

УДК 616-036.2: 612.014.481/ .482

Л. И. Красникова✉, В. А. Бузунов, С. И. Солонович

Государственное учреждение “Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины”, ул. Мельникова, 53, г. Киев, 04050, Украина

ВЛИЯНИЕ РАДИАЦИОННОГО И НЕРАДИАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Цель. Определение рисков развития цереброваскулярной патологии среди участников ликвидации аварии на ЧАЭС (УЛПА) с учетом дозы внешнего облучения всего тела, а также нерадиационных факторов (биологических, социально-гигиенических, поведенческих)

Материалы и методы. По данным клинико-эпидемиологического регистра ННЦРМ проведен риск-анализ на когорте УЛПА 1986–1987 гг. мужского пола (8625 человек, в т.ч. 3623 человек с дозами внешнего облучения всего тела). Период наблюдения 1992–2010 гг. Использовалась внутренняя контрольная группа с дозами меньше 0,05 Гр или 0,1 Гр.

Результаты. Установлены статистически достоверные радиационные риски развития хронических форм цереброваскулярной патологии при дозах от 0,5 Гр, для отдельных форм цереброваскулярной патологии в некоторых дозо-возрастных стратах – от 0,25 Гр. Зафиксированы статистически достоверные нерадиационные риски развития цереброваскулярных болезней с учетом возраста, психоэмоционального перенапряжения, злоупотребления алкоголем, нарушений в питании, курения, неблагоприятных условий труда и др. При оценке радиационных рисков проанализирована роль возраста как фактора смешивания; с использованием метода Мантел-Ханзела внесены определенные уточнения в оценки радиационных эффектов.

Ключевые слова: Чернобыльская катастрофа, участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, регистры, цереброваскулярная патология, радиационные и нерадиационные факторы, риск.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 89–101.

L. I. Krasnikova✉, V. A. Buzunov, S. I. Solonovitch

State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Radiation and non-radiation factors impact on development of cerebrovascular diseases in the Chernobyl clean-up workers. The epidemiological study results.

Objective. To establish the cerebrovascular disease risks in the Chernobyl clean-up workers with regard to whole-body external dose and non-radiation factors i.e. biological, social-and-hygienic, behavioral ones.

Materials and methods. Risk-analysis was based on the cohort of the Chernobyl male clean-up workers of 1986-1987 period (8625 men including 3623 with known whole-body external radiation dose values). Data from the Clinical-and-epidemiological registry, National Research Centre for Radiation Medicine were used. Observation period was since 1992 till 2010. We have used the approach with the internal control group with radiation doses less than 0.05 or 0.1 Gy.

✉ Красникова Людмила Ивановна, e-mail: lkrasnikova7@gmail.com

© Красникова Л. И., Бузунов В. А., Солонович С. И., 2013

Results. The statistically significant radiation risks were established for the chronic forms of cerebrovascular disease at doses 0.5 Gy and higher, for some forms of the disease in certain dose-age strata i.e. 0.25 Gy and more. Statistically significant non-radiation risks for cerebrovascular disease were recorded with regard to age, psychoe-motional stress, alcohol abuse, malnutrition, smoking, harmful working conditions etc. Role of age as a confounding factor was analyzed under the assessing of radiation risks with Mantel-Haenszel method application to improve the estimates of radiation effects.

Key words: Chernobyl accident, Chernobyl clean-up workers, registries, cerebrovascular disease, radiation and non-radiation factors, risk.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013;18:82–93.

По данным эпидемиологических исследований у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы, прежде всего у участников ликвидации аварии (УЛПА) на ЧАЭС, на современном этапе регистрируется рост цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и смертности от них, а развитие ЦВЗ у УЛПА происходит в более раннем возрасте по сравнению с населением Украины [1–3]. Снижению цереброваскулярной заболеваемости и предотвращению тяжелых последствий этой патологии могут способствовать профилактические меры на основе оценки и корректирования факторов риска. Определение рисков развития ЦВЗ среди УЛПА с учетом дозы внешнего облучения всего тела, а также нерадиационных факторов (биологических, социально-гигиенических, поведенческих) и явилось целью данной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование проведено на когорте УЛПА 1986–1987 гг. мужского пола, состоящих на учете в клинико-эпидемиологическом регистре (КЭР) ННЦРМ и проходящих комплексные медицинские стандартизированные обследования в соответствии с специальным протоколом. КЭР функционирует с 1992 г. Общая численность УЛПА 1986–1987 гг. мужского пола на конец 2011 г. составляет 8525 чел., из них УЛПА 1986–1987 гг. с индивидуальными дозами внешнего облучения всего тела 3623 чел.

Средний возраст УЛПА на момент облучения – 37,8 года, причем 64,8 % УЛПА были моложе 40 лет. Средняя доза внешнего облучения всего тела – 0,254 Гр. Дозы до 0,05 Гр получили 24 % лиц, 0,05–0,099 Гр – 9,3 %, 0,1–0,249 Гр – 24,3 %, 0,25–0,499 Гр – 24,8 %, 0,5–0,99 Гр – 12,2 %, дозы 1 Гр и больше – 5,4 % выборки. Средняя доза в диапазоне 1 Гр и больше составляет 1,32 Гр. 63,1 % УЛПА начали работать в зоне в апреле-июне 1986 г.

По времени наблюдения в системе КЭР когорты УЛПА является неоднородной, что обуславливается разновременностью, как включения пострадавших в

According to the epidemiological studies data there is a growth of cerebrovascular disease incidence and prevalence (CVD) and resulted CVD mortality among the Chernobyl accident survivors, particularly among the Chernobyl clean-up workers. The development of CVD is observed among younger (compared to the population of Ukraine) clean-up workers [1–3]. Preventive measures based on the assessment and adjustment of risk factors can reduce the cerebrovascular morbidity and prevent severe consequences of the disease. This study was focused on the risk identification of CVD development among the clean-up workers with regard to whole-body external radiation dose and a number of non-radiation factors (biological, sociohygienic, behavioral).

MATERIALS AND METHODS

A study was based on a cohort of male clean-up workers of 1986–1987 period. The latter were registered in the Clinical-and-epidemiological registry (CER), NRCRM and have underwent the standardized comprehensive medical examinations in accordance with a special protocol. CER works since 1992. By the end of 2011 a total number of male clean-up workers of 1986–1987 period amounted to 8525 people. There are individual whole-body external dose values available for 3623 of them.

Mean age of clean-up workers at the time of exposure was 37,8 years (<40 in 64,8% of them). The whole-body external radiation dose was ~0.254 Gy. The 24% of persons had received doses <0.05 Gy, 9.3 % – 0.05–0.099 Gy, 24.3 % – 0.1– 0.249 Gy, 24.8 % – 0.25–0.499 Gy, 12.2 % – 0.5– 0.99 Gy, and 5.4 % – 1 Gy or more. The dose of 1,32 Gy is an average in the range of ≥ 1 Gy. The 63.1% of clean-up workers had started their work in the zone in April-June of 1986.

The cohort of clean-up workers was heterogeneous as to the time of observation in the CER system i.e. there was a different time of inclusion to

КЭР, так и выбывания их из системы мониторинга, обусловленного неявкой на очередные обследования. За период функционирования КЭР УЛПА из когорты исследования прошли комплексные обследования до 9 раз, в среднем — 3,6 раза.

В БД КЭР зарегистрированы лишь единичные случаи острых ЦВЗ (инсультов мозга и др.), так как такие больные не являются на очередной этап обследований в КЭР. Поэтому анализировались заболеваемость и риски развития хронических форм ЦВЗ.

Особенности КЭР, обусловленные неоднородностью состава пострадавших в динамике мониторинга, учтены в выбранном способе расчета показателей.

Для расчета заболеваемости учитывалось число человеко-лет наблюдения в системе КЭР. Оценивалась среднегодовая заболеваемость на периоде наблюдения. Расчеты заболеваемости проведены на всем информационном массиве для когорты УЛНА в целом независимо от наличия данных о дозах облучения.

Для расчета радиационных рисков учитывалось число человеко-лет под риском (с момента облучения), что обусловлено спецификой задачи выявления закономерностей возникновения после аварии исследуемых заболеваний. Число человеко-лет под риском рассчитывалось как сумма индивидуальных длительностей пребывания в годах под риском от начала действия фактора риска до момента установления заболевания (для заболевших) или до временного среза, выбранного для анализа (для не заболевших); для выбывших и не заболевших временем под риском является время с момента облучения, включая период наблюдения. При расчетах приняты во внимание результаты всех этапов периодических обследований за 1992–2010 гг. Анализ для отдельных временных периодов после аварии здесь не проводился. Контролем для определения радиационных рисков являлась часть когорты УЛПА с дозами $<0,05$ Гр или $<0,1$ Гр.

Показатели для риск-анализа определены с учетом методических подходов приведенных в источниках [4–10]. Определенной проблемой является недостаточная унификация определений показателей риска, на что указано в [8]. В частности, это касается определения абсолютного и атрибутивного риска, эксцессов рисков.

Уточнение оценок радиационных рисков с учетом возможного эффекта смешивания в связи с неоднородностью дозовых групп по другим факторам (прежде всего по возрасту) осуществлялось с помощью относительных рисков, определяемых по методу Мантел-Ханзела. Основные расчетные формулы приведены в таблице 1.

CER or exclusion from monitoring (due to absence for regular examination). The clean-up workers of the study cohort had undergone 9 (3.6 at an average) comprehensive examinations during the period of CER operation.

Only a few cases of acute CVD (cerebral stroke etc.) were recorded in CER database because such patients fail to appear for subsequent CER examinations. With the above in mind we analyzed the incidence and risks of chronic CVD.

The method of calculation was selected considering CER characteristics specified by the survivor's heterogeneity in the course of monitoring.

The number of person-years of observation in CER was used to calculate the incidence rates. Mean annual incidence rate was estimated for the observation period. The entire data set for clean-up workers' cohort was used to calculate incidence rates regardless of the availability of data on radiation doses.

Radiation risk assessment was based on the number of person-years at risk (since exposure). Our problem is to identify the patterns of occurrence of the diseases under investigation in post-accident period. The number of person-years at risk was calculated as the sum of individual lengths of stay (in years at risk) from exposure to risk factor till diagnosis of the disease (for the gone sick) or till the time period selected for analysis (for the not diseased). For those dropped out and not diseased the time-at-risk was measured from the moment of exposure with observation period included. Our calculations were based on the results of all observation periods (1992–2010). Analysis for some post-accident periods was not performed. Part of the cohort of clean-up workers with doses of <0.05 Gy or <0.1 Gy was taken as a control to assess their radiation risks.

Indices for the risk-analysis defined with due consideration of methodological approaches are presented in papers [4–10]. Lack of standardized definitions of risk factors as specified in [8] is a bit challenging here. Estimation of absolute and attributable risks, and excess risks is of especial concern.

Radiation risk estimates were adjusted for a potential confounding effect in the context of heterogeneity of dose groups by other factors (primarily by age) by means of application of the relative risk values defined using the Mantel-Haenszel method. Basic formulas for calculation are presented in Table 1.

Таблиця 1
Формулы расчета рисков развития заболеваний по данным наблюдений

Table 1
Formulas for risk assessment of diseases using observation data

Показатель Measure	Расчетная формула Calculation formula	№ формулы Formula #
Коэффициент заболеваемости на 1000 человеко-лет Incidence rate per 1000 person-years	$IR = 1000 \times \text{число новых случаев заболеваний за данный период времени} / \text{число человек-лет наблюдения}$ $IR = 1000 \times \text{number of new cases in a given period of time} / \text{person-years of observation}$	(1)
Число человеко-лет под риском; T_i – индивидуальная длительность пребывания под риском Person-years at risk; T_i – individual length of stay at risk	$PY = \sum_{i=1}^N T_i$	(2)
Абсолютный риск ARY (на 1000 человек-лет); a – число новых случаев заболеваний Absolute risk ARY (per 1000 person-years); a – number of new cases	$ARY = 1000 \times \frac{a}{PY}$	(3)
Относительный риск в группе экспонированных (E) по сравнению с контрольной (C) Relative risk in the exposed group (E) compared to the control one (C)	$RRY_E = \frac{ARY_E}{ARY_C}$	(4)
Атрибутивный риск (приращение абсолютного риска в группе экспонированных по сравнению с контролем) Attributive risk (absolute risk increment in exposed group vs. control)	$ATRY_E = ARY_E - ARY_C$	(5)
95 % доверительный интервал относительного риска; χ^2 – критерий хи-квадрат 95% confidence interval for the relative risk; χ^2 – chi-square test	$95\% CI = RRY^{(1 \pm 1.96/\sqrt{\chi^2})}$	(6)
Экссесс относительного риска (G_r^{-1}) в группе экспонированных; D_E – средняя доза в этой группе Excess relative risk (G_r^{-1}) in the exposed group; D_E – average dose in this group	$ERR = \frac{RRY - 1}{D_E}$	(7)
Экссесс абсолютного риска (чел-лет, G_r^{-1}) Excess absolute risk (person-years, G_r^{-1})	$EAR = \frac{ARY_E - ARY_C}{D_E}$	(8)
Относительный риск по Мантел-Ханзелу (взвешенный по стратам “изучаемый фактор риска – фактор смешивания”); $i=1, 2, \dots, n$ градации фактора смешивания; PY_{0i} – число человеко-лет под риском для неэкспонированных при i -м значении фактора смешивания; PY_{1i} – число человеко-лет под риском для экспонированных при i -м значении фактора смешивания; TY_i – суммарное число человеко-лет под риском при i -м значении фактора смешивания. Mantel-Haenszel relative risk (weighted by strata “risk factor under study – confounding factor”); $i=1, 2, \dots, n$ range of confounding factor; PY_{0i} – person-years at risk for unexposed people, the i -th value of confounding factor; PY_{1i} – person-years at risk for exposed people, the i -th value of confounding factor; TY_i – the total number of person-years at risk, the i -th value of confounding factor.	$RRY_{MH} = \frac{\sum_i a_i (PY_{0i}) / TY_i}{\sum_i c_i (PY_{1i}) / TY_i}$	(9)
Хи-квадрат по Мантел-Ханзелу Mantel-Haenszel chi-square	$\chi^2_{MH} = \frac{\left[\sum a - \frac{\sum (a+c)(PY_1)}{T} \right]^2}{\sum \frac{(a+c)(PY_1)(PY_0)}{T^2}}$	(10)

Формулы 3–8 оценивают величины “грубых” рисков, формулы 9, 10 – скорректированных значений рисков с учетом влияния факторов смешивания. В данном случае уточнялись значения радиационных рисков с учетом возраста как возможного фактора смешивания.

The “crude” risk estimates follow formulas (3–8), the risks values adjusted for the effects of confounding factors follow formulas (9, 10). In this case we have adjusted the radiation risk values for age as a possible confounding factor.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ*Заболеваемость и риски развития хронических цереброваскулярных заболеваний*

Коэффициенты хронической цереброваскулярной заболеваемости определены в соответствии с числом впервые установленных невропатологом в системе КЭР ЦВЗ; острые случаи нарушения мозгового кровообращения в связи со спецификой этих болезней зафиксированы только в единичных случаях. Среди хронических ЦВЗ лидирует церебральный атеросклероз (табл. 2).

Таблица 2**Цереброваскулярная заболеваемость у участников ЛПА на ЧАЭС****Table 2****Incidence of cerebrovascular diseases among the Chernobyl clean-up workers**

Наименования заболеваний Disease	Шифр МКБ-9 ICD-9 code	Шифр МКБ-10 ICD-10 code	IR на 1000 чел.-лет IR per 1000 person-years
Цереброваскулярные болезни, в т.ч. Cerebrovascular diseases, including	430-438 430-438	I60-I69 I60-I69	59,7±1,2 59,7±1,2
церебральный атеросклероз cerebral atherosclerosis	437.0	I67.2	17,0±0,7
церебральная ишемия cerebral ischemia	437.1		11,6±0,6
гипертоническая энцефалопатия hypertensive encephalopathy	437.2	I67.4	4,1±0,3
другие неточно обозначенные ЦВЗ other specified CVD	437.8	I67.8	14,2±0,6
неуточненные ЦВЗ CVD, unspecified	437.9	I67.9	11,3±0,6
отдаленные последствия ЦВЗ sequelae of cerebrovascular disease	438	I69	1,1±0,2

По результатам риск-анализа определены оценки влияния радиационного (табл. 3–5) и некоторых нерадикационных факторов риска (табл. 6) развития хронических ЦВЗ у УЛПА, состоящих на учете в КЭР.

Для церебральной ишемии (437.1 по МКБ-9) статистически значимых значений “грубых” рисков на когорте в целом не установлено, однако для облученных в возрасте до 40 лет при дозах 0,25–0,5 Гр выявлены статистически достоверные риски $RRY=3,22$ (1,97; 5,3).

Радиационные риски уточнялись по методу Мантел-Ханзела с учетом возможного влияния эффекта смешивания, обусловленного случайной неоднородностью по возрасту групп сравнения (табл. 4).

Различие статистической значимости грубых (RRY) и взвешенных (RRY_{MH}) по дозо-возрастным стратам относительных рисков обусловлено, возможно, неоднородностью по возрасту дозовых групп сравнения (табл. 3).

RESULTS AND DISCUSSION*Incidence rates and risks of chronic cerebrovascular diseases*

Incidence rates for chronic cerebrovascular diseases were estimated according to the number of a for the first time ever diagnosed CVD cases (by CER neurologist). Only few cases of acute stroke due to specific character of the disease were documented. Cerebral atherosclerosis is the most prevalent cerebrovascular disease (Table 2).

The results of risk analysis were used to estimate the radiation risk factor (Tables 3–5) and some non-radiation risk factors (Table 6) for the chronic CVD among clean-up workers registered with CER.

As for cerebral ischemia (ICD-9 code 437.1) no statistically significant “crude” risk estimates in the cohort as a whole were established, while a statistically significant risks $RRY=3.22$ (1.97; 5.3) for the exposed people under age 40 were found at doses of 0.25–0.5 Gy.

The radiation risks were adjusted using Mantel-Haenszel method for potential confounding effect resulted from a random age heterogeneity in comparison groups (Table 4).

The difference between statistical significance of crude (RRY) and weighted (RRY_{MH}) relative risks by dose-age strata is caused by an age heterogeneity among comparison dose groups (Table 3).

Таблица 3

Грубые показатели рисков возникновения хронической цереброваскулярной патологии в дозовых субкогортах участников ЛПА

Table 3

Crude risk estimates for chronic cerebrovascular diseases in dose subcohorts of clean-up workers

Доза, Гр Dose, Gy	ARY (на 1000 чел.-лет) ARY (per 1000 PY)	ATRY (на 1000 чел.-лет) ATRY (per 1000 PY)	RRY (95 % ДИ) RRY (95 % CI)	p<	ERR, Гр ⁻¹ ERR (Gy ⁻¹)	EAR (на 1000 чел.-лет, Гр ⁻¹) EAR (per 1000 PY, Gy ⁻¹)	Средний возраст на момент заболевания Mean age at the time of diagnosis	Средний возраст на момент облучения Mean age at the time of exposure	Средняя доза, Гр Average dose, Gy
Хронические ЦВЗ в целом (437-438 по МКБ-9, I 67, I 69 по МКБ-10) Chronic CVD as a whole (ICD-9 codes 437-438, ICD-10 codes I 67, I 69)									
<0,05*	22,8						37,2	37,2	0,014
0,05-0,09	21,7	-1,1	0,95 (0,73; 1,25)		-0,69 (0,09; 5,35)	49,6	36,3	36,3	0,069
0,1-0,24	18,5	-4,3	0,81 (0,66; 0,99)	0,05	-1,12 (1,00; 1,25)	48,7	35,1	35,1	0,169
0,25-0,49	24,6	1,8	1,08 (0,90; 1,29)		0,24 (0,01; 7,18)	47,4	35,8	35,8	0,332
0,5-0,99	32,2	9,4	1,41 (1,13; 1,77)	0,01	0,59 (0,42; 0,83)	47,8	38,2	38,2	0,697
1+	38,8	16	1,70 (1,23; 2,35)	0,01	0,52 (0,35; 0,77)	49,8	39,5	39,5	1,348
Церебральный атеросклероз (437.0 по МКБ-9, I67.2 по МКБ-10) Cerebral atherosclerosis (ICD-9 codes 437.0; ICD-10 codes I67.2)									
<0,05*	13,0						48,6	36,2	0,014
0,05-0,09	14,0	1	1,08 (0,72; 1,61)				47,8	35,4	0,069
0,1-0,24	10,4	-2,6	0,80 (0,53; 1,21)				47,3	34,7	0,167
0,25-0,49	14,9	1,9	1,14 (0,81; 1,62)				47,5	35,6	0,332
0,5-0,99	22,0	9	1,69 (1,14; 2,5)	0,01	1,02 (1,01; 1,03)	13,24	48,7	37,3	0,678
1+	32,1	19,1	4,01 (2,47; 1,52)	0,001	1,13 (1,06; 1,20)	14,65	50,7	39,2	1,302
Гипертоническая энцефалопатия (437.2 по МКБ-9, I67.4 по МКБ-10) Hypertensive encephalopathy (ICD-9 codes 437.2; ICD-10 codes I67.4)									
<0,05*	4,1						46,3	33,8	0,015
0,05-0,09	5,3	1,2	1,29 (0,58; 2,86)				45,2	32,6	0,069
0,1-0,24	4,4	0,4	1,09 (0,71; 1,67)				44,5	31,9	0,167
0,25-0,49	5,6	1,5	1,36 (0,68; 2,74)				45	33,2	0,328
0,5-0,99	9,6	5,5	2,35 (1,1; 5,04)	0,05			46,1	34,9	0,674
1+	20,5	16,5	5,03 (1,84; 13,8)	0,01	2,89 (1,49; 5,59)	11,79	47,9	37,4	1,397

Примечание. * – контроль.
Note. * – control.

Отметим, что скорректированный с учетом возраста относительный риск по Мантел-Ханзелу при дозах меньше 0,25 Гр является недостоверным (в отличие от грубого относительного риска). Это свидетельствует о нецелесообразности трактования оценки грубого относительного риска в этом дозовом диапазоне как отображение гормезиса, так как, скорее всего, обусловлена случайностью, проявившейся в неоднородности возрастных распределений в этих дозовых группах сравнения.

It should be noted that relative risk age-adjusted by Mantel-Haenszel method (procedure) at radiation doses under 0.25 Gy is uncertain (unreliable) unlike a crude relative risk. It means that crude relative risk estimates within this dose range should not be treated as a hormesis effects as this is more likely caused by randomness appeared through heterogeneity of the age distributions in these comparison dose groups.

Таблиця 4

Радиационные риски возникновения цереброваскулярной патологии (437–438 по МКБ-9, I67, I69 по МКБ-10) среди участников ЛПА на ЧАЭС 1986–1987 гг., мужчин. Коррекция по методу Мантел-Ханзела при стратификации по возрасту на момент обследования.

Table 4

Radiation risks of CVD (ICD-9 codes 437-438, ICD-10 codes I 67, I 69) among the Chernobyl male clean-up workers of 1986–1987 period. Adjustment using Mantel-Haenszel method, stratum age at the time of examination.

Доза, Гр Dose, Gy	RRY _{МХ} RRY _{МН}	p ≤	ERR, Гр ⁻¹ ERR (Gy ⁻¹)	EAR (на 10 ³ чел-лет, Гр ⁻¹) EAR (per 10 ³ person-years, Gy ⁻¹)
0,05–0,09	1,01			
0,1–0,24	0,96 (0,77; 1,19)			
0,25–0,49	1,29 (0,98; 1,48)	0,1	0,6 (0,34; 1,07)	13,84 (0,7; 274,41)
0,5–0,99	1,38 (1,08; 1,76)	0,01	0,55 (0,35; 0,86)	12,56 (1,87; 84,34)
1 +	1,63 (1,16; 2,3)	0,01	0,47 (0,28; 0,80)	10,78 (2,06; 56,42)

В дозовой группе 0,25–0,49 Гр доверительная вероятность скорректированного с учетом возраста относительного риска по Мантел-Ханзелу выше, чем грубого относительного риска, а статистическая достоверность достигает 90 %. В результате корректирования кривые доза-эффект и доверительной вероятности становятся более плавными, а статистически достоверный дозозависимый эффект развития ЦВЗ проявляется при дозах между 0,25 и 0,5 Гр (рис 1. А). Таким образом, на исследуемой выборке проявляется эффект смешивания при дозах 0,05–0,49 Гр, обусловленный в данном случае случайным компонентом из-за неоднородности возрастных распределений в дозовых группах сравнения.

In the dose group of 0.25–0.49 Gy a confidence probability of Mantel-Haenszel age-adjusted relative risk is higher than that of crude relative risk. The statistical significance at that is 90%. As a result of adjusting the dose-response and confidence probability curves both become smoother, and statistically significant dose-dependent effect of CVD appears being observed at a dose range 0.25 to 0.5 Gy (Fig. 1. A). Thus, a confounding effect is observed in the study sample at doses of 0.05–0.49 Gy. In this case it is caused by a random component due to the heterogeneity of age distributions in the comparison dose groups.

Таблиця 5

Грубые и скорректированные по возрасту на момент обследования радиационные риски развития хронических цереброваскулярных болезней (437–438 по МКБ-9, I67, I69 по МКБ 10) у УЛПА на ЧАЭС, облученных в разном возрасте

Table 5

Crude and adjusted for age at the time of examination radiation risks of chronic cerebrovascular diseases (ICD-9 codes 437-438, ICD-10 codes I67, I69) in the Chernobyl clean-up workers exposed at different age

Возраст на момент облучения Age at the time of exposure	Доза, Гр Dose, Gy	Грубые относительные риски Crude relative risks		Скорректированные относительные риски Adjusted relative risks	
		RRY (95 % ДИ/CI)	p ≤	RRY _{МХ} /RRY _{МН} (95 % ДИ/CI)	p ≤
18–39	0,1–0,24	0,95 (0,7; 1,29)		1,04 (0,76; 1,43)	
	0,25–0,49	1,35 (1,1; 1,81)	0,05	1,40 (1,04; 1,87)	0,05
	0,5–0,99	1,56 (1,06; 2,32)	0,05	1,48 (1,01; 2,16)	0,05
	1+	1,32 (0,48; 3,63)		1,35 (0,66; 2,76)	
40 и старше 40 and over	0,1–0,24	0,89 (1,11; 0,71)		0,90 (0,67; 1,19)	
	0,25–0,49	1,05 (0,93; 1,19)		1,07 (0,81; 1,40)	
	0,5–0,99	1,27 (1,04; 1,57)	0,05	1,31 (0,97; 1,77)	0,1
	1+	1,54 (1,16; 2,05)	0,01	1,60 (1,09; 2,35)	0,05

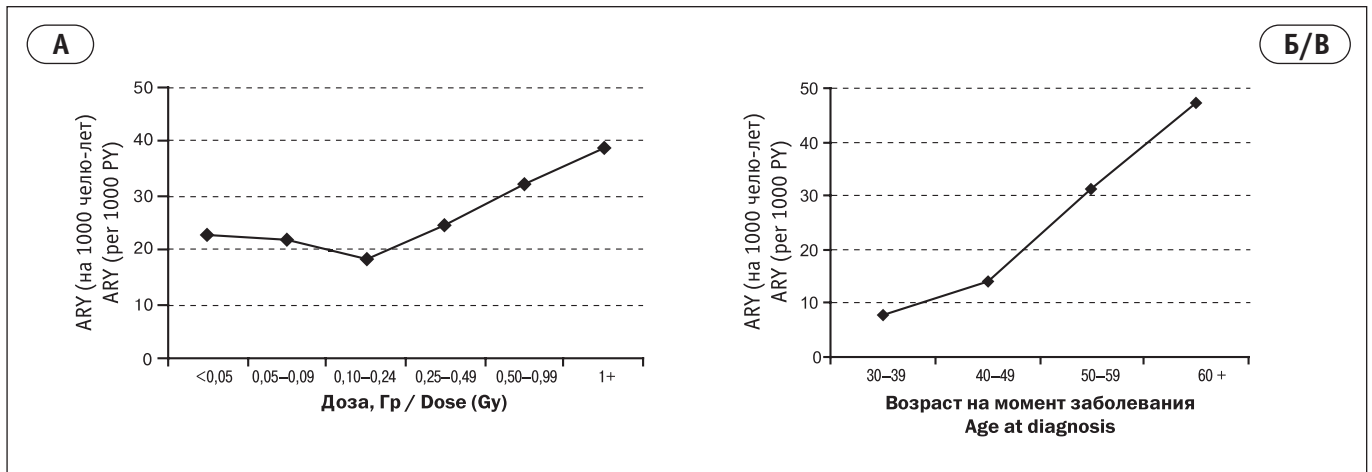


Рисунок 1. Абсолютные риски развития хронических цереброваскулярных заболеваний у УЛПА 1986–1987 гг. (мужчин) в зависимости от дозы внешнего облучения всего тела (А) и от возраста (Б)

Figure 1. Absolute risks of CVD among male clean-up workers of 1986–1987 period depending on whole-body external radiation dose (A) and age (B)

Для уменьшения эффекта смешивания проведено исследование радиационных рисков в более однородных по возрасту на момент облучения группах УЛПА (табл. 5). Здесь контролем служила группа УЛПА с дозами меньше 0,1 Гр в связи с тем, что ни при каких вариантах анализа не установлены статистически значимые радиационные риски при дозах 0,05–0,09 Гр, а также для большей однородности сравниваемых групп по возрасту на момент обследования.

Статистически достоверные радиационные риски развития хронических цереброваскулярных болезней в младшей на момент облучения возрастной группе УЛПА зафиксированы при дозах 0,25–0,99 Гр; у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, облученных в возрасте 40 лет и старше – при дозах 0,5 Гр и больше. Это может свидетельствовать о большей чувствительности к влиянию ионизирующего излучения более молодых и целесообразности дальнейших исследований возрастных различий радиочувствительности при возникновении цереброваскулярной патологии.

Непосредственная оценка радиационных рисков при более детализированной группировке по возрасту затруднена в связи с малочисленностью отдельных дозо-возрастных групп. Это, в частности, относится к дозовой группе 1+ Гр в младшей на момент облучения возрастной группе (табл. 5)

Для определения достаточной детализации группировки по возрасту рассмотрим зависимости абсолютного риска от дозы внешнего облучения и возраста на момент обследования и сравним приращение абсолютных рисков в зависимости от этих факторов (рис. 1, табл. 3).

We studied the radiation risks in more homogeneous for age-at-exposure groups of clean-up workers to reduce the confounding effect (Table 5). The group of clean-up workers with doses less than 0.1 Gy was used as a control since none of the analyses found statistically significant radiation risks at 0.05–0.09 Gy doses. An attempt was also made to obtain greater homogeneity by age at the time of examination in groups under comparison.

Statistically significant radiation risks of chronic cerebrovascular disease were recorded in a young at the time of exposure age group of clean-up workers under 0.25–0.99 Gy radiation doses, whereas in emergency workers exposed at age 40 and older – at doses of 0.5 Gy or more. This may be indicative of a greater sensitivity to the effects of ionizing radiation in young people. There is a good reason to investigate further the age-related differences in radiosensitivity when cerebrovascular disease occur.

Direct estimation of radiation risks under the more detailed age grouping is difficult due to small size of some dose-age groups. This is particularly true for the dose group of 1+ Gy in the age group been young at the time of exposure (Table 5).

Let us consider the dependence of absolute risk on external dose and age at the time of examination and compare the absolute risk increments depending on these factors to identify the enough particularization of grouping by age (Fig. 1, Table 3).

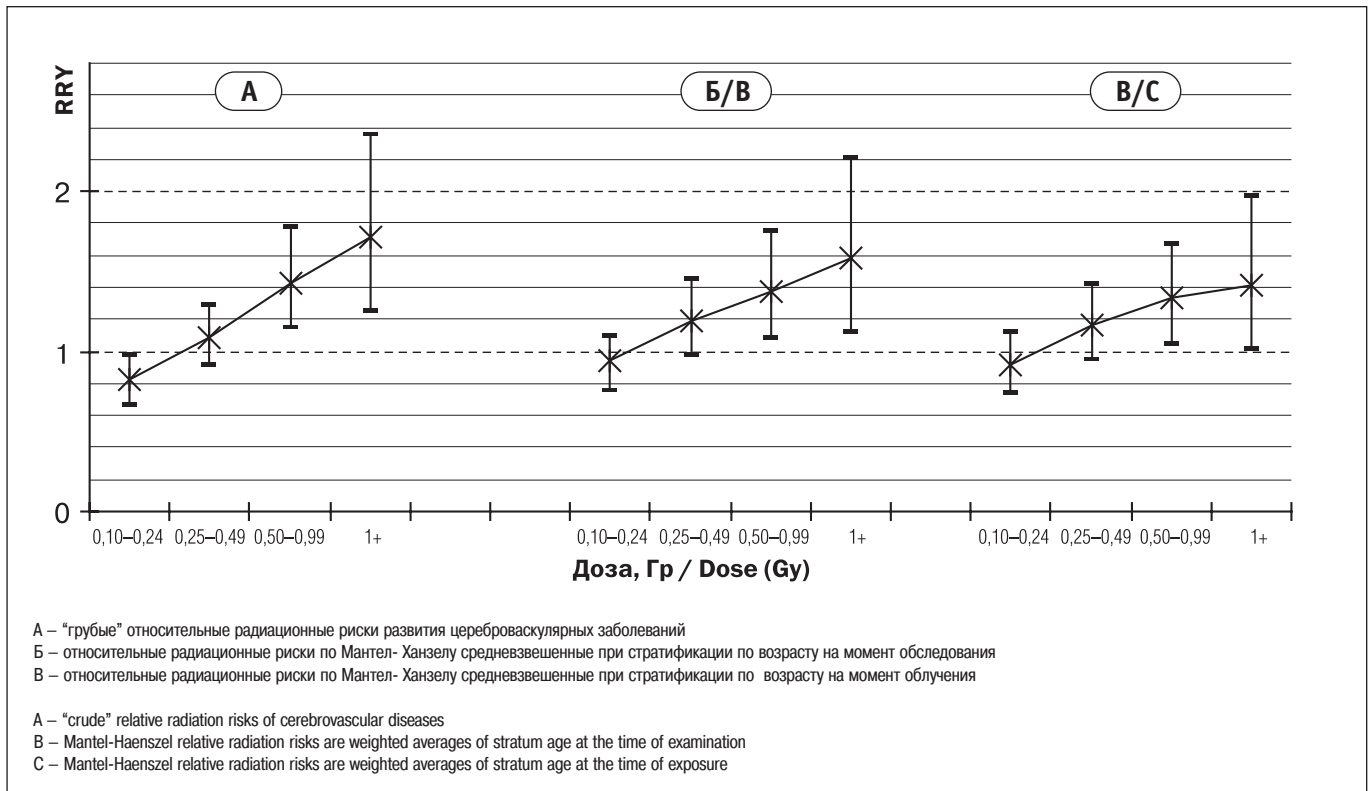


Рисунок 2. Грубый и скорректированные с учетом возможного эффекта “смешивания” относительные риски возникновения цереброваскулярной патологии у участников ЛНА 1986–1987 гг. мужского пола при разных дозах внешнего облучения. Контроль – УЛПА с дозами меньше 0,1 Гр.

Figure 2. Crude and adjusted for potential “confounding” effect relative risks of CVD in male clean-up workers of 1986–1987 period with different external radiation doses. Control – clean-up workers with radiation doses under 0.1 Gy.

К примеру, приращение абсолютного риска развития ЦВЗ в возрастной группе 50–59 лет по сравнению с группой 40–49 лет составляет $31,2-14,0=17,2$ случая на 1000 чел.-лет, т.е., в среднем увеличение возраста на 1 год в этом возрастном диапазоне дает прибавку на 1,7 новых случаев ЦВЗ на 1000 чел.-лет. Следовательно, различие по случайным причинам среднего возраста в сравниваемых дозовых группах на 1–3 года может радикально повлиять на значения грубых атрибутивного и относительного радиационных рисков в ту или иную сторону. В среднем, с увеличением возраста (диапазон от 35 до 65 лет) приращение абсолютного риска ЦВЗ составляет $(47,3-7,8) = 39,5$ случая на 1000 чел.-лет, т.е. на 1,31 случая на 1000 чел. с каждым годом. Очевидно, что разбиения по возрасту и на 10-летние и на 5-летние периоды не дают достаточной гарантии однородности возрастных распределений в группах сравнения по исследуемому фактору.

Отметим, что общее приращение абсолютного риска в дозовой группе 0,5–0,99 Гр по сравнению с дозовой группой 0,05–0,09 Гр составляет 10,5 случая на 1000 чел.-лет или, с учетом средних доз

As an example the increment in absolute risk of cerebrovascular disease for the age group of 50–59 years (vs. 40–49 years) is $31.2-14.0=17.2$ cases per 1000 person-years. An average one-year increase within this age range gains 1.7 new cases of cerebrovascular disease per 1000 person-years. So, random differences in the mean age (1 to 3 years) among dose groups under comparison can drastically affect the estimates of crude attributive and relative radiation risks. Along with the age increase (range from 35 to 65 years) the mean annual increment of absolute risk of cerebrovascular disease is $47.3-7.8=39.5$ cases per 1000 person-years, i.e. 1.31 case per 1,000 people. It is apparent that distribution (categorizing, or “drilling-down”) by age and ten- or five-year periods fail to provide sufficient homogeneity of age distribution in comparison groups for the factor under investigation.

Please note, the total increase in absolute risk for 0.5–0.99 Gy dose group (compared to dose group of 0.05–0.09 Gy) is 10.5 cases per 1000 person-years, or in terms of average doses (in

Таблица 6

Статически достоверные относительные риски ($p \leq 0,05$) развития у УЛПА цереброваскулярных заболеваний учетом влияния некоторых нерадиационных факторов

Table 6

Statistically significant relative risks ($p \leq 0,05$) for the development of CVD in clean-up workers with regard to some non-radiation factors

Фактор риска Risk factor	Относительный риск, 95 % ДИ Relative risk, 95 % CI
Возраст возникновения заболевания (по сравнению с 30–39 летними): Age at the time of diagnosis (compared to people aged 30–39):	
40–49 лет/years	1,80 (1,35; 2,39)
50–59 лет/years	4,03 (3,10; 5,24)
60–69 лет/years	6,1 (4,83; 7,60)
Отягощенная наследственность / tainted heredity	1,4 (1,1; 1,9)
Наличие/current:	
гипертонической болезни / hypertension	2,10 (1,86; 2,38)
ишемической болезни сердца / ischemic heart disease	3,79 (3,34; 4,30)
сахарного диабета / diabetes mellitus	1,82 (1,50; 2,20)
болезней щитовидной железы / thyroid disease	1,23 (1,09; 1,39)
Повышенный уровень общего холестерина в крови / hypercholesterolemia	1,40 (1,22; 1,60)
Физическое перенапряжение / physical overstrain	1,61 (1,44; 1,86)
Психоэмоциональное перенапряжение / psychoemotional stress	2,38 (1,45; 3,90)
Частое употребление алкоголя до аварии / alcohol abuse before the accident	1,79 (1,12; 2,74)
Повышенное употребление соли / high salt intake	1,53 (1,26; 1,87)
Отсутствие занятий физкультурой / lack of physical training	1,38 (1,01; 1,88)
Курение / smoking	1,49 (0,98; 2,33) $p \leq 0,1$
Неблагоприятные условия работы в прошлом / adverse working conditions in the past	1,53 (1,29; 1,81)

(в Гр) в этих группах, $10,5/(0,697-0,069) = 16,7$ дополнительных случаев на Гр или 0,17 дополнительных случаев на 1 бэр. Т.е., в этих диапазонах (35–65 лет и 0,05–0,99 Гр), в среднем, приращение абсолютного риска ЦВЗ при увеличении возраста на год приблизительно эквивалентно возрастанию дозы на 0,077 Гр.

Таким образом, при оценке рисков возраст-зависимых заболеваний необходим особый контроль однородности возрастных распределений в сравниваемых дозовых группах на этапе планирования. На этапе анализа определенную пользу может дать учет влияния смешивающих факторов, например, методом Мантел-Ханзела.

В качестве возможных факторов смешивания рассматривались не только возраст на момент обследования, но и возраст на момент облучения (рис. 2).

При дозах 0,1–0,24 Гр $RRY = 0,82$ (0,67; 0,98) статистически достоверный с $p \leq 0,05$, (т.е. цереброваскулярная заболеваемость меньше, чем в контроле!), но скорректированные $RRY_{МХ}$ с учетом возраста на момент обследования, возраста на момент облучения недостоверны.

Gy) it is $10,5/(0,697-0,069) = 16,7$ additional cases per 1 Gy or 0.17 additional case per 1 rem. Thus it means that within age range of 35–65 years and dose range of 0.05–0.99 Gy an average increase in absolute CVD risk with one-year age increasing is roughly equivalent to dose growth of 0.077 Gy.

Thus the assessment of age-related disease risks requires special controlling for homogeneity of age distribution in dose groups under comparison just at the planning stage. In the analysis phase the Mantel-Haenszel method application may be of some usefulness to account for the confounding effect.

Both age at the time of examination and age-at-exposure were considered as the potential confounders (Fig. 2).

At doses of 0.1–0.24 Gy the $RRY = 0,82$ (0,67; 0,98) was statistically significant with $p \leq 0,05$ (i.e. the cerebrovascular morbidity is less than in the controls), while the adjusted $RRY_{МН}$ (based on age at the time of examination and age at exposure) was insignificant.

При дозах 0,25–0,49 Гр RRY недостоверный, но доверительный уровень RRY_{МХ} с учетом возраста на момент обследования достигает 90 % ($p \leq 0,1$) RRY_{МХ} = 1,19 (0,98; 1,45).

При дозах в диапазоне 0,5–0,99 Гр, а также 1 Гр и больше RRY и RRY_{МХ} статистически достоверны с $p \leq 0,05$.

Отличия значений грубых и скорректированных относительных рисков достигали 20 %.

Из нерадиационных факторов исследовались и другие факторы, кроме возраста (условия труда и быта, поведенческие, имеющиеся болезни и др.). Установленные при этом статистически достоверные относительные риски развития ЦВЗ приведены в табл. 6. В таблице приведены “грубые” относительные риски, без учета того, что при оценке нерадиационных рисков доза облучения может выступать как фактор смешивания при неоднородности дозовых распределений в сравниваемых группах.

Отдельного внимания требует изучение возможного модифицирующего действия радиационного фактора, возможной синергичности или антагонистичности совместного влияния радиационного и нерадиационных факторов. Это реализуемо при детальной многокомпонентной стратификации на очень больших выборках. Один из возможных способов упрощенного определения роли радиационного и нерадиационных факторов в развитии ЦВЗ приведен в [11, 12].

ВЫВОДЫ

1. Доза внешнего облучения всего тела в пределах 0,25–1,0 Гр может быть фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний у УЛПА на ЧАЭС с максимальным значением статистически достоверного ($p \leq 0,05$) относительного риска равным 1,7.
2. Установлены статистически достоверные риски развития цереброваскулярных заболеваний в зависимости от влияния следующих факторов нерадиационной природы: возраста, отягощенной наследственности, имеющихся болезней сердечно-сосудистой и эндокринной систем, психоэмоционального стресса, курения, частого употребления алкоголя, нерегулярного питания, чрезмерного употребления соли, нерациональных физических нагрузок, неблагоприятных условий труда. Диапазон значений статистически достоверных относительных рисков возникновения цереброваскулярных заболеваний в связи с нерадиационными факторами составляет 1,2–6,15.
3. При оценке радиационных рисков возраст-зависимых заболеваний необходим особый контроль од-

At doses of 0.25–0.49 Gy the RRY was insignificant but the confidence level of RRY_{МН} with regard to an age at the time of examination reaches 90% ($p \leq 0.1$) RRY_{МН} = 1.19 (0.98; 1.45).

At doses of 0.5–0.99 Gy and 1 Gy and more the RRY and RRY_{МН} are statistically significant, $p \leq 0.05$.

The difference between crude and adjusted relative risks was estimated to be 20%.

Besides an age, some other non-radiation factors (working conditions and living environment, behavior style, current diseases etc.) were also considered. Statistically significant relative risks of CVD established at that are shown in Table 6. The “crude” relative risks presented in the table were estimated without considering the radiation dose as a confounding factor under heterogeneous dose distribution in groups under comparison.

Special attention is required to explore the potential modifying effect of radiation factor and possible synergistic or antagonistic combined effect of radiation and non-radiation factors. This task is achievable through the detailed multi-component stratification approach on very large data sets. Possible way to simplify the definition of the role of radiation and non-radiation factors for the development of CVD is given in references [11, 12].

CONCLUSIONS

1. The whole-body external radiation dose within 0.25–1.0 Gy may be a risk factor for cerebrovascular diseases among the Chernobyl clean-up workers with a maximum value of statistically significant ($p \leq 0.05$) relative risk of 1.7.
2. Statistically significant risks of cerebrovascular diseases due to and depending on the impact of a number of non-radiation factors (age, tainted heredity, present cardiovascular and endocrine diseases, psychoemotional stress, tobacco smoking, frequent alcohol consumption and abuse, irregular meals and malnutrition, excessively high salt intake with food, adverse working conditions etc.) were found. The statistically significant relative risk values for the cerebrovascular disease onset and development due to impact of non-radiation factors range from 1.2 to 6.15.
3. A special and close control for the homogeneous age distribution in dose groups under

нородности возрастных распределений в сравнимых дозовых группах на этапе планирования. Различие по случайным причинам среднего возраста в сравнимых дозовых группах на 1–3 года может радикально повлиять на значения грубых абсолютного, атрибутивного и относительного радиационных рисков в ту или иную сторону. На этапе анализа определенную пользу может дать учет влияния смешивающих факторов, например, методом Мантел-Ханзела.

4. Для уточнения оценок влияния факторов риска на развитие ЦВЗ целесообразно дальнейшее накопление данных углубленного клинико-эпидемиологического мониторинга.

comparison in a study is required just at the design elaboration stage to assess the radiation risk values vor age-related diseases. Random differences in a mean age (1 to 3 years) among dose groups under comparison can drastically affect the estimates of crude absolute, attributive and relative radiation risks in one or the other way round. The Mantel-Haenszel method can help to account for the confounders' effect in the analysis phase.

4. Further accumulation of in-depth clinical and epidemiological monitoring data is advisable to improve our estimates of risk factors of the cerebrovascular diseases.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986–2011 / під ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – Тернопіль : ТДМУ ; Укрмедкнига, 2011. – 1090 с.
2. Эпидемиология неопухолевых эффектов ионизирующего облучения / В. А. Бузунов, Е. А. Пирогова, Л. И. Красникова [и др.] // Журн. АМН України. – 2006. – Т. 12. – № 1. – С. 174–184.
3. Buzunov V. O. Nontumor morbidity and mortality among the chernobyl clean-up workers 1986-1987. effect of low-dose ionizing radiation / V. O. Buzunov, V. M. Tereschenko, Yu. S. Voychulene, T. Ye. Domashevskaya // Zdrowie i spoleczenstwo. – 2011. – № 1. – P. 101–117.
4. Альбом А. Введение в современную эпидемиологию / А. Альбом, С. Норрел. – Таллин : Ин-т экспериментальной и клинической медицины (Эстония) ; Датское противораковое о-во, 1996. – 122 с.
5. Hennekens C. H. Epidemiology in medicine / С. Н. Hennekens, J. E. Buring. – Boston ; Toronto : Little Brown & Co, 1987. – 344 p.
6. Ликвидаторы Чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий / В. К. Иванов, А. Ф. Цыб, С. И. Иванов [и др.]. – М. : Галанис, 1999. – 213 с.
7. Власов В. Словарь основных эпидемиологических терминов [Электронный ресурс]. – Междунар. журн. мед. практики. – 2005. – № 1. – С. 75-78. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/mjmp/2005/1/75.pdf>
8. Бузунов В. А. Методика эпидемиологического мониторинга общих соматических заболеваний взрослого населения, пострадавшего вследствие аварии на ЧАЭС / В. А. Бузунов, Н. П. Страпко, Е. А. Пирогова : Методические рекомендации. – К. : [б. и.], 1993. – 32 с.
9. Власов В. В. Эпидемиология : учеб. пос. для вузов / В. В. Власов. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 464 с.
10. Эпидемиологические показатели воздействия [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://ehc.hut.ru/txt/rus/epid/13.htm>
11. Красникова Л. И. Риски неопухолевой патологии участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии по данным углубленного клинико-эпидемиологического мониторинга / Л. И. Красникова, В. А. Бузунов // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. – 2008. – Вип. 13. – С. 199 – 207.

REFERENCES

1. Serdiuk AM, Bebeshko VG, Bazyka, editors. [Medical consequences of the Chornobyl catastrophe: 1986–2011]. Ternopil: TDMU Publ., Ukrmedknyga; 2011. 1090 p. Ukrainian.
2. Buzunov VA, Pirogova EA, Krasnikova LI, et al. [The epidemiology of non-tumor effects of ionizing radiation]. Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2006;12(1):174–84. Russian.
3. Buzunov VO, Tereschenko VM, Voychulene YuS. Nontumor morbidity and mortality among the chernobyl clean-up workers 1986-1987. effect of low-dose ionizing radiation. Zdrowie i spoleczenstwo. 2011;(1):101–17.
4. Albom A, Norrel S. [Introduction to modern epidemiology]. Tallinn: Institute of Experimental and Clinical Medicine (Estonia), the Danish Cancer Society; 1996. 122 p. Russian.
5. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston, Toronto: Little Brown & Co; 1987. 344 p.
6. Ivanov VK, TsybAF, Ivanov SI., et al. [The liquidators of the Chernobyl catastrophe: Radiation-epidemiological analysis of medical consequences]. Moscow: Galanis; 1999. 213 p. Russian.
7. Vlasov V. [Dictionary of the basic epidemiological terms]. International Journal of medical practices. 2005;(1):75-8. Available from: <http://www.mediasphera.ru/mjmp/2005/1/75.pdf>. Russian.
8. Buzunov VA, Strapko NP, Pirogova EA. [Methods of epidemiological monitoring of general medical illness adult population affected by the Chernobyl NPP accident: methodical recommendations]. Kyiv; 1993. 32 p. Russian.
9. Vlasov W. [Epidemiology]. Moscow: GEOTAR-MED; 2004. 464 p. Russian.
10. [Epidemiological impact indicators] [Internet]. Center for Environmental Epidemiology. Available from: <http://ehc.hut.ru/txt/rus/epid/13.htm>. Russian.
11. Krasnikova LI, Buzunov VA. [Risks for non-tumour diseases incidence in the chornobyl clean-up workers on the data of comprehensive clinical-and-epidemiological monitoring]. Problems of radiation medicine and radiobiology. 2008;(13):199–207. Russian.

12. Пат. 56010 Україна, МПК А 61 В 5/00 Спосіб прогнозу ризику виникнення цереброваскулярної патології в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС із визначенням внеску радіаційного й нерадіаційних чинників / Л. І. Краснікова, В. О. Бузунов, К. М. Логановський, Н. Ю. Чупровська ; Науковий центр радіаційної медицини АМН України. – №и 2010 00234; Заявл. 13.01.2010, Опубл. 27.12.2010. – Бюл. № 24.

12. Krasnikova LI, Buzunov VA, Loganovsky KM, Chuprovska NYu. [Method of forecasting the risk of cerebrovascular disease in clean-up workers of the Chornobyl NPP accident with definition the contribution of radiation and non-radiation factors]. Patent Ukraine, no. 56010, 2010 Dec 27. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 19.08.2013

Received: 19.08.2013