

УДК 616-036.2: 612.014.481/ .482

Л. І. Краснікова✉, В. О. Бузунов

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

ВПЛИВ РАДІАЦІЙНОГО Й НЕРАДІАЦІЙНИХ ФАКТОРІВ НА РОЗВИТОК ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС. РЕЗУЛЬТАТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Мета. Визначення ризиків розвитку ішемічної хвороби серця серед учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС з урахуванням дози зовнішнього опромінення всього тіла, а також нерадіаційних факторів (біологічних, соціально-гігієнічних, поведінкових).

Матеріали й методи. За даними клініко-епідеміологічного реєстру ННЦРМ проведено ризик-аналіз на когорті УЛНА 1986–1987 р. чоловічої статі (8625 осіб, у т.ч. 3623 осіб з дозами зовнішнього опромінення всього тіла). Період моніторингу 1992–2013 рр. Використовувалася внутрішня контрольна група з дозами менше 0,05 Гр.

Результати. В УЛНА, опромінені у віці до 40 років, встановлені статистично достовірні радіаційні ризики розвитку ішемічної хвороби серця при дозах 0,15–0,249; 0,25–0,99; 1 Гр і більше (в дозовій групі 0,15–0,249 Гр $RRY=1,9$ (1,2; 3,1), $ERR=4,6$ (1,5; 14,9) Gr^{-1} , $EAR=64,2$ випадків на 1 000 людино-років, Гр); у опромінені у віці 40 років і старше – при дозах 0,5–0,99 Гр ($RRY=1,4$ (1,05; 1,81), $ERR=0,5$ (0,03; 1,1) Gr^{-1} , $EAR=30,5$ випадків на 1 000 людино-років, Гр). Визначені також статистично достовірні ризики розвитку досліджуваної патології з урахуванням нерадіаційних факторів – паління, нераціональних фізичних навантажень, несприятливих умов праці, наявних хвороб і ін., причому найбільш впливовими є вік і психоемоційна перенапруга. Ризик розвитку ішемічної хвороби серця у визначальній мірі зумовлений нерадіаційними факторами. Тому для оцінки впливу саме радіаційного фактора потрібен контроль потенційних факторів змішування як на етапі формування груп порівняння, так і на етапі аналізу з використанням, наприклад, методу Мантел-Ханзела.

Ключові слова: Чорнобильська катастрофа, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, реєстри, ішемічна хвороба серця, радіаційні й нерадіаційні фактори, ризик.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2014. Вип. 19. С. 67–79.

Л. І. Krasnikova✉, V. O. Buzunov

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

Role of radiation and non-radiation factors on the development of coronary heart disease in the Chernobyl clean-up workers: epidemiological study results

Objective. The objective of this study was to establish the risks for coronary heart disease in the Chernobyl clean-up workers with regard to a whole-body external radiation dose and non-radiation (biological, social-and-hygienic and behavioral) factors.

Materials and methods. Risk-analysis was based on the cohort of the Chernobyl male clean-up workers 1986–1987 (8,625 men, including 3,623 with available whole-body external doses). Data of clinical-and-epidemiological registry, National Research Centre for Radiation Medicine were used for 1992–2013 monitoring period. We used the internal control group with radiation doses less than 0.05 Gy.

✉ Краснікова Людмила Іванівна, e-mail: lkrasnikova7@gmail.com

Results. Statistically significant radiation risks in the Chernobyl clean-up workers were established for the coronary heart disease at doses 0.15–0.249 Gy, 0.25–0.99 Gy, 1 Gy and more (dose group 0.15–0.249 Gy RRY=1.9 (1.2; 3.1), ERR=4.6 (1.5; 14.9) Gy⁻¹, EAR=64.2 cases per 1000 person-years, Gy); among exposed people aged 40 years and older – at doses 0.5–0.99 Gy (RRY=1.4 (1.05; 1.81), ERR=0.5 (0.03; 1.1) Gy⁻¹, EAR=30.5 cases per 1000 person-years, Gy). Statistically significant risks for the disease under consideration were also identified with regard to non-radiation factors (smoking, improper physical training, adverse working conditions, diseases etc; age and psychoemotional overstrain were of a particular impact). Non-radiation factors are at most responsible for development of coronary heart disease. For this reason the control of potential confounding factors is required to assess the effect of the radiation factor both at a stage of comparison groups selection and analysis using the Mantel-Haenszel method.

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

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2014;19:67-79.

Внаслідок аварії на ЧАЕС до відомих факторів ризику розвитку хвороб системи кровообігу, у т.ч. ішемічної хвороби серця [1–2], додалися інші фактори ризику, насамперед радіаційний фактор. Виявлення ролі радіаційного й нерадіаційних факторів серед причин розвитку цієї патології у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, причин зростання непухлинної захворюваності в післяаварійному періоді [3–4] важливе для оцінки медико-біологічних наслідків аварій на ЧАЕС, а також для обґрунтування профілактичних заходів.

МЕТА РОБОТИ

Визначення ризиків розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) серед УЛНА на ЧАЕС з урахуванням дози зовнішнього опромінення всього тіла, а також нерадіаційних факторів (біологічних, соціально-гігієнічних, поведінкових).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Джерелом інформації є результати комплексного поглибленого клініко-епідеміологічного моніторингу, проведеного за уніфікованою програмою клініко-епідеміологічного реєстру ННЦРМ (КЕР). КЕР функціонує на базі поліклініки радіаційного реєстру (ПРР) з 1992 р. Враховуються документовані індивідуальні дози зовнішнього опромінення всього тіла, дані опитування про умови праці, побуту тощо.

Чисельність когорти УЛНА 1986–1987 рр. чоловічої статі становить 8 525 осіб, у т.ч. УЛНА 1986–1987 рр. з індивідуальними дозами зовнішнього опромінення всього тіла – 3 623 чоловік. Більшість (63,1 %) УЛНА почали працювати в зоні в квітні-червні 1986 року (рис. 1).

Середній вік УЛНА на момент опромінення – 37,8 року, причому 64,8 % УЛНА були молодше 40 років. Середня доза зовнішнього опромінення всього тіла – 0,254 Гр. Структура когорти залежно від віку на мо-

A number of new risk factors (among them a radiation one) were added to well known risk factors for cardiovascular disease, including coronary heart disease (CHD) as a result of the Chernobyl accident [1–2]. It is essential to define the role of radiation and non-radiation factors among causes of diseases in the Chernobyl accident survivors and reasons of increased non-tumor morbidity since the accident [3–4]. It is important to evaluate the biomedical consequences of the accident and substantiate the respective preventive measures.

OBJECTIVE

The objective of this study was to establish the risks for coronary heart disease in the Chernobyl clean-up workers with regard to a whole-body external radiation dose and non-radiation (biological, social-and-hygienic and behavioral) factors.

MATERIALS AND METHODS

Results of a comprehensive in-depth clinical and epidemiological monitoring under the unified program of the NRCRM clinical and epidemiological registry (CER) were applied. CER is functioning at the Radiation Registry outpatient clinic (RROC) since 1992. The documented individual doses of external whole-body radiation, survey data on working and living conditions etc. are taken into account.

The total number of male clean-up workers of 1986–1987 period is 8625 with 3623 of them having available individual whole-body external doses. Most (63.1 %) clean-up workers had started their work in the Chernobyl exclusion zone in April-June 1986 (Figure 1).

Mean age of clean-up workers at the time of exposure was 37.8 years old with 64.8 % of them being younger than 40. Average dose due to external whole-body exposure is 0.254 Gy. Figure 2

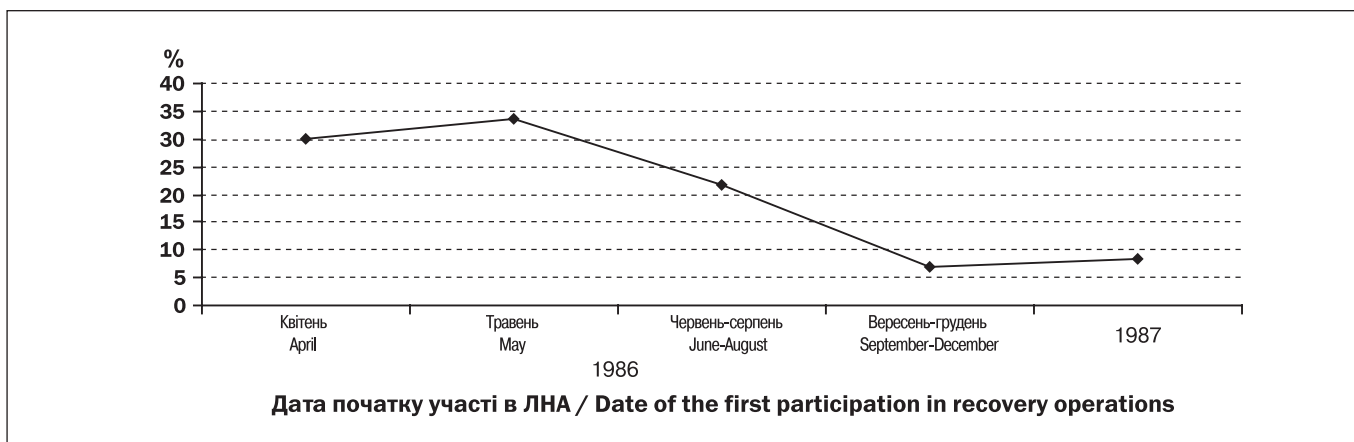


Рисунок 1. Розподіл УЛНА з когорти дослідження за датою початку участі в ЛНА

Figure 1. Distribution of clean-up workers in study cohort by the date of their first participation in recovery operations

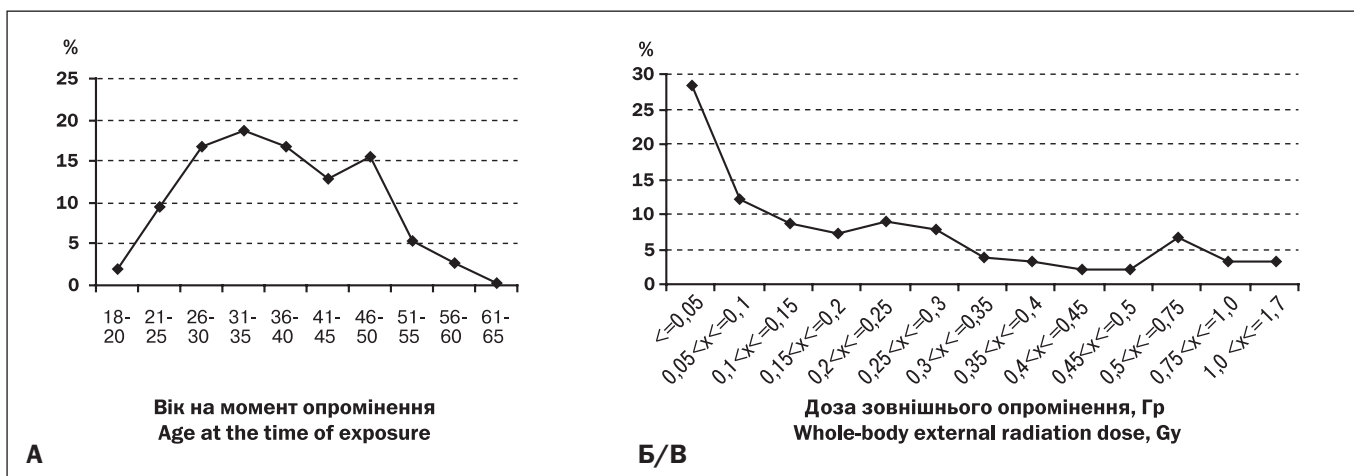


Рисунок 2. Структура когорти УЛНА залежно від віку на момент опромінення (А) і дози зовнішнього опромінення (Б) (за даними КЕР)

Figure 2. Structure of clean-up workers study cohort by age at the time of exposure (A) and whole-body external radiation dose (B) (CER data)

мент опромінення і дози зовнішнього опромінення всього тіла відображена на рис. 2

Когорта постраждалих у системі КЕР є неоднорідною за часом спостереження. Це обумовлено різночасністю, як включення постраждалих у КЕР, так і вибування їх із системи моніторингу (рис. 3).

За період 1992–1995 рр. у КЕР було включено 45,4 % УЛНА із когорти дослідження, за 1996–2000 рр. – 46,1 %. До 2000 р. перестали обстежуватися в ПРР 35 % УЛНА з облікового складу, а до 2005 р. – 48,8 % УЛНА. За проміжок часу з 2009 по 2013 рр. пройшли обстеження хоча б раз 39,8 % УЛНА з когорти дослідження. За 1992–2013 рр. УЛНА обстежувалися до 11 разів, у середньому – 4,1 раза.

Показники захворюваності й ризиків визначені з урахуванням методичних підходів і формул, наведених у джерелах [5–7].

shows the cohort structure depending on age at the time of exposure and whole-body external dose.

The cohort of clean-up workers is heterogeneous as to the time of observation in CER system, which depends on both a different time of entry to the CER or dropout from monitoring (Figure 3).

In 1992–1995 the 45.4 % of clean-up workers from the study cohort were recorded in CER, in 1996–2000 the 46.1 % of them. As of 2000 the 35 % ceased to undergo examinations at RROC (by 2005 there were 48.8 %). In 2009–2013 the 39.8 % of them were examined at least once. Within entire period of 1992–2013 the clean-up workers were examined up to 11 times (4.1 times at the average).

Incidence rates and risks are calculated based on methodological approaches and formulas given in [5–7].

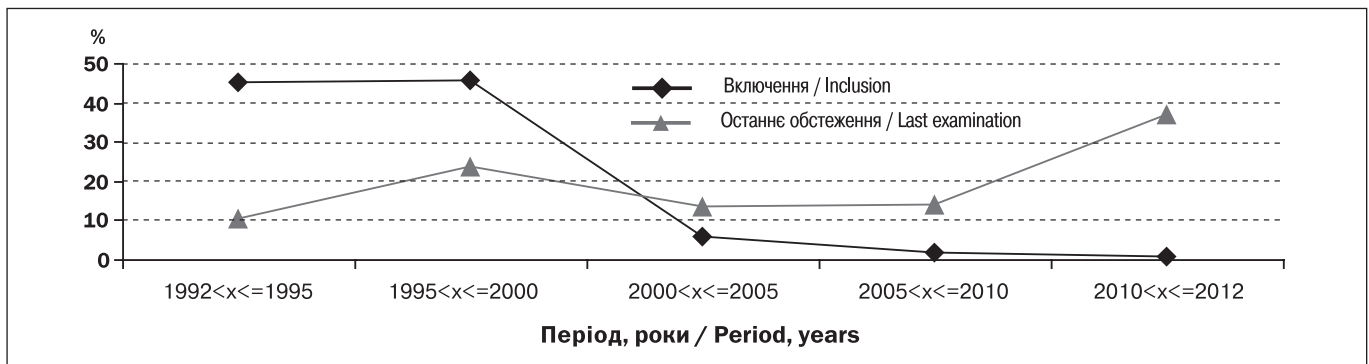


Рисунок 3. Розподіл осіб із когорт дослідження з урахуванням часу включення й часу останнього обстеження в системі КЕР

Figure 3. Distribution of study cohort members by the inclusion time and time of the last medical examination in the CER system

У зв'язку з неоднорідністю складу постраждалих у динаміці моніторингу, для розрахунків захворюваності (IR) визначали число людино-років спостереження в системі КЕР. При цьому визначалася середньорічна захворюваність на періоді спостереження.

Для розрахунку радіаційних ризиків враховувалося число людино-років під ризиком з моменту опромінення, що обумовлено специфікою завдання виявлення закономірностей виникнення досліджуваних захворювань після аварії. Те, що абсолютні, відносні, атрибутивні ризики розраховуються не з урахуванням чисельності груп порівняння, а з урахуванням числа людино-років, відображено в позначеннях (ARY, ATRY, RRY, відповідно [7]). До уваги прийняті результати всіх етапів періодичних обстежень за 1992–2011 рр. Число людино-років під ризиком розраховувалося як сума індивідуальних періодів перебування в роках під ризиком від початку дії фактора ризику до моменту встановлення захворювання (для захворілих) або до тимчасового зрізу, обраного для аналізу (для незахворілих); для вибулих і незахворілих часом під ризиком є час з моменту опромінення, включаючи період спостереження.

Варіантами формування вибірки для ризик-аналізу обраного для дослідження захворювання (наприклад, стенокардії), були не тільки виключення записів з відміткою “раніше встановлене”, оскільки ризик уже реалізований, а також виключення записів з випадками інших захворювань з відповідної групи (у даному прикладі це група ІХС у цілому), або класу (системи кровообігу в цілому). Це важливо для запобігання неконтрольованого впливу факторів ризику захворювань з групи або класу на результат ризик-аналізу окремого захворювання (стенокардії), оскільки захворювання з групи, класу в значній мірі мають однакові фактори ризику.

Because of inhomogeneous content of a cohort of survivors within survey a number of person-years of observation in CER system was estimated to calculate the incidence rates (IR). Average annual incidence for observation period was determined here.

The person-years at risk since exposure were taken into account to calculate the radiation risks. This approach was stipulated by task specificity i.e. to establish the patterns of disease development within post-accident period. Absolute, relative, attributable risks were calculated based on the number of person-years not on the number of comparison groups, as evidenced by ARY, ATRY, RRY respectively [7]. The results of all stages of periodical observations in 1992–2011 were taken into account. Number of person-years at risk was calculated as the sum of individual years at risk from the start point of risk factor effect to the moment of disease diagnosis (for persons gone sick) or the cut-off point set for analysis (for not fallen sick). Time at risk for the dropout cases and not fallen sick people was a period since exposure time (including the observation years).

Excluding the records marked “early diagnosed” (as risk has been realized) and also excluding the records of other diseases of relevant group (here CHD group as a whole), or class (of cardiovascular disease as a whole) were the sampling alternatives for risk-analysis of a selected disease e.g. I20 – angina pectoris. It is important to prevent the impact of uncontrolled impact of disease risk factors of disease groups or classes on the result of risk assay of a particular disease (e.g. I20 – angina pectoris), as the diseases from a group or a class to a considerable extent share numerous similar risk factors.

У даній роботі результати ризик-аналізу відображені для групи захворювань ІХС у цілому. Якщо у пацієнта зафіксовано більше одного з вперше встановлених захворювань із цієї групи, то, відповідно до принципів формування вибірки під ризиком, до аналізу включалося тільки захворювання, яке виникло першим, а число людино-років під ризиком розраховувалося до моменту виникнення цього захворювання.

Контролем для визначення радіаційних ризиків була частина когорти УЛНА з дозами <0,05 Гр. Діагнози захворювань у КЕР представлені відповідно до МКХ-9, тому результати представлені в кодах МКХ-9 і кодах МКХ-10.

Для обробки й аналізу даних використані пакети програм FOXPRO, FORTRAN, STATISTIKA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ

За період 01.09.1992 – 01.03.2013 р. в УЛНА 1986–1987 рр. чоловічої статі (з дозами і без доз) при обстеженнях у системі КЕР зафіксовано 8 466 первинно встановлених хвороб системи кровообігу. Причому частки цереброваскулярних хвороб, гіпертонічної хвороби, кардіоміопатії, атеросклерозу, ІХС становлять, відповідно, 25,1; 23,1; 13,1; 10,3; 9,8 %. Серед первинно виявлених ІХС (410–414 за МКХ-9, I20–I25 за МКХ-10) переважає хронічна патологія, причому частка атеросклеротичної хвороби серця (414.0 за МКХ 9 і I25.1 за МКХ-10) становить 66,2 %, стенокардії (413 за МКХ-9, I25.1 за МКХ-10) – 26,6 %. Частота всіх наявних захворювань із групи ІХС чітко залежить від віку пацієнта на момент обстеження (рис. 4 А). У динаміці моніторингу зафіксовано збільшення частоти наявних ІХС (рис. 4 Б).

Our paper is concerned with risk-analysis results for CHD group as a whole. In patients with a few newly diagnosed diseases from the specified disease group then according to the sample selection principle (sample under risk) only the disease emerged first was included in analysis. Number of person-years at risk was calculated for the period until the occurrence of a disease.

Cohort of clean-up workers with doses <0.05 Gy were used as a control in radiation risk assessment. As disease diagnoses in CER are coded in accordance with ICD-9, here we present the results both in ICD-9 and ICD-10 codes.

FOXPRO, FORTRAN and STATISTIKA 6.0 software were applied for data processing.

RESULTS

Over the period of 01.09.1992–01.03.2013 the 8466 newly diagnosed diseases were recorded in male clean-up workers of 1986–1987 period (with and without available dose records) during their medical examinations in CER. The share of cerebrovascular diseases, arterial hypertension, cardiomyopathy, atherosclerosis and CHD was 25.1 %, 23.1 %, 13.1 %, 10.3 %, and 9.8 % respectively. Among the newly diagnosed CHD cases (ICD-9 codes 410–414, ICD-10 codes I20–I25) chronic diseases are prevalent. Share of atherosclerotic heart disease (ICD-9 code 414.0 and ICD-10 code I25.1) is 66.2 %, of angina pectoris (ICD-9 code 413, ICD-10 code I25.1) - 26.6 %. Share of all diagnosed CHD group diseases is clearly dependent on patient age at the time of examination (Figure 4A). Trend of increase in CHD prevalence was observed (Figure 4B).

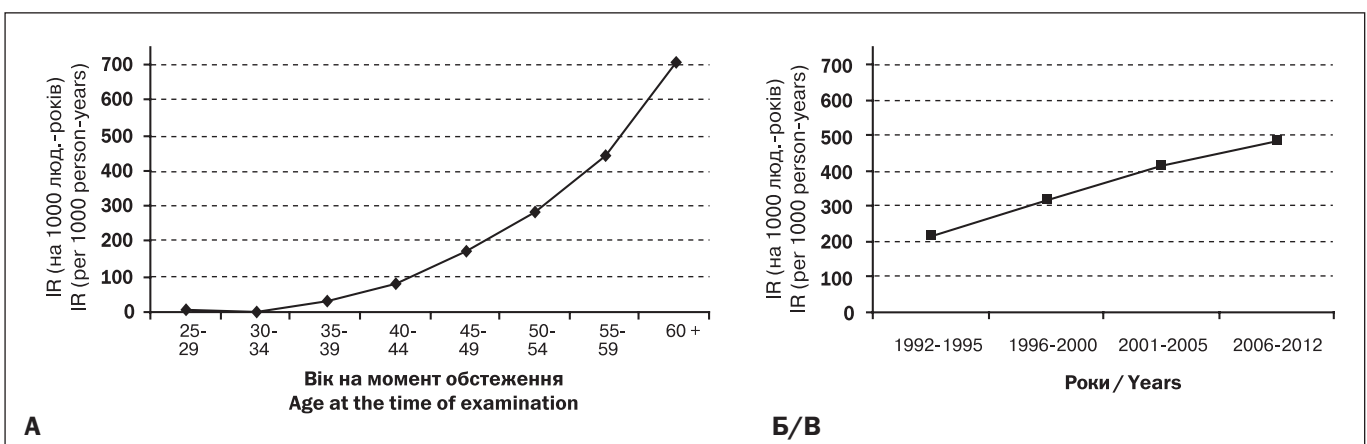


Рисунок 4. Частота ІХС у ліквідаторів аварії на ЧАЕС 1986–1987 рр. залежно від віку на момент обстеження (А) і в процесі моніторингу (Б)

Figure 4. CHD prevalence among the Chernobyl clean-up workers of 1986–1987 period in relation to age at the time of medical examination (A) and during the survey (B)

Радіаційні ризики

Розрахунки абсолютних (ARY), атрибутивних (ATRY), відносних (RRY) ризиків, ексцесів відносних (ERR), ексцесів абсолютних (EAR) ризиків [7] розвитку ІХС здійснені на даних обстеження УЛНА кардіологом і невропатологом. Результати оцінки впливу розвитку ІХС (групи захворювань у цілому), які представлені в табл. 1–3, отримані на вибірках, сформованих наступним чином.

Вибірка 1 – дані з первинно зафіксованими при етапних обстеженнях у КЕР випадками ІХС і даних для осіб незахворілих на ІХС на момент обстеження. Дані з діагнозами раніше встановленими випадками ІХС вичленовані, оскільки ризик захворіти вже реалізований. У вибірці 1 частка первинно встановлених ІХС становить близько 25 %. У незахворілих на ІХС УЛНА (75 % вибірці 1) можуть бути гіпертонічна хвороба або інші захворювання системи кровообігу, фактори ризику яких однакові з ІХС. І це може суттєво вплинути на результат оцінки радіаційних ризиків.

Вибірка 2. Із частини вибірки 1 (незахворілих на ІХС) видалені дані з діагнозами всіх захворювань системи кровообігу, які зареєстровані кардіологом.

Вибірка 3. Із частини вибірки 2 (незахворілих на ІХС) видалені дані з діагнозами цереброваскулярних захворювань, які зареєстровані невропатологом і які входять у клас хвороб системи кровообігу.

Radiation risks

Calculations of absolute (ARY), attributive (ATRY), relative (RRY), excess relative (ERR), and excess absolute (EAR) risks [7] of CHD were carried out. They were based on examination results of the clean-up workers by cardiologists and neurologists. Results of impact assessment for the CHD (entire disease group) are presented in Tables 1–3. Data were obtained on case samples listed below.

Sample 1. Cases of newly diagnosed CHD during CER examinations and subjects with no CHD disease at the time of examination. Cases (data) of CHD diagnosed earlier were excluded as a risk for the disease had been realized. Percentage of newly diagnosed CHD approximates 25 % in Sample 1. Clean-up workers having no CHD (75 % of Sample 1) could have arterial hypertension or other cardiovascular disease risk factors of which are similar to those of CHD. This can make a significant bias in radiation risk estimation.

Sample 2. Part of Sample 1 (subjects with no CHD diagnosed) with excluded data on all cardiovascular disease diagnosed by cardiologist.

Sample 3. Part of Sample 2 (subjects with no CHD diagnosed) with excluded data on cerebrovascular disease (class of cardiovascular disease) diagnosed by neurologist.

Таблиця 1

Відносні радіаційні ризики розвитку ішемічної хвороби серця в учасників ЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. при різних варіантах елімінації можливих факторів змішування на стадії формування вибірки (грубі й скориговані по методу Мантел-Ханзела)

Table 1

Relative risks of coronary heart disease in the Chernobyl clean-up workers (1986–1987 period) with different options to eliminate possible confounding factors at the stage of sampling (crude and adjusted using the Mantel-Haenszel method)

Доза, Гр / Dose, Gy < 0,05 (контроль/control)	Вибірка 1 / Sample 1		Вибірка 2 / Sample 2		Вибірка 3 / Sample 3	
	RRY (95 % CI)	p ≤	RRY (95 % CI)	p ≤	RRY (95 % CI)	p ≤
0,05–0,09	0,83 (0,57; 1,2)		1,1 (0,2; 5,0)		1,1 (0,6; 2,0) <i>1,2 (0,8; 1,8)*</i>	
0,10–0,24	0,79 (0,6; 1,3)		0,9 (0,6; 1,3)		1,0 (0,8; 1,3) <i>1,44 (1,03; 2,0)*</i>	0,05*
0,25–0,49	0,78 (0,8; 1,2)		0,9 (0,8; 1,2)		1,1 (0,8; 1,5) <i>1,25 (0,9; 1,75)*</i>	
0,50–0,99	1,23 (0,83; 1,83)		1,2 (0,9; 1,7)		1,4 (1,0; 2,0) <i>1,51 (1,02; 2,2)*</i>	0,1 0,05
1+	1,1 (0,54; 2,24)		1,6 (0,9; 2,6) <i>1,7 (0,95; 3,1)</i>	0,1*	1,8 (1,1; 3,0)* <i>2,1 (1,2; 3,8)*</i>	0,05 0,05*

Примітка, * та курсив – скориговані відносні ризики по Мантел-Ханзелу з урахуванням можливого впливу віку на момент обстеження як фактора “змішування”
Note, * and italic type – Mantel-Haenszel adjusted relative risks with regard to possible effect of age at the time of examination as a confounder

Таблиця 2

Відносні радіаційні ризики розвитку ішемічної хвороби серця в учасників ЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр., опромінених у віці до 40 років, при різних варіантах елімінації можливих факторів змішування на стадії формування вибірки

Table 2

Relative risks of coronary heart disease in the Chernobyl clean-up workers (1986–1987 period) exposed under 40 of age, with different options to eliminate possible confounding factors at the stage of sampling

Доза, Гр / Dose, Gy < 0,05 (контроль/control)	Вибірка 1 / Sample 1		Вибірка 2 / Sample 2		Вибірка 3 / Sample 3	
	RRY (95 % CI)	p ≤	RRY (95 % CI)	p ≤	RRY (95 % CI)	p ≤
0,05-0,09	1,01		1,4 (0,4; 4,4)		1,3 (0,5; 4,0)	
0,10-0,24	1,4 (0,9; 2,2)		1,5 (1,0; 2,2)	0,1	1,7 (1,1; 2,7)	0,05
0,25-0,49	1,4 (0,8; 2,4)		1,6 (1,0; 2,7)	0,05	1,9 (1,2; 3,1)	0,01
0,50-0,99	1,3 (0,5; 3,1)		1,3 (0,5; 3,2)		1,5 (0,6; 3,8)	
1+	2,2 (0,8; 6,4)		2,8 (1,1; 7,0)	0,05	3,2 (1,3; 7,8)	0,01

На вибірці 1 для когорти УЛНА в цілому й субкогорти, опромінених у віці до 40 років, при аналізі не визначено статистично достовірних відносних ризиків при оцінці впливу радіаційного фактора на розвиток ІХС (табл. 1, 2). На вибірці 3, для когорти УЛНА в цілому статистично достовірні радіаційні ризики визначені при дозах 0,1 Гр і більше. Для опромінених у віці до 40 років статистично достовірні радіаційні ризики визначені при дозах 0,1 Гр і більше на вибірках 2 і 3, причому на вибірці 3 статистична достовірність дозозалежності проявлена більш чітко. Відсутність статистично достовірних ризиків при дозах 0,5–0,99 Гр скоріш за все обумовлена впливом неконтрольованих супутніх факторів.

При іншому варіанті угруповання по дозі (для вибірки 3) отримані деякі уточнення (табл. 3).

Результати (табл. 3), які отримані при варіанті угруповання більш детального в діапазоні доз до 0,25 Гр, і більш укрупненого в діапазоні 0,25–0,99 Гр, уточнено, що статистично достовірні радіаційні ризики визначені при дозах зовнішнього опромінення всього тіла 0,15 Гр і більше; при дозах 0,25–0,99 Гр радіаційний ризик виявився статистично достовірним. Це свідчить, що випадання статистичної достовірності при дозах 0,25–0,49 Гр (табл. 1), або 0,5–0,99 Гр (табл. 2) можливо обумовлено впливом випадковості.

Деякі уточнення величини й статистичної значимості “грубих” відносних ризиків визначені при розрахунках відносних ризиків по методу Мантел-Ханзела з урахуванням можливого впливу віку на момент обстеження як потенційного фактора змішування (в табл. 1 і 3 наведені курсивом).

Для УЛНА, опромінених у віці 40 років і старше, статистично достовірні радіаційні ризики отримані

No statistically significant relative risks for the impact of radiation factor for IHD development were found in Sample 1 from the clean-up workers cohort as a whole and subcohort of subjects exposed under age 40 (Tables 1, 2). In Sample 3 from the clean-up workers cohort as a whole the statistically significant radiation risks were determined at doses 0.1 Gy and more. For those exposed under 40 years of age the statistically significant radiation risks were estimated at doses 0.1 Gy and more in Samples 2 and 3, whereas in Sample 3 a statistically significant dose dependence was most evident. Lack of statistically significant risks at doses 0.5–0.99 Gy is probably caused by the impact of confounding factors.

Alternative dose groupings (for Sample 3) provided some modification of the results (Table 3).

According to the results (Table 3) received under the alternative more detailed grouping in dose range under 0.25 Gy and less detailed in dose range of 0.25–0.99 Gy the statistically significant risks were clearly established for the whole-body external radiation doses 0.15 Gy and more; there was a statistically significant radiation risk at doses 0.25–0.99 Gy. This suggests that the loss of statistical significance at doses 0.25–0.49 Gy (Table 1) or 0.5–0.99 Gy (Table 2) might be accidental.

“Crude” relative risk values and statistical significance have been adjusted in relative risks calculations using Mantel-Haenszel method with regard to possible effects of age at the time of examination as a potential confounder (italics types in Tables 1 and 3).

Statistically significant risks were obtained at 0.5–0.99 Gy doses for the clean-up workers

Таблиця 3

Радіаційні ризики (відносні, абсолютні ексцеси) розвитку ІХС в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. (на вибірці 3; інший варіант угруповання доз у діапазоні 0,1–1 Гр)

Table 3

Excess relative and excess absolute radiation risks of coronary heart disease in the Chernobyl clean-up workers of 1986–1987 period (Sample 3, alternative dose grouping in 0.1–1 Gy dose range)

Доза, Гр / Dose, Gy < 0,05 (контроль/control)	Когорта в цілому Cohort as a whole		Опромінені у віці до 40 років Exposed at the age under 40					
	RRY (95 % CI)	p ≤	ARY#	ATRY#	RRY (95 % CI)	p ≤	ERR Гр ⁻¹ / Gy ⁻¹	EAR##
0,05-0,09	1,1 (0,5; 2,2) 1,2 (0,8; 1,8)		18,3	4,5	1,3 (0,5; 3,9)		4,7	
0,1-0,14	1,02 (0,8; 1,2) 1,4 (0,8; 2,2)		18,3	4,5	1,3 (0,7; 2,5)		2,7 (0,3; 25,5)	
0,15-0,25	1,1 (0,8; 1,4) 1,5 (1,03; 2,2)*	0,05*	26,3	12,5	1,9 (1,2; 3,1)	0,05	4,6 (1,5; 14,9)	64,2
0,25-0,99	1,6 (0,9; 1,6) 1,34 (1,0; 1,8)	0,05*	24,8	11,0	1,8 (1,1; 2,9)	0,05	1,8 (1,1; 3,0)	25,3
1+	1,8 (1,1; 3,0) 2,1 (1,2; 3,8)	0,05 0,05*	44,4	30,6	3,2 (1,3; 7,8)	0,05	1,4 (1,1; 1,9)	19,8

Примітка, # – на 1000 люд.-років
– на 1000 люд.-років, Гр⁻¹
Note, # – per 1000 PY
– per 1000 PY, Gy⁻¹

при дозах 0,5–0,99 Гр; у порівнянні з УЛНА з дозами менше 0,05 Гр RRY=1,4 (1,05; 1,81), а в порівнянні з групою менше 0,1 Гр – RRY=1,3 (1,02; 1,75).

Нерадіаційні фактори

Ризик-аналіз свідчить про вірогідний вплив біологічних, поведінкових, соціально-гігієнічних факторів на формування ІХС.

Відзначено, що найбільший вплив на частоту ІХС обумовлений віковими змінами. Так, частота ІХС, зафіксованих у КЕР, у віковій групі 55–59 років порівняно з 45–49 річними більша на 273 випадків на 1 000 людино-років, тобто щороку збільшується приблизно на 27 випадків на 1 000 осіб, відповідно, (рис. 3 А). У порівнянні, радіаційний абсолютний ризик у дозовій групі 0,05–0,09 Гр (середня 0,07 Гр) становить 18,3 випадку на 1 000 людино-років, а в дозовій групі 0,25–0,99 Гр (середня 0,43 Гр) – 24,8 випадку на 1 000 людино-років (табл. 3), тобто, при збільшенні дози на 10 сГр абсолютний ризик збільшується на 1,8 випадку на 1 000 людино-років (10* (24,8–18,3)/(43–7)).

В учасників ЛНА з несприятливими умовами праці в минулому (нервово-психічною перенапругою, фізичними факторами (шум, вібрація, нерадіаційне випромінювання тощо) захворюваність на ІХС, вірогідно вища, ніж в УЛНА, які мали в минулому спри-

exposed at age 40 and older compared to the clean-up workers with doses under 0.05 Gy, namely the RRY=1.4 (1.05; 1.81), and RRY=1.3 (1.02; 1.75) in doses less than 0.1 Gy.

Non-radiation factors

Risk-analysis indicates to likelihood influence of biological, behavioral and social-hygienic factors on CHD development.

There is a greatest impact of age-related changes on CHD incidence. So, in the age group 55–59 compared to that 45–49 the prevalence of coronary heart disease recorded with CER is 273 cases per 1000 person-years higher, i.e. the annual increase approximates 27 cases per 1000 persons (Figure 3A). For comparison, the absolute risk in dose group 0.05–0.09 Gy (mean 0.07 Gy) is 18.3 cases per 1000 person-years, in dose group 0.25–0.99 Gy (mean 0.43 Gy) – 24.8 cases per 1000 person-years (Table 3). Thus, as dose increases by 10 cGy the absolute risk is growing by 1.8 cases per 1000 person-years (10* (24.8–18.3)/(43–7)).

In clean-up workers with adverse working conditions in the past i.e. neuropsychic overload, physical factors (noise, vibration, non-radioactive emission etc.) the IHD incidence might be higher than that in workers with favorable working conditions

ятливі умови праці, і діапазон статистично достовірних відносних ризиків становить 1,3–2,5.

Емоційна перенапруга сприяє збільшенню частоти ІХС. Відносні ризики захворюваності на ІХС серед осіб, які перебувають або перебували в умовах стресу через постійні конфліктні ситуації на роботі чи в родині, у зв'язку зі зміною професії, моральною незадоволеністю роботою, є статистично достовірними з діапазоном значень 1,7–4,5.

В учасників ЛНА, які палять, порівняно з тими, хто не палить і ніколи не палив, захворюваність на ІХС вища в 1,9 раза, у тих, хто кури в минулому – в 1,6 раза.

Фізична перенапруга поза роботою підвищує частоту ІХС у 2,5, але при відсутності регулярних занять фізичними вправами – у 1,7 раза.

Збільшенню (в 1,2–2,7 раза) захворюваності на ІХС можуть сприяти ендогенні фактори ризику, які відображаються в наявних захворюваннях. Визначені статистично достовірні ризики розвитку ІХС у осіб хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), цереброваскулярну патологію (ЦВХ), атеросклероз, цукровий діабет (ЦД), ожиріння, захворювання щитоподібної залози (ЗЩЗ), неспихотичні психічні порушення (НПП) та ін. Діапазон значень відповідних відносних ризиків – 1,2–2,7.

У таблиці 4 наведені частоти зустрічальності найбільш частих сполучень захворювань, які зафіксовані в пацієнтів з первинно виявленими ІХС. З ма-

in the past. The statistically significant relative risk range is 1.3–2.5 here.

Emotional overload results in increased prevalence of coronary heart disease. There are statistically significant (1.7–4.5) relative risks of CHD morbidity among people who are or were under stress through the permanent conflict situations at work or in the family due to job change or dissatisfaction with work.

CHD incidence among the smoking clean-up workers compared to non-smokers and those who never smoked was 1.9 times higher, in ex-smokers is was 1.6 times higher.

Physical stress outside the workplace results in CHD prevalence increase in 2.5 times, while lack of regular physical training in 1.7 times.

Endogenous risk factors may contribute to an increase (1.2-2.7 times) in CHD incidence. Statistically significant risks of CHD were estimated among patients with arterial hypertension (AH), cerebrovascular disease (CVD), atherosclerosis, diabetes mellitus (DM), obesity, thyroid diseases, non-psychotic mental disorders (NPMD) and others. Relative risks fall in the range from 1.2 to 2.7.

Table 4 shows frequency of occurrence of the most common combinations of diseases observed in patients with newly diagnosed CHD. From this

Таблиця 4

Найбільш часті сполучення наявних захворювань в УЛНА, у яких вперше встановлена ішемічна хвороба серця

Table 4

Most common disease of in clean-up workers with newly diagnosed coronary heart disease

Сполучення ЦВХ, ГХ, атеросклерозу, ожиріння, ЦД, ЗЩЗ, НПП Combination of CVD, AH, atherosclerosis, obesity, DM, thyroid disease, NPMD	%
Не зафіксовані ЦВХ, ГХ, атеросклероз, ожиріння, ЦД, ЗЩЗ, НПП No CVD, AH, atherosclerosis, obesity, DM, thyroid diseases, NPMD recorded	37,2
ЦВХ / CVD	12,1
ЦВХ, атеросклероз / CVD, Atherosclerosis	10,5
ГХ / АН	9,4
ЦВХ, ГХ / CVD, АН	7,3
ЦВХ, ГХ, атеросклероз / CVD, АН, atherosclerosis	5,0
НПП / NPMD	2,3
ЦВХ, атеросклероз, НПП / CVD, Atherosclerosis, NPMD	1,3
ГХ, ожиріння / АН, obesity	1,1
ЗЩЗ / thyroid disease	1,0
ЦВХ, НПП / CVD, NPMD	1,0
ЦВХ, ЦД / CVD, DM	1,0
Інші сполучення ЦВХ, ГХ, атеросклерозу, ожиріння, ЦД, ЗЩЗ, НПП Other combinations of CVD, AH, atherosclerosis, obesity, DM, thyroid diseases and NPMD	11,4

теріалів табл. 4 видно, що ЦВХ, ГХ, атеросклероз і НПП – найбільш поширений з цього переліку комплекс захворювань у осіб з первинно виявленою ІХС.

На основі ексцесів статистично достовірних відносних ризиків (RRY-1) у першому наближенні оцінімо внесок радіаційного й нерадіаційних факторів у ризик розвитку ІХС. Найбільший вплив на розвиток ІХС мають постаріння (вік на момент установлення захворювання) та негативні психоемоційні фактори (часті конфліктні ситуації на роботі та побуті, стрес у зв'язку зі зміною місця роботи чи професії, інші причини психоемоційної перенапруги).

Так, у 40–49-річних УЛНА провідним фактором ризику розвитку ІХС є психоемоційні фактори, частка яких у структурі чинників становить 32 %, частка віку – 22 %, наявність ГХ, гіперхолестеринемії, ожиріння, ЦД, ЗЩЗ – до 15 %, поведінкові й інші фактори ризику – 24 %, дози зовнішнього опромінення в діапазоні 0,25–0,99 Гр – 7 %.

У старшій віковій групі (60 років і старше) внесок віку становить 53 %, емоційно негативних факторів – 19 %, дози зовнішнього опромінення в діапазоні 0,25–0,99 Гр – 4 %.

Структуру впливу на розвиток ІХС статистично достовірних факторів ризику в УЛНА у віці 50–59 років на момент обстеження приведено на рис. 5.

Наявні на момент установлення ІХС хвороби, у тому числі атеросклероз, ЦВХ, ГХ, СД та ін., з урахуванням відповідних статистично достовірних ризиків обумовлюють суттєву частку у структурі чинників ризику. Але оскільки є тісний зв'язок поширеності атеросклерозу, ЦВХ з віком, ці хвороби не включені в розрахунок структури внесків чинників ризиків.

Відзначимо, що більше третини зі статистично достовірних факторів ризику є факторами, негативний вплив яких можна знизити коригуванням способу життя (відмовою від паління, раціоналізацією режиму фізичних навантажень, коригуванням АТ, рівня холестерину тощо).

Наведені цифри належать тільки до конкретних сукупностей врахованих факторів ризику. Якщо враховані фактори ризику утворюють системну сукупність, то структура ризиків, яка визначена таким чином, у першому наближенні відображає закономірності формування досліджуваної форми патології. Такий підхід є грубим комплексним аналізом з урахуванням ізолювано врахованих чинників.

table it is evident that cerebrovascular disease, arterial hypertension, atherosclerosis and non-psychotic mental disorders is the most common combination in the above-mentioned people.

Based on statistically significant excess relative risks (RRY-1) we estimate in the first approximation the contribution of radiation and non-radiation factors to the risk of CHD. Aging (age at the disease diagnosing) and negative psycho-emotional factors (conflict situations at work and at home, stress due to job or occupation change etc.) have the greatest impact on the development of coronary heart disease.

Thus, major risk factors for CHD in the clean-up workers aged 40–49 are the psycho-emotional ones (32 % among all). Contribution of other risk factors, such as are age is 22 %, of arterial hypertension, hypercholesterolemia, obesity, diabetes mellitus, and thyroid diseases is up to 15 %, of behavioral and other risk factors – 24 %, of the whole-body external radiation (0.25–0.99 Gy doses) – 7 %.

In the elder age group (60 years and older), the contribution of age is 53 %, of negative emotional factors – 19 %, of external radiation exposure (0.25–0.99 Gy doses) – 4 %.

Figure 5 shows the influence of statistically significant risk factors on coronary heart disease among clean-up workers aged 50–59 at the time of examination.

With regard to the relevant statistically significant risks the atherosclerosis, cerebrovascular diseases, hypertension, diabetes and other diseases available at the time of diagnosing IHD make considerable contribution to the structure of risk factors. Since prevalence of atherosclerosis and cerebrovascular disease is age-related, these diseases were not considered in the structure of risk factors.

It should be noted that a negative impact of more than one third of statistically significant risk factors can be reduced by lifestyle modification i.e. smoking cessation, optimizing of physical activity, management of arterial hypertension (blood pressure stabilizing), correction of hypercholesterolemia etc.

Values and figures presented here are restricted to the particular set of risk factors. If there is a systemic set of risk factors, the structure of risks in the first-order approximation reflects the pathogenetic mechanism of the disease under investigation. Such an approach is a rough complex analysis based on factors considered separately.

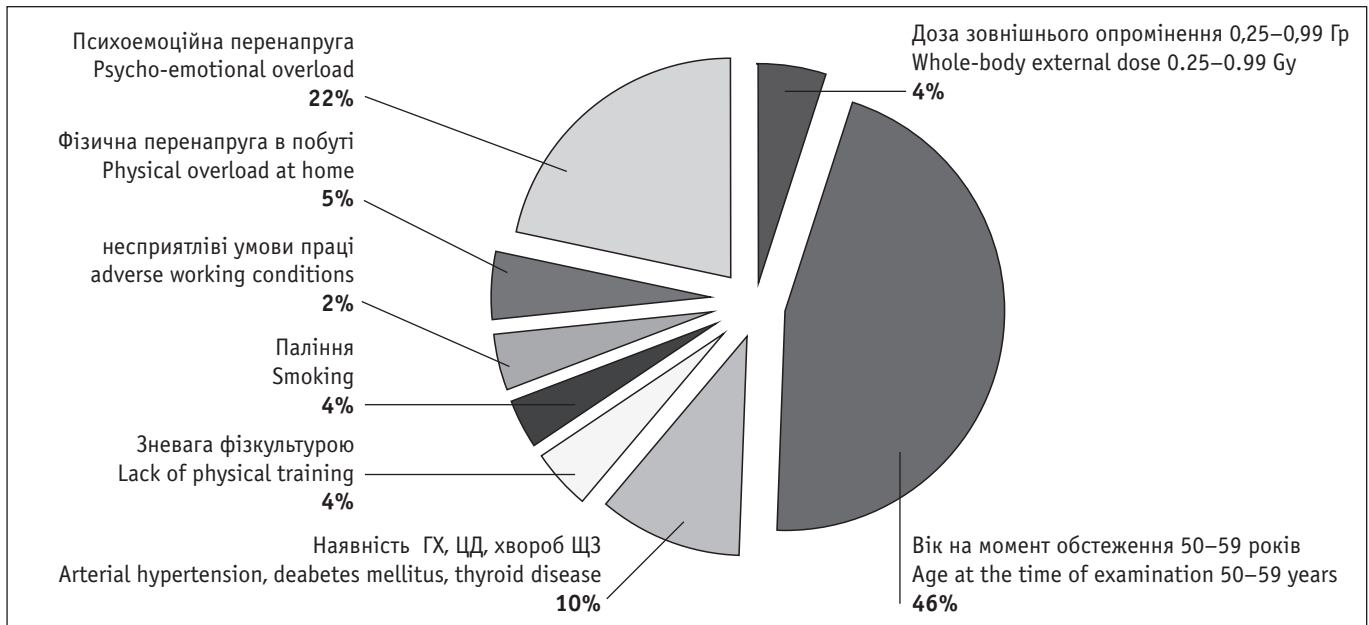


Рисунок 5. Структура і вагомість статистично достовірних чинників ризику розвитку ішемічної хвороби серця в учасників ЛНА 1986–1987 рр. чоловічої статі з дозою опромінення 0,25–0,99 Гр (вік на момент обстеження 50–59 років)

Figure 5. Structure and percentage of statistically significant risk factors of coronary heart disease in male clean-up workers of 1986–1987 period (0.25–0.99 Gy radiation dose, age 50–59 at the time of medical examination)

Таким чином, за даними поглибленого клініко-епідеміологічного моніторингу для УЛНА 1986–1987 рр. чоловічої статі встановлені статистично достовірні радіаційні ризики розвитку ІХС при дозах зовнішнього опромінення всього тіла 0,15 Гр і більше, а також статистично достовірні нерадіаційні ризики при врахуванні біологічних, соціально-гігієнічних, поведінкових факторів.

Ризик розвитку ІХС у визначальній мірі зумовлений нерадіаційними факторами, що ускладнює оцінку впливу саме радіаційного фактора; при неоднорідності дозових груп порівняння за нерадіаційними чинниками “грубі” радіаційні ризики оцінюють змішаний вплив радіаційного фактора та інших екзогенних і ендогенних “факторів змішування”. Тому доцільно запобігати цьому на етапі формування дозових груп порівняння і на етапі аналізу за допомогою, наприклад, коригування радіаційних ризиків по методу Мантел-Ханзела. По грубим відносним ризикам, без застосування мер по контролю потенційних факторів змішування, характеристика дозозалежності може бути неповною або помилковою.

ВИСНОВКИ

1. За результатами поглибленого клініко-епідеміологічного моніторингу в УЛНА 1986–1987 рр. чоловічої статі, опромінених у віці до 40 років, вста-

Thus, based on in-depth clinical and epidemiological monitoring of male clean-up workers (1986–1987 working period) the statistically significant risks of CHD development were established at whole-body external doses 0.15 Gy and more, as well as statistically significant non-radiation risks with biological, social-hygienic and behavioral factors taken into account.

Risk of coronary heart disease is largely due to the non-radiation factors, making it difficult to assess an effect of radiation one. In heterogeneous dose groups compared by non-radiation factors, the “crude” radiation risks are used to assess the combined effect of radiation factor and other exogenous and endogenous “confounders”. Hence it is advisable to avoid that at the stages of dose grouping under comparison and analysis using the Mantel-Haenszel method. Dose-dependence characteristics based on crude relative risks may occur incomplete or inaccurate if no measures to control the potential confounding factors are applied.

CONCLUSIONS

1. On the data of in-depth clinical-and-epidemiological monitoring in male clean-up workers of 1986–1987 period exposed under 40 years old the

новлені статистично достовірні радіаційні ризики розвитку ІХС при дозах зовнішнього опромінення всього тіла 0,15 Гр і більше (в дозовій групі 0,15–0,249 Гр RRY=1,9 (1,2; 3,1), ERR=4,6 (1,5; 14,9) Гр⁻¹, EAR=64,2 випадків на 1 000 людино-років, Гр). Для УЛНА, опромінених у віці 40 років і старше, статистично достовірні радіаційні ризики розвитку ІХС визначені при дозах зовнішнього опромінення всього тіла від 0,5 Гр (в дозовій групі 0,5–0,99 Гр RRY=1,4 (1,05; 1,81), ERR=0,5 (0,03; 1,1) Гр⁻¹, EAR=30,5 випадку на 1 000 людино-років, Гр).

2. Установлені статистично достовірні ризики розвитку ІХС з урахуванням нерадіаційних ендегенних і екзогенних факторів. Більше третини з них є факторами, ризик негативного впливу яких можна знизити коригуванням способу життя. Найбільші внески в розвиток ІХС обумовлені постарінням, стресом, нераціональними фізичними навантаженнями.

3. Ризик розвитку ІХС у визначальній мірі зумовлений нерадіаційними факторами, що ускладнює оцінку впливу саме радіаційного фактора. Уточнення на етапі аналізу значень радіаційних ризиків з урахуванням потенційних факторів змішування за методом Мантел-Ханзела, а також запобігання прояву ефекту змішування на етапі формування груп порівняння, може суттєво змінити результати оцінки радіаційних ризиків. У даному випадку це привело до виявлення статистично достовірних ризиків розвитку ІХС з урахуванням малих доз зовнішнього опромінення всього тіла.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 [Electronic resource] / M. Nichols, N. Townsend, R. Luengo-Fernandez [et al.]; eds. S. Logstrup, S. O'Kelly S. – Brussels, Sophia Antipolis : European Heart Network & European Society of Cardiology, 2012. – Available from: <http://www.bhf.org.uk/publications/view-publication.aspx?ps=1002098>.
2. Горбась І. М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторування [Електронний ресурс] / І. М. Горбась. – Режим доступу: <http://angiology.com.ua/cgi-bin/articles.pl/?num=35>
3. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011 : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – Тернопіль : ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. – 1090 с.
4. Бузунов В. А. 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.
5. Альбом А. Введение в современную эпидемиологию / А. Альбом, С. Норрел. – Таллин : Институт экспериментальной и клинической медицины (Эстония); Датское противораковое общество, 1996. – 122 с.

statistically significant radiation risks were established for coronary heart disease under whole-body external radiation doses 0.15 Gy and more (dose group 0.15–0.249 Gy, RRY=1.9 (1.2; 3.1), ERR=4.6 (1.5; 14.9) Gy⁻¹, EAR=64.2 cases per 1000 person-years, Gy). For clean-up workers exposed at the age 40 and more the statistically significant radiation risks of CHD were established at whole-body external doses above 0.5 Gy (dose group 0.5–0.99 Gy, RRY=1.4 (1.05; 1.81), ERR=0.5 (0.03; 1.1) Gy⁻¹, EAR=30.5 cases per 1000 person-years, Gy).

2. Statistically significant risks for the disease under interest were also identified with regard to non-radiation endogeneous and exogeneous factors. Over one third of such risk factors can be modified through the lifestyle changing. Aging, stress and improper physical activity are at most responsible for CHD development.

3. Non-radiation factors are foremost responsible for the development of the coronary heart disease, which make it difficult to evaluate just the radiation effect. Adjustment at the stage of analysis of radiation risk values in reliance on the potential confounders by the Mantel-Haenszel method both with prevention the confounding effect at the compare group selection can substantially modify the radiation risk estimates. In this case the statistically significant risks of IHD development were revealed with regard to low doses of whole-body external radiation.

REFERENCES

1. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European cardiovascular disease statistics 2012. Logstrup S, O'Kelly S, editors. Brussels, Sophia Antipolis: European Heart Network & European Society of Cardiology; 2012. 128 p. Available from: <http://www.bhf.org.uk/publications/view-publication.aspx?ps=1002098>.
2. Gorbas IM. [The epidemiological situation concerning cardiovascular disease in Ukraine: 30-year monitoring]. [Internet]. Available from: <http://angiology.com.ua/cgi-bin/articles.pl/?num=35>. Ukrainian.
3. Serdiuk AM, Bebeshko VG, Bazyka DA, editors. [Medical consequences of the Chornobyl catastrophe: 1986-2011]. Ternopil: TDMU, Ukrmedknyha; 2011. 1090 p. Ukrainian.
4. Buzunov VA, Pirogova EA, Krasnykova LI, Tereshchenko VM, Voychulene YuS. [Epidemiology of nontumour effects of ionizing radiation]. Zhurnal Akademii medychnykh nauk Ukrainy. 2006;12(1):174-84.

6. Hennekens C. H. Epidemiology in medicine / C. H. Hennekens, J. E. Buring. – Boston, Toronto: Little Brown and company, 1987. – 344 p.
7. Красникова Л. И. Влияние радиационного и нерадиационных факторов на развитие цереброваскулярных заболеваний у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Результаты эпидемиологических исследований / Л. И. Красникова, В. А. Бузунов, С. И. Солонович // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. – 2013. – Вип. 18. – С. 89–101.
5. Algom A, Norrel S. [Introduction to modern epidemiology]. Tallinn: Institute of Experimental and Clinical Medicine (Estonia), the Danish Cancer Society; 1996. 122 p. Russian.
6. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston, Toronto: Little Brown & Co; 1987. 344 p.
7. Krasnikova LI, Buzunov VA, Solonovitch SI. Radiation and non,radiation factors impact on development of cerebrovascular diseases in the Chernobyl clean-up workers.The epidemiological study results. Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013;18:89-101.

Стаття надійшла до редакції 16.07.2014

Received: 16.07.2014