

УДК 616-02:614.876(470)

# РАДИАЦИОННЫЕ РИСКИ НЕОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ДАННЫЕ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЕ НРЭР

**С.Ю. Чекин**

*МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России*  
Россия, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4  
E-mail: chekin@nrer.ru

**М.А. Максютов**

*МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России*  
Россия, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4  
E-mail: maksjutov@nrer.ru

**Ключевые слова:** Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, радиационная авария, радиационный риск, неонкологические заболевания.

**Аннотация:** В отсутствие техногенных источников ионизирующих излучений риск для здоровья человека в большей мере связан с неонкологическими болезнями, в частности, с болезнями системы кровообращения. Радиационные риски неонкологических болезней могут вносить заметный вклад в общий радиационный ущерб здоровью человека, сравнимый с ущербом от злокачественных новообразований (ЗНО), что имеет большое значение для обоснования системы норм и правил радиационной защиты. В данной работе представлены оценки радиационных рисков неонкологических заболеваний среди 87 тыс. участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов), полученные за 35-ти летний период функционирования государственной информационной системы (ГИС) «Национальный радиационно-эпидемиологический регистр» (НРЭР). Средняя доза внешнего гамма облучения в исследованных когортах составила 0,13 Гр, а средний возраст на начало работ в чернобыльской зоне – 34 года. Наибольшими коэффициентами избыточного относительного риска (ERR) характеризовались болезни системы кровообращения (рубрики МКБ-10 I00 – I99,  $ERR/Гр = 0,57$ ) и болезни крови (D50 – D89,  $ERR/Гр = 0,55$ ). Принимая во внимание, что в этой же когорте для солидных ЗНО (C00 – C80) наблюдался сравнимый по величине коэффициент радиационного риска  $ERR/Гр = 0,62$ , вклад неонкологических болезней в общий радиационный ущерб здоровью человека при облучении в малых дозах (менее 0,5 Гр) должен быть учтен при разработке новых редакций нормативных и методических документов по радиационной защите.

## 1. Введение

Основным отдаленным эффектом действия ионизирующей радиации в малых дозах на здоровье человека считается увеличение частоты злокачественных новообразований (ЗНО) среди облученных лиц. К концу 1990-х годов зависимости «доза-эффект» для ЗНО различных локализаций были идентифицированы в японской когорте жителей, переживших атомные бомбардировки городов Хиросима и Нагасаки в 1945 г. [1].

Однако первое описание радиационных эффектов для здоровья японского населения, опубликованное в 1964 г., касалось неонкологических (нераковых) болезней. [2]. Впоследствии в японской когорте были обнаружены ассоциации с дозой

облучения для множества нераковых заболеваний: щитовидной железы, печени, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных [3]. Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) в Рекомендациях 2007 г. [4] отметила «потенциальную важность наблюдений за частотой нераковых заболеваний», но сочла недостаточными доказательства существования их радиационных рисков при дозах облучения менее 0,2 Гр, т.е. менее средней дозы в японской когорте, использовавшейся для оценки рисков.

Исследования радиационных рисков при меньших дозах возможно в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов), зарегистрированных и наблюдающихся с 1986 г. в государственной информационной системе (ГИС) Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) [5]. Дозы облучения ликвидаторов, как правило, не превышали 1 Гр, а средняя доза в когорте составила около 0,1 Гр. Общая численность когорты для анализа радиационных рисков превышает 130 тыс. человек и обеспечивает мощность статистического исследования не меньше, чем японская когорта облученных лиц [6]. Уже в первые 15 лет после чернобыльской аварии в российской когорте ликвидаторов был обнаружен статистически значимый радиационный риск цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезни сердца и эссенциальной гипертензии [7]. Мета-анализ радиационно-эпидемиологических данных разных стран показал, что коэффициенты радиационных рисков (показатели избыточных рисков на единицу дозы) для цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезни сердца и болезней системы кровообращения (БСК) в целом в российских облученных когортах были выше, чем в облученных когортах других стран [8]. Коэффициенты избыточных относительных показателей риска (ERR, от англ. Excess Relative Rate) на единицу дозы для неонкологической заболеваемости и смертности в российских когортах имели такой же порядок величины, что и коэффициенты для ЗНО: ERR/Гр от 0,1 до 1,5. Радиационные риски неонкологических заболеваний вносят заметный вклад в общий радиационный ущерб здоровью человека. Поэтому их исследование является не только актуальной научной задачей, но и имеет важное значение с точки зрения радиационной защиты. В данной работе представлены оценки радиационных рисков неонкологических заболеваний среди ликвидаторов, полученные за 35-ти летний период функционирования ГИС НРЭР.

## 2. Материалы и методы

В данном исследовании диагнозы ликвидаторов, зарегистрированных в Единой федеральной базе данных (ЕФБД) НРЭР, сгруппированы по трехзначным рубрикам диагнозов Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10) [9, 10]. Дата регистрации у наблюдаемого члена когорты первого диагноза из выбранной трехзначной рубрики считается единственной датой случая заболевания или смерти, относящейся к этой исследуемой рубрике диагнозов. Начало наблюдения для каждого члена когорты определяется как дата его въезда в чернобыльскую зону, которая считается также датой начала техногенного облучения.

Для оценки радиационного риска заболеваемости, относящейся к выбранной рубрике диагнозов, когорта формировалась из лиц, не имевших диагнозов из этой рубрики до начала наблюдения. Время нахождения каждого ликвидатора под риском заболеть исследуемой болезнью или умереть от исследуемой болезни считалось от даты начала наблюдения до наименьшей из двух дат: даты регистрации случая (заболевания или смерти из выбранной рубрики болезней) или даты выбытия из-под наблюдения по причинам, не связанным с исследуемой рубрикой болезнью. На основе

ЕФБД НРЭР были сформированы ретроспективные когорты ликвидаторов мужского пола с зарегистрированными индивидуальными дозами внешнего гамма облучения всего тела, въехавших в зону чернобыльских работ в период с 26.04.1986 г. по 31.12.1987 г. в возрасте от 18 до 70 лет. Средняя доза облучения в исследованных когортах составила 0,132 Гр, средний возраст при въезде в чернобыльскую зону – около 34 лет, а средний достигнутый возраст – от 39,5 до 45,9 лет.

Для оценки рисков был использован когортный метод анализа [11]. Данные о ликвидаторах, вошедших в когорту, были стратифицированы следующим образом: 10 страт по возрасту ликвидаторов на момент въезда в чернобыльскую зону (18-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-70); 34 страты по календарному году наблюдения, с 1986 по 2019 гг.; 3 страты по месту регистрации ликвидаторов (78 субъектов РФ разделены на 3 страты); а также 16 страт по дозе облучения со следующими верхними разделительными границами между стратами (не включая эту границу), в Гр: (0,005; 0,020; 0,030; 0,040; 0,050; 0,070; 0,090; 0,100; 0,110; 0,125; 0,150; 0,175; 0,200; 0,225; 0,250; 1,500). Стратификации по возрасту, календарному периоду наблюдения и месту регистрации ликвидаторов проводились для учета зависимости фоновых (в отсутствие облучения) показателей заболеваемости или смертности от этих переменных модели риска.

В когортной модели риска наблюдаемый показатель заболеваемости (интенсивность риска)  $\lambda$  может быть представлен суммой фонового (в отсутствие исследуемых факторов риска) показателя  $\lambda_0$  и показателя, связанного с исследуемыми факторами риска  $\lambda_R$ :

$$\lambda = \lambda_0 + \lambda_R.$$

В частном случае линейной беспороговой (ЛБП) мультипликативной модели риска наблюдаемая интенсивность риска записывается в следующем виде:

$$\lambda = \lambda_0 \cdot (1 + (ERR/Gr) \cdot D),$$

где  $D$  – известная поглощенная доза облучения, в Гр;  $ERR/Gr$  – оцениваемый коэффициент избыточного относительного показателя риска на единицу дозы.

При оценке коэффициента  $ERR/Gr$  использовалась пуассоновская регрессия [11] со средними дозами облучения  $D$  по группам ликвидаторов, определяемых пересечением страт, упомянутых выше, и соответствующие численные методы расчета, реализованные в специализированном программном обеспечении [12].

### 3. Результаты и обсуждение

Статистически значимые радиационные риски идентифицированы для следующих девяти рубрик диагнозов: 1) болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89); 2) болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90); 3) психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99); 4) болезни нервной системы (G00-G99); 5) БСК (I00-I99); 6) болезни органов дыхания (J00-J99); 7) болезни органов пищеварения (K00-K93); 8) болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99); 9) болезни мочеполовой системы (N00-N99). В таблице 1 для этих рубрик приведено число впервые зарегистрированных случаев заболеваний в когорте ликвидаторов за период 1986-2019 гг., оценки коэффициентов избыточного относительного показателя риска  $ERR/Gr$ , 95% доверительные интервалы (ДИ) этих оценок и величина  $p$ , определяющая статистическую значимость найденной оценки  $ERR/Gr$  на основе статистики отношения правдоподобий идентифицированной ЛБП модели и модели «нулевой гипотезы» с отсутствием радиационного риска ( $ERR/Gr=0$ ) [11]. Наибольшими коэффициентами радиационного риска характеризуются БСК (I00-

I99), а также болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89), с оценками ERR/Гр=0,57 и ERR/Гр=0,55, соответственно.

**Таблица 1.** Оценки коэффициентов избыточного относительного показателя риска (ERR/Гр) заболеваемости в когорте ликвидаторов для различных рубрик диагнозов болезней.

Диагнозы болезней (рубрики МКБ-10)	Численность когорты, чел.	Число случаев заболеваний	ERR/Гр (95% ДИ)	p
Болезни крови, кроветворных органов (D50-D89)	87 801	5 508	0,55 (0,18; 0,96)	0,003
Болезни эндокринной системы (E00-E90)	87 260	47 056	0,42 (0,29; 0,55)	<0,001
Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)	86 939	40 530	0,36 (0,22; 0,50)	<0,001
Болезни нервной системы (G00-G99)	86 671	61 074	0,42 (0,30; 0,53)	<0,001
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	85 864	70 803	0,57 (0,46; 0,68)	<0,001
Болезни органов дыхания (J00-J99)	85 714	62 947	0,23 (0,13; 0,34)	<0,001
Болезни органов пищеварения (K00-K93)	84 984	60 610	0,33 (0,22; 0,44)	<0,001
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	84 914	65 302	0,18 (0,08; 0,28)	<0,001
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	87 374	34 159	0,26 (0,12; 0,41)	<0,001

Принимая во внимание, что в этой же когорте для солидных ЗНО (C00 – C80) наблюдался сравнимый по величине коэффициент радиационного риска ERR/Гр =0,62 [13], вклад неонкологических болезней в общий радиационный ущерб здоровью человека при облучении в малых дозах (менее 0,5 Гр) должен быть учтен при разработке новых редакций нормативных документов по радиационной защите. Значимость радиационных рисков неонкологических заболеваний по данным ГИС НРЭР подтверждаются оценками Фонда исследования радиационных эффектов (RERF) в японской когорте лиц, переживших атомные бомбардировки 1945 г. [14], для четырех групп болезней: болезней крови (D50-D89), БСК (I00-I99), болезней органов дыхания (J00-J99) и болезней органов пищеварения (K00-K93). По данным ГИС НРЭР и RERF только для БСК (I00-I99) радиационные риски являются статистически значимыми как для заболеваемости, так и для смертности. Поэтому к настоящему времени существование радиационных рисков БСК (I00-I99) можно считать доказанным на эпидемиологическом уровне наблюдений.

## 4. Заключение

Из-за расширения сферы эпидемиологических исследований по номенклатуре исследуемых заболеваний, и при недостаточности знаний механизмов их патогенеза [15], современная радиационная эпидемиология столкнулась с научными и социальными проблемами интерпретации и обоснования причинно-следственных связей между облучением и здоровьем человека.

Существование статистически значимых радиационных рисков болезней системы кровообращения (I00-I99) на эпидемиологическом уровне наблюдений к настоящему времени можно считать доказанным. Вклад БСК в общий радиационный ущерб

здоровью человека при облучении в малых дозах (менее 0,5 Гр) должен быть учтен при разработке новых редакций нормативных и методических документов по радиационной защите.

## Список литературы

1. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998 // *Radiat. Res.* 2007. Vol. 168, No 1. P. 1-64.
2. Jablon S., Ishida M., Beebe G.W. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 2. Mortality in selections I and II, 1950-1959 // *Radiat. Res.* 1964. Vol. 21. P. 423-445.
3. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol. II. New York: United Nations, 2009. 338 p.
4. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // *Ann. ICRP.* 2007. Vol. 37, No 2-4. P. 1-332.
5. Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет / под ред. чл.-корр. РАН В.К. Иванова, чл.-корр. РАН А.Д. Каприна. М.: ГЕОС, 2015. 450 с.
6. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol. I. New York: United Nations, 2008. 392 p.
7. Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu., Kruglova Z.G., Petrov A.V., Tsyb A.F. Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators // *Health Phys.* 2000. Vol. 78, No 5. P. 495-501.
8. Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D., Bouffler S.D., Cardis E., Chekin S., Chumak V.V., Cucinotta F.A., Vathaire de F., Hall P., Harrison J.D., Hildebrandt G., Ivanov V., Kashcheev V.V., Klymenko S.V., Kreuzer M., Laurent O., Ozasa K., Schneider T., Tapio S., Taylor A.M., Tzoulaki I., Vandoolaeghe W.L., Wakeford R., Zablotzka L.B., Zhang W., Lipshultz S.E. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks // *Environ. Health Perspect.* 2012. Vol. 120, No. 11. P. 1503-1511.
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т. 1 (часть 1). Женева: ВОЗ, 1995. 698 с
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т. 1 (часть 2). Женева: ВОЗ, 1995. 633 с.
11. Breslow N., Day N. Statistical methods in cancer research. Vol. II. The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon: IARC, 1987. 406 p.
12. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. EPICURE User's Guide. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993. 330 p.
13. Кашеев В.В., Чекин С.Ю., Карпенко С.В., Максютов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Глебова С.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиация и риск.* 2021. Т. 30, № 1. С. 58-77.
14. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases // *Radiat. Res.* 2012. Vol. 177, No. 3. P. 229-243.
15. ICRP statement on tissue reactions / early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118 // *Ann. ICRP.* 2012. Vol. 41, No 1/2. P. 1-326.