

Радиационно-эпидемиологический анализ неонкологической заболеваемости ликвидаторов чернобыльской катастрофы

**Иванов В.К., Максютлов М.А., Чекин С.Ю., Круглова З.Г., Петров А.В.,
Цыб А.Ф., Иванов С.И.***

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск;
* - Министерство здравоохранения РФ, Москва

Работа посвящена оценке радиационных рисков динамики неонкологических заболеваний среди участников ликвидации чернобыльской катастрофы (ликвидаторов) с 1986 по 1996 гг. На 01.01.1999 г. Российский государственный медико-дозиметрический регистр располагает индивидуальными медицинскими и дозиметрическими данными на 174 тыс. ликвидаторов. Рассматривается когорта 68309 ликвидаторов, на которых имеются наиболее верифицированные медицинские данные. Оценка дозовой зависимости показателей неонкологических заболеваний проведена на основе когортного метода исследований и программного пакета EPICURE. Для ряда классов неонкологических заболеваний среди ликвидаторов впервые получены статистически значимые оценки радиационного риска. Максимальная величина избыточного относительного риска на 1 Гр получена для цереброваскулярных болезней, ERR/Гр=1,17 при 95% доверительном интервале (0,45; 1,88).

Radio-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators

**Ivanov V.K., Maksoutov M.A., Chekin S.Yu., Kruglova Z.G., Petrov A.V.,
Tsyb A.F., Ivanov S.I.***

Medical Radiological Research Center of RAMS, Obninsk;
* - Ministry of Health Care of Russian Federation, Moscow

The work is concerned with assessment of radiation risks for non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators from 1986 to 1996. As of 1 January 1999, the Russian National Medical and Dosimetric Registry contains medical and dosimetric data for 174 thousand liquidators. The cohort of 68309 liquidators for whom best verified medical data are available is discussed. The dose dependency of incidence of non-cancer diseases was estimated by the cohort method and using the software package EPICURE. For some classes of non-cancer diseases among liquidators statistically significant estimates of radiation risk were derived for the first time. The highest excess relative risk per 1 Gy was found for cerebrovascular diseases ERR/Gy=1.17 at the 95% confidence interval (0.45; 1.88).

Введение

26 апреля 1986 года в 1 час 23 минуты произошла крупнейшая в истории человечества техногенная радиационная катастрофа на четвертом энергоблоке Чернобыльской АЭС.

Уже в июне 1986 г. Министерством здравоохранения СССР была принята крупномасштабная программа по созданию в стране Всесоюзного распределенного регистра лиц, подвергшихся радиационному воздействию. Головной организацией по созданию и ведению регистра был назначен Научно-исследовательский институт медицинской радиологии АМН СССР в Обнинске (в настоящее время - Медицинский радиологический научный центр РАМН).

Перед регистром были поставлены две основные задачи: во-первых, оценка медицинских последствий катастрофы с целью выработки оптимальной стратегии по смягчению ее медицинских последствий; во-вторых, организация многолетних эпидемиологических исследований, ориентированных, прежде всего, на определение фактических радиационных рисков.

К декабрю 1991 г. (моменту распада СССР) база данных регистра включала персональную медицинскую и дозиметрическую информацию на 659292 человека, в том числе на 284919 - участников ликвидации последствий катастрофы (ликвидаторов). В создание регистра были вовлечены все без исключения республики бывшего Советского Союза, большое число научных и практических учреждений.

22 сентября 1993 года Правительством РФ было принято Постановление "О государственной регистрации лиц, пострадавших от радиационного воздействия и подвергшихся радиационному облучению в результате чернобыльской и других радиационных катастроф и инцидентов". На 1 января 1999 года Российский государственный медико-дозиметрический регистр (РГМДР) содержит индивидуальные медико-дозиметрические данные на 530965 человек, подвергшихся радиационному воздействию в результате чернобыльской катастрофы и проживающих на территории РФ, в том числе на 174916 - участников ликвидации ее последствий.

К настоящему времени в научной литературе опубликовано большое число работ, связанных с оценкой медицинских последствий чернобыльской катастрофы. Эти работы, в основном, ориентированы на исследования динамики онкологических заболеваний, в частности, рака щитовидной железы среди жителей территорий, в наибольшей степени подвергшихся радиационному загрязнению. Вместе с тем, число опубликованных работ, посвященных оценке радиационных рисков в индукции онкологических заболеваний среди ликвидаторов чернобыльской катастрофы, остается крайне ограниченным [1-5] и до настоящего времени практически отсутствуют опубликованные работы по оценке радиационных рисков в динамике неонкологической заболеваемости среди ликвидаторов. В представленной работе по сути дела впервые на основе данных РГМДР по когорте ликвидаторов приводятся данные по оценке дозовой зависимости динамики неонкологических заболеваний.

Необходимо также отметить, что только в 1993 г. впервые были опубликованы результаты исследований, проведенных учеными из RERF [6], в которых были оценены радиационные риски не раковых заболеваний в популяции лиц, пострадавших от атомной бомбардировки (когорты AHS). Статистически значимые оценки дозовой зависимости (оценки относительного риска на 1 Гр в предположении линейной зависимости) были получены для четырех не раковых заболеваний: заболеваний щитовидной железы, миомы матки, хронического гепатита и цирроза печени, а также инфаркта миокарда (для лиц, имевших возраст менее 40 лет на момент атомной бомбардировки).

Материалы и методы

Описание когорты

К настоящему времени в РГМДР собрана медико-дозиметрическая информация более чем на 174 тысячи ликвидаторов, проживающих на всей территории России. Процедура окончательной верификации данных по заболеваемости и достижение 95% полноты данных о состоянии здоровья состоящих на учете в РГМДР лиц занимает около 2 лет. Таким образом, в качестве даты окончания

периода настоящего исследования взято 31.12.1996 г. Для повышения надежности исследования в изучаемую когорту были включены ликвидаторы, зарегистрированные в 6 основных региональных центрах РГМДР, ежегодно поставляющих наиболее выверенные медико-дозиметрические данные: Северо-Западном, Северо-Кавказском, Волго-Вятском, Поволжском, Центрально-Черноземном, Уральском. На конец 1996 г. РГМДР обладал информацией о 95638 ликвидаторах, проживающих на территориях вышеперечисленных регионов. Данная выборка ликвидаторов включала 26557 человек с установленной дозой внешнего облучения, которые не были включены в изучаемую когорту. Оставшаяся совокупность ликвидаторов включала 190 женщин-ликвидаторов, которые также не вошли в исследуемую когорту. Еще 582 ликвидатора из оставшихся не вошли в когорту для исследования по причине полного отсутствия медицинских обследований и обращений за медицинской помощью с момента своей регистрации в РГМДР, т.е. на конец 1996 г. сведения о состоянии их здоровья отсутствовали.

Необходимо отметить, что ликвидаторы последствий аварии регистрировались в РГМДР не только сразу после своего приезда из района восстановительных работ, но этот процесс продолжается и до сих пор. Для того, чтобы нивелировать возможные смещения в результатах за счет дополнительно регистрируемых в годы после аварии нами было определено, что в исследование включаются только те ликвидаторы, кто был зарегистрирован до 1.01.1992 г. Таким образом, нами была сформирована ретроспективная когорта, состоящая из 68309 мужчин-ликвидаторов, каждый из которых имеет данные о дозе внешнего гамма-облучения, зарегистрирован до 1.01.1992 г. и в РГМДР на него существует информация о его состоянии здоровья хотя бы однажды за период с 1986 по 1996 гг.

На рисунке 1 приведена динамика охвата ежегодными медицинскими обследованиями ликвидаторов 1986 и 1987 годов въезда в 30-км зону вокруг ЧАЭС, а также для ликвидаторов, въехавших в зону, начиная с 1988 года и позже. Из рисунка видно, что, начиная с 1990 г., численность ликвидаторов различных годов въезда, проходящих спецдиспансеризацию, остается величиной постоянной, что говорит о стабильном характере эпидемиологических данных и, как следствие, о надежности получаемых оценок о динамике состояния здоровья исследуемой когорты.

На рисунке 2 приведена динамика распределения численности ликвидаторов различных годов въезда в зону по числу зарегистрированных в регистре ежегодных обследований с 1986 по 1996 гг. Как видно из рисунка, численность ликвидаторов, имеющих от 1 до 9 осмотров, неуклонно растет и достигает в максимуме значения 10023 ликвидатора.

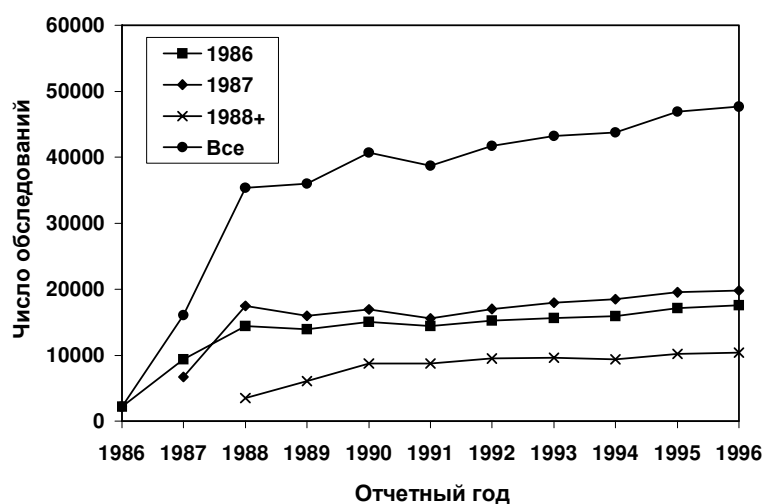


Рис. 1. Динамика обследований ликвидаторов различных годов въезда в 30-км зону.

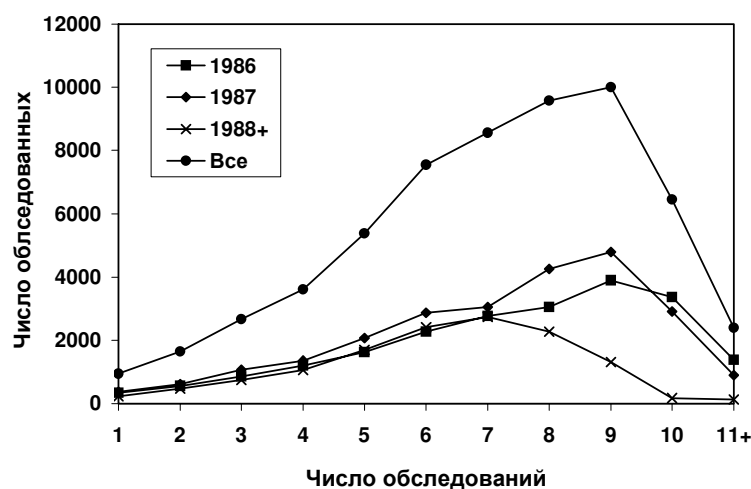


Рис. 2. Динамика распределения численности ликвидаторов различных годов въезда в зону по числу зарегистрированных в регистре обследований.

Под термином доза в настоящей работе понимается документально (официально) подтвержденное значение дозы внешнего облучения для каждого ликвидатора. Дозиметрические данные можно разделить на три основные группы:

- экспозиционная или поглощенная доза, полученная с использованием индивидуального дозиметра;
- групповая доза, приписанная лицам, входившим в группу, которая выполняла какую-либо работу в зоне, по показаниям индивидуального дозиметра, находившегося у одного из членов группы;

- маршрутная доза, которая оценивалась по средней мощности экспозиционной дозы в зоне проведения работ и времени пребывания в ней группы лиц.

На рисунке 3 показано распределение ликвидаторов исследуемой когорты по дозовым группам. В качестве значений интервалов дозовых групп выбраны значения, которые будут использоваться в дальнейшем для проведения радиационно-эпидемиологического анализа. Как видно из рисунка 3, наиболее представительной дозовой группой по численности является группа 5-15 сГр и, в основном, она сформирована за счет ликвидаторов 1987 г. въезда в зону. Группа "свыше 20

сГр" является доминирующей для ликвидаторов первого года въезда (1986 г.). Минимальной по численности является группа 15-20 сГр.

Как видно из рисунка 4, численность членов когорты, находившихся в возрасте от 35 до 39 лет на момент приезда в 30-км зону ЧАЭС, максимальна среди возрастных групп выбранных для дальнейшего анализа. Минимальное число ликвидаторов имело возраст старше 45 лет.

На рисунке 5 приводится распределение ликвидаторов по средней дозе в различных возрастных группах (возраст на момент приезда в 30-км зону ЧАЭС).

Как видно из рисунка, максимальную среднюю дозу 13,9 сГр и 13,5 сГр получили ликвидаторы, имевшие возраст на момент приезда в зону, соответственно, 18-29 лет и старше 45 лет.

На рисунках 6, 7 показаны распределения членов когорты по численности и средней дозе в зависимости от года въезда в зону радиационного воздействия. Как видно из рисунка 6, максимальная по численности часть ликвидаторов въехала в зону в 1987 г., минимальная, начиная с 1988 года и позже. С точки зрения средней дозы (рис. 7), естественно, что максимум приходится на ликвидаторов 1986 г. въезда (16,7 сГр), а минимум на ликвидаторов, приехавших в зону в 1988 г. и позже (3,1 сГр).

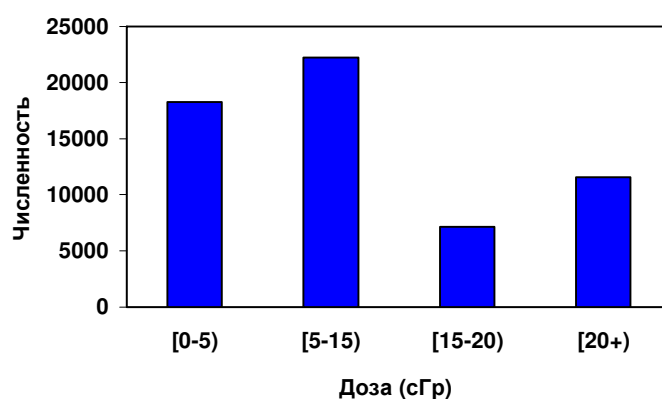


Рис. 3. Распределение ликвидаторов радиационного облучения.

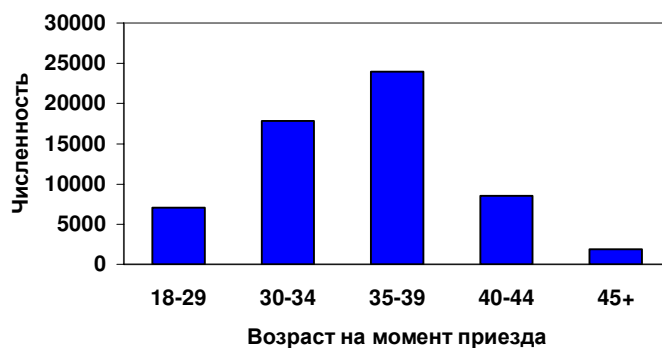


Рис. 4. Распределение ликвидаторов по возрасту на момент приезда в зону радиационного облучения.

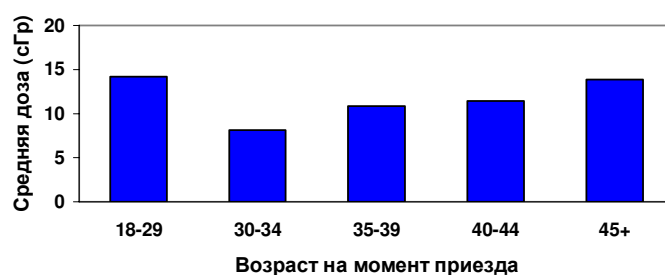


Рис. 5. Распределение ликвидаторов по средней дозе в зависимости от возраста на момент приезда в 30-км зону.

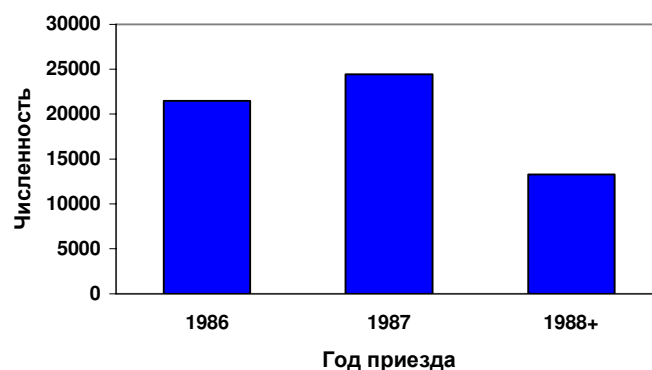


Рис. 6. Распределение ликвидаторов по численности в зависимости от года приезда в зону радиационного облучения.

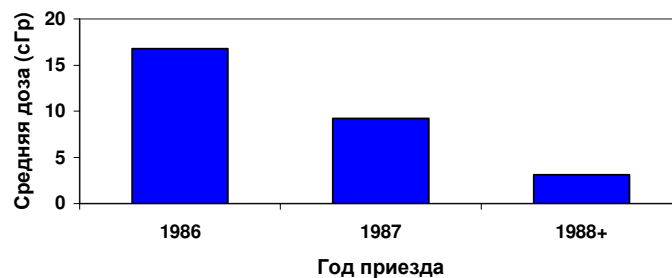


Рис. 7. Распределение ликвидаторов по средней дозе в зависимости от года приезда в зону радиационного облучения.

Ежегодная диспансеризация ликвидаторов

Согласно приказу Минздрава РФ № 171 от 26.07.1993 г. в ходе ежегодной спецдиспансеризации ликвидаторы проходят осмотры врачей - терапевта, хирурга, онколога, эндокринолога и обязательные лабораторные и диагностические исследования: гемоглобинометрия, количество эритро-

цитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общий анализ мочи, электрокардиограмма (ЭКГ), артериальное давление (АД), ультразвуковое исследование щитовидной железы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, гастроскопия, колоноскопия или ирригоскопия (для лиц старше 50 лет), лабораторно-инструментальные исследования по показаниям.

Диагнозы болезней системы кровообращения устанавливаются врачом соответственно стандартным диагностическим критериям. Используются критерии, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для эпидемиологического исследования: критерии ИБС - стенокардия напряжения, инфаркт миокарда в анамнезе, электрокардиографические признаки ИБС (миннесотский код); критерии цереброваскулярных болезней по эпидемиологическому протоколу ВОЗ - начальные проявления недостаточности кровообращения мозга, преходящие нарушения мозгового кровообращения, инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия; за артериальную гипертензию принимается систолическое артериальное давление 140 мм рт.ст. и выше и/или диастолическое артериальное давление 90 мм рт.ст. и выше.

Лица с выявленными в ходе диспансеризации заболеваниями системы кровообращения чаще всего обследуются в условиях стационара.

Результаты ежегодной диспансеризации ликвидаторов заносятся в первичные бумажные документы РГМДР, а затем вводятся в компьютерную базу данных соответствующего уровня регистра. Через региональные центры РГМДР закодированные данные о динамике состояния здоровья ликвидаторов на магнитных носителях передаются на государственный уровень, где после процедур контроля и верификации становятся готовыми для проведения радиационно-эпидемиологического анализа.

Метод анализа

Время нахождения каждого человека под риском заболеть любой из болезней исследуемого класса заболеваний (или конкретной исследуемой болезнью) исчисляется как разница дат T_1 и T_0 , где T_0 - время прибытия его в 30-км зону работ вокруг ЧАЭС и T_1 - минимальная из следующих дат: даты постановки первого диагноза для изучаемого класса заболеваний, даты последнего медицинского осмотра, даты смерти и даты выбытия из-под наблюдения. Используемый нами ниже показатель заболеваемости определяется как отношение суммы случаев заболевания от изучаемого класса болезней к сумме соответствующих времен под риском, которая измеряется в человеко-годах.

Для определения зависимости показателей заболеваемости от дозы радиационного облучения был использован когортный метод исследования. При этом индивидуальные данные о ликвидаторах группировали в многомерную таблицу путем разбиения на 5 страт по возрасту ликвидаторов на момент приезда в 30-км зону (18-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45 и более лет), 3 страты по году въезда в зону (1986, 1987, 1988+), 6 страт по принадлежности к региональному центру РГМДР: Северо-Западному, Северо-Кавказскому, Волго-Вятскому, Поволжскому, Центрально-Черноземному и Уральскому и 4 группы по дозе (0-5, [5-15], [15-20], [20 и более] сГр). Стратификация по возрасту проводилась с целью нивелирования влияния возрастных особенностей выявляемости исследуемых заболеваний. Для того, чтобы учесть специфику проведения работ и окружающей обстановки

в зоне радиационного воздействия в различные годы после аварии была введена стратификация по году въезда в зону. Стратификация же по принадлежности к региональному центру проводилась для того, чтобы учесть различия в фоновой заболеваемости вследствие различной интенсивности медицинского скрининга в указанных регионах.

Пусть i - индекс возрастной группы и j - индекс дозовой группы.

Обозначим через Y_{ij} - количество случаев заболеваний, P_{ij} - человеко-годы, M_{ij} - показатель заболеваемости в страте ij . В этих обозначениях M_{ij} для изучаемого класса болезней можно определить следующим образом:

$$M_{ij} = Y_{ij} / P_{ij} . \quad (1)$$

Относительный риск заболеваемости RR_{ij} определяется как отношение показателей заболеваемости в изучаемой и контрольной группах лиц, т.е.:

$$RR_{ij} = M_{ij} / M_{i0} , \quad (2)$$

при этом контрольную группу составляют люди, доза которых находится в первом интервале дозового разбиения (в нашем случае от 0 до 5 сГр).

Разумно предположить, что величины Y_{ij} являются независимыми пуассоновскими случайными величинами с математическим ожиданием $E(Y_{ij}) = P_{ij} M_{ij}$. Для определения зависимости M_{ij} от дозы необходимо представить M_{ij} в виде параметрической функции и определить ее параметры из максимизации логарифмической функции правдоподобия:

$$l = \sum \{ Y_{ij} \ln(P_{ij} M_{ij}) - P_{ij} M_{ij} \} , \quad (3)$$

где $M_{ij} = f(D_{ij})$, где D_{ij} - средняя доза в страте ij ; суммирование производится по всем стратам ij . В работе используются простые функции:

$$f(D_{ij}) = \exp(a_j) , \quad (4)$$

$$f(D_{ij}) = M_{i0} \exp(b_j \delta_{ij}) , \quad (5)$$

$$f(D_{ij}) = M_{i0} + c D_{ij} , \quad (6)$$

$$f(D_{ij}) = M_{i0} (1 + \beta D_{ij}) , \quad (7)$$

где $\delta_{ij} = 0$ для $j = 0$ и $\delta_{ij} = 1$ для $j > 0$.

Функция (4) служит для определения грубых показателей заболеваемости в дозовых группах, функция (5) служит для определения относительного риска RR в дозовых группах, функции (6) и (7) используются в работе для определения линейных трендов по дозе показателя заболеваемости и относительного риска, а также для оценки значимости зависимости относительного риска от дозы. Статистическим тестом для этой цели служит тест отношения максимумов правдоподобий при нулевой гипотезе $\beta = 0$. В качестве фоновой дозовой группы (внутреннего контроля) использовалась группа [0-5] сГр. В работе определялись также превышающий относительный риск заболеваемости (ERR), равный оценке параметра β в (7).

Оценивание параметров функций (5-7), статистические тесты и определение доверительных интервалов проводились средствами программного пакета EPICURE.

Результаты и обсуждение

Оценка дозовой зависимости для основных классов неонкологических заболеваний

Как видно из таблицы 1 и рисунка 8, статистически значимая дозовая зависимость с 95% доверительным интервалом (ДИ) была получена для четырех классов неонкологических заболеваний:

1. болезней эндокринной системы и нарушения обмена веществ (ERR=0,58 с 95% ДИ (0,30; 0,87));
2. психических расстройств (ERR=0,40 с 95% ДИ (0,17; 0,63));
3. болезней нервной системы и органов чувств (ERR=0,35 с 95% ДИ (0,19; 0,52));
4. болезней органов пищеварения (ERR=0,24 с 95% ДИ (0,05; 0,43)).

Оценки ERR для еще двух классов заболеваний близки в статистической значимости. Этими классами заболеваний являются:

1. болезни системы кровообращения (ERR=0,23 с 95% ДИ (-0,03; 0,50));
2. болезни мочеполовой системы (ERR=0,43 с 95% ДИ (-0,02; 0,87)).

Для остальных исследуемых классов заболеваний не получены статистически значимые дозовые зависимости.

Нами были также проведены расчеты относительного риска отдельно для ликвидаторов различного года въезда в зону радиационного воздей-

ствия. При этом только для болезней эндокринной системы и нарушения обмена веществ были получены статистически значимые оценки ERR как для 1986 г., так и для 1987 г. Значение ERR для ликвидаторов 1986 г. равно 0,57 с 95% ДИ (0,19; 1,00), а для ликвидаторов 1987 г. значение ERR равно 0,75 с 95% ДИ (0,28; 1,22). Ниже приведен список классов заболеваний, для которых зафиксированы статистически значимые оценки ERR в зависимости от года въезда:

- психические расстройства, 1986 г. (ERR=0,53 с 95% ДИ (0,21; 0,85));
- болезни нервной системы и органов чувств, 1986 г. (ERR=0,45 с 95% ДИ (0,22; 0,68));
- болезни органов пищеварения, 1986 г. (ERR=0,27 с 95% ДИ (0,01; 0,52));
- болезни мочеполовой системы, 1987 г. (ERR=0,89 с 95% ДИ (0,10; 1,68)).

Таким образом, в результате проведения радиационно-эпидемиологического анализа дозовой зависимости неонкологических заболеваний выявлен ряд классов, имеющих статистически достоверный рост с увеличением дозы, при этом для класса болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ получен статистически значимый риск как для ликвидаторов 1986 г., так и для ликвидаторов 1987 г. въезда. Для мочеполовой системы статистически значимый относительный риск получен для ликвидаторов 1987 г. въезда в зону.

Таблица 1

**Оценки параметров дозовой зависимости заболеваемости различными классами
неонкологических заболеваний у ликвидаторов**

Класс заболеваний	МКБ-9 коды	P	ERR (1/Гр)
Инфекционные и паразитарные болезни	001-139	0,152	-0,49 (-1,12; 0,15)
Болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ	240-279	<0,001	0,58 (0,30; 0,87)
Болезни крови и кроветворных органов	280-289	0,701	-0,17 (-1,00; 0,67)
Психические расстройства	290-319	<0,001	0,40 (0,17; 0,64)
Болезни нервной системы и органов чувств	320-389	<0,001	0,35 (0,19; 0,52)
Болезни системы кровообращения	390-459	0,077	0,23 (-0,03; 0,50)
Болезни органов дыхания	460-519	0,893	0,11 (-0,15; 0,18)
Болезни органов пищеварения	520-579	0,013	0,24 (0,05; 0,43)
Болезни мочеполовой системы	580-629	0,048	0,43 (-0,02; 0,87)
Болезни кожи и подкожной клетчатки	680-709	0,377	-0,22 (-0,70; 0,26)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	710-739	0,319	0,09 (-0,09; 0,26)
Травмы и отравления	800-999	0,161	0,24 (-0,11; 0,59)

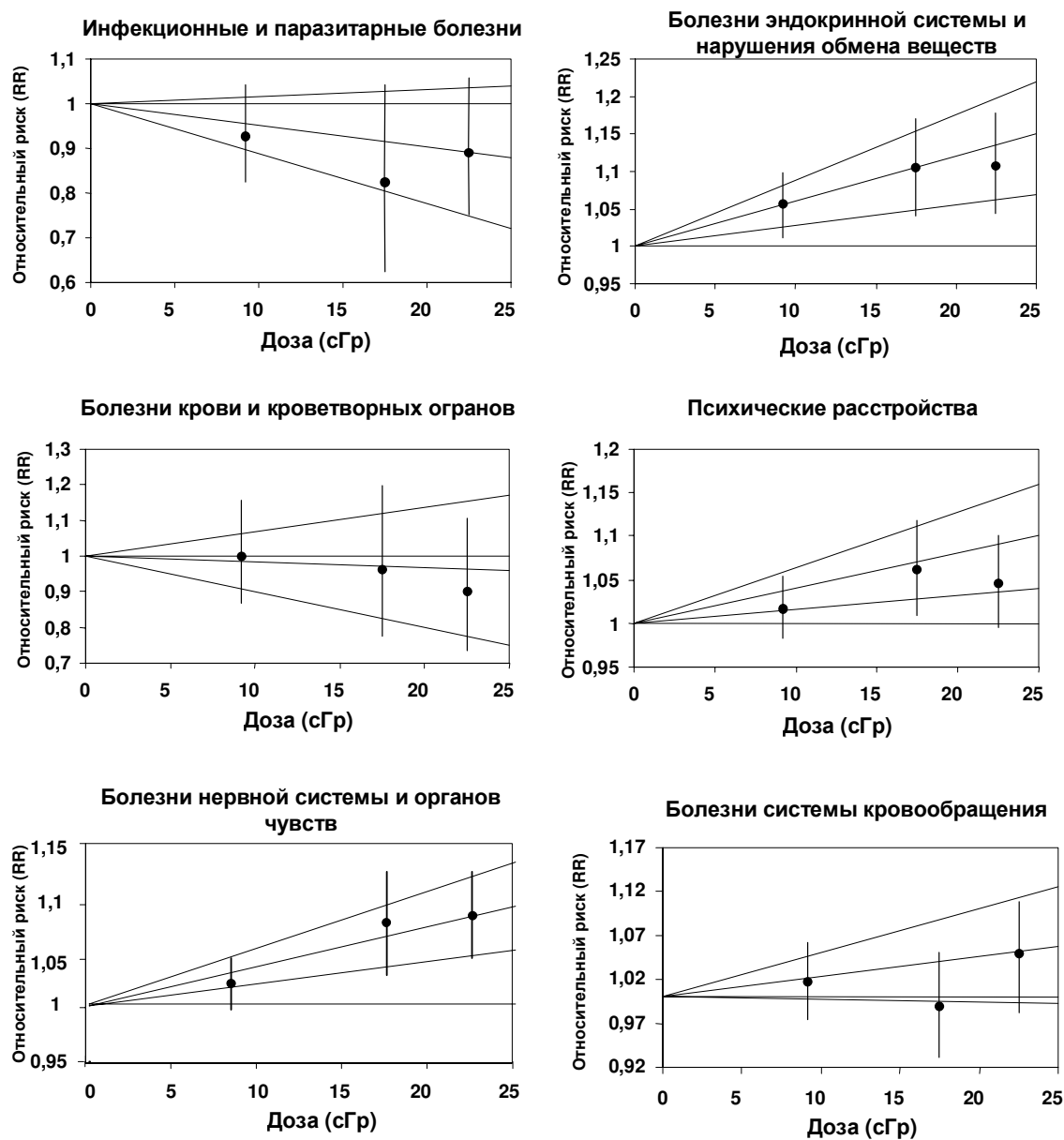


Рис. 8. Относительный риск заболеваемости ликвидаторов различными классами неонкологических заболеваний в дозовых группах (линия - линейный тренд, соответствующий функции регрессии (7)).

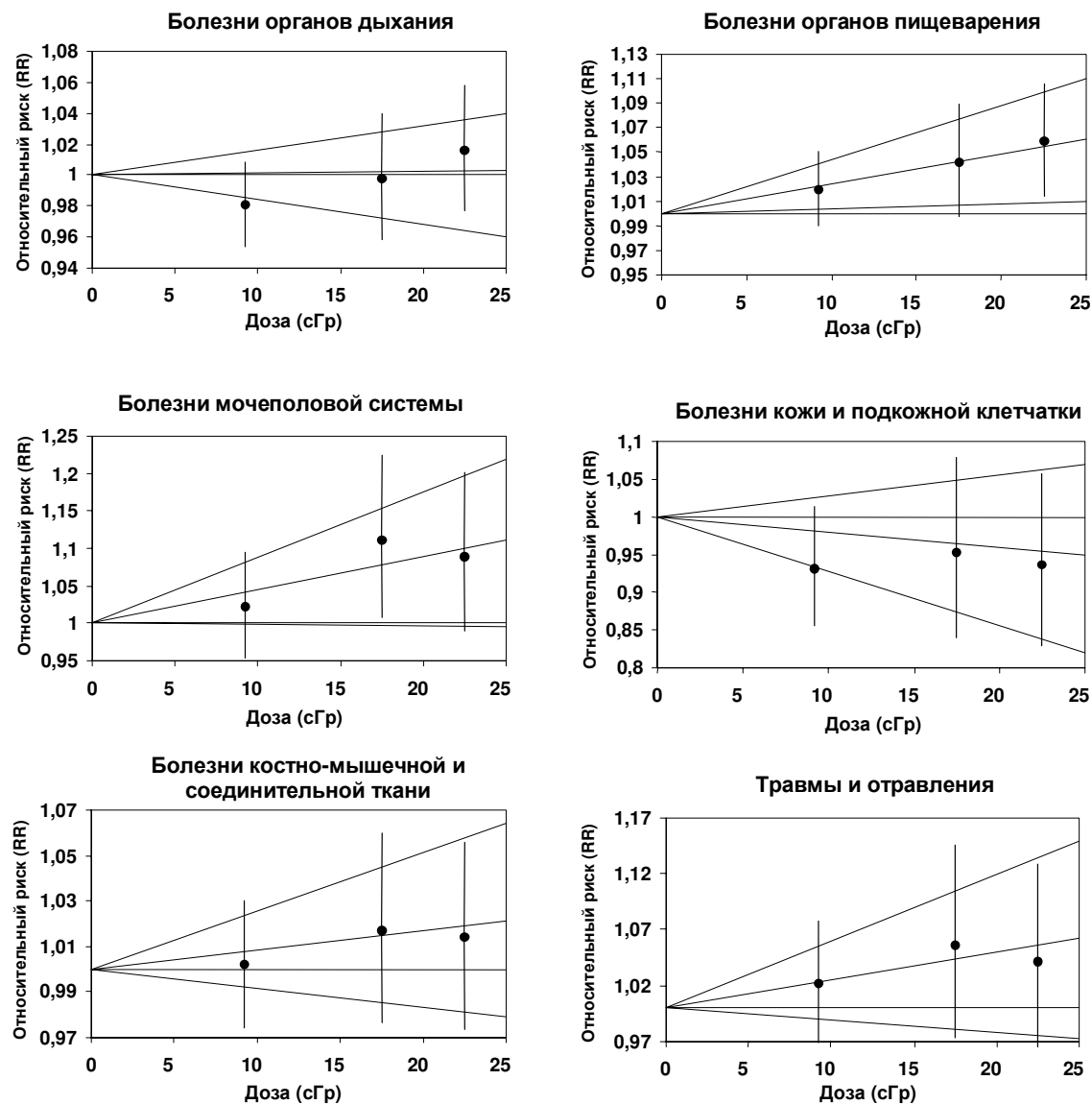


Рис. 8 (Продолжение). Относительный риск заболеваемости ликвидаторов различными классами неонкологических заболеваний в дозовых группах (линия - линейный тренд, соответствующий функции регрессии (7)).

Оценка дозовой зависимости для основных заболеваний класса болезней системы кровообращения

В данном разделе мы впервые приводим оценки относительных рисков для основных заболеваний класса болезней системы кровообращения. Ниже мы более подробно остановимся на анализе эпидемиологических характеристик когорты ликвидаторов с точки зрения устойчивости и однородности данных, накопленных в регистре по заболеваниям системы кровообращения.

В таблице 2 приведены основные классы болезней системы кровообращения, их соответствующая МКБ-9 кодировка, количество заболеваний данного класса, выявленных за исследуемый период времени, соответствующее число человеко-лет под риском и значения грубого показателя заболеваемости на 100000 человеко-лет, вычисленного по формуле 4. Как видно из таблицы 2, за рассматриваемый период времени - с 1986 по конец 1996 г. в изучаемой когорте ликвидаторов было зафиксировано 19542 случая заболеваний системы кровообращения (соответствующие МКБ-9 коды 390-459), при этом общее число человеко-лет наблюдения составило 462611. Наиболее распространенными заболеваниями системы кровообращения у ликвидаторов являются гипертоническая болезнь (МКБ-9: 401-405) - 9316 случаев, ишемическая болезнь сердца (МКБ-9: 410-414) - 5383 случая, цереброваскулярные болезни (МКБ-9: 430-438) - 3887 случаев, а также болезни вен, лимфатических сосудов и другие болезни системы кровообращения (МКБ-9: 451-459) - 4338 случаев. Основной вклад в гипертоническую болезнь у ликвидаторов дают эссенциальная гипертония (МКБ-9: 401) - 7741 случай и гипертоническая болезнь с поражением сердца (МКБ-9: 402) - 2469 случаев. В структуре ишемической болезни сердца преобладают стенокардия (МКБ-9: 413) - 2714 случаев и другие формы хронической ИБС (МКБ-9: 414) - 3011 случаев.

На рисунке 9 приведена динамика случаев заболеваний болезнями системы кровообращения,

времени под риском заболеть и грубых показателей заболеваемости на 100000 человеко-лет по годам наблюдений и кумулятивно. Динамика новых случаев заболеваний БСК свидетельствует о постоянном увеличении числа вновь выявленных случаев, что естественно, т.к. когорта стареет, а небольшое падение числа вновь выявленных случаев в 1996 г. можно объяснить некоторым запаздыванием в получении данных на государственном уровне. Как видно из рисунка, максимум в динамике ежегодного времени под риском был пройден в 1990 г., а затем время под риском плавно уменьшается до уровня 34000 дополнительных человеко-лет в год. Необходимо отметить, что в дальнейшем тенденция сохранится, т.к. число ликвидаторов, не имеющих проблем с системой кровообращения, с каждым годом сокращается. По годовой показатель заболеваемости стабильно растет, что полностью отражает динамику числа вновь выявленных случаев и является прямым следствием "старения" когорты. Подобное поведение динамических характеристик когорты выглядит вполне естественно, учитывая замкнутость исследуемой группы лиц (с 1991 г. когорта зафиксирована), ее неуклонное сокращение за счет выбытия из-под наблюдения умерших и впервые заболевших, и общее старение оставшихся членов когорты.

Кумулятивный показатель заболеваемости по регионам, в которых зарегистрированы ликвидаторы, имеет одинаковую тенденцию во всех регионах. На всем временном промежутке исследования максимальные значения показателя заболеваемости имеет Северо-Западный регион, минимальные - Центрально-Черноземный. Таким образом, изучаемая когорта в целом однородна относительно 6 регионов - поставщиков информации о ликвидаторах, а различия в уровнях показателя заболеваемости БСК, обусловленные региональными отличиями в фоновой заболеваемости БСК и в методических подходах диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, учитываются введением группировки данных по регионам.

Таблица 2

Заболеваемость болезнями системы кровообращения у ликвидаторов за период 1986-1996 гг. включительно

Класс заболевания	МКБ-9 коды	Число случаев	Время под риском (человеко-лет)	Грубый показатель заболеваемости на 100000 человеко-лет
Болезни системы кровообращения (БСК)	390-459	19542	462611	4224
Гипертоническая болезнь	401-405	9316	493029	1890
Эссенциальная гипертония	401	7741	498034	1554
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	402	2469	518098	477
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	410-414	5383	513283	1049
Острый инфаркт миокарда	410	595	524325	113
Другие острые формы ИБС	411	498	524881	95
Стенокардия	413	2714	519758	522
Другие формы хронической ИБС	414	3011	518807	580
Другие болезни сердца	420-429	1715	521378	329
Цереброваскулярные болезни	430-438	3887	519100	749
Болезни артерий, артериол и капилляров	440-448	1963	521496	376
Болезни вен, лимфатических сосудов и другие БСК	451-459	4338	511910	847

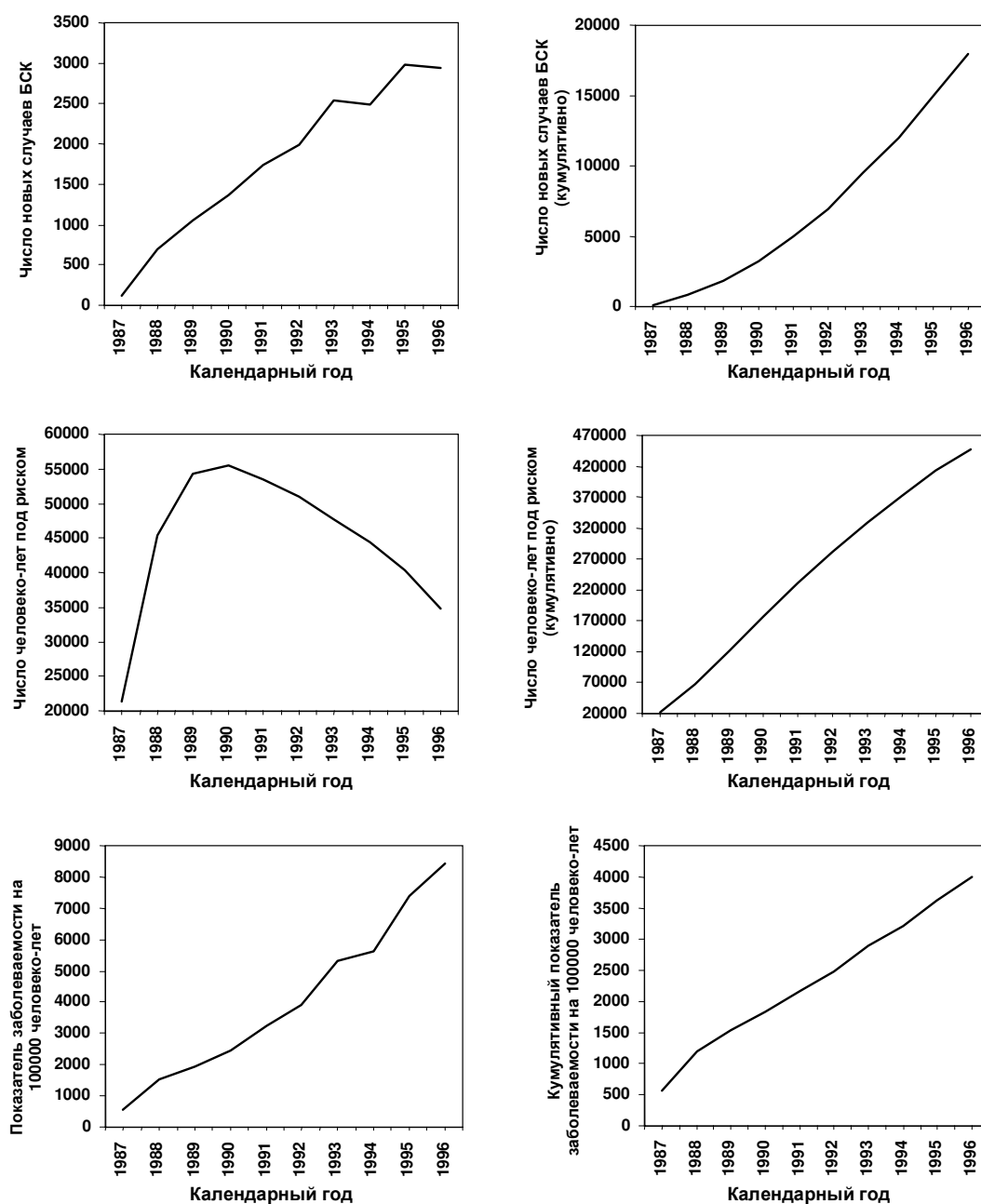


Рис. 9. Динамика выявления случаев заболевания болезнями системы кровообращения, времени под риском и грубого показателя заболеваемости на 100000 человеко-лет: годовая (слева) и кумулятивная (справа).

На рисунке 10 приводятся оценки грубого показателя заболеваемости (ПЗ) болезнями системы кровообращения в зависимости от дозы ликвидаторов, возраста на момент приезда и года приезда в зону радиационного воздействия. Как видно из рисунка, ПЗ значимо увеличивается с ростом дозы внешнего облучения ($p < 0,05$), возраста ($p < 0,05$) и значимо уменьшается ($p < 0,05$) с увеличением года приезда в 30-км зону для всех болезней системы кровообращения. Таким образом, к основным "внешним" факторам, влияющим на заболеваемость ликвидаторов болезнями системы кровообращения, т.е. признакам, не зависящим от "естественного" увеличения ПЗ, например, как в случае с возрастом, можно отнести дозу облучения и год приезда в 30-км зону. Разделение влияния двух последних факторов, а тем более их ранжирование, требует более детального исследования в силу их сильной взаимозависимости.

В таблице 3 приведены результаты расчета радиационных рисков заболеваемости ликвидаторов по рассматриваемым классам БСК. На рисунке 11 приведен относительный риск в дозовых группах, вычисленный по формуле 5. Необходимо отметить, что угол наклона линейного тренда на рисунке 11 является превышающим относительным риском, который вычислялся по модели 7, а не по широко известному методу наименьших квадратов.

В результате проведенных исследований следует, в первую очередь, отметить статистически значимую оценку ERR для цереброваскулярных болезней ($ERR=1,17$ с 95% ДИ (0,45; 1,88)) и эссенциальной гипертензии ($ERR=0,52$ с 95% ДИ (0,07; 0,98)). При этом было также показано, что для ликвидаторов 1986 г. въезда в зону значение ERR для цереброваскулярных болезней еще выше, чем для всей когорты в целом и равно 1,29 (95% ДИ (0,34; 2,24)), а для эссенциальной гипертензии среди ликвидаторов 1987 г. значение ERR равно 0,88 с 95% ДИ (0,10; 1,66).

Среди других заболеваний системы кровообращения можно отметить как весь класс в целом, где значение ERR равно 0,23 с 95% ДИ (-0,03; 0,50), так и гипертоническую болезнь ($ERR=0,35$ с 95% ДИ (-0,05; 0,74)), в которых нижняя граница почти равна 0, т.е. для этих болезней существует явная тенденция, хотя и статистически незначимая.

В настоящей работе также изучался вопрос об устойчивости оценок радиационных рисков от выбранных интервалов разбиения на дозовые группы, а также влияние на эти оценки стратификации по году въезда.

Исследование показало, что разбиение на более мелкие дозовые группы не приводит к явным отличиям в результатах оценок радиационных рисков, т.е. приведенные в данной работе оценки являются устойчивыми с точки зрения вариабельности разбиения на дозовые группы.

При проведении исследования влияния стратификации по году въезда на конечный результат были получены оценки относительных рисков при применении того же метода анализа, но без стратификации по году въезда. Были получены следующие результаты:

- общие тенденции в дозовой зависимости по всему классу в целом и отдельным заболеваниями сохранились,
- для цереброваскулярных болезней ($ERR=1,4$ с 95% ДИ (0,73; 2,78)) и эссенциальной гипертензии ($ERR=0,55$ с 95% ДИ (0,15; 0,95)) значения остались стабильными, но статистическая значимость оценок увеличилась,
- появилась статистическая значимость для всего класса в целом ($ERR=0,39$ с 95% ДИ (0,15; 0,64)) и гипертонической болезни ($ERR=0,52$ с 95% ДИ (0,16; 0,88)),
- выявлена статистически значимая дозовая зависимость для ишемической болезни сердца ($ERR=0,53$ с 95% ДИ (0,06; 1,00)) и стенокардии ($ERR=1,025$ с 95% ДИ (0,29; 1,77)).

Авторы хотели бы отметить, что в данном исследовании не учитывались такие общепризнанные факторы риска, как избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, курение, алкоголизм и т.д. Таким образом, в настоящее время вычленил чисто радиационную составляющую заболеваемости ликвидаторов болезнями системы кровообращения или другими соматическими заболеваниями не представляется возможным. Для этого необходимо проведение углубленных исследований, позволяющих учесть все факторы риска как радиационной, так и нерадиационной природы посредством подробного дополнительного опроса ликвидаторов, включенных в исследование.

Одним из самых значимых факторов риска как для сердечно-сосудистой патологии, так и для других соматических заболеваний, который тоже не исследовался в данной работе, является психоэмоциональный стресс от пребывания в экстремальном состоянии воздействия ионизирующего излучения, влияние которого на заболеваемость, очевидно, наиболее ярко выражено в первое время после радиационного облучения.

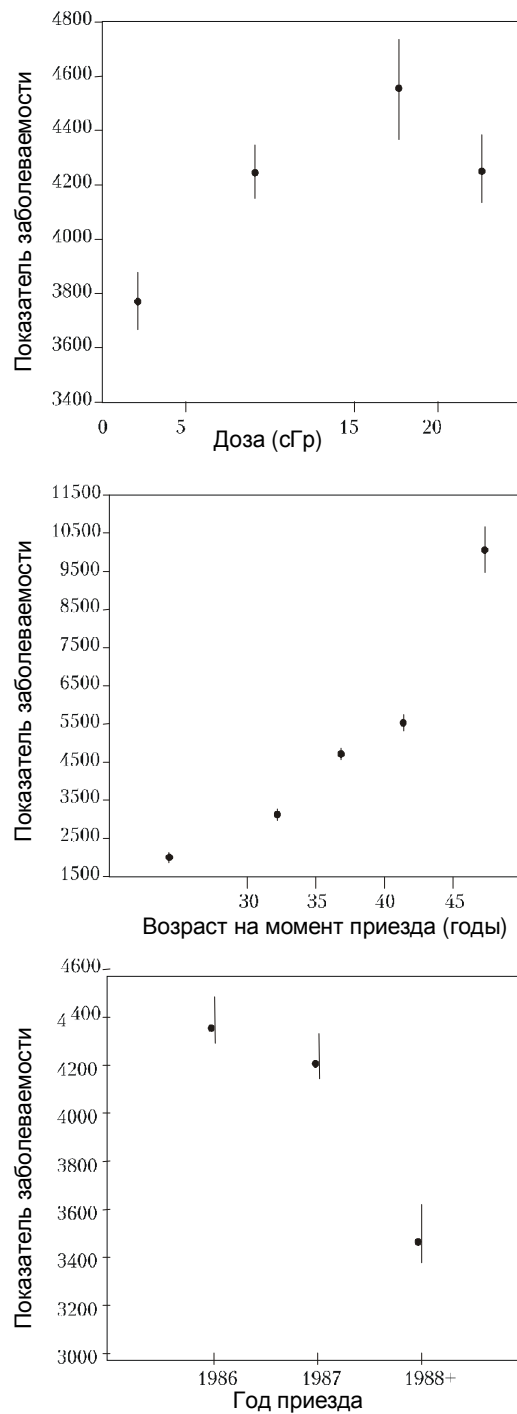


Рис. 10. Грубые показатели заболеваемости ликвидаторов на 100000 человеко-лет для болезней системы кровообращения в зависимости от дозы ликвидаторов, возраста на момент приезда и года приезда в зону.

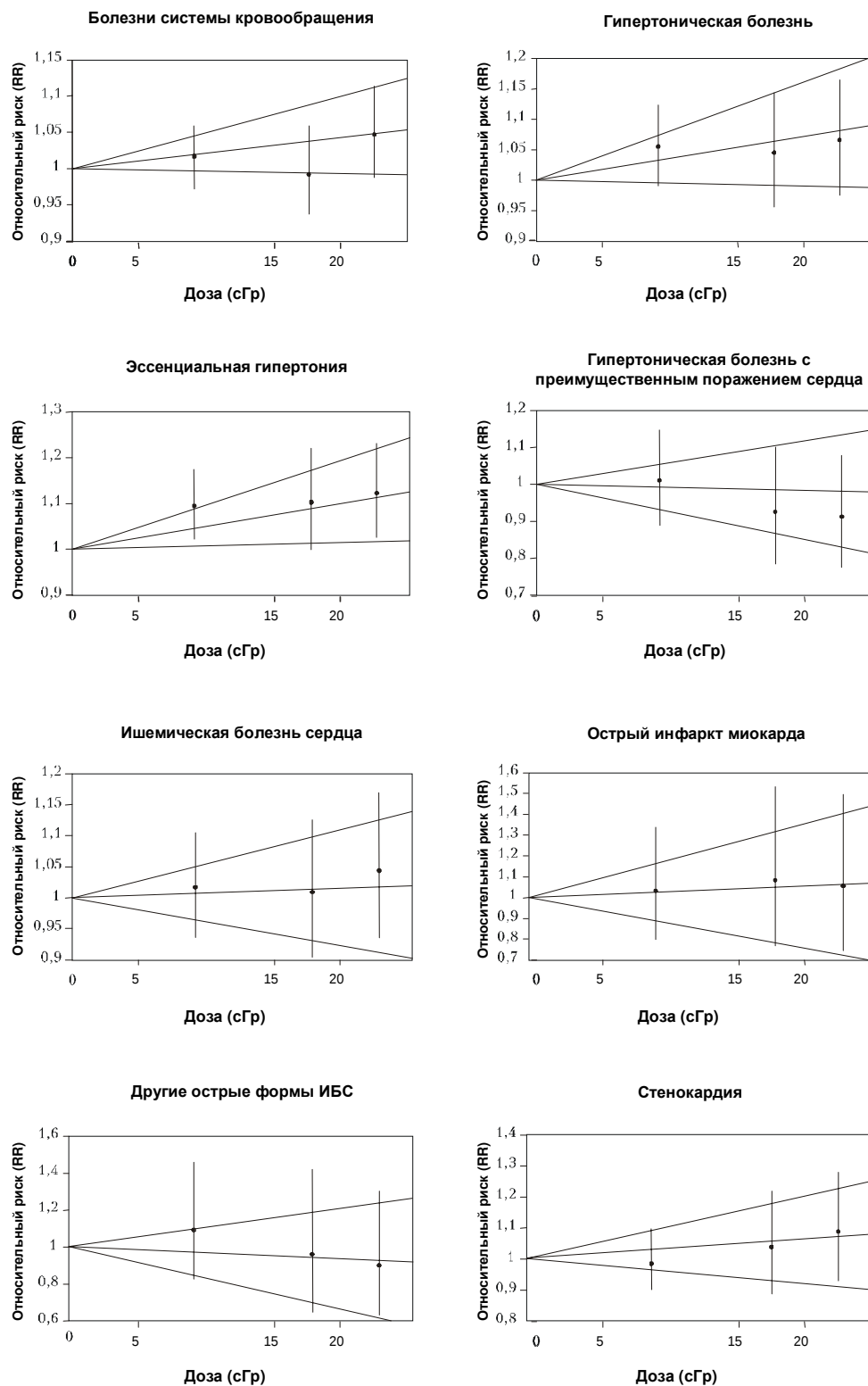


Рис. 11. Относительный риск заболеваемости ликвидаторов различными классами заболеваний системы кровообращения в дозовых группах (линия - линейный тренд, соответствующий функции регрессии (7)).

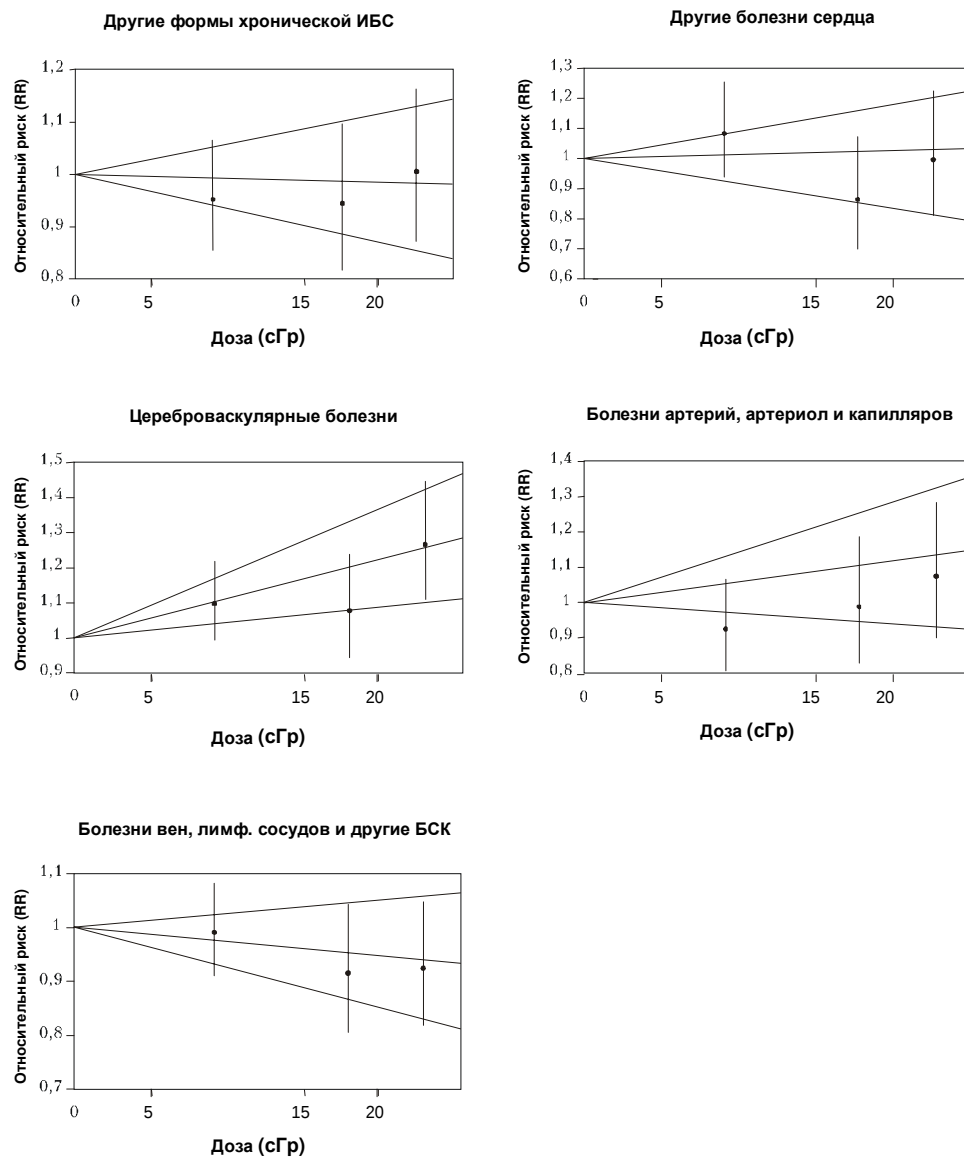


Рис. 11 (Продолжение). Относительный риск заболеваемости ликвидаторов различными классами заболеваний системы кровообращения в дозовых группах (линия - линейный тренд, соответствующий функции регрессии (7)).

**Оценки параметров дозовой зависимости заболеваемости ликвидаторов
различными болезнями системы кровообращения**

Таблица 3

Класс заболеваний	МКБ-9 коды	P	ERR (1/Гр)
Болезни системы кровообращения (БСК)	390-459	0,077	0,23 (-0,03; 0,50)
Гипертоническая болезнь	401-405	0,071	0,35 (-0,05; 0,74)
эссенциальная гипертония	401	0,016	0,52 (0,07; 0,98)
гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	402	0,814	-0,08 (-0,76; 0,60)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	410-414	0,735	0,08 (-0,39; 0,55)
острый инфаркт миокарда	410	0,702	0,29 (-1,23; 1,81)
другие острые формы ИБС	411	0,642	-0,35 (-1,74; 1,05)
стенокардия	413	0,372	0,31 (-0,40; 1,01)
другие формы хронической ИБС	414	0,970	-0,04 (-0,64; 0,57)
Другие болезни сердца	420-429	0,927	-0,04 (-0,83; 0,90)
Цереброваскулярные болезни	430-438	<0,001	1,17 (0,45; 1,88)
Болезни артерий, артериол и капилляров	440-448	0,167	0,56 (-0,31; 1,44)
Болезни вен, лимфатических сосудов и другие БСК	451-459	0,341	-0,25 (-0,75; 0,26)

Заключение

Основными результатами данного исследования можно считать установление статистически значимой дозовой зависимости по всей когорте ликвидаторов в целом с использованием стратификации по возрасту на момент приезда в зону, году въезда и региону проживания по следующим неонкологическим классам и заболеваниям:

- болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ (ERR=0,58 с 95% ДИ (0,30; 0,87));
- психические расстройства (ERR=0,40 с 95% ДИ (0,17; 0,63));
- болезни нервной системы и органов чувств (ERR=0,35 с 95% ДИ (0,19; 0,52));
- болезни органов пищеварения (ERR=0,24 с 95% ДИ (0,05; 0,43));
- цереброваскулярные болезни (ERR=1,17 с 95% ДИ (0,45; 1,88));
- эссенциальная гипертония (ERR=0,52 с 95% ДИ (0,07; 0,98)).

При сравнении полученных результатов с японскими данными (когорты AHS) следует учитывать, что описанный выше анализ заболеваемости у

ликвидаторов выполнен для одиннадцатилетнего периода наблюдения за когортой, а для японской когорты опубликованы данные о неонкологической заболеваемости только после тринадцатилетнего перерыва после облучения, т.е. начиная с 1958 г.

Полученные результаты следует рассматривать как предварительные и нуждающиеся в дальнейшем уточнении. Дальнейшее наблюдение за определенной в настоящей работе когортой ликвидаторов поможет уменьшить неопределенность в количественной интерпретации результатов, а также даст возможность выделить чистую радиационную составляющую заболеваемости различными патологиями при условии учета всех факторов риска как радиационной, так и нерадиационной природы.

В заключение следует подчеркнуть еще раз, что проблема достоверной оценки радиационных рисков неонкологических заболеваний остается одной из наиболее сложных и нерешенных как на уровне МКРЗ, так и на уровне Российской научной комиссии по радиационной защите. Поэтому дальнейшие исследования в этом направлении имеют наиболее высокий приоритет в радиационно-эпидемиологических исследованиях РГМДР.

Литература

1. **Buzunov V., Omelyanetz N., Strapko N. et al.** Chernobyl NPP accident consequences cleaning up participants in Ukraine - health status epidemiologic study - main results //The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident. - Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996. - P. 871-878.
2. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I. et al.** Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995) //Radiat. Environ. Biophys. - 1997. - V. 36. - P. 9-16.
3. **Ivanov V.K., Rastopchin E.M., Gorsky A.I., Ryvkin V.B.** Cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: solid tumors, 1986-1995 //Health Phys. - 1998. - V. 74, N. 3. - P. 309-315.
4. **Okeanov A.E., Cardis E., Antipova S.I. et al.** Health status and follow-up of the liquidators in Belarus //The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident. - Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996. - P. 851-859.
5. **Rahu M., Tekkel M., Veidebaum T. et al.** The Estonian study of Chernobyl cleanup workers: II. Incidence of cancer and mortality //Radiation Res. - 1997. - V. 147. - P. 653-657.
6. **Wong F.L., Yamada M., Sasaki H. et al.** Noncancer diseases incidence in atomic bomb survivors: 1958-1986 //Radiation Res. - 1993. - V. 135. - P. 418-430.