примечание: % – относительное число больных от численности когорты или возрастной группы на 01.01.1992 г.; GASTRO – некоторые болезни органов пищеварения; HEART – некоторые болезни сердечно-сосудистой системы; LUNG – некоторые болезни нижних дыхательных путей; MUSCSEL – некоторые болезни костно-мышечной системы; KIDNEY – некоторые болезни мочеполовой системы; ENDO – некоторые болезни эндокринной системы; SENSORY – некоторые болезни органов чувств.

ными костно-мышечной системы (52,64–22,69–10,92–5,07 % от первоначальной численности когорты).

Результатом поиска таблиц сопряженности со статистически значимым относительным радиационным риском стал перечень из 22 сочетаний групп диагнозов, включая 19 мультиморбидных комбинаций в составе 9 двух-групповых, 6 трех-групповых, 4 четырех-групповых сочетаний (табл. 5).

Таблица 5

Сочетания групп диагнозов, для которых относительный радиационный риск статистически значим и базовый риск больше 1 % за 30 лет наблюдения

Combinations of groups of diagnoses for which the relative radiation risk is statistically significant and the baseline risk is greater than 1 % over 30 years of follow-up

Коды групп диагнозов	Базовый риск, %	Относительный радиационный риск
Одна группа диагнозов		
{HEART}	51,87	1,04
{ENDO}	13,58	1,06
{CANCER}	12,27	1,07
Две группы диагнозов		
{ENDO,HEART}	9,60	1,10
{CANCER,HEART}	7,00	1,07
{ENDO,LUNG}	5,43	1,07
{CANCER,LUNG}	5,28	1,08
{ENDO,MUSCSCSEL}	5,18	1,07
{CANCER,MUSCSCSEL}	3,81	1,08
{CANCER,KIDNEY}	2,27	1,10
{CANCER,ENDO}	1,86	1,12
{CANCER,NEURO}	1,59	1,12
Три группы диагнозов		
{ENDO,GASTRO,HEART}	5,14	1,08
{HEART,KIDNEY,LUNG}	4,87	1,09
{ENDO,HEART,LUNG}	4,14	1,08
{ENDO,HEART,MUSCSCSEL}	3,88	1,14
{ENDO,LUNG,MUSCSCSEL}	2,42	1,10
{ENDO,KIDNEY,MUSCSCSEL}	1,37	1,13
Четыре группы диагнозов		
{GASTRO,HEART,KIDNEY,LUNG}	3,15	1,09
{ENDO,GASTRO,HEART,MUSCSCSEL}	2,38	1,12
{GASTRO,HEART,KIDNEY,SENSORY}	1,34	1,14
{ENDO,HEART,KIDNEY,MUSCSCSEL}	1,08	1,23

Примечание: GASTRO – некоторые болезни органов пищеварения; HEART – некоторые болезни сердечно-сосудистой системы; CANCER – онкология; NEURO – неврология; LUNG – некоторые болезни нижних дыхательных путей; MUSCSCSEL – некоторые болезни костно-мышечной системы; KIDNEY – некоторые болезни мочеполовой системы; ENDO – некоторые болезни эндокринной системы; SENSORY – некоторые болезни органов чувств.

За исключением наименее распространенной группы диагнозов {MENTAL} остальные девять групп диагнозов присутствуют в сочетаниях болезней, для которых выявлено влияние облучения. Превалируют три группы диагнозов {HEART}, {ENDO} и {CANCER} – в каждом элементе полученного списка присутствует какая-то группа диагнозов из первой тройки. Группы {HEART} и {ENDO} чаще встречаются в трех- и четырех-групповых комбинациях. Среди двух-групповых сочетаний комбинации с группой {CANCER} составляют две трети.

Среди двух-групповых сочетаний максимальное значение относительного радиационного риска 1,12 отмечено для комбинаций {CANCER,ENDO} и {CANCER,NEURO}, среди трех-групповых сочета-

ний – для комбинации {ENDO,HEART,MUSCSCSEL} (OPP=1,14), среди четырех-групповых сочетаний – для комбинации {ENDO,HEART,KIDNEY,MUSCSCSEL} (OPP=1,23).

Диапазон значений относительного радиационного риска для групп диагнозов {HEART}, {ENDO} и {CANCER} по отдельности (1,04–1,07) находится левее диапазона значений для их комбинаций (1,07–1,23), т.е. возможное влияние облучения на сочетания болезней может быть сильнее, чем на отдельные заболевания, входящие в эти сочетания.

Влияние продолжительности наблюдения на устойчивость оценок относительного радиационного риска отражено в табл. 6. Были отобраны все одно- и двух-групповые комбинации диагнозов, для которых относительный радиационный риск был статистически значимым либо после 15 лет наблюдения, либо за весь тридцатилетний период. Таких сочетаний групп диагнозов было 15.

Таблица 6

Одно- и двух-групповые комбинации диагнозов со статистически значимым относительным радиационным риском за первые 15 лет наблюдения или за 30 лет наблюдения

One- and two-group combinations of diagnoses with statistically significant relative radiation risk over the first 15 years of follow-up or over 30 years of follow-up

Коды групп диагнозов	Базовый риск, %		Относительный радиационный риск	
	15 лет наблюдения	30 лет наблюдения	15 лет наблюдения	30 лет наблюдения
{HEART}	33,45	51,87	1,05	1,04
{HEART,LUNG}	11,33	21,30	1,09	1,03*
{ENDO}	6,90	13,58	1,07	1,06
{CANCER}	4,33	12,27	1,10	1,07
{ENDO,HEART}	3,45	9,60	1,15	1,10
{CANCER,HEART}	1,67	7,00	1,12	1,07
{LUNG,NEURO}	2,33	5,53	1,11	1,02*
{ENDO,LUNG}	2,29	5,43	1,02*	1,07
{CANCER,LUNG}	1,48	5,28	1,13	1,08
{ENDO,MUSCSCSEL}	1,66	5,18	1,05*	1,07
{CANCER,MUSCSCSEL}	0,71	3,81	1,04*	1,08
{ENDO,NEURO}	0,71	2,60	1,23	1,05*
{CANCER,KIDNEY}	0,58	2,27	1,10*	1,10
{CANCER,ENDO}	0,34	1,86	1,20*	1,12
{CANCER,NEURO}	0,37	1,59	1,09*	1,12

Примечание: * – левая граница 95 % доверительного интервала меньше 1; HEART – некоторые болезни сердечно-сосудистой системы; CANCER – онкология; NEURO – неврология; LUNG – некоторые болезни нижних дыхательных путей; MUSCSCSEL – некоторые болезни костно-мышечной системы; KIDNEY – некоторые болезни мочеполовой системы; ENDO – некоторые болезни эндокринной системы

Базовый риск вырос за вторую половину периода наблюдения в 1,5–5,5 раза в зависимости от сочетания диагнозов. Для большинства сочетаний групп диагнозов число заболевших во вторую половину периода наблюдения выросло по сравнению с периодом 1992–2006 гг. Рост числа заболевших замедлился для группы {HEART} и её подгруппы {HEART,LUNG}, остался без изменений для группы {ENDO}.

За вторую половину периода наблюдения статистически значимый относительный радиационный риск (9 сочетаний групп диагнозов) либо снизился на 1–5 % (6 сочетаний), либо перестал быть статистически значимым (сочетания {HEART,LUNG}, {LUNG,NEURO}, {ENDO,NEURO}). Для 6 сочетаний групп диагнозов относительный радиационный риск стал статистически

значимым только после второй половины периода наблюдения, при этом расхождения в значениях за 15-летний интервал и 30-летний интервал были меньше 7 %.

В целом, при увеличении продолжительности наблюдения:

- относительный радиационный риск для нескольких сочетаний групп диагнозов перестал быть статистически значимым, но остался больше 1;
- были выявлены новые сочетания групп диагнозов со статистически значимым относительным радиационным риском;
- величина статистически значимого относительного радиационного риска незначительно снизилась.

Обсуждение

При эпидемиологических исследованиях мультиморбидности авторы используют различные как по количеству, так и по диагностическим критериям перечни заболеваний, что затрудняет сравнение полученных результатов. В обзоре исследований мультиморбидности [14] было отмечено, что чем больше заболеваний включено в анализ, тем выше зарегистрированная распространенность. Поскольку в доступной литературе нет информации о крупномасштабных эпидемиологических исследованиях мультиморбидности в российских популяциях, приведем данные когортного исследования [15], в котором изучались частота и типы кластеров пяти хронических болезней (инсульт, ишемическая болезнь сердца, диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, онкология) среди полумиллиона взрослых жителей Китая. В результате 10-летнего наблюдения два и более заболевания было выявлено у 11 % лиц. В нашем исследовании, при сопоставимом возрасте, но более широком перечне заболеваний, за 30 лет наблюдения мультиморбидное состояние отмечено у 62 % лиц. Не включенные в основные результаты дополнительные расчеты показали, что за первые 10 лет наблюдения мультиморбидность в исследуемой когорте, определяемая с участием всех 10 групп диагнозов, была у 29 % лиц, а с участием 5 групп диагнозов NEURO, HEART, ENDO, LUNG, CANCER – у 11 % лиц.

Также затрудняет сравнение тот факт, что в большинстве работ анализируется годовая распространенность мультиморбидности (prevalence of multimorbidity). В нашем исследовании мерой мультиморбидности было отношение числа заболевших за период наблюдения к числу лиц, здоровых на начало наблюдения. В эпидемиологии такую величину принято называть

«риск» [16] и ее часто интерпретируют как вероятность заболеть до окончания наблюдения. Интерпретация верна, если все участники оставались в исследовании до окончания наблюдения. Однако, в долговременных когортных исследованиях неизбежны потери (вследствие смерти или других причин), что требует применения более сложных статистических методов для корректной оценки такой вероятности [17]. В нашем исследовании численное значение риска может служить нижней оценкой вероятности, т.е. «истинная» вероятность заболеть в течение периода наблюдения будет не менее чем величина риска.

Несмотря на то, что и мультиморбидность зависит от возраста, и радиационно-индуцированная заболеваемость может зависеть от возраста, мы не включили этот фактор в анализ таблиц сопряженности. Это было сделано по двум причинам: (1) чтобы уменьшить сложность анализа; (2) в ранее опубликованных работах о радиационных рисках онкологической и неонкологической заболеваемости российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС [18–20] верифицированные модели радиационных рисков не содержали параметры «возраст на момент облучения» и «достигнутый возраст».

Заключение

За 30 лет наблюдения мультиморбидность отмечена у 62 % лиц. Наиболее распространенными сочетаниями хронических заболеваний у российских мужчин, принимавших участие в ликвидации аварии на ЧАЭС, были комбинации болезней сердечно-сосудистой системы с болезнями органов пищеварения и болезнями нижних дыхательных путей.

Проведенное исследование не выявило влияние облучения на численность лиц с мультиморбидностью. Но анализ таблиц сопряженности показал, что в исследованной когорте есть лица, у которых заболевания сердечно-сосудистой системы, болезни эндокринной системы, онкология и сочетания этих групп диагнозов с заболеваниями других систем организма могут быть вызваны облучением. Статистически значимый относительный радиационный риск для сочетаний диагнозов, в целом, больше, чем для отдельных заболеваний, составляющих эти сочетания. Максимальное значение относительного радиационного риска (OPP=1,23) отмечено для комбинации четырех групп диагнозов, в которые вошли некоторые болезни сердечно-сосудистой, эндокринной, костно-мышечной и мочеполовой систем.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Воронин С.В., Черкашин Д.В., Бершева И.В. Полиморбидность: определение, классификация, распространенность, методы оценки и практическое значение // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. №4 (64). С. 243–248.
2. Salive M.E. Multimorbidity in Older Adults // Epidemiol. Rev. 2013. V.35, No.1. P. 75–83. DOI: 10.1093/epirev/mxs009.
3. Skou S.T., Mair F.S., Fortin M., Guthrie B., Nunes B.P., Miranda J.J., Boyd C.M., Pati S., Mtenga S., Smith S.M. Multimorbidity // Nat. Rev. Dis. Primers. 2022. V.8, No.1. P. 1–22. DOI: 10.1038/s41572-022-00376-4.
4. Willadsen T.G., Siersma V., Nicolaisdóttir D.R., Køster-Rasmussen R., Jarbøl D.E., Reventlow S., Mercer S.W., Olivarius N.F. Multimorbidity and Mortality: A 15-year Longitudinal Registry-based Nationwide Danish Population Study // J. Comorb. 2018. V.8, No.1. P. 2235042X18804063. DOI: 10.1177/2235042X18804063.
5. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Электронный ресурс: <https://mkb-10.com/> (Дата обращения 02.04.2024).
6. Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет / Под общ. ред. чл.-корр. РАН Иванова В.К., чл.-корр. РАН Каприна А.Д. М.: ГЕОС, 2015. 450 с.
7. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Austria: Vienna, 2023. Электронный ресурс: <https://www.R-project.org/> (Дата обращения 02.04.2024).
8. Put Data into Production with Posit Connect. Электронный ресурс: <https://posit.co/> (Дата обращения 02.04.2024).
9. Hahsler M., Grun B., Hornik K. Arules – a Computational Environment for Mining Association Rules and Frequent Item Sets // J. Stat. Softw. 2005. V.14, No.15. P. 1–25. DOI: 10.18637/jss.v014.i15.
10. Zaki M.J., Parthasarathy S., Ogihara M., Li W. New Algorithms for Fast Discovery of Association Rules. Technical Report 651. Computer Science Department, University of Rochester. New York, 1997.

11. Agrawal R., Srikant R. Fast Algorithms for Mining Association Rules. Proceedings of the 20th International Conference on Very Large Data Bases, VLDB. Santiago, Chile, 1994. P. 487–499.
12. Georgiev G.Z. One-tailed vs Two-tailed Tests of Significance in A/B Testing. Электронный ресурс: <https://blog.analytics-toolkit.com/2017/one-tailed-two-tailed-tests-significance-ab-testing/> (Дата обращения 02.04.2024).
13. Georgiev G.Z. Relative Risk Calculator. Электронный ресурс: <https://www.gigacalculator.com/calculators/relative-risk-calculator.php> (Дата обращения 02.04.2024).
14. Fortin M., Stewart M., Poitras M.E., Almirall J., Maddocks H. A Systematic Review of Prevalence Studies on Multimorbidity: Toward a More Uniform Methodology // *Ann. Fam. Med.* 2012. V.10, No.2. P. 142–151. DOI: 10.1370/afm.1337.
15. Hariri P., Clarke R., Bragg F., Chen Y., Guo Y., Yang L., Lv J., Yu C., Li L., Chen Z., Bennett D.A. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Frequency and Types of Clusters of Major Chronic Diseases in 0.5 Million Adults in Urban and Rural China // *J. Multimorb. Comorb.* 2022. V.12. P. 26335565221098327. DOI: 10.1177/26335565221098327.
16. Rothman K.J. Epidemiology: an Introduction. New York: Oxford University Press, 2002.
17. Andersen P.K., Geskus R.B., de Witte T., Putter H. Competing Risks in Epidemiology: Possibilities and Pitfalls // *Int. J. Epidemiol.* 2012. V.41, No.3. P. 861–870. DOI:10.1093/ije/dyr213.
18. Кашеев В.В., Чекин С.Ю., Карпенко С.В., Максюттов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Глебова С.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиация и риск.* 2021. Т.30, №1. С. 58–77.
19. Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Кашеев В.В., Карпенко С.В., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Лашкова О.Е. Оценка радиационных рисков неонкологических заболеваний среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиация и риск.* 2021. Т.30, №1. С. 78–93.
20. Горский А.И., Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Карпенко С.В., Туманов К.А., Зеленская Н.С., Лашкова О.Е. Статистические связи с дозой облучения и оценка радиационных рисков неонкологических заболеваний эндокринной системы ликвидаторов чернобыльской аварии с учётом возможных ошибок в постановке и регистрации диагнозов // *Радиация и риск.* 2023. Т.32, №1. С. 21–35.

REFERENCES

1. Voronin S.V., Cherkashin D.V., Bersheva I.V. Polymorbidity: Definition, Classification, Prevalence, Assessment Methods and Practical Significance. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018;4(64):243–248 (In Russ.).
2. Salive M.E. Multimorbidity in Older Adults. *Epidemiol. Rev.* 2013;35;1:75–83. DOI: 10.1093/epirev/mxs009.
3. Skou S.T., Mair F.S., Fortin M., Guthrie B., Nunes B.P., Miranda J.J., Boyd C.M., Pati S., Mtenga S., Smith S.M. Multimorbidity. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022;8;1:1–22. DOI: 10.1038/s41572-022-00376-4.
4. Willadsen T.G., Siersma V., Nicolaisdóttir D.R., Køster-Rasmussen R., Jarbøl D.E., Reventlow S., Mercer S.W., Olivarius N.F. Multimorbidity and Mortality: A 15-year Longitudinal Registry-based Nationwide Danish Population Study. *J. Comorb.* 2018;8;1:2235042X18804063. DOI: 10.1177/2235042X18804063.
5. International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10). URL: <https://mkb-10.com/> (Accessed 02.04.2024) (In Russ.).
6. Medical radiological consequences of Chernobyl: prognosis and evidence after 30 years. Ed. Ivanov V.K., Kaprin A.D. Moscow, GEOS Publ., 2015. 450 p. (In Russ.).
7. R Core Team (2023). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Austria, Vienna. URL: <https://www.R-project.org/> (Accessed 02.04.2024).
8. Put Data into Production with Posit Connect. URL: <https://posit.co/> (Accessed 02.04.2024).
9. Hahsler M., Grun B., Hornik K. Arules – A Computational Environment for Mining Association Rules and Frequent Item Sets. *J. Stat. Softw.* 2005;14;15:1–25. DOI: 10.18637/jss.v014.i15.
10. Zaki M.J., Parthasarathy S., Ogihara M., Li W. New Algorithms for Fast Discovery of Association Rules. Technical Report 651. Computer Science Department, University of Rochester. New York, 1997.
11. Agrawal R., Srikant R. Fast algorithms for mining association rules. Proceedings of the 20th International Conference on Very Large Data Bases, VLDB. Chile, Santiago, 1994. P. 487–499.
12. Georgiev G.Z. One-tailed vs Two-tailed Tests of Significance in A/B Testing. URL: <https://blog.analytics-toolkit.com/2017/one-tailed-two-tailed-tests-significance-ab-testing/> (Accessed 02.04.2024).
13. Georgiev G.Z. Relative Risk Calculator. URL: <https://www.gigacalculator.com/calculators/relative-risk-calculator.php> (Accessed 02.04.2024).
14. Fortin M., Stewart M., Poitras M.E., Almirall J., Maddocks H. A Systematic Review of Prevalence Studies on Multimorbidity: Toward a More Uniform Methodology. *Ann. Fam. Med.* 2012;10;2:142–151. DOI: 10.1370/afm.1337.
15. Hariri P., Clarke R., Bragg F., Chen Y., Guo Y., Yang L., Lv J., Yu C., Li L., Chen Z., Bennett D.A.; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Frequency and Types of Clusters of Major Chronic Diseases in 0.5 Million Adults in Urban and Rural China. *J. Multimorb. Comorb.* 2022;12:26335565221098327. DOI: 10.1177/26335565221098327.
16. Rothman K.J. Epidemiology: an Introduction. New York, Oxford University Press, 2002.
17. Andersen P.K., Geskus R.B., de Witte T., Putter H. Competing Risks in Epidemiology: Possibilities and Pitfalls. *Int. J. Epidemiol.* 2012;41;3:861–870. DOI:10.1093/ije/dyr213.
18. Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Karpenko S.V., Maksoutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Glebova S.E., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Estimating of Radiation Risks of Malignant Neoplasms among Russian Chernobyl Cleanup Workers. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk.* 2021;30;1:58–77 (In Russ.).
19. Chekin S.Yu., Maksoutov M.A., Kashcheev V.V., Karpenko S.V., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Zelenskaya N.S., Lashkova O.E. Estimating of Radiation Risks Of Non-Cancer Diseases among Russian Chernobyl Cleanup Workers. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk.* 2021;30;1:78–93 (In Russ.).
20. Gorskiy A.I., Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Karpenko S.V., Tumanov K.A., Zelenskaya N.S., Lashkova O.E. Statistical Relationship Between Radiation Dose and Radiation Risks Estimates for Non-Cancer Endocrine Diseases in Liquidators of the Chernobyl Accident with Account of Possible Wrong Diagnoses Established and Registered. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk.* 2023;32;1:21–35 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.01.2024. Принята к публикации: 27.02.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.01.2024. Accepted for publication: 27.02.2024.