

Ю.В. Семенова^{1,2}, А.Б. Карпов^{1,3}, Р.М. Тахауов^{1,3}, Д.Е. Калинин^{1,3}, А.Р. Тахауов¹, Е.В. Ефимова⁴, Д.Е. Максимов¹**ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ДЛЯ ПЕРСОНАЛА ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА НА РАДИАЦИОННО-ОПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВАХ**¹Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск²Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Северск³Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск⁴Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

Контактное лицо: Семенова Юлия Владимировна: mail@sbrsc.seversk.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить предикторы развития острого инфаркта миокарда и оценить взаимосвязь радиационной составляющей (γ -излучение) с вероятностью развития острого инфаркта миокарда у работников радиационно-опасных производств трудоспособного возраста (менее 60 лет для мужчин, менее 55 лет для женщин) на примере персонала Сибирского химического комбината.

Материал и методы: Работа основана на результатах проспективного популяционного исследования (1998–2013 гг.). Диагноз «острый инфаркт миокарда» был верифицирован у 540 человек трудоспособного возраста (34 женщины и 506 мужчин). Для каждого «случая» подбирались «контроль» (всего $n = 1\,080$) из числа работников Сибирского химического комбината, прошедших периодический медицинский осмотр в исследуемый период. Каждый человек был описан 46 переменными, включавшими характеристики социального статуса, набор факторов риска, наличие сопутствующих заболеваний, биохимические показатели, включая уровень общего холестерина, основные клинические данные, а также суммарную дозу внешнего облучения и величину содержания в организме ^{239}Pu .

Результаты: Было установлено, что в группе персонала радиационно-опасного производства трудоспособного возраста наиболее весомы традиционные предикторы острого инфаркта миокарда, менее значимым фактором патогенеза заболевания являются условия индивидуального накопления дозовой нагрузки, а не сами величины суммарных доз внешнего облучения в оцениваемом диапазоне.

Заключение: С целью совершенствования системы профилактических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости и смертности от острого инфаркта миокарда, рекомендуется проводить формирование групп риска с учетом наиболее значимых предикторов данного заболевания (возраст, систолическое артериальное давление, курение). Для персонала радиационно-опасных производств трудоспособного возраста малозначимы условия формирования дозы облучения (возраст начала облучения, скорость накопления дозы облучения, продолжительность экспозиции) при условиях безаварийной эксплуатации оборудования. Вместе с этим, у работников радиационно-опасных производств от 40 до 60 лет, для которых установлен индивидуальный риск развития острого инфаркта миокарда менее 50 % с использованием нижеописанной модели, целесообразны активные мероприятия по диагностике ишемической болезни сердца и целенаправленной коррекции выявляемых соматических нарушений для профилактики острых сосудистых катастроф.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, факторы риска, предикторы, малые дозы ионизирующего излучения, персонал, радиационно-опасные производства

Для цитирования: Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Калинин Д.Е., Тахауов А.Р., Ефимова Е.В., Максимов Д.Е. Предикторы развития острого инфаркта миокарда для персонала трудоспособного возраста на радиационно-опасных производствах. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):37–43.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-37-43

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин инвалидности и смертности населения промышленно развитых стран. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ССЗ ежегодно уносят больше всего человеческих жизней (в частности, в 2016 г. – 15,2 млн в общей сложности) [1]. В структуре смертности лидирует ишемическая болезнь сердца (ИБС), причиной которой в 90 % случаев является атеросклероз коронарных артерий.

Помимо конвенциональных факторов риска ИБС (гиперлипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, малоподвижный образ жизни, ожирение, сахарный диабет), внимание научного сообщества сегодня привлечено к изучению техногенных факторов, способных влиять на структуру и показатели заболеваемости населения. Разумеется, основное внимание уделяется лицам трудоспособного возраста, поскольку именно эта категория населения обеспечивает социально-экономическое благополучие государства и его устойчивое развитие.

Из всей группы техногенных факторов следует особо выделить ионизирующее излучение (ИИ) техногенного происхождения. При расширении применения источников

техногенного облучения в медицинских и промышленных целях в контакт с ними вовлекается все больший контингент профессионалов и населения. Учитывая то, что при изучении зависимостей доза–эффект в диапазоне малых доз ИИ для человека фактически невозможна прямая экстраполяция экспериментальных данных, основным источником информации об эффектах радиационного воздействия на человека остаются результаты эпидемиологических исследований.

Следует отметить, что публикуемые данные относительно эффектов воздействия облучения низких уровней на сердечно-сосудистую систему человека несут противоречивый характер. Так, было отмечено, что ССЗ, и в первую очередь связанная с атеросклерозом ИБС, индуцируются при облучении дозой в несколько грей или выше при лучевой терапии рака молочной железы, язвенной болезни желудка и болезни Ходжкина [2–4]. Среди выживших после атомной бомбардировки и подвергшихся радиационному воздействию на уровне до 3 Гр, риск смертности от ССЗ был ассоциирован с дозой облучения. Несмотря на установление этого факта, ИБС не была связана с облучением, при этом была доказана связь с облучением для ревматической болезни сердца,

гипертонической болезни и сердечной недостаточности [5, 6]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) был достоверно связан с нелинейным дозозависимым ответом для испытуемых с возрастом при воздействии 40 лет или моложе в клинической подгруппе LSS (Adult Health Study: AHS) [7]. Среди работников атомной промышленности, которые подвергались облучению в дозе до нескольких сотен мГр, последнее крупное исследование (INWORKS) показало, что и смертность от ССЗ и смертность от ИБС были связаны с радиационным воздействием [8]. В исследовании, проведенном в 15 странах, ССЗ (ИБС и сердечная недостаточность, в том числе) не были связаны с облучением [9]. В британском Национальном регистре облученного персонала смертность от всех ССЗ и отдельно ИБС, как правило, ассоциировалась с радиационным воздействием, тем не менее, авторами высказано предположение о существенном влиянии курения на наблюдаемый эффект [10]. При этом в когорте р. Течи смертность от ССЗ и ИБС была значительно повышена [11]. Наблюдение за немецкой когортой шахтеров не указало на увеличение смертности при росте дозы облучения при всех ССЗ или ИБС [12]. Проведенный мета-анализ существующих данных показал связь между смертностью от ССЗ и низкими и умеренными дозами ИИ с некоторыми ограничениями [13]. В этой связи вопрос о вкладе ИИ в патогенез ИБС (и в частности ОИМ, как одного из наиболее частых осложнений ССЗ) требует дальнейшего изучения.

ЗАТО Северск (закрытое административно-территориальное образование) соответствует требованиям, предъявляемым ВОЗ, для изучения эпидемиологии ОИМ [14]. Учитывая то, что на территории города расположен комплекс производств атомной промышленности (Сибирский химический комбинат (СХК)), существуют все условия для проведения исследований по изучению медицинских последствий хронического воздействия малых доз ИИ на состояние сердечно-сосудистой системы работников предприятия, подвергавшихся хроническому профессиональному облучению.

Цель настоящего исследования:

- изучить предикторы развития ОИМ для персонала радиационно-опасных производств трудоспособного возраста;
- оценить значимость радиационной составляющей в патогенезе ОИМ у персонала радиационно-опасных производств.

Материал и методы

Исследуемая когорта включала работников СХК, нанятых в период с 01.01.1950 по 31.12.1994 и проработавших на предприятии не менее 3 лет. Общая численность когорты – 34 146 человек, из них 23 659 мужчин и 10 487 женщин. Для всех членов когорты был уточнен жизнен-

ный статус. Период наблюдения охватывал 1998–2013 гг. На момент окончания периода наблюдения (31.12.2013) количество живых составляло 20 751 человек, умерших – 13 395 человек. Из всей численности когорты 6 334 мужчины и 2 056 женщин находились на индивидуальном дозиметрическом контроле (ИДК) по внешнему облучению. Диапазон доз внешнего облучения мужчин – работников СХК, включенных в анализируемую когорту, составил 0,04–1 685,16 мЗв (медиана 21,22 мЗв, интерквартильный размах 3,8–88,05). Для женщин минимальное значение дозы внешнего облучения составило 0,02 мЗв, максимальное – 593,1 мЗв (медиана 10,19 мЗв, интерквартильный размах 1,89–33,6).

Методика сбора и уточнения информации об острых коронарных катастрофах была детально описана в наших предыдущих публикациях [15–17]. По итогам 15-летнего проспективного когортного исследования заболеваемости ОИМ в популяции ЗАТО Северск диагноз «острый инфаркт миокарда» (коды по МКБ–10 I21.0–I21.4) был верифицирован у 1 252 человек (у 321 женщины и 931 мужчины). Все случаи ОИМ среди работников СХК трудоспособного возраста (менее 60 лет для мужчин и менее 55 лет для женщин) составили основную группу для исследования случай–контроль, организованного для уточнения вклада радиационного фактора в патогенез ОИМ. Таких случаев было отобрано 540 (34 женщины и 506 мужчин). Для каждого случая подбирался контроль (всего $n = 1\,080$) из числа работников, прошедших периодический медицинский осмотр в исследуемый период. Контроль выбирался таким образом, чтобы год рождения у случая и контроля отличался не более чем на 5 лет. По результатам обследования, полученным из информационной системы «Мисс-Инфомед» Северной клинической больницы Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России и по данным медицинских карт амбулаторных больных, у контролей в анамнезе не было ОИМ (по критериям ВОЗ).

Факт контакта с источниками техногенного облучения для обеих групп уточнялся ретроспективно (после развития заболевания и после включения в исследование) по данным регионального медико-дозиметрического регистра персонала СХК и населения ЗАТО Северск в соответствии с правилами проведения подобных исследований. Среди случаев контактировали с источниками ИИ 118 человек (4 женщины и 114 мужчин). Среди контролей данные ИДК имели 506 человек (26 женщин и 480 мужчин). У всех лиц с данными ИДК ($n = 624$; 57 % от общего количества включенных в исследование) зарегистрированы дозы внешнего облучения в диапазоне от 0,13 до 901,5 мЗв, по группе в среднем $46,8 \pm 32,1$ мЗв. В табл. 1 представлено распределение работников СХК, вошедших в исследование, по данным ИДК.

Таблица 1

Распределение работников СХК, вошедших в исследование, по величине средней дозы внешнего облучения (СДВО) и содержанию ^{239}Pu в организме
Distribution of Workers of the Siberian Chemical Combine, included in the study, according to the value of average dose of external exposure and the content of ^{239}Pu in the body

Показатель	Случаи	Контроли
Общее количество	540	1 080
Работники, подвергавшиеся внешнему облучению	118	506
Медиана СДВО, мЗв	25,2	21,3
Интерквартильный размах СДВО, мЗв	8,6–14,9	7,2–89,5
Работники, подвергавшиеся внутреннему облучению	123	268
Медиана содержания ^{239}Pu в организме, Бк	85,3	91,4
Интерквартильный размах содержания ^{239}Pu в организме	22,0–660,1	21,6–582,3

Таблица 2

Распределение работников СХК, вошедших в исследование, по стажу работы
Distribution of SKhK employees, included in the study, by length of service at the SKhK

Случаи	
Стаж работы, лет	23 (13–40)
Возраст на момент начала облучения, лет	24 (22–36)
Контроли	
Стаж работы, лет	27 (13–36)
Возраст на момент начала облучения, лет	23 (21–32)

Перечень производственных вредностей, включавший контакт с источниками ИИ и вредными химическими веществами, а также характеристика рабочего места, предоставлялись отделом по ядерной и радиационной безопасности, охране труда и окружающей среды СХК с учетом профессионального маршрута пациента. Стаж работы на производствах СХК составил в среднем $21,1 \pm 6,8$ года. Возраст начала стажа – $23,6 \pm 7,4$ года.

Вычисление количества человеко-лет наблюдения, проведенных в контакте с источниками ИИ, начинали с года найма на СХК (табл. 2). В случае если до найма на одно из производств, относимых к основным производствам СХК, работник подвергался воздействию γ -излучения, работая в других подразделениях СХК (например, во время выполнения ремонтных работ), период наблюдения исчисляли с года первой зарегистрированной дозы внешнего облучения, т. е. с момента начала периода нахождения под риском. Датой окончания наблюдения принято 31.12.2013. Следует подчеркнуть, что информация о профессиональном маршруте включает сведения обо всех перемещениях того или иного работника по различным производствам СХК за весь период его профессиональной деятельности от момента найма до момента увольнения.

По итогам предшествовавшего медицинского наблюдения АГ диагностировали, если систолическое артериальное давление (АД) составляло 140 мм рт. ст. и более, диастолическое АД – 90 мм рт. ст. и более у лиц, не принимающих антигипертензивных препаратов [18]. Стаж АГ выяснялся из данных анамнеза и уточнялся по данным медицинской документации. Для анализа использовали как офисное АД (по данным периодических медицинских осмотров), так и данные дневников самоконтроля АД (по данным медицинских карт амбулаторного больного). Гиперхолестеринемии диагностировали при уровне общего холестерина выше 5,0 ммоль/л [18]. Для характеристики массы тела использовали индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат. За избыточную массу тела принимали значение ИМТ для мужчин ≥ 29 кг/м², для женщин ≥ 30 кг/м² [18]. Статус курения, наличие отягощенной наследственности и сахарного диабета выяснялись по данным анамнеза и по медицинской документации.

Литературные данные свидетельствуют о наличии гендерных различий в возникновении, течении и исходе ОИМ, что требует дифференцированного подхода при разработке систематизированных алгоритмов прогнозирования ОИМ селективно для мужчин и женщин. Поэтому анализ характера и частоты распространенности основных факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в сравниваемых группах персонала СХК трудоспособного возраста, формирующих группы в исследовании случай–контроль, проводили

с разделением по полу. Так как среди случаев контактировали с источниками ИИ всего 10 женщин, ниже представлены результаты сравнительного анализа только для мужского персонала СХК.

Исследование взаимосвязи между дискретными качественными признаками (развитие ОИМ и изучаемые факторы риска) проводилось с использованием анализа двумерных таблиц сопряженности с вычислением значения критерия Пирсона χ^2 , а также значения показателя силы связи двух качественных признаков коэффициента ϕ . Для сравнения параметров распределения количественных признаков в нескольких группах использовали дисперсионный анализ с фиксированными уровнями факторов, что позволяло провести проверку гипотез о равенстве генеральных средних нескольких групп с последующим попарным сравнением уровней с помощью линейных контрастов Шеффе. При отклонении распределения от нормального (критерии Колмогорова, Лиллиефорса и Шапиро – Уилки) сравнение параметров этих групп производилось также с помощью непараметрических критериев: однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, основанный на ранговых метках Вилкоксона, медианный тест, ранговая корреляция Спирмэна.

Поиск предикторов проводился путем построения уравнений логистической регрессии по программе SPSS 10.0.5 фирмы SPSS Inc. (США). Логистическая регрессия позволяет оценивать уравнения связи между факторами и зависимой качественной переменной, имеющей две или более градаций. В нашем случае первая градация зависимой переменной отвечала наличию ОИМ, вторая – его отсутствию. Используя оценки коэффициентов логит-регрессии, можно оценивать вероятность отнесения отдельного наблюдения к той или иной градации зависимого признака. Для этой цели использовалось следующее выражение:

$$p = 1 / 1 + \exp(-z), \quad (1)$$

где z – расчетное значение функции, p – оценка вероятности отнесения наблюдения к первой градации зависимого признака.

При этом:

$$z = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + b_4 \cdot x_4 + b_5 \cdot x_5 + b_6 \cdot x_6 + b_7 \cdot x_7, \quad (2)$$

где b_0 и b_i – коэффициенты для отдельных предикторов.

Для ранжирования предикторов по силе их влияния на зависимую переменную использовали абсолютные значения коэффициентов регрессии. Оценка коэффициентов логистической регрессии производилась с помощью прямого и обратного пошагового алгоритма. В первом случае на каждом шаге включался один предиктор, во втором алгоритме из всех предикторов, первоначально включенных в уравнение регрессии, на каждом шаге удалялось по одному предиктору. В обоих случаях критические уровни значимости для включения и исключения предикторов принимались равными 5 %. Ранжирование предикторов, включенных в уравнение логистической регрессии, производилось по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии. Степень согласия фактических значений зависимых качественных признаков и значений, предсказанных с использованием уравнения логистической регрессии, производили с помощью показателя D Зомера. Каждый человек был описан 46 переменными, включавшими характеристики социального статуса, набор факторов риска, наличие сопутствующих заболеваний, биохимические показатели,

Таблица 3

Предикторы ОИМ у мужского персонала СХК
Predictors of AMI in male staff of SKhK

Фактор риска	Коэффициент уравнения регрессии	Стандартная погрешность	Коэффициент Wald	Уровень значимости
Возраст	0,311	0,028	121,77	< 0,001
Курение	0,300	0,029	32,0	< 0,001
Систолическое АД	0,019	0,006	10,5	0,001
АГ	0,531	0,046	4,349	0,037
СДВО	–0,00048	0,001	0,295	0,587
Сахарный диабет	0,453	0,326	1,932	0,165
ИМТ	0,032	0,031	1,057	0,304

Примечание: В этой и следующей таблицах полужирным шрифтом выделены показатели с уровнем значимости менее 5 %

включая уровень общего холестерина, основные клинические данные, а также суммарную дозу внешнего облучения (СДВО).

Результаты и обсуждение

При изучении взаимосвязей между развитием ОИМ у мужского персонала СХК и отдельными факторами риска, включая ИИ, были обнаружены хорошо известные взаимосвязи:

- с курением ($\chi^2 = 167,1$; $p < 0,001$);
- с АГ, являющейся важнейшим независимым предиктором ОИМ ($\chi^2 = 153,6$; $p < 0,001$);
- с употреблением алкоголя ($\chi^2 = 923,5$; $p = 0,001$);
- с сахарным диабетом, который рассматривают сегодня как эквивалент ИБС ($\chi^2 = 109,9$; $p < 0,001$);
- с ожирением, являющимся компонентом метаболического синдрома ($\chi^2 = 61,4$; $p = 0,001$).

Результаты анализа нескольких десятков таблиц сопряженности показали, что статистически значимыми в качестве факторов риска выступает довольно много показателей. Этот же результат был обнаружен и при сравнении параметров распределения анализируемых количественных признаков. Для их интеграции был использован метод логистической регрессии. В приведенном ниже изложении результатов исследований нами используется термин «предикторы», под которым следует понимать достоверные факторы риска развития заболевания, значимые для конкретной анализируемой группы (мужского персонала радиационно-опасного производства трудоспособного возраста).

При анализе взаимосвязи заболеваемости ОИМ и изучаемых факторов риска было выявлено, что предикторами для развития заболевания у персонала СХК в порядке убывания по степени значимости являлись: возраст, курение, максимальное систолическое АД (по данным дневников самоконтроля), наличие АГ в анамнезе, сахарный диабет, ожирение. В совокупности эти предикторы предсказывали развитие заболевания в 87,1 % случаев (табл. 3). При этом специфичность составила 95,9 %, чувствительность прогностического метода – 67 %. Другие проанализированные нами параметры, такие как диастолическое АД, показатели общего анализа крови, уровни липидных фракций и т. д., в различных комбинациях с вышеприведенными признаками прогностическую значимость модели в лучшем случае не улучшали, а в худшем и вовсе снижали чувствительность.

Обращает на себя внимание тот факт, что абсолютные значения стандартизованных коэффициентов уравнения логит-регрессии для конвенциональных факторов риска, вошедших в уравнение, достаточно близки по своей величине. Это говорит о примерно равном влиянии изученных факторов риска на вероятность развития

ОИМ у персонала радиационно-опасного производства. Не все абсолютные величины, характеризующие профессиональный контакт с ИИ (СДВО, возраст начала стажа, стаж работы в контакте с источниками профессионального облучения), вошли в число предикторов развития ОИМ. Влияние профессионального облучения на прогноз у мужчин в возрасте менее 60 лет минимально и практически нейтрально (коэффициент уравнения регрессии для СДВО составляет всего –0,00048 при $p = 0,587$). Полученное значение p варьирует в пределах от 0 до 1. При значении вероятности менее 0,5 ($p < 0,5$) прогнозируют высокий риск развития фатального и нефатального ОИМ в течение года, необходимы дополнительные клинико-лабораторные исследования для исключения наличия коронарного атеросклероза. Если рассчитанное значение вероятности больше или равно 0,5 ($p \geq 0,5$) индивидуальный сердечно-сосудистый прогноз благоприятен, прогнозируют низкий риск развития фатального и нефатального ОИМ в течение года.

В своих предыдущих работах по прогнозированию ОИМ у персонала для характеристики профессионального облучения мы с успехом использовали относительные величины, характеризующие динамику формирования дозы облучения индивидуума с учетом возраста начала контакта с источниками ИИ [15–17]. Поэтому в ходе дальнейшего анализа нами были введены дополнительные величины:

- отношение СДВО к продолжительности профессионального облучения, т.е. к стажу работы в контакте с источниками ИИ (СДВО/стаж [мЗв/год]);
- отношение СДВО к возрасту начала профессионального облучения (СДВО/ВНО [мЗв/год]);
- отношение стажа работы в контакте с источниками ИИ к возрасту начала облучения.

По итогам повторного анализа не удалось существенно улучшить прогностическую ценность модели для мужского персонала СХК трудоспособного возраста. Доля верно предсказанных значений с использованием уточненных предикторов развития ОИМ составила 88,2 % (табл. 4) При этом чувствительность метода оставалась удовлетворительной (67,7 %) при высокой специфичности (96,2 %). Состав и порядок предикторов существенно не изменился. Обращает на себя внимание тот факт, что предиктор СДВО/ВНО имеет гораздо больший вес во вновь полученном регрессионном уравнении, нежели простая констатация СДВО (по данным ИДК). Вероятность развития ОИМ повышается при уменьшении отношения СДВО/ВНО (β -коэффициент = –0,181) (табл. 4), что может быть при раннем контакте с внешним облучением человека даже при небольшой суммарной дозовой нагрузке.

Таблица 4

Уточненные предикторы ОИМ у мужского персонала
Improved predictors of AMI in male staff

Фактор риска	Коэффициент уравнения регрессии	Стандартная погрешность	Коэффициент Wald	Уровень значимости
Возраст	0,322	0,029	159,29	< 0,001
Курение	0,3	0,026	31	< 0,001
Систолическое АД	0,020	0,006	22,28	0,001
АГ	0,571	0,046	4,803	0,028
СДВО	–0,181	0,10	2,705	0,100
Сахарный диабет	0,308	0,247	1,006	0,316
ИМТ	0,025	0,030	0,69	0,406

Таким образом, было установлено, что в группе мужского персонала радиационно-опасного производства трудоспособного возраста наиболее весомы традиционные предикторы развития ОИМ, менее значимым фактором патогенеза этого заболевания являются условия индивидуального накопления дозовой нагрузки, а не сами величины СДВО в изученном диапазоне.

Клинические исследования, проведенные на когортах работников радиационно-опасного производства, продемонстрировали противоречивые результаты при оценке избыточного риска развития мозгового инсульта в облученной популяции [8, 11]; избыточного риска развития ССЗ и ИБС при воздействии радиационного фактора (содержание ^{239}Pu в организме и органах основного депонирования, поглощенные дозы внутреннего или внешнего облучения) [2, 3, 12, 13].

Современный уровень производства на предприятиях атомной промышленности сводит к минимуму вероятность переоблучения персонала. В штатной ситуации работник на протяжении своей профессиональной карьеры подвергается облучению в дозах, не превышающих десятки или сотни мЗв. В этой связи внимание исследователей сосредоточено сегодня на изучении действия преимущественно малых доз ИИ. Нами подтверждена основополагающая роль конвенциональных факторов риска в патогенезе ОИМ у мужчин в возрасте менее 60 лет, контактирующих на производстве с источниками ИИ. Несмотря на возрастные ограничения, продиктованные дизайном исследования случай–контроль, возраст вошел в первую тройку факторов, связанных с прогнозом. Курение и АГ являются важнейшими конвенциональными факторами риска ИБС.

Тот факт, что гиперхолестеринемия и другие отклонения липидного спектра исключены по данным логистической регрессии из окончательной модели, можно объяснить плохой подготовкой персонала СХК к проведению биохимических исследований в рамках периодических медицинских осмотров. Это происходит частично из-за низкой медицинской грамотности работников радиационно-опасных производств, их малой заинтересованности в медицинской помощи из-за опасения потери рабочего места, нежелания предъявлять жалобы даже при манифестации заболевания.

Следует отметить, что в уравнение регрессии вошел показатель максимального систолического АД по данным дневников самоконтроля АД (медицинские карты амбулаторного больного), но не офисное АД (по данным периодических медицинских осмотров). Важность домашнего измерения АД подчеркивают последние рекомендации по диагностике и лечению АГ Европейского кардиологического общества (2018).

Ранее нами было показано, что при наличии традиционных факторов риска ОИМ существенным условием развития заболевания является динамика индивидуального

накопления дозовой нагрузки, а не сами величины СДВО или уровни содержания ^{239}Pu в организме [15]. Перспективность данного подхода подтверждают единичные работы по прогнозированию заболеваемости лейкозами персонала радиационно-опасных производств с учетом индивидуальной скорости накопления дозы [16]. В известных нам работах по изучению заболеваемости и смертности от ССЗ при воздействии ИИ не анализировались индивидуальные условия формирования дозы облучения, недостаточное внимание уделялось возрасту, в котором профессионал начинал контактировать с источниками ИИ [2–12].

Созданная в результате работы прогностическая модель обладает хорошей чувствительностью и высокой специфичностью, актуальна именно для трудоспособных профессионалов. Вновь введенный индекс (СДВО/ВНО) указывает на повышение вероятности возникновения ОИМ при интенсивном накоплении СДВО в молодом возрасте вследствие того, что организм, находящийся в фазе роста, имеет относительно высокую скорость деления и дифференцировки клеток. Как известно [19], находящиеся в митотической активности клетки наиболее подвержены модифицирующему воздействию ИИ и обладают меньшей резистентностью к внешнему влиянию.

Считается, что основными механизмами реализации патологических эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у облученных являются дисфункция эндотелиальных клеток сосудов, персистирующее воспаление и изменения в коагуляции и активности тромбоцитов. Влияние облучения в высоких дозах (более 1–2 Гр) на человека опосредовано окислительным стрессом, повреждением ДНК и последующим старением и гибелью клеток. Тем не менее, механизмы радиационного воздействия при низких уровнях дозы все еще далеки от понимания.

Заключение

С целью совершенствования системы профилактических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости и смертности от ОИМ, рекомендуется проводить формирование групп риска с учетом наиболее значимых предикторов данного заболевания (возраст, систолическое АД, курение). Для персонала радиационно-опасных производств трудоспособного возраста малозначимы условия формирования дозы облучения (возраст начала облучения, скорость накопления дозы облучения, продолжительность экспозиции) при условиях безаварийной эксплуатации оборудования.

Вместе с этим, у работников радиационно-опасных производств от 40 до 60 лет, имеющих индивидуальный риск развития ОИМ менее 50 %, установленный с использованием нижеописанной модели, целесообразны активные мероприятия по диагностике ИБС и целенаправленной коррекции выявляемых соматических нарушений для профилактики острых сосудистых катастроф.

Predictors of Acute Myocardial Infarction Development in Personnel of Radiation Dangerous Plants. Medical Radiology and Radiation Safety

Yu.V. Semenova^{1,2}, A.B. Karpov^{1,3}, R.M. Takhauov^{1,3}, D.E. Kalinkin^{1,3}, A.R. Takhauov¹, E.V. Efimova⁴, D.E. Maximov¹

¹Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia

²Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁴Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: Yulija Vladimirovna Semenova: mail@sbrc.seversk.ru

ABSTRACT

Purpose: To examine the predictors of acute myocardial infarction development and to evaluate the relationship of the radiation component (external γ -radiation) with the probability of developing acute myocardial infarction in workers of radiation-dangerous plants working age (under 60 for men, 55 for women), by the example of the Siberian Group of Chemical Enterprises personnel.

Material and methods: The work is based on the results of a prospective population study (1998–2013). The diagnosis of acute myocardial infarction was verified in 540 people of working age (34 women and 506 men). For each case selected control ($n = 1,080$) among the employees of the Siberian Group of Chemical Enterprises, passed periodic medical examination in the study period. Every person was described by means of 46 variables including characteristics of social status, a number of risk factors, associated diseases, biochemical indices including the level of general cholesterol, the main clinical data, cumulative dose of external radiation and the amount of ^{239}Pu content in an organism.

Results: It was determined that in the group of the personnel of working age the most important traditional predictors of acute myocardial infarction, less important factor in the pathogenesis of the disease are conditions of the individual accumulation of a dose, but not the magnitude of the total external doses in the evaluation range.

Conclusion: To improve the system of preventive measures aimed at reducing the level of morbidity and mortality from acute myocardial infarction, it is recommended to form risk groups taking into account the most significant predictors of this disease (age, systolic blood pressure, smoking). For the personnel of radiation dangerous plants working age insignificant conditions for the formation of radiation dose (age of first exposure, the rate of accumulation of radiation dose, duration of exposure) under conditions of trouble-free operation of the equipment.

Active measures for the diagnosis of coronary heart disease and targeted correction of detected somatic disorders for the prevention of acute vascular catastrophes are expedient for workers of radiation hazardous industries from 40 to 60 years with an individual risk of acute myocardial infarction less than 50 % using the model described below.

Keywords: acute myocardial infarction, predictors, low doses of ionizing radiation, staff, radiation dangerous plants

For citation: Semenova Yu.V., Karpov A.B., Takhauov R.M., Kalinkin D.E., Takhauov A.R., Efimova E.V., Maximov D.E. Predictors of Acute Myocardial Infarction Development in Personnel of Radiation Dangerous Plants. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):37-43.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-37-43

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 10 ведущих причин смерти в мире. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Дата обращения: 06.10.2019. [The top 10 causes of death. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed 06 Oct. 2019) (In Russ.).]
- Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3):656-65. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
- Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, Weinstock RW, Stovall M, Griem ML, et al. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 1;61(3):842-50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.708.
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Feb 7;99(3):206-14. DOI: 10.1093/jnci/djk029.
- Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *Brit Med J*. 2010 Jan 14;340:b5349. DOI: 10.1136/bmj.b5349.
- Takahashi I, Shimizu Y, Grant EJ, Cologne J, Ozasa K, Kodama K. Heart disease mortality in the life span study, 1950-2008. *Radiat Res*. 2017 Mar;187(3):319-32. DOI: 10.1667/RR14347.1.
- Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Non-cancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat Res*. 2004 Jun;161(6):622-32. DOI: 10.1667/r3183.
- Gillies M, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, O'Hagan JA, Haylock R, et al. Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). *Radiat Res*. 2017 Sep;188(3):276-90. DOI: 10.1667/RR14608.1.
- Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae J-M, Engels H, et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: Results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol*. 2007 Oct;36(5):1126-35. DOI: 10.1093/ije/dym138.
- Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RGE, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GLC, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer*. 2009 Jan 13;100(1):206-12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604825.
- Krestinina LY, Epifanova S, Silkin S, Mikryukova L, Degteva M, Shagina N, et al. Chronic low-dose exposure in the Techa River cohort: Risk of mortality from circulatory diseases. *Radiat Environ Biophys*. 2013 Mar;52(1):47-57. DOI: 10.1007/s00411-012-0438-5.
- Kreuzer M, Dufey F, Sogl M, Schnelzer M, Walsh L. External gamma radiation and mortality from cardiovascular diseases in the German WISMUT uranium miners cohort study, 1946-2008. *Radiat Environ Biophys*. 2013 Mar;52(1):37-46. DOI: 10.1007/s00411-012-0446-5.
- Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S, et al. 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;120(11):1503-11. DOI: 10.1289/ehp.1204982.

14. World Health Organization. Myocardial Infarction Community Registers. Copenhagen: WHO, 1976.
15. Тахауов РМ, Карпов АБ, Семенова ЮВ, Литвиненко ТМ, Леонов ВП. Предикторы развития острого инфаркта миокарда у персонала радиационно-опасных производств Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007;52(3):71-8. [Takhauov RM, Karpov AB, Semenova YuV, Litvinenko TM, Leonov VP. Predictors of Acute Myocardial Infarction Development in Staff of Radiation Dangerous Plants. Medical Radiology and Radiation Safety. 2007;52(3):71-8. (In Russ.)].
16. Karpov AB, Semenova YV, Takhauov RM, Litvinenko TM, Kalinkin DE. The risk of acute myocardial infarction and arterial hypertension in a cohort of male employees of Siberian Group of Chemical Enterprises exposed to long-term irradiation. Health Phys J. 2012 Jul;103(1):15-23. DOI: 10.1097/HP.0b013e318249fa59.
17. Семенова ЮВ, Карпов АБ, Литвиненко ТМ, Тахауов РМ, Леонов ВП. Основные факторы риска развития острого инфаркта миокарда у работников радиационно-опасных производств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(3-2):44-9. [Semenova YV, Karpov AB, Litvinenko TM, Takhauov RM, Leonov VP. Acute myocardial infarction risk factors at radiation-dangerous workplaces. Cardiovascular therapy and prevention. 2005;4(3-2):44-9. (In Russ.)].
18. Perk J, Backer GD, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092.
19. Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, Hendry JH, Kleiman NJ, MacVittie TJ, et al. ICRP Publication 118: ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Ann ICRP. 2012;41(1-2):1-322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2020. **Принята к публикации:** 23.12.2020.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.10.2020. **Accepted for publication:** 23.12.2020.