

## РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 616.831-005:613.648

### АНАЛИЗ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНСУЛЬТОМ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ ПО “МАЯК”

© 2020 г. М. Б. Мосеева<sup>1</sup>, Е. С. Григорьева<sup>1</sup>, Т. В. Азизова<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озёрск, Россия

\*E-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 02.04.2019 г.

Представлены оценки риска заболеваемости мозговым инсультом отдельных типов в когорте 22377 работников ПО “Маяк”, подвергшихся хроническому облучению в результате производственной деятельности и наблюдавшихся до конца 2013 г. Информация о профессиональном маршруте и оценки суммарных поглощенных доз внешнего и внутреннего облучения на печень получены из “Дозиметрической системы для работников ПО “Маяк”-2013”, медицинские данные и данные о факторах риска – из медико-дозиметрической базы данных “Клиника”. За весь период наблюдения в изучаемой когорте были зарегистрированы 221 случай внутримозгового кровоизлияния (ВМК), 1463 случая инфаркта мозга (ИМ) и 342 случая неуточненного инсульта (НИ). Показано, что риск заболеваемости ВМК, ИМ и НИ в изучаемой когорте статистически значимо зависел от таких нерadiационных факторов, как пол, возраст, календарный период, продолжительность работы на основном производстве, курение, употребление алкоголя, индекс массы тела и сопутствующей патологии (артериальная гипертензия и сахарный диабет), что согласовалось с литературными данными. В результате анализа не выявлено влияния внешнего  $\gamma$ -излучения на заболеваемость ВМК и ИМ. Однако был выявлен статистически значимо пониженный риск возникновения НИ в группах работников, подвергшихся внешнему воздействию  $\gamma$ -излучения в суммарной поглощенной дозе на печень более 0.20 Гр, по сравнению с индивидами, подвергшимися облучению в дозе менее 0.10 Гр. Установлен статистически значимо повышенный риск заболеваемости ИМ в группах работников, подвергшихся внутреннему воздействию  $\alpha$ -излучения в суммарной поглощенной дозе на печень более 0.10 Гр, при сравнении с лицами, облученными в более низких дозах. Не выявлено влияния внутреннего облучения на заболеваемость ВМК и НИ. Полученные результаты согласуются с данными, полученными ранее в когорте работников ПО “Маяк”.

**Ключевые слова:** инсульт, риск,  $\gamma$ -излучение,  $\alpha$ -излучение, ПО “Маяк”, профессиональное хроническое облучение

**DOI:** 10.31857/S0869803120010129

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ, коды I60–I69 МКБ-10) уже на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей медико-социальной проблемой, поскольку характеризуются высокой частотой возникновения, смертности и инвалидности. В отличие от других исследований, употребляющих термин “инсульт” для обозначения всех ЦВЗ, в настоящем исследовании речь идет об острых формах ЦВЗ, которые включали субарахноидальное кровоизлияние (код I60 МКБ-10), внутримозговое кровоизлияние (ВМК, код I61 МКБ-10), нетравматическое субдуральное кровоизлияние (код I62 МКБ-10), инфаркт мозга (ИМ, код I63 МКБ-10) и инсульт, не уточненный как внутримозговое кровоизлияние или инфаркт мозга (НИ, код I64 МКБ-10). Инсульт – наиболее тяжелая форма ЦВЗ, в 20% случаев приводящая к смерти в течение нескольких минут–дней или

стойкой утрате трудоспособности в 80% в случае выживания.

Повышенный интерес к исследованиям по оценке радиогенного риска ЦВЗ обусловлен тем, что в настоящее время большие контингенты населения подвергаются различным видам облучения (профессиональное, техногенное, медицинское), и накопленные дозы облучения населения неуклонно растут [1]. При обследовании лиц, выживших после атомных бомбардировок в Японии в 1945 г., установлено увеличение риска смертности от всех ЦВЗ [2] и заболеваемости геморрагическим инсультом с увеличением дозы облучения [3]. Первые исследования облученной когорты работников Производственного объединения (ПО) “Маяк” показали увеличение риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ после профессионального пролонгированного облучения [4, 5], однако в отношении инсульта такие эффекты от-

существовали [4]. Впоследствии когорта работников ПО “Маяк” была значительно расширена на 83% за счет включения индивидов, нанятых в более поздние годы, увеличен период наблюдения на 13 лет, улучшена дозиметрическая система. Целью настоящего исследования являлась оценка риска заболеваемости инсультом отдельных типов (ВМК, ИМ, НИ) в расширенной когорте работников ПО “Маяк”, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

### *Изучаемая когорта*

Исследование проведено в когорте 22377 работников (25% женщин) предприятия атомной промышленности ПО “Маяк”, впервые нанятых на предприятие в 1948–1982 гг., независимо от пола, возраста, национальной принадлежности, образования, продолжительности работы и других характеристик. Идентификация работников изучаемой когорты осуществлялась на основании данных о профессиональном маршруте, содержащихся в “Дозиметрической системе для работников ПО “Маяк”-2013” (“ДСРМ-2013”), которой был посвящен специальный выпуск [6]. Средний возраст найма на один из основных заводов у лиц изучаемой когорты составил 24.93 (7.48)<sup>1</sup> лет. Доля работников, нанятых на один из основных заводов ПО “Маяк” до 1954 г. – периода наиболее неблагоприятных производственных условий труда – составила 38%.

### *Дозиметрия*

Дозиметрическая система для изучаемой когорты работников ПО “Маяк” претерпела несколько существенных изменений и в настоящей работе была использована последняя улучшенная версия “Дозиметрической системы для работников ПО “Маяк”-2013” (ДСРМ–2013) [6]. Для изучения влияния внешнего  $\gamma$ -излучения на заболеваемость инсультом была использована доступная для всех работников изучаемой когорты суммарная поглощенная доза (Гр) на печень, которая на конец периода наблюдения составила 0.46 (0.65) Гр у мужчин и 0.37 (0.56) Гр у женщин.

Работники радиохимического и плутониевого заводов ПО “Маяк”, помимо внешнего  $\gamma$ -излучения, подвергались профессиональному воздействию  $\alpha$ -активных аэрозолей. Поглощенные дозы  $\alpha$ -излучения в органах и тканях были оценены на основе измерений  $\alpha$ -активности в суточной порции мочи, используя биокинетические модели поведения трансураниевых радионуклидов в организме и дозиметрические модели. Плутоний

после поступления в организм (преимущественно через легкие) неравномерно распределяется кровотоком по организму, накапливаясь преимущественно в печени и костях. Биокинетические и дозиметрические модели плутония подробно изложены в специальном выпуске, посвященном “ДСРМ–2013” [6]. Кратко можно сказать, что биокинетическая модель состоит из трех основных частей: системная модель, модель желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и модель дыхательных путей (ДП). Системная модель описывает метаболизм плутония в печени, а также других органах и тканях, исключая ЖКТ и ДП. Все оценки доз, рассчитанные на основе системной биокинетической модели, высоко коррелируют между собой (ранговый коэффициент Спирмена = 0.99). В связи с тем, что в “ДСРМ–2013” отсутствовали дозы внутреннего облучения, поглощенные в кровеносных сосудах, сердце или головном мозге, т.е. органах, в которых развивается изучаемое заболевание, то аналогично предыдущим исследованиям [4, 5] для оценки риска заболеваемости инсультом после внутреннего облучения была использована доза на печень.

$\alpha$ -Активность в биосубстратах (моча) была измерена только у 8006 (35.8%) работников, которые потенциально могли подвергнуться воздействию  $\alpha$ -активных аэрозолей. Среди лиц, контролировавшихся на внутреннее облучение, средний уровень  $\alpha$ -активности на конец периода наблюдения составил 1.20 (4.42) кБк у мужчин и 1.83 (10.03) кБк у женщин. Средняя суммарная доза внутреннего воздействия  $\alpha$ -излучения на печень, на конец периода наблюдения у работников, контролировавшихся на внутреннее облучение, составила 0.18 (0.65) Гр у мужчин и 0.40 (1.92) Гр у женщин.

### *Наблюдение и эффекты*

Период наблюдения за изучаемой когортой начинался от даты найма на один из основных заводов ПО “Маяк” в период 1948–1982 гг. и продолжался до первого из следующих событий: даты первого диагноза инсульта; даты смерти; 31 декабря 2013 г. для тех работников, которые, как известно, были живы и проживали в г. Озёрск; даты выезда из г. Озёрск; или даты “последней медицинской информации” в случае неизвестного жизненного статуса.

Период наблюдения в настоящем исследовании был ограничен периодом проживания обследованных лиц в г. Озёрск (закрытое территориальное образование в Уральском Федеральном округе, расположенное вблизи ПО “Маяк”) в связи с тем, что не представлялось возможным собрать данные о заболеваемости после выезда работника из города. Источником первичной информации о заболеваемости и смертности за вре-

<sup>1</sup> Здесь и далее по тексту данные представлены как среднее (стандартное отклонение).

мя проживания в г. Озёрске служили медицинские карты, истории болезни, журналы регистрации “Скорой медицинской помощи”, протоколы патологоанатомического исследования, акты судебно-медицинской экспертизы, медицинские свидетельства о смерти [7].

Жизненный статус на конец периода наблюдения известен для 96% членов когорты; при этом известно, что 62% работников умерли и 38% — живы. Причина смерти известна у 99% умерших членов когорты. Аутопсия проведена у 32% умерших членов когорты, в том числе 52% среди лиц, умерших в г. Озёрск. Сведения о перенесенных заболеваниях за период проживания работника в г. Озёрск собраны на 95% работников изучаемой когорты.

Следует отметить, что из настоящего анализа были исключены работники, перенесшие острую лучевую болезнь, работники, для которых выявлены расхождения в данных о профессиональном маршруте и жизненном статусе, работники с полнотью утерянной медицинской информацией.

#### *Статистические методы*

ЦВЗ относятся к группе мультифакторных заболеваний, для которых, по данным ВОЗ, к настоящему времени установлено более трехсот факторов риска, поэтому по аналогии с предыдущими исследованиями работников ПО “Маяк” [4, 5] на первом этапе с помощью стратификационной модели было изучено влияние нерадиационных факторов на заболеваемость инсультом. Нерадиационные факторы включали: пол (мужчина/женщина); достигнутый возраст (моложе 40 лет, 5-летние периоды с 40 до 75 лет, 75 лет и старше); календарный год (1948–1950 гг., далее пятилетние периоды с 1951 г. до 2010 г., 2011–2013 гг.); период найма (1948–1953 гг., 1954–1958 гг., 1959–1963 гг., 1964–1969 гг., 1969–1972 гг., 1973–1978 гг., 1979–1982 гг.); тип производства (реакторы, плутониевый завод, радиохимический завод); возраст на момент найма (моложе 20 лет, 5-летние периоды с 20 до 40 лет, 40 лет и старше); продолжительность работы (<1 года, 5-летние периоды с 1 до 30 лет, 30 лет и больше); курение (не курящие, когда-либо курившие); индекс курения (ИК, 0 пачка × лет, <10 пачка × лет, 10–20 пачка × лет, более 20 пачка × лет); употребление алкоголя (не употреблявшие или редко употреблявшие, умеренно употреблявшие, злоупотребление); индекс массы тела (ИМТ) на входном медицинском осмотре (<нормы<sup>2</sup>, норма, >нормы); наличие или отсутствие диагноза “сахарный диабет” (СД) на конец периода наблюдения (для случаев — до даты диагностики изучаемого забо-

левания); наличие или отсутствие диагноза “артериальная гипертензия” (АГ)<sup>3</sup> на конец периода наблюдения.

Риск заболеваемости и смертности от инсульта был проанализирован с помощью категориального анализа, в котором относительные риски (ОР) были рассчитаны для шести диапазонов доз внешнего  $\gamma$ -излучения (<0.10, 0.10–0.20, 0.20–0.50, 0.50–1.00, 1.00–1.50, >1.50 Гр) и шести диапазонов доз внутреннего  $\alpha$ -излучения (<0.01, 0.01–0.025, 0.025–0.05, 0.05–0.10, 0.10–0.25, >0.25 Гр) с поправкой на другие переменные (пол, достигнутый возраст, календарный период, статус курения, статус употребления алкоголя, суммарная поглощенная доза внешнего  $\gamma$ -излучения на печень при анализе внутреннего облучения и суммарная поглощенная доза внутреннего  $\alpha$ -излучения на печень при анализе внешнего облучения). Группы работников, подвергшихся самым низким уровням доз (<0.10 Гр для внешнего  $\gamma$ -излучения и <0.01 Гр для внутреннего  $\alpha$ -излучения), использованы в качестве референтной группы. ОР рассчитывались методом максимального правдоподобия с помощью модуля AMFIT программы EPICURE [8]; 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) для ОР и *p*-значения рассчитывались методом максимального правдоподобия.

Анализ риска заболеваемости инсультом в зависимости от дозы внутреннего облучения был ограничен работниками, контролировавшимися на содержание плутония, и включал только чел.-годы, накопленные после первой даты мониторинга плутония. При введении поправки на дозу внутреннего облучения с помощью стратификации работники, не контролировавшиеся на внутреннее облучение, были включены в отдельную группу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Идентификация случаев ВМК, ИМ и НИ проведена на основе данных, содержащихся в медико-дозиметрической базе данных “Клиника” [7]. В изучаемой когорте за весь период наблюдения были зарегистрированы 221 случай ВМК, 1463 случая ИМ и 342 случая НИ. Период наблюдения охватывал 454105 чел.-лет.

В табл. 1 представлены результаты анализа заболеваемости инсультом разных типов в зависимости от пола и возраста. Как и ожидалось [9, 10], рассматриваемые показатели были статистически значимо ниже у женщин по сравнению с мужчинами. С увеличением достигнутого возраста ОР заболеваемости любым типом инсульта возрастал как у мужчин, так и у женщин. По сравнению с возрастной группой [65–70] лет ОР заболе-

<sup>2</sup> Нормальным ИМТ, рассчитанным как вес в килограммах, деленный на рост в метрах, возведенный в квадрат, считалось значение в диапазоне 18.5–24.99 кг/м<sup>2</sup>.

<sup>3</sup> АГ считалось состоянием в том случае, если артериальное давление составляло более 140/90 мм рт. ст.

**Таблица 1.** ОР заболеваемости инсультом различных типов в изучаемой когорте работников ПО “Маяк” в зависимости от пола и достигнутого возраста  
**Table 1.** RRs for the different stroke type incidence in the study cohort of Mayak workers in relation to gender and attained age

Фактор	ВМК		ИМ		НИ		
	ОР (95% ДИ)	число случаев	ОР (95% ДИ)	число случаев	ОР (95% ДИ)	число случаев	
ОР у женщин по сравнению с мужчинами							
Мужчины	1	167	1	1015	1	212	
Женщины	0.52 (0.37–0.71)	54	0.6 (0.54–0.68)	448	0.65 (0.52–0.81)	130	
ОР для различных групп по возрасту (относительно [65–70] лет)							
Мужчины	<40	0.04 (0.02–0.11)	6	>0.0 (>0.0–0.01)	9	–	0
	[40–45)	0.13 (0.05–0.30)	6	0.04 (0.03–0.07)	22	0.02 (0.00–0.06)	2
	[45–50)	0.38 (0.20–0.71)	19	0.12 (0.09–0.16)	59	0.03 (0.01–0.08)	3
	[50–55)	0.27 (0.13–0.53)	12	0.23 (0.18–0.29)	104	0.08 (0.03–0.16)	8
	[55–60)	0.94 (0.56–1.60)	36	0.44 (0.36–0.55)	164	0.12 (0.06–0.23)	11
	[60–65)	1.01 (0.60–1.73)	32	0.69 (0.57–0.85)	197	0.26 (0.15–0.44)	19
	[65–70)	1	25	1	198	1	53
	[70–75)	0.73 (0.35–1.42)	12	1.11 (0.88–1.38)	129	1.29 (0.86–1.95)	42
	≥75	1.48 (0.80–2.69)	19	1.63 (1.30–2.03)	133	3.20 (2.23–4.61)	74
Женщины	<40	0.02 (0.01–0.36)	1	0.01 (>0–0.03)	2	–	1
	[40–45)	–	0	0.03 (0.01–0.09)	3	–	0
	[45–50)	0.21 (0.03–1.00)	2	0.14 (0.07–0.24)	14	–	1
	[50–55)	0.52 (0.14–1.79)	5	0.35 (0.22–0.53)	35	–	0
	[55–60)	0.33 (0.07–1.24)	3	0.39 (0.25–0.57)	37	–	0
	[60–65)	1.03 (0.36–2.97)	8	0.77 (0.55–1.07)	68	0.28 (0.08–0.81)	4
	[65–70)	1	7	1	78	1	12
	[70–75)	1.77 (0.69–4.87)	11	1.52 (1.12–2.07)	92	3.17 (1.63–6.56)	27
	≥75	2.25 (0.92–6.12)	17	1.83 (1.35–2.50)	119	11.57 (6.33–22.97)	85

ваемости был статистически значимо ниже у лиц более молодого возраста (<55 лет у мужчин и <40 лет у женщин для ВМК, <65 лет у мужчин и <60 лет у женщин для ИМ, и <65 лет у мужчин и женщин для НИ) и значимо выше у лиц более старшего возраста (≥75 лет у мужчин и ≥70 лет у женщин для ИМ и НИ).

ОР заболеваемости инсультом разных типов в зависимости от календарного периода представлен на рис. 1. Видно, что для всех типов инсульта как у мужчин, так и у женщин характерно снижение ОР в начале периода наблюдения, постепенное увеличение в период 1980–2000 гг. и постепенное снижение к концу периода наблюдения.

Анализ не выявил зависимости ОР заболеваемости мозгового инсульта от периода найма на ПО “Маяк”, типа производства, возраста на момент найма как у мужчин, так и у женщин. Заболеваемость ИМ и НИ была статистически значимо ниже у мужчин, продолжительность работы которых на одном из основных заводов составила

более 30 лет, по сравнению с работниками, проработавшими 5–10 лет.

В изучаемой когорте работников выявлен повышенный ОР заболеваемости ИМ и НИ у курящих мужчин, чей индекс курения был более 20 пачка × лет, при сравнении с некурящими (табл. 2). У женщин подобной зависимости не выявлено.

При анализе заболеваемости инсультом в зависимости от употребления алкоголя выявлен статистически значимо повышенный ОР заболеваемости всеми изучаемыми типами инсульта у мужчин, злоупотреблявшими алкоголем, при сравнении с мужчинами, редко употреблявшими алкоголь (табл. 2).

Для исключения влияния облучения на уровень массы тела [11] был проанализирован ОР изучаемых эффектов в зависимости от ИМТ, зарегистрированным до начала работы на ПО “Маяк”. Установлено, что ОР заболеваемости ИМ и НИ у женщин с ИМТ выше нормы был статистически

значимо выше при сравнении с женщинами с нормальным ИМТ (табл. 2).

Известно, что риск развития инсульта выше у лиц, которым ранее была диагностирована АГ или СД. В настоящем исследовании обнаружен статистически значимо повышенный ОР заболеваемости ИМ и НИ среди мужчин и женщин с установленным СД до развития инсульта (табл. 2). Был выявлен статистически значимо повышенный ОР заболеваемости для всех изучаемых типов инсульта как у мужчин, так и у женщин с диагнозом АГ, установленным до даты диагностики изучаемого эффекта, при сравнении с лицами без АГ.

Результаты анализа риска заболеваемости и смертности от инсульта различных типов в зависимости от суммарных поглощенных доз внешнего  $\gamma$ -излучения и внутреннего  $\alpha$ -излучения на печень представлены в табл. 3–4. Выявлен повышенный риск заболеваемости ВМК и ИМ в отдельных диапазонах суммарных доз внешнего  $\gamma$ -излучения, но все оценки ОР были статистически незначимыми. Напротив, при категориальном анализе выявлен статистически значимо пониженный ОР заболеваемости НИ во всех диапазонах суммарных доз внешнего  $\gamma$ -излучения (за исключением 0.10–0.20 Гр) при сравнении с референс-категорией (работники, подвергшиеся внешнему облучению в дозе менее 0.10 Гр).

При анализе заболеваемости различными типами инсульта в зависимости от дозы внутреннего облучения был установлен статистически значимо повышенный ОР заболеваемости ИМ среди всех групп работников, подвергшихся облучению в суммарной поглощенной дозе на печень выше 0.01 Гр, при сравнении с работниками, подвергшимися облучению в более низких дозах. Для заболеваемости НИ повышенный ОР был выявлен только в группе работников, подвергшихся внутреннему облучению в дозе 0.05–0.10 Гр, при сравнении с работниками, подвергшимися облучению в более низких дозах.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что риск заболеваемости мозговым инсультом разных типов (ВМК, ИМ и НИ) в изучаемой когорте работников статистически значимо зависел от таких нерадикационных факторов, как пол, возраст, календарный период, продолжительность работы на основном производстве, курение, употребление алкоголя, ИМТ и наличия АГ и СД. Полученные результаты хорошо согласуются с литературными данными [9, 10, 13–18] и данными, полученными ранее в когорте работников ПО “Маяк” [4, 5, 12]. В результате анализа не выявлено значимого влияния суммарной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения на заболеваемость ВМК и ИМ. Однако следует

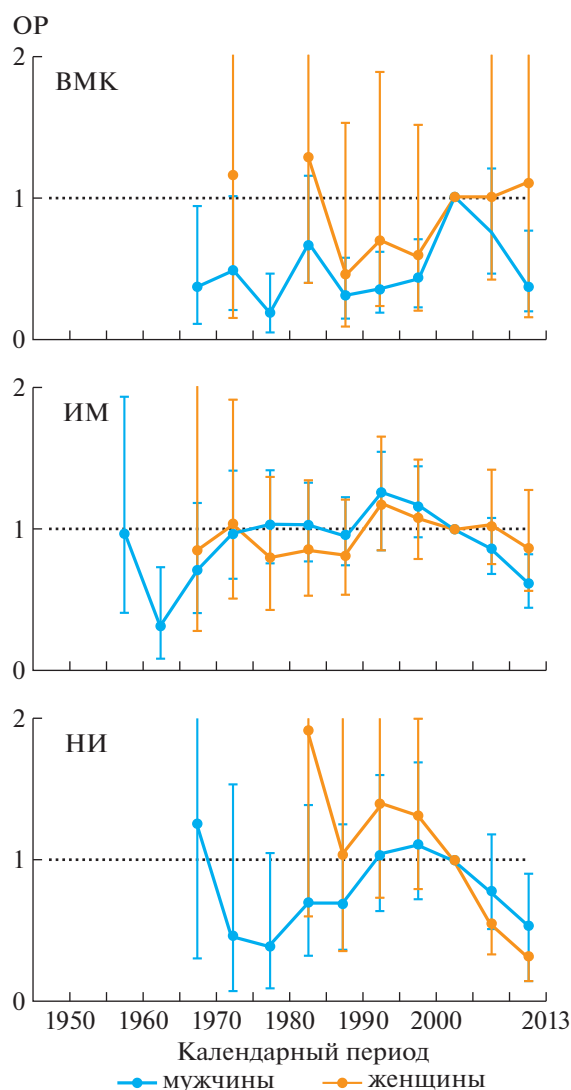


Рис. 1. ОР заболеваемости инсультом различных типов в когорте работников ПО “Маяк” в зависимости от календарного периода.

Fig. 1. RRs for different stroke type incidence in the cohort of Mayak workers in relation to calendar period.

отметить, что выявлен статистически значимый пониженный ОР заболеваемости НИ в группах работников, подвергшихся внешнему  $\gamma$ -излучению в дозах более 0.20 Гр, при сравнении с работниками, подвергшимися облучению в дозе менее 0.10 Гр. Полученные результаты пока трудно объяснить или подтвердить другими исследованиями. Возможно, это связано в первую очередь, с тем, что категория НИ включает в себя разные типы мозговых инсультов. Кроме этого, большая часть случаев НИ в изучаемой когорте работников была диагностирована в ранние годы наблюдения, когда отсутствовали современные методы обследования и диагностики. Влияние суммарной дозы внутреннего  $\alpha$ -облучения на риск заболеваемости инсультом выявлено только для ИМ.

**Таблица 2.** ОР заболеваемости инсультом различных типов в изучаемой когорте работников ПО “Маяк” в зависимости от нерадиационных факторов  
**Table 2.** RRs for the different stroke type incidence in the study cohort of Mayak workers in relation to non-radiation factors

Фактор	ВМК			ИМ		НИ	
	ОР (95% ДИ)	число случаев		ОР (95% ДИ)	число случаев	ОР (95% ДИ)	число случаев
ОР для работников с различным ИК относительно некурящих							
Мужчины	0	1	33	1	191	1	34
	<10	0.95 (0.48–1.77)	13	0.98 (0.74–1.28)	70	1.08 (0.56–1.98)	14
	[10–20)	0.95 (0.52–1.68)	18	1.10 (0.86–1.39)	104	1.62 (0.94–2.75)	23
	≥20	1.27 (0.85–1.93)	80	1.32 (1.12–1.56)	524	1.49 (1.02–2.24)	100
	неизвестный ИК	1.63 (0.93–2.80)	22	1.52 (1.21–1.91)	122	3.30 (2.07–5.30)	39
Женщины	0	1	49	1	425	1	125
	<10	2.35 (0.38–7.79)	2	1.01 (0.43–1.99)	7	1.23 (0.20–3.94)	2
	[10–20)	–	1	0.92 (0.23–2.42)	3	–	0
	≥20	–	0	0.96 (0.34–2.09)	5	–	0
	неизвестный ИК	–	0	0.88 (0.22–2.31)	3	1.95 (0.32–6.41)	2
неизвестный статус	2.03 (0.33–6.75)	2	0.65 (0.23–1.42)	5	–	1	
ОР для злоупотреблявших алкоголем либо употреблявших алкоголь умеренно по сравнению с не употреблявшими и употреблявшими редко							
Мужчины	редко	1	19	1	111	1	19
	умеренно	0.96 (0.60–1.64)	81	1.04 (0.85–1.28)	544	1.23 (0.77–2.07)	115
	злоупотребление	1.82 (1.11–3.13)	66	1.49 (1.21–1.86)	344	1.82 (1.12–3.11)	74
	неизвестно	–	1	1.14 (0.65–1.87)	16	2.03 (0.59–5.45)	4
Женщины	редко	1	36	1	330	1	99
	умеренно	0.97 (0.49–1.80)	14	0.85 (0.68–1.07)	104	0.84 (0.52–1.30)	24
	злоупотребление	1.78 (0.29–5.91)	2	0.75 (0.34–1.41)	8	1.34 (0.33–3.60)	3
	неизвестно	1.76 (0.28–5.92)	2	0.64 (0.25–1.33)	6	0.97 (0.29–2.36)	4
ОР для работников с повышенным или пониженным ИМТ на входном медосмотре относительно работников с нормальным ИМТ							
Мужчины	<нормы	0.95 (0.16–3.00)	2	0.79 (0.38–1.44)	9	1.06 (0.18–3.34)	2
	норма	1	116	1	717	1	134
	>нормы	1.18 (0.79–1.73)	32	1.03 (0.87–1.21)	179	0.99 (0.66–1.43)	33
	неизвестно	0.99 (0.56–1.63)	17	0.93 (0.75–1.14)	110	1.89 (1.31–2.69)	43
Женщины	<нормы	–	0	0.50 (0.08–1.55)	2	–	0
	норма	1	29	1	223	1	50
	>нормы	0.98 (0.53–1.76)	18	1.24 (1.01–1.51)	168	1.92 (1.30–2.84)	53
	неизвестно	0.91 (0.36–2.00)	7	0.95 (0.70–1.28)	55	1.79 (1.10–2.86)	27
ОР для работников с диагнозом СД по сравнению с работниками без СД							
Мужчины	без СД	1	159	1	901	1	173
	с СД	0.99 (0.44–1.90)	8	2.44 (1.99–2.96)	114	3.07 (2.13–4.32)	39
Женщины	без СД	1	48	1	360	1	105
	с СД	1.30 (0.49–2.85)	6	2.78 (2.17–3.51)	88	2.09 (1.31–3.21)	25
ОР для работников с диагнозом “артериальная гипертензия” относительно работников без гипертензии							
Мужчины	без АГ	1	38	1	238	1	37
	с АГ	4.00 (2.74–5.99)	129	3.59 (3.08–4.19)	777	2.83 (1.98–4.17)	175
Женщины	без АГ	1	5	1	82	1	14
	с АГ	9.36 (3.66–30.35)	49	3.49 (2.70–4.58)	366	2.80 (1.61–5.33)	116

**Таблица 3.** ОР заболеваемости инсультом различных типов в зависимости от суммарной поглощенной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения на печень (с поправкой на пол, достигнутый возраст, календарный период, статус курения, статус употребления алкоголя, суммарную поглощенную дозу внутреннего  $\alpha$ -излучения на печень)

**Table 3.** RRs for different stroke type incidence in relation to total absorbed external  $\gamma$ -rays liver dose (with adjustments to gender, attained age, calendar period, smoking status, alcohol consumption status, total absorbed internal  $\alpha$ -radiation liver dose)

Суммарная поглощенная в печени доза внешнего $\gamma$ -излучения, Гр	ВМК		ИМ		НИ	
	число случаев	ОР (95% ДИ)	число случаев	ОР (95% ДИ)	число случаев	ОР (95% ДИ)
(0–0.10)	69	1	408	1	115	1
(0.10–0.20)	38	1.02 (0.66–1.53)	187	0.88 (0.73–1.05)	45	0.74 (0.51–1.05)
(0.20–0.50)	46	0.88 (0.58–1.32)	321	0.91 (0.78–1.07)	66	0.66 (0.47–0.92)
(0.50–1.00)	30	0.89 (0.54–1.46)	239	0.93 (0.77–1.12)	49	0.59 (0.40–0.86)
(1.00–1.50)	19	1.10 (0.60–1.93)	134	0.93 (0.74–1.16)	33	0.63 (0.40–0.97)
(1.50+)	19	1.05 (0.55–1.95)	172	1.06 (0.84–1.32)	34	0.59 (0.36–0.94)

**Таблица 4.** ОР заболеваемости инсультом различных типов в зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего  $\alpha$ -излучения на печень (с поправкой на пол, достигнутый возраст, календарный период, статус курения, статус употребления алкоголя, суммарную поглощенную в печени дозу внешнего  $\gamma$ -излучения)

**Table 4.** RRs for different stroke type incidence in relation to total absorbed internal  $\alpha$ -radiation liver dose (with adjustments to gender, attained age, calendar period, smoking status, alcohol consumption status, total absorbed external  $\gamma$ -rays liver dose)

Суммарная поглощенная в печени доза внутреннего $\alpha$ -излучения, Гр	ВМК		ИМ		НИ	
	число случаев	ОР (95% ДИ)	число случаев	ОР (95% ДИ)	число случаев	ОР (95% ДИ)
(0–0.01)	32	1	158	1	19	1
(0.01–0.025)	22	0.95 (0.51–1.72)	188	1.45 (1.15–1.84)	34	1.58 (0.86–3.00)
(0.025–0.05)	22	1.16 (0.62–2.14)	133	1.36 (1.05–1.77)	27	1.34 (0.70–2.65)
(0.05–0.10)	16	0.90 (0.44–1.79)	128	1.44 (1.10–1.89)	33	1.92 (1.02–3.77)
(0.10–0.25)	19	1.08 (0.53–2.14)	152	1.39 (1.06–1.82)	32	1.52 (0.79–3.04)
(0.25+)	15	0.77 (0.35–1.63)	156	1.39 (1.05–1.85)	43	1.88 (0.98–3.76)

Полученные результаты согласуются с данными, полученными ранее в когорте работников ПО “Маяк” о том, что внутреннее облучение повышает риск развития ЦВЗ и инсульта [4].

В отличие от настоящего исследования работников ПО “Маяк” в японской когорте лиц, подвергшихся атомной бомбардировке, был проанализирован только риск смертности от ЦВЗ (430–438 коды МКБ-9), а анализ смертности от типов мозгового инсульта не был проведен в связи с тем, что до 1990-х годов дифференциальная диагностика не проводилась [2]. В этой когорте установлено возрастные риски смертности от ЦВЗ при увеличении взвешенной дозы внешнего гамма-нейтронного облучения, поглощенной в толстой кишке. Не установлено влияния курения, употребления алкоголя, образования, профес-

сии, ожирения и диабета на оценки радиогенного риска смертности от ЦВЗ.

В Японской когорте по изучению здоровья взрослого населения не выявлено статистически значимого повышения риска заболеваемости ЦВЗ с дозой облучения [8]. Однако в другом проспективном исследовании этой же когорты после введения поправки на возраст, артериальное давление, индекс массы тела, диабет, общий холестерин, курение и употребление алкоголя и город было установлено увеличение относительного риска (relative hazard) заболеваемости геморрагическим инсультом с увеличением дозы облучения у мужчин (порог дозы отсутствует), а у женщин — после пороговой дозы 1.3 Гр [3]. Не было установлено влияния дозы внешнего облучения на риск развития ишемического инсульта. Однако следу-

ет отметить, что в этих исследованиях к инсультам были отнесены болезни, имеющие согласно МКБ-10 коды G45, I60, I61, I63 – I66 и I69 (исключая I68). Поэтому сравнивать результаты, полученные в настоящем исследовании и в японских когортах, следует с осторожностью.

Таким образом, результаты исследования ОР заболеваемости мозговым инсультом различных типов (ВМК, ИМ и НИ) в когорте работников ПО “Маяк”, подвергшихся хроническому облучению, показали, что:

1) заболеваемость инсультом различных типов зависела от нерадиационных факторов;

2) заболеваемость ВМК и ИМ не зависела от суммарной накопленной дозы внешнего воздействия  $\gamma$ -излучения;

3) выявлен статистически значимо пониженный риск заболеваемости НИ при внешнем воздействии  $\gamma$ -излучения, но этот факт требует дальнейшего изучения;

4) выявлен статистически значимо повышенный риск ИМ у работников, подвергшихся внутреннему воздействию  $\alpha$ -излучения в суммарной поглощенной дозе на печень выше 0.01 Гр, при сравнении с работниками, подвергшимися облучению в более низких дозах.

На следующем этапе исследования планируется оценка избыточного относительного риска на единицу дозы с учетом “мешающих” нерадиационных факторов, а также модификации риска в зависимости от пола, достигнутого возраста и возраста на момент найма, продолжительности работы и др.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Volume I. Annex B: Exposures of the Public and Workers from Various Sources of Radiation. New York: United Nations, 2010. 202 p.
2. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N. et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 // *BMJ*. 2010. V. 340. b5349. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5349>
3. Takahashi I., Abbott R.D., Ohshita T. et al. A prospective follow-up study of the association of radiation exposure with fatal and non-fatal stroke among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki (1980–2003) // *BMJ Open*. 2012. №2. e000654. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000654>
4. Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al. Cerebrovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958 // *Radiat. Res.* 2010. V. 174. P. 851–864.
5. Azizova T.V., Haylock R.G.E., Moseeva M.B., et al. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak worker cohort 1948–1982 // *Radiat. Res.* 2014. V. 182. P. 529–544.
6. Napier B.A. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013): an introduction to the documentation // *Radiat. Prot. Dosim.* 2017. V. 176. № 1–2. P. 6–9. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx020>
7. Азизова Т.В., Тепляков И.И., Григорьева Е.С. и др. Медико-дозиметрическая база данных “Клиника” работников ПО “Маяк” и их семей // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2009. Т. 54. № 5. С. 26–35. [Azizova T.V., Teplyakov I.I., Grigor'eva E.S., i dr. Mediko-dozimetriceskaya baza dannyh “Klinika” rabotnikov PO “Mayak” i ih semej // *Med. radiologiya i radiac. bezopasnost'*. 2009. T. 54. № 5. S. 26–35. (In Russian)]
8. Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M. *Epicure User's Guide*. Seattle, WA: Hirosoft International Corporation, 1993.
9. Шевалдышев О.Н. Сравнительная характеристика цереброваскулярных заболеваний в зависимости от пола, возраста и гормональной активности // *Кремлевская медицина*. 2001. № 2. С. 25–28. [Shevaldyshev O.N. Sravnitel'naya harakteristika cerebrovaskulyarnyh zabolevanij v zavisimosti ot pola, vozrasta i gormonal'noj aktivnosti // *Kremlevskaya medicina*. 2001. № 2. S. 25–28. (In Russian)]
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // *Неврология и психиатрия*. Приложение “Инсульт”. 2003. № 8. С. 4–8. [Gusev E.I., Skvorcova V.I., Stahovskaya L.V. Epidemiologiya insul'ta v Rossii // *Nevrologiya i psixiatriya*. Prilozhenie “Insul't”. 2003. № 8. S. 4–8. (In Russian)]
11. Тельнов В.И. Жировой обмен у работников радиохимического завода, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в дозах ниже максимально допустимого уровня // *Бюлл. радиац. медицины*. 1985. № 1. С. 81–86. [Tel'nov V.I. Zhirovoj obmen u rabotnikov radiohimicheskogo zavoda, podvergshihsyia vozdejstviyu ioniziruyushchego izlucheniya v dozah nizhe maksimal'no dopustimogo urovnya // *Byull. Radiac. Mediciny*. 1985. № 1. S. 81–86. (In Russian)]
12. Мосеева М.Б., Григорьева Е.С., Азизова Т.В. Оценка показателей заболеваемости и смертности от различных типов инсульта в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2018. Т. 62. № 3. С. 138–146. [Moseeva M.B., Grigor'eva E.S., Azizova T.V. Ocenka pokazatelej zabolevaemosti i smertnosti ot razlichnyh tipov insul'ta v kogorte rabotnikov, podvergshihsyia professional'nomu oblucheniyu // *Zdravooxranenie Rossijskoj Federacii*. 2018. T. 62. № 3. S. 138–146. (In Russian)]
13. The Framingham Study. An Epidemiological investigation of Cardiovascular Disease / Eds W.B. Kannel, T. Gordon. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1973. 164 p.
14. Гундаров И.А., Полесский В.А., Власов В.В. Артериальная гипертензия – фактор риска или индикатор риска. // *Общественное здоровье и профилактика*



- заболеваний. 2004. № 5. С. 12–17. [Gundarov I.A., Polesskij V.A., Vlasov V.V. Arterial'naya gipertenziya – faktor riska ili indikator riska // Obshchestvennoe zdorov'e i profilaktika zabolevanij. 2004. № 5. С. 12–17. (In Russian)]
15. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А., Шетова И.М. Генетические аспекты ишемического инсульта // Рос. мед. журн. 2006. № 5. С. 28–31. [Skvortsova V.I., Limborskaya S.A., Slominskij P.A., Shetova I.M. Geneticheskie aspekty ishemicheskogo insul'ta // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2006. № 5. С. 28–31. (In Russian)]
  16. Salonen J.T., Puska P., Tuomilehto J., Homan K. Relation of blood pressure, serum lipids and smoking to the risk of cerebral stroke. A longitudinal study in Eastern Finland // Stroke. 1982. V. 13. № 3. P. 327–333.
  17. Канарейкин К.Ф., Бахур В.Т., Манвелов Л.С. Алкоголь и курение как фактор риска мозгового инсульта // Клин. медицина. 1987. № 1. С. 17–23. [Kanarejkin K.F., Bahur V.T., Manvelov L.S. Alkogol' i kurenje kak faktor riska mozgovogo insul'ta // Klin. medicina. 1987. № 1. С. 17–23. (In Russian)]
  18. Измеров Н.Ф. Здоровье трудоспособного населения России. // Медицина труда и промышленная экология. 2005. № 11. С. 3–9. [Izmerov N.F. Zdorov'e trudospobnogo naseleniya Rossii // Medicina truda i promyshlennaya ekologiya. 2005. № 11. С. 3–9. (In Russian)]

## Analysis of Incidence Risk for Different Types of Stroke Among “Mayak” Worker Cohort

M. B. Moseeva<sup>a</sup>, E. S. Grigoryeva<sup>a</sup>, and T. V. Azizova<sup>a, #</sup>

<sup>a</sup> Southern Urals Biophysics Institute Russian Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia

<sup>#</sup> E-mail: clinic@subi.su

The present paper presents incidence risk estimates for different stroke type among cohort of 22377 Mayak workers occupationally exposed to prolonged radiation and followed up until the end of 2013. Information about work histories and estimates of liver absorbed dose from external and internal radiations were obtained from the “Dosimetry System for Mayak Workers 2013”; medical and life style factors were obtained from “Clinic” medical dosimetry database. During the follow-up period 221 cases of intracerebral hemorrhage (ICH), 1463 cases of brain cerebral infarction (BI) and 342 cases of non-specified stroke (NS) were registered in the study cohort. It was shown that ICH, BI and NS incidence risks in the study cohort depended statistically significantly on such non-radiation factors as gender, age, calendar period, duration of work at main facilities, smoking, alcohol assumption, body mass index, and co-morbidity (arterial hypertension and diabetes), which agreed with the literature data. Analyses did not reveal an effect of external gamma ray exposure on ICH and BI incidence. However, there was a NS relative risk (RR) statistically significantly below one in groups of workers exposed to external gamma rays in total absorbed liver doses above 0.20 Gy as compared with the workers exposed in doses below 0.10 Gy, which was difficult to explain or confirm/reject by other studies. RR for BI incidence was statistically significantly above one in groups of workers exposed to internal alpha particle radiation in total absorbed liver dose above 0.10 Gy as compared with workers exposed at lower doses. There was no effect of internal exposure on ICH and NS incidence. Findings agreed with the results obtained earlier in the cohort of Mayak workers.

**Keywords:** stroke, risk, gamma rays, alpha particles, Mayak PA, occupational prolonged radiation exposure