DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-3-129-141

УДК 616.12-005.4-036.88:614.876(470.3):312.2

Анализ риска смерти от ишемической болезни сердца ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников атомной промышленности

Шафранский И.Л., Туков А.Р., Сидорин И.В., Прохорова О.Н., Калинина М.В.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Оценка риска смерти ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС от ишемической болезни сердца (МКБ-10: I20-I25.9) проведена с использованием данных Отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС, работавших на предприятиях атомной промышленности России за тридцатилетний период, имеющих верифицированную дозу внешнего облучения, полученную при работе в 30-км зоне ЧАЭС. В исследование включены мужчины – 12663 человека, 1327 из которых имеют дозу профессионального облучения. Проведено когортное эпидемиологическое исследование группы ликвидаторов 1986-1990 гг. за двадцатилетний период в зависимости от дозы, как полученной при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, так и при профессиональной деятельности. Получены прямые оценки радиогенного риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС). Показано достоверное увеличение смерти от ИБС на единицу дозы (ИОР/Зв=0,7) для дозовых нагрузок, реализованных при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Результаты могут быть использованы при разработке регламентов радиационной безопасности лиц, имеющих отношение к работе с источниками ионизирующего излучения и подвергающимися пролонгированному радиационному воздействию. Дальнейшее исследование предполагает продолжение статистического анализа путём увеличения периода наблюдения, а также проведение работ, направленных на уменьшение неопределённостей в оценках доз и на улучшение полноты и качества эпидемиологических данных.

Ключевые слова: радиация, риск смерти, относительный риск, ишемическая болезнь, период исследования, авария на ЧАЭС, EPICURE, AMFIT, Госкорпорация «Росатом», отраслевой регистр.

Введение

В последнее время возник интерес к вопросам влияния ионизирующего излучения на заболеваемость и смертность от неонкологической соматической патологии. Причина – появление множества клинических доказательств повреждающего воздействия радиации на сердечно-сосудистую систему.

Вместе с тем, на базе данных когорты лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии (LSS), показано, что в анализе смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ни для одной дозовой страты из категории общей дозы не было предъявлено статистически значимого значения риска относительно контрольного контингента (менее 0,2 Гр) и даже добавление дополнительных корректирующих факторов не изменило этот результат [1]. Оценки избыточного относительного риска на Гр (ERR/Gy) соответствовали уровню, не превышающему риск. С другой стороны, результаты, как правило, были слишком неточными, чтобы судить, варьировались ли относительные риски в зависимости от возраста. При этом необходимо помнить, что эти исследования проводились с использованием данных о дозах облучения, полученных от взрыва атомной бомбы, и в отсутствие при расчётах риска доз от других видов облучения (медицинского, природного).

Шафранский И.Л. – ст. научн. сотр., к.м.н.; Туков А.Р.* – зав. лаб., к.м.н.; Сидорин И.В. – ст. научн. сотр., к.ф.-м.н.; Прохорова О.Н. – ст. научн. сотр.; Калинина М.В. – инженер. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

*Контакты: 123182, Москва, ул. Живописная, 46. Тел.: 8(910)4422365; e-mail: atukov49@mail.ru.

Самая полная информация о здоровье ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС представлена в базе НРЭР. Статистически значимая связь заболеваемости кардиоваскулярными заболеваниями с дозой выявлена на уровне ИОР/Гр=0,47, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,31; 0,63; $p < 0,001$. Вместе с тем, для субкогорты ликвидаторов, принимавших участие в работах на ЧАЭС длительностью менее 6 недель, риск составил (ИОР/Гр) 0,80, 95% ДИ 0,53; 1,08 [2]. Как правило, дозовый риск смертности при этом значительно ниже и по данным М. Gillies составляет 0,18; 90% ДИ 0,004; 0,36; однако это случай хронического облучения [3]. Подробный анализ смертности именно от ишемической болезни, включая инфаркт миокарда, представил коллектив английских авторов Центра радиационной, химической и экологической безопасности [4] (табл. 1).

Таблица 1

**Оценка ИОР/Зв по различным дозовым стратам для смертности
от ишемической болезни и её подтипов**

Код болезни МКБ-10	Все дозы	< 400 мЗв	< 200 мЗв	< 100 мЗв	< 50 мЗв
I20-I25.9	0,32 0,04; 0,61	0,7 0,27; 1,16	0,64 -0,02; 1,34	0,19 -0,89; 1,34	-1,4 -3,36; 0,67
I21	0,54 0,16; 0,95	1 0,43; 1,63	1,31 0,42; 2,28	0,77 -0,64; 2,30	-1,05 -3,56; 1,65

Обращает на себя внимание снижение коэффициента риска с уменьшением дозы. Для дозового интервала до 50 мЗв имеет место эффект гормезиса.

По данным украинских исследователей начало ишемической болезни сердца (ИБС) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС наступало раньше – в 55,9 лет против 59,8 лет в контрольной группе [5]. Также показано, что у лиц, принимавших участие в ликвидации аварии на ЧАЭС, в возрасте от 40 лет и старше на момент аварии облучение в малых дозах вызывало развитие ИБС. Уровень смертности у этих лиц с более высокими дозами облучения был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у лиц с более низкими дозами облучения. Основными причинами смертности от болезней системы кровообращения в исследуемых когортах являлись ИБС, cerebrovasкулярные болезни, артериальная гипертензия, болезни артерий, артериол и капилляров [6, 7].

Представляют интерес оценки, полученные по данным национальных регистров рабочих, занятых в сфере ядерной энергетики, а также шахтёров, занятых на производстве добычи урановой руды (Германия). Оценки ИОР/Гр для смертности от ССЗ по данным NRRW (Англия) и их немецких коллег не отличаются значимо от нуля, что также коррелируется с данными Т.В. Азизовой по когорте рабочих ПО «Маяк» [8-12].

М.Р. Little представил результаты оценки ИОР/Зв на данных когорты LSS для смертности от ССЗ, которые составили 0,17 [13]. Анализ данных IARC исследования смертности рабочих ядерного цикла 15 стран позволил ему получить более низкие оценки для заболеваемости от отдельных нозологий (ИБС, гипертоническая болезнь, инфаркты, эмболии), которые в целом были близки к нулю. Его анализ данных заболеваемости ликвидаторов чернобыльской аварии дал следующие результаты для ИОР/Зв: гипертоническая болезнь – 0,26; ишемическая болезнь сердца – 0,41; другие патологии сердечно-сосудистой системы – 0,26; за исключением последнего, первые два коэффициента достоверно отличаются от нуля. В работе по метанализу данных, представленных исследователями многих стран [14], получено значение ИОР/Зв для смерти от ишемической болезни величиной 0,10.

Основательная работа по анализу данных смертности работников ядерного цикла, обобщившая многие результаты, была проведена коллективом Е. Кардис с соавт. [15]. Риск смерти от всех болезней, исключая онкологические заболевания, составил 0,24 на Зв, для болезней сердечно-сосудистой системы 0,09 на Зв. Для обоих коэффициентов ДИ включает ноль.

К сожалению, представленные выше исследования были сделаны с использованием данных о дозах одного вида облучения, следовательно, результаты не могут быть надёжными. Поэтому является актуальным проведение исследований оценки риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний или смерти от них с использованием суммарных доз облучения.

Материалы и методы

В работе использованы данные о когорте лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работников предприятий и организаций атомной промышленности России. В анализ включена информация о ликвидаторах мужчинах, состоящих на учёте в Отраслевом регистре лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС и имеющих данные о инструментально измеренных, верифицированных дозах внешнего облучения (12663 человека), таким образом, информация о дозах внешнего облучения получена из Отраслевого регистра. Средний возраст ликвидаторов на момент участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС составил 36,6 года, 80% ликвидаторов находились в возрастной группе 30-40 лет, средний достигнутый возраст – 64,4 года. Средний достигнутый возраст для субкогорты имеющих профессиональное облучение составляет 63,6 года.

Согласно Санитарным правилам СП 2.6.1.758-99 «Суммарная доза от всех видов облучения используется для оценки радиационной обстановки и ожидаемых медицинских последствий, а также для обоснования защитных мероприятий и оценки их эффективности». В настоящее время в связи с тем, что ни один медико-дозиметрический регистр не соответствует этим требованиям, отсутствует возможность проведения корректных исследований по оценке риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний при малых дозах облучения на существующих регистрах как в стране, так и за рубежом, а получаемые результаты можно рассматривать как предварительные [16].

Концерн «Росэнергоатом» предоставил ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России данные о дозах профессионального облучения работников основного производства 10 АЭС, состоящих на индивидуальном дозиметрическом контроле (ИДК), участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В разработку включены данные о дозах профессионального облучения работников Балаковской, Белоярской, Билибинской, Калининской, Кольской, Курской, Ленинградской, Нововоронежской, Ростовской и Смоленской АЭС. Кроме того, данные о профессиональных дозах облучения были получены от учреждений здравоохранения ФМБА России на работников предприятий и организаций атомной промышленности России, состоящих на ИДК. Дозы профессионального облучения были представлены по годам работы с источниками ионизирующего излучения (ИИИ) от начала работы на АЭС и по 2015 г. Рассчитаны кумулятивные дозы, которые были привязаны к участникам ликвидации аварии, включённым в Отраслевой регистр. Следует отметить, что все дозы профессионального облучения относятся только к дозам внешнего облучения от гамма-источников.

Данные о дозах внешнего облучения ликвидаторов различных годов пребывания в 30-км зоне ЧАЭС представлены в табл. 2.

Таблица 2

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС данными о дозах внешнего облучения (мужчины и женщины)

Годы въезда	Количество ликвидаторов	Из них есть доза		Средняя доза, мЗв
		число лиц	%	
1986-1990	18450	12698	68,8	55,3
1986	10790	7276	67,4	74,8
1987	4738	3365	71,0	33,1
1988	1868	1389	74,4	25,7
1989	798	571	71,6	16,8
1990	266	97	36,5	11,9

В табл. 3 представлены некоторые характеристики обобщённой базы данных Регистра по пяти дозовым группам, как доз, полученных при ликвидации аварии на ЧАЭС, так и суммарным. Группы формировались из расчёта примерно равного количества лиц и с учётом полученных доз облучения.

Таблица 3

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС данными о дозах внешнего облучения (мужчины)

Дозовая группа (ЧАЭС)	Число ликвидаторов	Средняя доза, мЗв	Дозовая группа (проф.)	Число ликвидаторов	Средняя доза, мЗв
0,1-4,9	2864	2,2	0,1-5,9	2922	2,6
5,0-12,9	2237	7,9	6,0-16,7	2222	10,3
13,0-35,1	2490	21,7	17,0-48,8	2468	30,4
36,0-98,8	2516	62,3	49,0-120,5	2482	80,3
99,0-1478,5	2556	181,8	121-1985,6	2569	228,4
0,1-1478,5	12663	55,3	0,1-1985,6	12663	70,5

В структуре суммарных доз, полученных ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС при работе в 30-км зоне и в процессе профессиональной деятельности, 48% составляют дозы до 100 мЗв, 6% ликвидаторов имеют дозы, превышающие 500 мЗв.

В табл. 4 представлена информация о средних, минимальных и максимальных дозах внешнего облучения, полученных ими в различных местах работы.

Таблица 4

Распределение доз облучения в зависимости от места работы

Место получения дозы	Средняя доза, мЗв	Минимальная доза, мЗв	Максимальная доза, мЗв
ЧАЭС	55,2	0,1	1478,5
Предприятия Госкорпорации «Росатом»	180,8	0,1	1985,6
Взвешенная сумма доз	70,5	0,2	1847,72

Коллективная доза внешнего облучения, полученная ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС при работе в 30-км зоне, составила 700526,2 мЗв, полученная этими же лицами в процессе своей профессиональной деятельности – 197675,289 мЗв.

Связь уровня доз профессионального облучения с дозой, полученной при работе по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, не подтвердилась. Можно было бы предположить, что лица, имеющие опыт работ в условиях радиационного воздействия, были задействованы на более «опасных» участках при ликвидации последствий аварии.

В работе рассчитывался 95% ДИ показателей. Числовые характеристики по возрастной смертности от ИБС представлены в табл. 5.

Таблица 5

Смертность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС от ишемической болезни сердца по возрастным группам за 1990-2015 гг. (на 1000)

Возрастная группа (лет)	Ишемическая болезнь сердца (МКБ-10: I20-I25.9)
40-49	1,43
50-59	3,83
60-69	7,92
70+	14,17
40-70+	3,84

Для оценок риска по данным, объединённым в возрастные группы (по 10-летним возрастным интервалам), 5-летние циклы исследования (1995-2015 гг.), а также в дозовые страты (табл. 3), был использован пакет прикладных статистических программ EPICURE (модуль AMFIT) [17], широко применяемых в современной радиационно-эпидемиологической практике. В этом пакете реализована в целом методика оценки радиационных рисков. Программа AMFIT является признанным стандартом для проведения радиационно-эпидемиологических исследований. Оценки радиационного риска среди персонала предприятий и организаций атомной промышленности России были выполнены с использованием этой программы. Модель избыточного относительного риска в общем виде представлена как:

$$\lambda_d = \lambda_0 \cdot (1 + \beta \cdot d), \quad (1)$$

где λ_d – показатель смертности МКБ-10: I20-I25.9; λ_0 – показатель спонтанной смертности; β – избыточный относительный риск; d – доза облучения.

Стратификация проводилась по следующим возрастным группам: <29 лет, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70 и более лет.

Функция правдоподобия строится, исходя из предположения, что число случаев смертности являются независимыми пуассоновскими случайными величинами.

Результаты

В табл. 6 представлены данные по отношению факторов для различных переменных текущего анализа.

Таблица 6

Количество зарегистрированных лиц и случаев смерти от ишемической болезни сердца

Код диагноза МКБ-10	Даты рождения	Статус	Фактор: доза ЧАЭС, мЗв	Фактор: доза ЧАЭС + проф., мЗв
I20-I25.9	Все	Случаи	62	86
	Все	Здоровые	55	70
Отношение факторов (r)			1,12	1,22

Как следует из табл. 6, смертность от класса болезней ИБС характеризуется наличием дозового ответа.

Для расчётов относительного радиационного риска (ОР) смертности от ИБС у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по программе AMFIT данные были разделены на 5 дозовых групп соответственно для доз, полученных в результате ликвидации аварии на ЧАЭС и по суммарной дозе (табл. 7, 8). ОР рассчитывается так: первая дозовая группа принимается за контроль, для остальных групп рассчитывается коэффициент отношения.

Таблица 7

Значения стратифицированных показателей смертности от ишемической болезни сердца (на 1000) и ОР для ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, мужчин – работников предприятий и организаций атомной промышленности России (дозы ЧАЭС)

Дозовая группа (ЧАЭС), мЗв	Число умерших I20-I25.9	Показатель смертности (на 1000) I20-I25.9	ОР	Средний возраст умерших
0,1-4,9	144	3,75	1	61,2
5,0-12,9	109	3,68	0,98	59,5
13,0-35,1	120	3,59	0,96	59,3
36,0-98,8	130	4,01	1,07	59,8
99,0-1478,5	140	4,15	1,14	59,5
0,1-1478,5	643	3,83		60,02

Таблица 8

Значения стратифицированных показателей смертности от ишемической болезни сердца (на 1000) и ОР для ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, мужчин – работников предприятий и организаций атомной промышленности России (дозы ЧАЭС + профессиональные)

Дозовая группа, мЗв	Число умерших I20-I25.9	Показатель смертности (на 1000) I20-I25.9	ОР	Средний возраст умерших
0,1-5,9	141	3,79	1	61
6,0-16,7	106	3,8	1	59,5
17,0-48,8	127	3,96	1,04	60,4
49,0-120,5	117	3,55	0,94	58,9
121-1985,6	152	4,08	1,08	60
0,1-1985,6	643	3,83		60,02

ОР в табл. 7 и 8 рассчитан как отношение интенсивностей смертности в дозовых стратах. По нашему мнению, в условиях практически одинакового среднего возраста умерших, стандартизация показателя по возрасту не требуется.

Для оценки достоверности ОР использована формула 2:

$$\log RR (SE) = \sqrt{(1/r1 + 1/r2 - 1/N1 - 1/N2)}, \quad (2)$$

где $r1$, $r2$, $N1$, $N2$ – соответственно число случаев в контроле и текущей страте, число человеко-лет в контроле и текущей страте.

В связи с малыми значениями ОР все значения точечных рисков достоверно не превышают 1, что не даёт возможности для параллельных сравнений. Вместе с тем, согласно данным табл. 7, 8 значения ОР для смертности от ИБС, несмотря на столь малые дозы, имеют некоторую тенденцию к росту (дозы ЧАЭС).

Однако нельзя не учитывать того факта, что клинические и лабораторные исследования предоставляют доказательства, дополняющие результаты эпидемиологического анализа смертности, когда эта доза облучения связана с частотой ССЗ. Также имеются доказательства стой-

ких радиационных дисбалансов в иммунной системе выживших [18] и субклиническое воспаление [19], которые могут относиться к механизмам радиационного воздействия на широкий спектр нераковых заболеваний. Таким образом, эти результаты подчёркивают необходимость дополнительных исследований, которые могут помочь выявить или опровергнуть возможные механизмы радиационного воздействия на нераковые заболевания.

Результаты оценки радиационных рисков с использованием программы AMFIT для различных дозовых нагрузок приведены в табл. 9, 10. Избыточный относительный риск имеет место как для случая учёта только доз, полученных в Чернобыле, так и для случая суммарных доз.

Таблица 9

Оценки радиационных рисков смертности от ишемической болезни сердца с использованием программы AMFIT для различных возрастных групп и дозовых нагрузок (ИОР/Зв)

Возрастной интервал/доза	ИОР/Зв	95% ДИ
40-49 лет		
ЧАЭС доза	-0,36	-2,96; 2,23
ЧАЭС + профдоза	0,56	-1,02; 2,16
50-59 лет		
ЧАЭС доза	1,68	0,61; 2,76
ЧАЭС + профдоза	0,68	-0,22; 1,59
60-69 лет		
ЧАЭС доза	0,14	-1,43; 1,72
ЧАЭС + профдоза	0,09	-0,91; 1,10
70 лет и выше		
ЧАЭС доза	0,75	-1,21; 2,73
ЧАЭС + профдоза	0,81	-0,19; 2,82

Таблица 10

Оценки радиационных рисков смертности от ишемической болезни сердца с использованием программы AMFIT для различных дозовых нагрузок (ИОР/Зв)

Тип дозы	ИОР/Зв	95% ДИ
ЧАЭС доза	0,7	0,05; 1,6
ЧАЭС + профдоза	0,46	-0,007; 1,04

Следует подчеркнуть достоверность ИОР/Зв для случая дозовых нагрузок, полученных в результате работ по ликвидации аварии на ЧАЭС.

Случай равномерного расширения дозового диапазона – добавление доз профессионального облучения в каждой стране приводит к сдвигу линии регрессии рисков кривой вправо по оси дозовых величин. В задаче с эмпирическим контролем это автоматически приводит к снижению избыточного риска. В случае неравномерного добавления дозовых нагрузок по странам – увеличение доз за счёт профессионального облучения только для 1327 человек из 12663 – «рисковый» ответ может быть парадоксальным. В данном исследовании добавленный риск на единицу дозы снижается с 0,7 до 0,46.

Касательно российских ликвидаторов, существует точка зрения, что низкая зависимость популяционных рисков соматических заболеваний от величины дозы радиации, полученной при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, возможно, связана с ошибочной оценкой дозы радиационного воздействия, полученной ликвидаторами, а также из-за функциональной нестабильности изменения диагностических показателей во времени [20, 21]. По данным РГМДР, избы-

точный относительный риск на 3в (ИОР/3в) ССЗ имеет величину 0,4 (достоверно отличен от нуля), а для смертности от ССЗ составляет 0,2 (недостоверно) [22].

Как замечено авторами [23], в объяснении патогенеза развития ССЗ в отдалённом периоде после радиационного облучения существуют различные подходы. Одни авторы рассматривают роль исключительно хронического психологического стресса, другие утверждают, что повреждающее действие ионизирующего излучения не зависит от сознания человека и при равномерном облучении организма проявляется на клеточно-молекулярном уровне во всех без исключения органах и тканях [24]. По всей видимости, приоритетным является прогностическое значение в развитии ССЗ у ликвидаторов концепции дезинтеграционного синдрома как неспецифического радиационного синдрома в отличие от острой или хронической лучевой болезни, рассматриваемой как специфический радиационный синдром.

Заключение

В настоящее время особую актуальность в анализе риска приобретают суммарные дозы облучения, полученные работниками, как при работе по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, так и в процессе своей основной работы, а также медицинские и природные дозы облучения. Текущие результаты мировых исследований дозиметрии также указывают на то, что воздействие А-бомбы нельзя надёжно оценить, если медицинские дозы не будут тщательно включены в эти долгосрочные оценки [25].

Впервые нами получены результаты по оценке риска облучения от совокупной дозы двух видов облучения. Однако на данный момент процесс сбора полной информации находится в самом начале и далее будет показано, насколько учёт доз медицинского и природного облучения необходим в рамках анализа популяционного риска.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке регламентов радиационной безопасности лиц, имеющих отношение к работе с РВ и ИИИ.

Уникальность когорты ликвидаторов для получения прямых оценок риска отдалённых эффектов радиационного воздействия при малых и промежуточных дозах показывает необходимость продолжения наблюдения за данным контингентом. Дальнейшее исследование предполагает увеличение статистической силы анализа путём увеличения периода наблюдения, а также проведения работы, направленной на уменьшение неопределённостей в оценках доз и на улучшение полноты и качества эпидемиологических данных.

Выводы

1. Оценка расчёта риска смерти от ИБС с использованием данных о дозах различных видов облучения может менять результаты исследования, соответственно ИОР/3в для всего регистра составляет 0,7, при учёте доз профессионального облучения – только 0,46.

2. Оценки ИОР/3в, рассчитанные для отдельных возрастных страт, демонстрируют значительный разброс результатов, что свидетельствует о наличии каких-то других, более «сильных» действующих факторов. В этом смысле учёт хотя бы некоторых из этих факторов по примеру Фрамингемского исследования может быть актуален в рамках работы.

3. Для надёжной оценки риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний или смерти от них необходимо создание медико-дозиметрического регистра работников атомной промышленности с наличием в нём данных о дозах всех видов облучения (профессионального, аварийного, медицинского, природного).

Література

1. **Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A., Suyama A., Mabuchi K.** Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997 //Radiat. Res. 2003. V. 160, N 4. P. 381-407.
2. **Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Karpenko S.V., Maksimov M.A., Menyaylo A.N., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Kashcheeva P.V., Gorsky A.I., Shchukina N.V., Lovachev S.S., Vlasov O.K., Ivanov V.K.** Radiation risk of cardiovascular diseases in the cohort of Russian emergency workers of the Chernobyl accident //Health Phys. 2017. V. 113, N 1. 23-29.
3. **Gillies M., Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., O'Hagan J.A., Haylock R., Laurier D., Leuraud K., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A.** Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS) //Radiat. Res. 2017. V. 188, N 3. P. 276-290.
4. **Zhang W., Haylock R.G.E., Gillies M., Hunter N.** Mortality from heart diseases following occupational radiation exposure: analysis of the National Registry for Radiation Workers (NRRW) in the United Kingdom //J. Radiol. Prot. 2019. V. 39, N 2. P. 327-353.
5. **Білий Д.О., Настіна О.М., Габулавічене Ж.М., Сидоренко Г.В., Бази́ка О.Д., Бі́лая В.В., Ковальов О.С.** Фактори радіаційної і нерадіаційної природи та їх вплив на перебіг ішемічної хвороби серця у учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії //Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2014. Вип. 19. С. 213-222.
6. **Бузунов В.О., Прикащикова К.Є., Губіна І.Г., Костюк Г.В., Терещенко С.О.** Смертність від хвороб системи кровообігу мешканців радіоактивно забруднених територій унаслідок аварії на ЧАЕС за 1988-2010 роки спостереження залежно від доз радіаційного опромінення, статі //Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 50-58.
7. **Бузунов В.О., Прикащикова К.Є., Костюк Г.В., Губіна І.Г., Терещенко С.О.** Смертність від хвороб системи кровообігу мешканців радіоактивно забруднених територій України внаслідок аварії на ЧАЕС залежно від доз радіаційного опромінення та віку. 1988-2010 роки спостереження //Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2014. Вип. 19. С. 59-66.
8. **Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E., Phillipson M.A., Willcock T., Berridge G.L.C., Zhang W.** Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers //Br. J. Cancer. 2009. V. 100, N 1. P. 206-212.
9. **Kreuzer M., Kreishermer M., Kandel M., Schnelzer M., Tschense A., Grosche B.** Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study 1946-1998 //Radiat. Environ. Biophys. 2006. V. 45, N 3. P. 159-166.
10. **Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B., Grigoryeva E.S., Sumina M.V., O'Hagan J., Zhang W., Haylock R.G.E., Hunter N.** Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948-1972 //Radiat. Environ. Biophys. 2011. V. 50, N 4. P. 539-552.
11. **Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B., Grigoryeva E.S., Vlasenko E.V., Hunter N., Haylock R.G.E., O'Hagan J.A.** Ischemic heart disease in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948-1972 //Health Phys. 2012. V. 103, N 1. P. 3-14.
12. **Moseeva M.B., Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Haylock R.** Risk of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Workers Dosimetry System 2008 //Radiat. Environ. Biophys. 2014. V. 53, N 2. P. 469-477.

13. **Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I., Wakeford R., Hildebrandt G., Paris F., Tapio S., Elliott P.** A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms //Radiat. Res. 2008. V. 169, N 1. P. 99-109.
14. **Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D., Bouffler S.D., Cardis E., Chekin S., Chumak V.V., Cucinotta F.A., de Vathaire F., Hall P., Harrison J.D., Hildebrandt G., Ivanov V., Kashcheev V.V., Klymenko S.V., Kreuzer M., Laurent O., Ozasa K., Schneider T., Tapio S., Taylor A.M., Tzoulaki I., Vandoolaeghe W.L., Wakeford R., Zablotska L.B., Zhang W., Lipshultz S.E.** 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. V. 120, N 11. P. 1503-1511.
15. **Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P., Auvinen A., Bae J-M., Engels H., Gilbert E., Gulis G., Habib R.R., Howe G., Kurtinaitis J., Walker H., Muirhead C.R., Richardson D.B., Rodriguez-Artalejo F., Rogel A., Schubauer-Berigan M., Tardy H., Telle-Lamberton M., Usel M., Veress K.** 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. V. 36, N 5. P. 1126-1135.
16. Санитарные правила СП 2.6.1.758-99. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99). [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/12119739/> (дата обращения 13.07.2020).
17. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E.** Epicure User's Guide. Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation, 1993. 329 p.
18. **Иванов В.К., Цыб А.Ф., Иванов С.И.** Ликвидаторы чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий. М.: Галанис, 1999. 312 с.
19. **Котеров А.Н.** Молекулярно-клеточные закономерности, обуславливающие эффекты малых доз ионизирующего излучения //Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2000. Т. 45, № 3. С. 41-64.
20. **Шантырь И.И., Астафьев О.М., Макарова Н.В.** Состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (по материалам Сев.-Зап. регион. центра РГМДР). СПб., Всеросс. центр экстр. и радиац. медицины МЧС России, 2002. 112 с.
21. **Sevan'kaev A.V., Lloyd D.C., Edwards A.A., Moiseenko V.V.** High exposures to radiation received by workers inside the Chernobyl sarcophagus //Radiat. Prot. Dosim. 1995. V. 59, N 2. P. 85-91.
22. **Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu., Petrov A.V., Biryukov A.P., Kruglova Z.G., Matyash V.A., Tsyb A.F., Manton K.G., Kravchenko J.S.** The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers //Health Phys. 2006. V. 90, N 3. P. 199-207.
23. **Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Краснюк В.И., Щербатых О.В., Болотнов М.В.** Радиация и стресс. Обзор научных публикаций о реакции человека на воздействие ионизирующего излучения //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. № 5. С. 48-54.
24. **Тайц М.Ю., Дудина Т.В., Кандыбо Т.С., Елкина А.И.** Ранние эффекты влияния ионизирующей радиации в относительно небольших дозах на нейромедиаторные системы, ответственные за центральную регуляцию гипоталамо-гипофиз-адрено- кортикоидной системы //Радиобиология. 1988. Т. 28, № 5. С. 660-662.
25. **Kato K., Sawada S.** Medical X-ray doses' contributions to the ionizing radiation exposures of atomic-bomb survivors //J. Radiat. Res. 1991. V. 32. P. 136-153.

Risk of death from ischemic heart disease in the cohort of Chernobyl liquidators, nuclear energy employees

Shafransky I.L., Tukov A.R., Sidorin I.V., Prokhorova O.N., Kalinina M.V.

Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow

The article presents cohort study of risk of death from ischemic heart disease (IHD; ICD-10: I20-I25.9) in Chernobyl liquidators (clean-up workers), employees of nuclear energy. For the study the dataset of the Industry registry of persons exposed to radiation as the result of the Chernobyl accident was used. Chernobyl liquidators (12,663 males) included in the cohort study had worked inside the Chernobyl 30-km area from 1986 through 1990, the follow-up covered 20-year period (1995-2015). Some of them (1,327 men) previously were occupationally exposed to radiation and received additional radiation dose. Personal dosimetry and medical information used in the study included records on personal verified external radiation dose accumulated for the whole period of exposure inside the Exclusion 30-km zone around the Chernobyl NPP, occupationally exposed workers had additional, occupational, radiation dose accumulated for the whole period of their work with sources of ionizing radiation. Rough relative risk (ERR) of death from IHD was estimated in five dose groups formed on the basis of internal control. On the next stage of the study all data were stratified by age, radiation dose and follow-up period. To estimate excess relative risk of death from IHD with software package EPICURE (module AMFIT) data under study were grouped by age, with 10-year interval; the follow-up period (1995-2015) was divided on 5-year cycles, dose strata were formed. The relationship between dose and ERR value was examined. The study resulted in estimating radiation associated risk of death from ischemic heart disease. There is statistically reliable increase in death cases from IHD among Chernobyl liquidators per unit dose ($ERR/Sv=0.7$). The obtained results can be used in the development of radiation safety regulations for employees working with radioactive substances and those, who are chronically exposed to radiation. The uniqueness of the cohort of liquidators to obtain direct assessments of the risk of long-term effects of radiation exposure at low and intermediate doses indicates the need for further observation of this contingent. Further research suggests an increase in the statistical power of the analysis by increasing the observation period, as well as carrying out work aimed at reducing uncertainties in dose estimates and at improving the completeness and quality of epidemiological data.

Key words: radiation, risk of death, excess relative risk, ischemic heart disease, follow-up period, Chernobyl accident, EPICURE, AMFIT, ROSATOM – State Atomic Energy Corporation, Industry registry.

References

1. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A., Suyama A., Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat. Res.*, 2003, vol. 160, no. 4, pp. 381-407.
2. Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Karpenko S.V., Maksioutov M.A., Menyaylo A.N., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Kashcheeva P.V., Gorsky A.I., Shchukina N.V., Lovachev S.S., Vlasov O.K., Ivanov V.K. Radiation risk of cardiovascular diseases in the cohort of Russian emergency workers of the Chernobyl accident. *Health Phys.*, 2017, vol. 113, no. 1, pp. 23-29.
3. Gillies M., Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., O'Hagan J.A., Haylock R., Laurier D., Leuraud K., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A. Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). *Radiat. Res.*, 2017, vol. 188, no. 3, pp. 276-290.
4. Zhang W., Haylock R.G.E., Gillies M., Hunter N. Mortality from heart diseases following occupational radiation exposure: analysis of the National Registry for Radiation Workers (NRRW) in the United Kingdom. *J. Radiol. Prot.*, 2019, vol. 39, no. 2, pp. 327-353.

Shafransky I.L. – Sen. Researcher, C. Sc., Med.; Tukov A.R.* – Head of Lab., C. Sc., Med.; Sidorin I.V. – Sen. Researcher, C. Sc., Phys.-Math.; Prokhorova O.N. – Sen. Researcher; Kalinina M.V. – Engineer Researcher. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center.

*Contacts: 46 Zhivopisnaya str., Moscow, Russia, 123182. Tel.: 8(910)4422365; e-mail: atukov40@mail.ru.

5. **Bilyi D. O., Nastina O.M., Gabulavichene Zh.M., Sidorenko G.V., Bazyka O.D., Belaya V.V., Kovalyov O.S.** Factors of radiation and non-radiation nature and their influence on the course of coronary heart disease in participants in the aftermath of the Chernobyl accident. *Problemy radiatsionnoy meditsyny i radiobiologii – Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*, 2014, vol. 19, pp. 213-222. (In Ukrainian).
6. **Buzunov V.O., Prikaschikova K.Ye., Gubina Y.G., Kostiuk G.V., Tereschenko S.O.** Mortality from diseases of the circulatory system of residents of radioactively contaminated areas as a result of the Chernobyl accident for 1988-2010 years of observation depending on radiation doses, sex. *Problemy radiatsionnoy meditsyny i radiobiologii – Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*, 2013, vol. 18, pp. 50-58. (In Ukrainian).
7. **Buzunov V.O., Prikaschikova K.Ye., Kostiuk G.V., Gubina Y.G., Tereschenko S.O.** Mortality from diseases of the circulatory system of residents of radioactively contaminated territories of Ukraine as a result of the Chernobyl accident, depending on radiation doses and age. 1988-2010 years of observation. *Problemy radiatsionnoy meditsyny i radiobiologii – Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*, 2014, vol. 19, pp. 59-66. (In Ukrainian).
8. **Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E., Phillipson M.A., Willcock T., Berridge G.L.C., Zhang W.** Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer*, 2009, vol. 100, no. 1, pp. 206-212.
9. **Kreuzer M., Kreisherer M., Kandel M., Schnelzer M., Tschense A., Grosche B.** Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study 1946-1998. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2006, vol. 45, no. 3, pp. 159-166.
10. **Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B., Grigoryeva E.S., Sumina M.V., O'Hagan J., Zhang W., Haylock R.G.E., Hunter N.** Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948-1972. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2011, vol. 50, no. 4, pp. 539-552.
11. **Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B., Grigoryeva E.S., Vlasenko E.V., Hunter N., Haylock R.G.E., O'Hagan J.A.** Ischemic heart disease in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948-1972. *Health Phys.*, 2012, vol. 103, no. 1, pp. 3-14.
12. **Moseeva M.B., Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Haylock R.** Risk of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Workers Dosimetry System 2008. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2014, vol. 53, no. 2, pp. 469-477.
13. **Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I., Wakeford R., Hildebrandt G., Paris F., Tapio S., Elliott P.** A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat. Res.*, 2008, vol. 169, no. 1, pp. 99-109.
14. **Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D., Bouffler S.D., Cardis E., Chekin S., Chumak V.V., Cucinotta F.A., de Vathaire F., Hall P., Harrison J.D., Hildebrandt G., Ivanov V., Kashcheev V.V., Klymenko S.V., Kreuzer M., Laurent O., Ozasa K., Schneider T., Tapio S., Taylor A.M., Tzoulaki I., Vandoolaeghe W.L., Wakeford R., Zablotska L.B., Zhang W., Lipshultz S.E.** 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, vol. 120, no. 11, pp. 1503-1511.
15. **Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P., Auvinen A., Bae J-M., Engels H., Gilbert E., Gulis G., Habib R.R., Howe G., Kurtinaitis J., Malker H., Muirhead C.R., Richardson D.B., Rodriguez-Artalejo F., Rogel A., Schubauer-Berigan M., Tardy H., Telle-Lamberton M., Usel M., Veress K.** Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int. J. Epidemiol.*, 2007, vol. 36, no. 5, pp. 1126-1135.
16. **Sanitarnye pravila SP 2.6.1.758-99. Ioniziruyushchee izluchenie, radiacionnaya bezopasnost'. Normy radiacionnoj bezopasnosti (NRB-99)** [Sanitary rules SP 2.6.1.758-99. Ionizing radiation, radiation safety. Radiation safety standards (NRB-99)]. Available at: <http://base.garant.ru/12119739/> (Accessed 13.07.2020). (In Russian).

17. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E.** Epicure User's Guide. Seattle, Washington, Hirosoft International Corporation, 1993. 329 p.
18. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Ivanov S.I.** Liquidators of the Chernobyl accident: radiation-epidemiological analysis of the medical consequences. Moscow, Galanis, 1999. 312 p. (In Russian).
19. **Koterov A.N.** Molecular cellular patterns determining the effects of low doses of ionizing radiation. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' – Medical Radiology and Radiation Safety*, 2000, vol. 45, no. 3. pp. 41-64. (In Russian).
20. **Shantyr I.I., Astafev O.M., Makarova N.V.** The state of health of liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant (based on materials from the North-West region center of the Russian National Medical Dosimetry Registry). Saint Petersburg, Center of Extr. and Radiation Medicine EMERCOM of Russia, 2002. 112 p. (In Russian).
21. **Sevan'kaev A.V., Lloyd D.C., Edwards A.A., Moiseenko V.V.** High exposures to radiation received by workers inside the Chernobyl sarcophagus. *Radiat. Prot. Dosim.*, 1995, vol. 59, no. 2, pp. 85-91.
22. **Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu., Petrov A.V., Biryukov A.P., Kruglova Z.G., Matyash V.A., Tsyb A.F., Manton K.G., Kravchenko J.S.** The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys.*, 2006, vol. 90, no. 3, pp. 199-207.
23. **Metljaeva N.A., Bushmanov A.Ju., Krasnjuk V.I., Shherbatyh O.V., Bolotnov M.V.** Radiation and stress. Review of scientific publications on the human response to exposure to ionizing radiation. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' – Medical Radiology and Radiation Safety*, 2016, no. 5, pp. 48-54. (In Russian).
24. **Tajc M.Ju., Dudina T.V., Kandybo T.S., Elkina A.I.** Early effects of the influence of ionizing radiation in relatively small doses on the neurotransmitter systems responsible for the central regulation of the hypothalamic pituitary gland and adrenocorticoid system. *Radiobiology*, 1988, vol. 28, no. 5, pp. 660-662. (In Russian).
25. **Kato K., Sawada S.** Medical X-ray doses' contributions to the ionizing radiation exposures of atomic-bomb survivors. *J. Radiat. Res.*, 1991, vol. 32, pp. 136-153.