

УДК [616-005 + 616.1]/[331.435 + 621.039]

ИЗБЫТОЧНЫЙ ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ. СООБЩЕНИЕ 2. ОБЪЕДИНЯЮЩИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ

© 2024 г. А. Н. Котеров^{1,*}, Л. Н. Ушенкова¹,
А. А. Вайнсон², И. Г. Дибиргаджиев¹

¹ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

²Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

*e-mail: govorilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 27.02.2022 г.

После доработки 20.05.2022 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Во второй части обзора по оценкам избыточных относительных рисков (ERR) на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения («циркуляторные патологии»; ICD-9: 390–459; ICD-10: I00–I99) после облучения, проведены объединяющий анализ и мета-анализ для работников ядерной индустрии различных стран. Полнота выборки на конец 2021 г. являлась, по-видимому, исчерпывающей. Объединяющий анализ данных состоял в оценке средних тенденций для выборки после элиминации из нее выпадающих значений; ERR на 1 Гр/Зв составил 0.20 (95% CI: 0.11; 0.30). Мета-анализ проводился для полной выборки, без удаления выпадающих величин. Была выявлена определенная гетерогенность, поэтому для мета-анализа использовалась Random effect model, и ERR на 1 Гр/Зв составил 0.11 (95% CI: 0.01; 0.22). Полученная здесь только для работников ядерной индустрии средняя величина (а также результат мета-анализа) для ERR на 1 Гр/Зв мало отличались от данных мета-анализов М.Р. Little с соавторами (2010–2016) для гетерогенных выборок из различных контингентов. В то же время данные для ПО «Маяк» по смертности от циркуляторных патологий в целом, а не для их отдельных типов, свидетельствуют о меньших рисках для внешнего воздействия (Azizova T.V. et al., 2018): ERR на 1 Гр/Зв составил 0.04 (95% CI: –0.00; 0.09). Все приведенные риски с позиции классической эпидемиологии, при использовании распространенной шкалы Монсона для относительных рисков (RR), должны считаться или отсутствующими (RR = 1.0–1.2), или слабыми (RR = 1.2–1.5). Оценка абсолютного риска смертности от циркуляторных патологий для гипотетической группы работников ядерной индустрии в 100 000 человек, каждый из которых накопил дозу 1 Гр, исходя из данных по фоновой смертности мужчин от названных патологий для США, продемонстрировала прибавку в 1400 смертей за 20 лет занятости. Однако пересчет на реальную среднюю дозу, накапливаемую работниками разных стран (31.1 мЗв; Котеров А.Н. и др., 2021; 2022), выявил ничтожную прибавку смертности — 0.6% от фонового уровня, и риск такого уровня не может быть учтен для столь многофакторных патологий. Полученные во второй части представленного исследования результаты: а) еще раз подкрепляют вывод, сделанный в Сообщении 1, о целесообразности придерживаться порога дозы в 0.5 Гр для смертности от циркуляторных патологий, установленного НКДАР ООН, МКРЗ, NCRP, BEIR и др.; б) свидетельствуют об очень низких, пренебрежимо малых рисках смертности от циркуляторных патологий, атрибутивных лучевому фактору, для работников ядерной индустрии последних десятилетий и для большей части таковых даже начального периода; в) показывают, что для реальной деятельности и охраны здоровья большинства работников ядерной индустрии определение/высчитывание лучевых рисков смертности от циркуляторных патологий носит исключительно теоретический характер. Данные выводы важны в том числе для экспертных советов по установлению причинности профессиональных патологий у работников ядерной индустрии.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, избыточные относительные риски, работники ядерной индустрии, объединяющий анализ, мета-анализ

DOI: 10.31857/S0869803124050013, EDN: LNYAAU

Обзор из двух сообщений посвящен проблеме значимости избыточных относительных рисков (ERR) в расчете на дозу в 1 Гр/Зв* применительно

к смертности от болезней системы кровообращения для различных облученных контингентов с позиции эпидемиологии и в аспекте эффектов малых доз радиации. В Сообщении 1 [1] был выполнен обзор обзоров (overview) и мета-анализов, вкупе с ключевыми исследованиями на указанную тему, и сделан

* Здесь и далее: размерности доз в греях или зивертах представлены согласно оригиналам цитируемых публикаций.

вывод, что следует придерживаться положений международных и имеющих международный авторитет организаций (Научного комитета до действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН; UNSCEAR), Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ; ICRP), National Council on Radiation Protection and Measurements, США (NCRP), Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation АН США (BEIR) и др.) о пороге для смертности от болезней системы кровообращения (коды 390–459 (ICD-9) и I00–I99 (ICD-10) [2, 3]), равном 0.5 Гр для излучений с низкой ЛПЭ.

В Сообщении [1] нами рассматривались данные для всех групп и когорт, включенных в соответствующие обзоры, мета-анализы и документы [4–27]. Выборки в этих источниках носили эклектичный и гетерогенный характер: от пострадавших от атомных бомбардировок и пациентов после радиотерапии (включая, например, детей со стригущим лишаем) до работников ядерной индустрии, шахтеров урановых рудников, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и резидентов территорий с повышенным радиационным фоном [1]. Такие мета-анализы не представляются правомерными, ибо как бы объединяют «яблоки и апельсины», согласно распространенному «мему» критиков непродуманных мета-аналитических подходов, в том числе в эпидемиологии [28] (подробнее см. в [1]). Гетерогенность выборок особенно неправомерна для столь мультифакториальных патологий, причем с высоким фоновым уровнем, как болезни системы кровообращения (циркуляторные, цереброваскулярные и др.), из-за различных действующих факторов, конфаундеров и смещений [8, 24].

Представляется очевидным, что нельзя сравнивать радиационные эффекты по этим показателям, скажем, для локально облученных детей и шахтеров урановых рудников, или для резидентов с хроническим воздействием и когортами пострадавших от атомных бомбардировок (Life Span Study (LSS) и Adult Health Study (AHS), то есть подкогорты LSS) с отменным уровнем здравоохранения для последних (healthy survivor selection effect [29]).

Наши основные исследования связаны с более гомогенной и по характеристикам, и по условиям воздействия группой — работниками ядерной индустрии 35 стран мира, база данных для которых (поддерживается двумя первыми авторами настоящей работы) [30, 31] насчитывает на 2024 г. порядка 3900 источников вместе с базой для шахтеров урановых рудников.

Целью представленного Сообщения 2 являются объединяющий анализ и мета-анализ данных по величине ERR на 1 Гр для смертности от болезней системы кровообращения в целом применительно к работникам мировой ядерной индустрии.

Важность этого синтетического исследования состоит в том, что, получив некую интегральную величину, характеризующую риск для категории *работники ядерной индустрии мира как таковые*, возможно концептуальное сравнение риска учащения болезней системы кровообращения для различных категорий работников, имеющих дело с радиационным фактором, например сравнение с медицинскими радиологами, стоматологами, индустриальными рабочими [32] и шахтерами урановых рудников [22] (выборки и источники см. в [1, 4–27]). *Сравнение*, а не *объединение* в мета-анализах, как ранее (2010–2020) [4, 14, 16, 17, 20, 26].

В свою очередь, не научная, а идеологическая, общественно-социальная задача получения адекватных по дизайну исследования и правильно интерпретированных в свете канонов эпидемиологии синтетических данных состоит в формировании объективного имиджа занятости в атомной энергетике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Отбор источников и их дифференциация. Источники в упомянутой базе данных с публикациями и документами, связанными с медико-биологическими эффектами у работников ядерной индустрии различных стран, анализировались на наличие сведений о величине ERR на 1 Гр ($ERR = RR - 1$ [33]; где RR — относительный риск) для частоты смертности от болезней системы кровообращения суммарно (коды ICD-9: 390–459 и ICD-10: I00–I99 [2, 3]). В ряде работ использовались показатели ERR на 0.1 Гр (например, [34, 35]), на 0.01 Гр [32], на 0.001 Гр [36] и, для воздействия урана, даже на 0.0001 Гр [37]. В отличие от обзоров и мета-анализов М.Р. Little с соавт. [17–20], такие показатели в наше синтетическое исследование не включались, поскольку ERR на 1 Гр, рассчитанные для диапазонов меньших доз, могут отличаться от показателей для диапазонов больших доз во много раз, и это системный феномен, несмотря на все декларации о линейной беспороговой концепции (ЛБК; подробнее и с примерами об этом феномене см. в Сообщении 1 [1]).

Исследования для работников урановых шахт в анализ также не включались.

Полнота выборки источников применительно к смертности от болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии, по всей видимости, исчерпывающа. В нашем предыдущем объединяющем анализе показателей ERR на 1 Гр для смертности от солидных раков [31] в указанной группе работников были использованы, по всей видимости, основные и наиболее известные источники, но все же общее число таких работ достаточно велико и полностью охватить их вряд ли возможно. Однако для смертности от болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии исследований меньше на порядок или более, поэтому, судя по всему, наша выборка на начало 2022 г. является полной, хотя она и не столь велика (см. ниже).

То, что источников по болезням системы кровообращения после облучения в принципе (не только для работников ядерной индустрии) намного меньше, чем для радиогенных злокачественных новообразований, подчеркивается и в одном из последних сообщений НКДАР-2019 (опубликовано в 2020 г.) [8].

Включение только конечных показателей. Нами для объединяющего исследования (как и в работах М.Р. Little с соавторами и др. [12–22, 26, 27]) использовались публикации, в которых были выведены конечные показатели ERR на 1 Гр/Зв. Но в ряде источников (например, [38, 39]) авторы представили не ERR, а только «наблюдаемые» и «ожидаемые» случаи смерти для названных заболеваний и SMR (Standardized Mortality Ratio, т.е. стандартизированный индекс смертности *сравнительно с генеральной популяцией* [40]), но — для разных диапазонов доз: <10 мГр, 10–20 мГр, 20–50 мГр, 50–100 мГр, 100–200 мГр, 200–400 мГр и т.д. В подобных случаях возможно вычисление RR и, затем, ERR на 1 Гр (внутренний контроль — наименее облученная группа работников) из уравнения пуассоновской регрессии (приняв зависимость ЛБК за достоверную). Большинство авторов, используя стандартные программы AMFIT или EPICURE, именно так и поступали [34, 41–52] (приведены только использованные далее источники). Однако вычисление ERR на 1 Гр на основе оригиналов публикаций не являлось задачей представленной работы: построение подобных зависимостей, вкупе с анализом смертности от болезней системы кровообращения для различных диапазонов доз (излучение с низкой ЛПЭ: малые — до 0.1 Гр, средние — 0.1–1 Гр, высокие дозы — >1 Гр [33, 53]), запланированы в последующих наших работах.

Выбор методик синтетического исследования. Обычно обработка выборок в синтетических исследованиях (обзор, мета-анализ и pooled-анализ, включая простое пулирование) предусматривает оценку их гетерогенности и элиминацию выпадающих значений [54, 55]. В объединяющем анализе выборку оценивали на нормальность распределения, центральные тенденции и отклонения с помощью программы Statistica, ver. 10. Построение графика forest-plot проводили также с помощью этой программы. Определение выпадающих значений осуществляли по критерию Шовене (Chauvenet's criterion [56]; выборка в некоторых версиях этой методики может достигать 50–1000 вариант [57]). Для мета-анализа использовали программу WinPepi (Portal, J.H. Abramson), ver. 11.60.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав выборки. В табл. 1 представлена подборка вошедших в анализ источников по работникам ядерной индустрии зарубежных стран. Приведены также данные из оригиналов публикаций, показывающие, какие именно патологии исследовались (включая коды, если о них имелась информация). Но в принципе, о чем уже говорилось, задачей являлось объединение показателей для болезней системы кровообращения *в целом*.

Анализ выборки на центральные тенденции. Вся выборка составила 14 вариантов (табл. 1), и это никак не меньше, чем во всех вместе взятых предыдущих обзорах и мета-анализах применительно к работникам ядерной индустрии (2005–2021) [4, 12–22, 26, 27] (напомним, что предыдущие подобные исследования не дифференцировали облученные контингенты по категориям, «объединив» детей после радиотерапии с шахтерами урановых рудников).

Выборка в табл. 1, однако, характеризовалась высокой степенью гетерогенности (отличие от нормального распределения: $\chi^2 = 157.7$; $p < 10^{-5}$), но три показателя выпадали по критерию Шовене:

- McGeoghegan D. et al., 2008 (Великобритания) [43] (ERR = 0.65);
- Johnson P. et al., 1999 (Великобритания) [59] (ERR = 2.51);
- Howe G.R. et al., 2004 (США) [41] (ERR = 8.32).

После удаления этих показателей распределение не отличалось от нормального ($\chi^2 = 2.32$; $p = 0.970$) и были получены следующие центральные тенденции для ERR на 1 Гр/Зв по смертности от болезней системы кровообращения:

Mean: 0.20 (95% CI: 0.11; 0.30);
Median: 0.22 (Quartiles: 0.09; 0.31).
Далее оперировали только средним значением вследствие нормального распределения выборки.
Результаты объединяющего анализа сравнительно с данными выборки. На рисунке представлен forest-plot для всей выборки зарубежных исследований (выпавшие источники отображены отдельно) вкпе с результатами нашего объединяющего анализа.
Данные для российских когорт. Возникает вопрос о пока неохваченной ситуации с ERR на 1 Гр/Зв по

смертности от болезней системы кровообращения для российских работников ядерной индустрии. Такие данные выявлены только для работников ПО «Маяк»:
Azizova T.V. et al., 2018. All circulator disease (ICD 9: 390–459) [51]. В зависимости от дозы внешнего γ-излучения: ERR/Гр = 0.04 (95% CI: –0.00; 0.09);
Azizova T.V. et al., 2015 Circulator disease (ICD-9: 390–459) [63]. Азизова Т.В и др., 2017. «Болезни системы кровообращения» (ICD-10: I00–I99) [64]. В зависимости от дозы внешнего γ-излучения:

Таблица 1. ERR на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения для зарубежных работников ядерной индустрии
Table 1. ERR per 1 Gy/Sv for diseases of the circulatory system mortality for foreign nuclear workers

Когорта	ERR на 1 Зв (90%-ные или 95%-ные доверительные интервалы — CI)	Источник
Nuclear Shipyard U.S., USA	‘All disease of circulatory system (ICD-9 code 390)’: –0.03 (95% CI: –0.14; 0.1)*	Matanoski G.M., 1991 [58]; данные представлены в McGale P., Darby S.C., 2005 [12]
U.S. Nuclear power industry, USA	‘Circulatory system diseases’ (no codes): 8.32 (95% CI: 2.30; 18.2)	Howe G.R. et al., 2004 [41]
Port Hope cohort (uranium processing), Canada	‘All cardiovascular diseases’ (390–459): 0.19 (95% CI: –0.07; 0.55)	Zablotska L.B. et al., 2013; Zablotska L.B., 2015 [47, 48]
UK Atomic Weapons Establishment, Great Britain	‘Circulatory disease (390–459)’: 2.51 (95% CI: 0.01; 5.56)	Johnson P. et al., 1999 [59] (цитировано по Little M.P. et al., 2008 [15])
UK Chapelcross workers, British Nuclear Fuels (BNFL), Great Britain	‘Diseases of the circulatory system’ (no codes): 0.37 (95% CI: –0.74; 1.95)	McGeoghegan D., Binks K., 2001 [60]
British Nuclear Fuels (BNFL), Great Britain	‘Circulatory disease; underlying causes’ (no codes): 0.65 (90% CI: 0.36; 0.98)	McGeoghegan D. et al., 2008 [43]
UK National Registry for Radiation Workers (NRRW), Great Britain	‘All circulatory disease’ (no codes): 0.251 (90% CI: 0.03; 0.49) [44, 45]; 0.251 (95% CI: –0.01; 0.54) [4, 14, 16, 18, 20, 22, 26] (обзоры)	Muirhead C.R. et al., 2009a; 2000b [44, 45]
Sellafield, Great Britain (plutonium production)	‘Disease of circulatory system’ (ICD-9: 390–458): 0.01 (95% CI: –0.02; 0.02)**	Omar R.Z. et al., 1999 [61]
Sellafield, Great Britain	‘Circulatory diseases’ (no codes): 0.42 (95% CI: 0.12; 0.78)	Azizova T.V. et al., 2018 [51]
Центры CEA, AREVA NC, EDF; France	‘Circulatory diseases’ (no codes) [46, 49]: 0.31 (90% CI: –0.9; 1.74) [46]; 0.31 (90% CI: –0.71; 1.52) [49]; 0.32 (90% CI: –0.9; 1.74) [26] (обзор); 0.3 (95% CI: –0.9; 1.7) [22] (обзор)	Metz-Flamant C. et al., 2013 [46]; Leuraud K. et al., 2017 [49]
3-country study: USA, Canada, Great Britain	‘Circulatory diseases (ICD-9: 390–459)’ [62]. 0.26 (95% CI: –0.04; 0.55) [12]***	Cardis E. et al., 1995 [62]
15-Country study	‘Circulatory diseases’ (no codes): 0.09 (95% CI: –0.43; 0.70)	Vrijheid M. et al., 2007 [42]
INWORK: USA, Great Britain, France	‘Circulatory disease (ICD-9: 390–459): 0.22 (90% CI: 0.08; 0.37)	Gillies M. et al., 2017 [50]
Canadian and German uranium processing workers; γ-rate	‘All cardiovascular disease’ (no codes): 0.13 (95% CI: –0.11; 0.48)	Zablotska L.B. et al., 2018 [52]

*В отчете 1991 г. [58] (графическая, не текстовая версия) представлено число «наблюдаемых» и «ожидаемых» случаев смертности от разных причин для всей когорты работников верфи и для групп, накопивших <5 мЗв и ≥5 мЗв. Приведены также SMR. В обзоре [12], из которого нами взяты конечные данные по [58], был рассчитан RR для группы с дозой ≥5 мЗв относительно группы с дозой <5 мЗв, который составил 0.97 (95% CI: 0.86; 1.10). Наш соответствующий перерасчет по данным [58] (отношение величин SMR) продемонстрировал практически такую же величину.
**Исходно в [61] представлены RR для радиационных работников (плутониевого производства и прочих) сравнительно с «нерадиационными» работниками комплекса. Пересчет на ERR и оценка 95% CI выполнены нами (программа WinPepi, ver. 11.60).
***Расчет в обзоре [12] выполнен по исходным данным из [61].

$ERR/Gr = 0.05$ (95% CI: $>0; 0.11$). (Риски от внутреннего воздействия радионуклидов у работников ядерной индустрии пока не являются предметом наших исследований.)

Следует отметить, что данных по рискам для различных типов циркуляторных и цереброваскулярных патологий для работников ПО «Маяк» за последние десять с небольшим лет накоплено очень много (в Сообщении 1 [1] приводился перечень из 31 публикации), но в рамках настоящей работы важна информация только для болезней системы кровообращения *в целом* (анализы данных

для конкретных патологий, возможно, будут предметом наших последующих исследований).

Как видим, в десятках публикаций по работникам ПО «Маяк» мало ответов на вопрос, как влияет профессиональная деятельность работников комбината на ситуацию со смертностью от болезней системы кровообращения *в целом*. Выше были приведены три найденных исключения [51, 63, 64], и, судя по всему, это все. Во всяком случае, в последнем совместном в том числе с российским соавтором обзоре М.Р. Little (2021) [21], в обширной таблице почти все графы для ПО «Маяк» заполнены

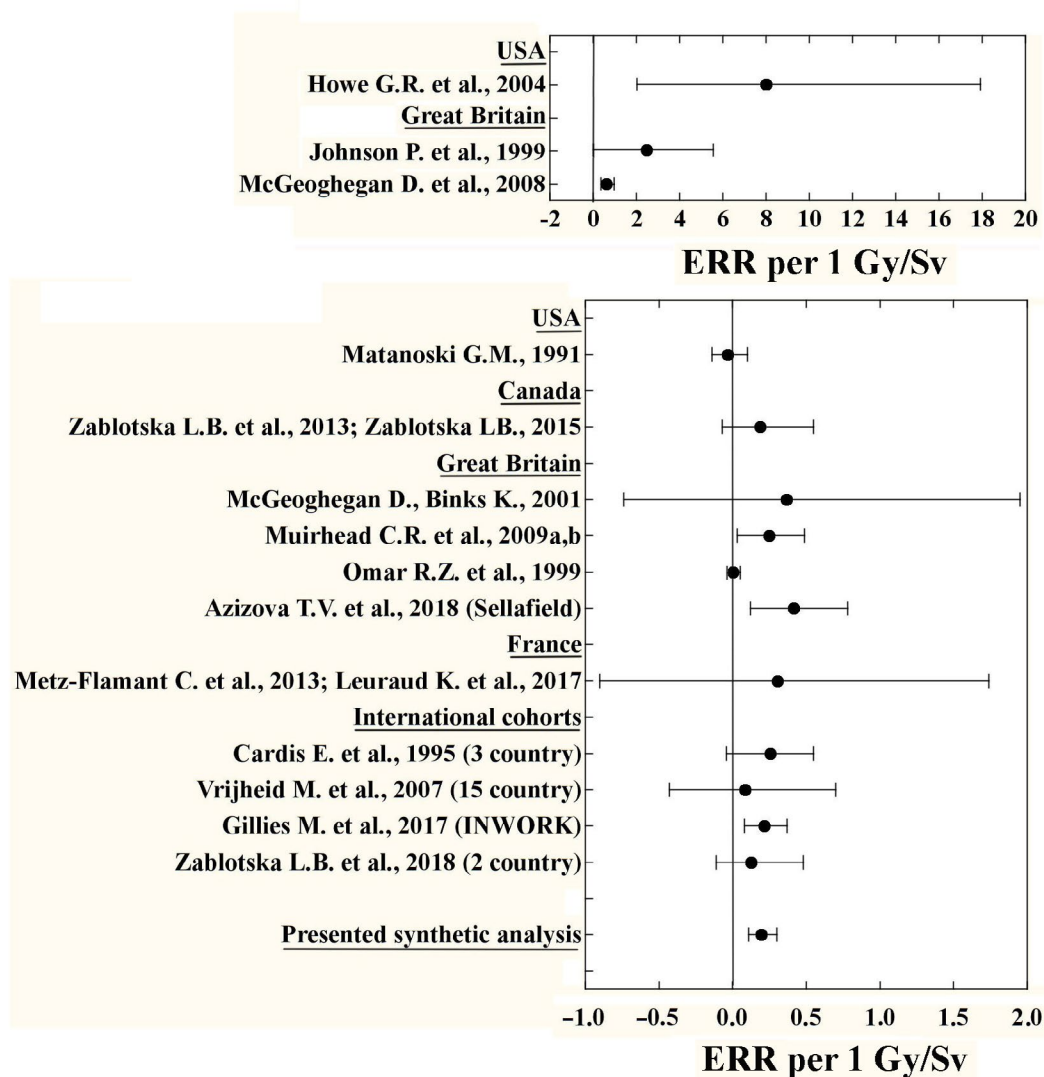


Рис. 1. Forest-plot, отражающий данные для работников ядерной индустрии зарубежных стран по ERR на 1 Гр/Зв (с 90% или 95% CI) для болезней системы кровообращения, вошедшие в объединяющий анализ. Результаты анализа представлены внизу. Выпавшие из выборки по критерию Шовене источники отображены на верхней части.

Fig. 1. Forest-plot showing data for foreign nuclear industry workers on ERR per 1 Gy/Sv (with 90% or 95% CI) for disease of circulatory system included in the combined analysis. The results of the analysis are shown below. The sources that were excluded from the selection according to the Chauvenet's criterion are displayed in the upper part.

данными для ишемической болезни сердца, для цереброваскулярных патологий и для артериальных нарушений.

В самом последнем исследовании Azizova T.V. et al., 2022 [65], судя по всему, есть необходимые данные, но полностью публикация на момент подготовки настоящей работы была недоступна, а в резюме авторы не привели необходимых сведений.

В результате остаются выводы о совершенно ничтожном ERR на 1 Гр/Зв (для внешнего воздействия), равном 0.05 на 2015–2017 гг. [63, 64] или 0.04 на 2018 г. [51].

Эти риски не совмещаются ни с результатами мета-анализов М.Р. Little с соавт. (см. в [1] и ниже табл. 2), ни с данными нашего объединяющего анализа. Они намного меньше и более или менее совпадают с выявленными только в мета-анализе [26] (ERR на 1 Гр/Зв = 0.07). По какой причине для работников ПО «Маяк» определяются столь малые риски, сказать затруднительно, но следует иметь в виду, что только для этой когорты, в отличие от многих остальных мировых когорт работников ядерной индустрии, имеются адекватные данные о различных конфаундерах типа гипертонии, курения, алкоголизма и пр. [20, 22, 26], что позволяет делать поправки на эти факторы, наверняка уменьшающие лучевой риск.

«Для рассматриваемых исследований [по эффектам] малых доз только для выживших после атомной бомбардировки... и работников ПО «Маяк»... имела информация о факторах образа жизни, в частности о курении сигарет, употреблении алкоголя, ожирении и (для LSS) о нескольких других переменных, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями». («Of the lower dose studies considered only those of the Japanese atomic bomb survivors... and Mayak workers... had information on lifestyle factors, in particular cigarette smoking, alcohol consumption, obesity and (in the LSS) a few other variables associated with circulatory disease.») [20].

«Немногие исследования (только выживших после атомной бомбардировки и работников ПО «Маяк») адекватно контролируют основные факторы образа жизни и здоровья; например, курение сигарет и употребление алкоголя» («Few studies (only those of the Japanese atomic bomb survivors and the Mayak nuclear workers) adequately control for major lifestyle and health factors; eg cigarette smoking and alcohol consumption.») [26].

Мета-анализ всех источников. Как видно из табл. 1, практически для всех исследований есть

данные о 95% CI для ERR на 1 Гр/Зв. В некоторых оригиналах публикаций представлена иная величина CI, но имеются соответствующие пересчеты в обзорах и мета-анализах. Полностью доверять последним нельзя, поскольку проверить по первичным данным возможности нет. Но примем здесь корректность указанных расчетов. Исключение составили две работы, для которых имелись данные только для 90% CI: McGeoghegan D. et al., 2008 [43] и Gillies M. et al., 2017 [50]. Эти работы из выборки элиминировали, но в целом для мета-анализа использовали всю выборку, включая данные для ПО «Маяк» (из последней работы 2018 г. [51]) и данные зарубежных исследований (табл. 1) без удаления выпадающих величин (такую операцию выполняет упомянутая выше программа для мета-анализа WinPepi, ver. 11.60 с широким спектром модулей, включая оценку гетерогенности групп).

Выборка ($n = 13$, см. в табл. 1 и, выше, данные для [51]) вновь анализировалась на величину гетерогенности. Обычно при мета- или pooled-анализе последняя оценивается с помощью коэффициентов Higgins and Thompson [66]. Показатель H менее 1.2 свидетельствует о гомогенности выборки, а свыше 1.5 — о выраженной гетерогенности. Величина I^2 отражает % вариант в выборке, атрибутивных гетерогенности [66].

Для выборки из 13 исследований получены следующие значения показателей: $H = 1.3$ (95% CI: 1.0; 1.9), а $I^2 = 44.6\%$ (95% CI: 0.0; 71.0), что демонстрирует наличие определенной гетерогенности. В подобных случаях из двух статистических моделей мета-анализа (Fixed-effect и Random-effect) уместно выбирать вторую [54], и окончательный результат имел следующий вид:

ERR на 1 Гр/Зв = 0.11 (95% CI: 0.01; 0.22).

Этот показатель почти в два раза ниже, чем полученное нами среднее значение для зарубежных исследований (0.20), но выше, чем величина для ПО «Маяк» по состоянию на 2018 г. (0.04 [51]).

Сравнение результатов объединяющего анализа и мета-анализа с данными предыдущих работ. Представляло интерес сравнение полученных в наших синтетических исследованиях величин ERR на 1 Гр/Зв по смертности от болезней системы кровообращения для работников ядерной индустрии с результатами мета-анализов М. Р. Little и других авторов, выполненных для всех облученных контингентов в сумме, а также с показателем для ПО «Маяк». Данные приведены в табл. 2 (более полная сводка информации о результатах мета-анализов, включающая также риски для ишемической болезни

Таблица 2. Данные по ERR на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения после облучения, представленные в отечественных и зарубежных исследованиях**Table 2.** Data on ERR per 1 Gy/Sv for from diseases of the circulatory system mortality after irradiation in Russian and foreign studies

Источник	ERR на 1 Гр/Зв (95% CI)
Presented combined analysis (mean)	0.20 (0.11; 0.3)
Presented meta-analysis	Random effect model: 0.11 (0.01; 0.22)
Azizova T.V. et al., 2018 (ПО «Маяк») [51]	0.04 (–0.00; 0.09); внешнее облучение
McMillan T.J. et al., 2010 (AGIR-2010; Table 4.6) [14]	‘Circulatory disease’. 0.09 (0.07; 0.12)*
Little M.P. et al., 2010 (Table 2) [16]	‘Circulatory disease’. 0.19 (0.14; 0.24)*
Little M.P. et al., 2012 (Table 2) [17]	‘Circulatory apart from heart and cerebrovascular’. Fixed effect model: 0.10 (0.05; 0.14); Random effect model: 0.19 (–0.00; 0.38)
Little M.P., 2016 (Table 5) [20]	‘All circulatory’. Random effect model: 0.115 (0.064; 0.167)**
Bernstein J. et al., 2020 (Table 6-2) [26]	Fixed effect model: 0.07 (0.04; 0.10)

* Сведения об использованной модели для мета-анализа в [14] отсутствуют (‘aggregate estimate’).

** Данных для Fixed effect model нет.

сердца и цереброваскулярных патологий, была представлена в Сообщении 1 [1]).

Из табл. 2 видно, что полученная нами только для работников ядерной индустрии средняя величина ERR на 1 Гр/Зв, а также результат соответствующего мета-анализа, в целом мало отличаются от данных мета-анализов М.Р. Little с соавторами (2010–2016) [14, 16, 17, 20] (для столь разнородных выборок, как в этих работах, более адекватна именно Random effect model [54, 55]). Следует иметь в виду, что в 2010 г. М.Р. Little был соавтором двух мета-анализов [14, 16], выполненных на практически одинаковых выборках (см. в Сообщении 1 [1]), но показавших величины ERR на 1 Гр/Зв, отличающиеся в два с лишним раза (см. табл. 2). Это, вероятно, является результатом порой произвольной комбинаторики источников для мета-анализов во всех таких работах [14, 16, 17, 20].

Мета-анализ другой группы авторов (Bernstein J. et al., 2020 [26]), выполненный хронологически последним и также для очень гетерогенной выборки (почему-то с Fixed effect model), продемонстрировал наименьшую величину. На наш взгляд, о чем уже говорилось выше и ранее [1], результаты подобных мета-анализов — по объединению заведомо необъединяемого — вряд ли имеют значительную ценность.

Эпидемиологическая оценка значимости выявленного риска. Поскольку наш мета-анализ отчасти был основан на косвенных данных (для двух источников — с перерасчетом доверительных интервалов иными авторами), далее мы будем исходить из полученной в результате объединяющего анализа (а

не мета-анализа) средней величины ERR на 1 Гр/Зв, равной 0.20 (95% CI: 0.11; 0.30). Важным является и то, что с позиции философии исследований мы ставим себя в более трудную ситуацию: ведь, как сказано, даже недифференцированные по контингентам результаты иных мета-анализов, как правило, имеют меньшие величины. Равным образом ниже и риски для работников ПО «Маяк» (табл. 2).

В Сообщении 1 [1] нами подробно обсуждался вопрос об используемых в эпидемиологии (классической [40], а не радиационной) градациях RR. Согласно наиболее используемой «шкале Монсона» (Richard R. Monson, США) из двух изданий монографии по эпидемиологии профессиональных воздействий (1980; 1990) [67], отсутствие эффекта принято для RR = 0.9–1.2 (следовательно, для положительного ERR — до 0.2), а слабая связь принимается при RR = 1.2–1.5 (то есть при ERR = 0.2–0.5). Для некоторых авторов, не придерживающихся шкалы Монсона, незначительный риск начинается уже при RR < 1.5 (например, [68], подробнее см. в нашем обзоре [69]). Считается, что иначе в обсервационных исследованиях затруднительно выявить вклад неизвестных смещений и конфаундеров [68, 69].

В то же время указывается и на значимость для эпидемиологии даже слабых ассоциаций (то есть с RR = 1.2–1.5 [1, 68, 69]), но подобные ассоциации должны иметь множество доказательств при различных дизайнах исследования и постоянство в схождении эффектов для разных публикаций. Например, в течение десятков лет, путем значительных усилий и великого множества работ, реализо-

вавшихся в ряде мета-анализов, удалось в конце концов показать, что RR для рака легкого у жен курильщиков как раз и составляет статистически значимую величину в 1.2–1.25 (к 2004–2006 гг.) [70–72]. Тот же риск ($RR = 1.2–1.3$) выявлен при пассивном курении и для ишемической болезни сердца [71]. В [72] указано, что это один из немногих примеров, когда сообществом эпидемиологов канцерогенеза была *принята столь слабая ассоциация за реальную*.

Выходит так, что выявленный даже для дозы 1 Гр ERR находится на самой границе или отсутствия зависимости, или начала слабой ассоциации, потому с позиции общей (классической) эпидемиологии эффект очень спорен. А ведь доза в 1 Гр — это граница средних и больших доз [53], это начальный уровень экспозиции, вызывающий лучевую патологию при остром воздействии (0.7–1.0 Гр согласно ICRP-118 [4]). Немногие работники ядерной индустрии накопили подобные дозы; достаточно посмотреть, к примеру, данные дозового распределения для наиболее облученных, по всей видимости, групп — работников ПО «Маяк» и комплекса Sellafield [51]. Аналогичные данные можно представить и для других профессиональных когорт; этот вопрос ясен.

Но даже для тех, кто накопил за время занятости кумулятивную дозу в 1 Гр, ERR смертности от болезней системы кровообращения равен всего-навсего показателю риска ишемической болезни сердца у подвергавшихся пассивному курению, то есть весьма обычной бытовой экспозиции.

Конечно, для столь распространенных патологий, как болезни системы кровообращения, важен не только относительный, но и абсолютный риск. Годовая смертность от сердечно-сосудистых патологий может быть принята за 350 на 100 000 мужчин в год, как это, к примеру, имело место для США в 2006 г. [73]. Если предположить, что это все будут работники ядерной индустрии, накопившие дозу 1 Гр за, скажем, 20 лет трудовой деятельности, то ERR для них, согласно нашему анализу, равен 0.20. А фоновый уровень смертности от указанных заболеваний за 20 лет составит 7000 человек. Таким образом, облучение в дозе 1 Гр даст абсолютный прирост смертей за время профессиональной занятости, равный 1400 человек (1.4% от всей группы). Следует, однако, понимать, что эта величина будет для 100 000 работников ядерной индустрии, то есть весьма существенной части от их мировой численности. Можно, например, вспомнить проводимое в США исследование Million Worker Study, охватывающее всех занятых в аме-

риканской ядерной отрасли [74], равно как численность регистра радиационных работников Великобритании, включающего 174.541 человека [44], 59 004 занятых на ядерных объектах Франции [49], 22 377 работника ПО «Маяк» [51], когорту из 34 146 человек Сибирского химического комбината [75] и т.п. [32]. Словом, гипотетическая группа в 100 000 работников — это весьма много.

Рассматривавшиеся ранее [1] и выше оценки порога дозы для смертности от болезней системы кровообращения, равные, согласно ICRP-118 [4, 5], НКДАР 2006–2019 [6–8], NCRP 2012–2018 [9, 10] и др. [11], 0.5 Гр для излучения с низкой ЛПЭ, имеют еще и оценку абсолютного риска (ICRP-118 [4, 5]):

«Настоящая публикация показывает, что порог поглощенной дозы для сердечно-сосудистых заболеваний может составлять всего 0.5 Гр, причем примерно у 1% облученных лиц разовьются сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания спустя более 10 лет после облучения». («The present publication suggests that the absorbed dose threshold for circulatory disease may be as low as 0.5 Gy, with approximately 1% of exposed individuals developing cardiovascular or cerebral diseases >10 years after exposure».)

Как можно было видеть, наша оценка абсолютного риска для дозы 1 Гр за 20 лет составила 1.4% от облученной популяции, т.е., если исходить из ЛБК, для дозы в 0.5 Гр за 10 лет должно получаться 0.35%, что в 3 раза ниже, чем теоретически оценено в ICRP-118 [4, 5].

Но это не все. Ведь доза в 1 Гр для всех 100 000 работников ядерной индустрии, как сказано, совсем «нехарактерна». По данным нашего предыдущего синтетического исследования, средняя доза, накопленная за весь период занятости для работника мировой ядерной индустрии (выборка насчитывала 63 позиции для 18 стран) составила 31.1 мЗв: варьируя от 3.8 мЗв (Компания АЭС, СЕА-COGEMA, Франция; 1946–1994 гг.) до 128 мЗв (АЭС Sellafield, Великобритания; 1947–1988 гг.) [76, 77].

То есть, ERR следует рассчитывать не на 1 Гр, а на величину в 30 с лишним раз меньшую. И за 20 лет занятости для 100 000 «средних» работников будет иметься уже не 1400 дополнительных смертей от сердечно-сосудистых патологий, а всего 44, что составит 0.6% от их фонового уровня и четыре сотых процента от всей когорты. Вряд ли можно всерьез говорить о флуктуациях типа 0.6% для столь многофакторных патологий, как болезни системы кровообращения [8, 24]. Причем наш объединяющий анализ для ERR на 1 Гр/Зв применительно к работ-

никам ядерной индустрии выявил величину, которая в целом выше как результата нашего мета-анализа и других мета-анализов [14, 16, 17, 20, 26], так и соответствующей величины для работников ПО «Маяк» [51, 63, 64] (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном разделе ссылки, как правило, не приводятся — их можно найти выше.

Во второй части представленного обзора, посвященного оценкам ERR на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения после облучения, проведены объединяющий анализ и мета-анализ по названному показателю риска применительно к работникам ядерной индустрии различных стран. Полнота соответствующей выборки, судя по всему, на 2022 г. являлась исчерпывающей.

Объединяющий анализ данных представлял собой оценку средних тенденций для выборки после элиминации из нее выпадающих значений. Было обнаружено, что два исследования из Великобритании (1999 г. и 2008 г.) и одно — из США (2004), по критерию Шовене должны быть удалены из вариационного ряда, в сумме насчитывающего 14 значений (США, Великобритания, Франция и интернациональные когорты из 3 и 15 стран). В результате была достигнута нормальность распределения выборки, и среднее значение ERR на 1 Гр/Зв составило 0.20 (95% CI: 0.11; 0.30).

Мета-анализ, в свою очередь, был проведен для полной выборки, без удаления выпадающих величин (эту операцию предусматривает сама программа для мета-анализа). Однако для двух работ имелись данные только о 90% CI (Великобритания, 2008 г. и 2017 г.), и они были исключены. Поскольку анализ выборки по коэффициентам Higgins and Thompson продемонстрировал определенную степень гетерогенности, то для мета-анализа была выбрана Random effect model, и ERR на 1 Гр/Зв составил 0.11 (95% CI: 0.01; 0.22).

Таким образом, полученная нами именно для работников ядерной индустрии средняя величина, а также результат мета-анализа, применительно к ERR на 1 Гр/Зв в целом мало отличались от данных мета-анализов М.Р. Литтл с соавт. (2010–2016) [14, 16, 17, 20], выполненных на очень гетерогенных выборках из самых разнообразных облученных контингентов.

В то же время немногие имеющиеся данные для ПО «Маяк» по смертности от болезней системы

кровообращения *в целом*, а не для отдельных типов этих заболеваний (три работы, не считая пока недоступной публикации 2022 г. [65]) свидетельствуют о значительно меньших рисках для внешнего воздействия γ -излучения: на 2018 г. ERR на 1 Гр/Зв составил 0.04 (95% CI: –0.00; 0.09). Эта величина наиболее сходна с данными мета-анализа группы авторов, не связанных с М.Р. Литтл (Bernstein J. et al., 2020 [26]), в котором ERR на 1 Гр/Зв оказался равным 0.07 (95% CI: 0.04; 0.10). Однако и этот мета-анализ предусматривал объединение всех возможных облученных контингентов. На наш взгляд, о чем говорилось и ранее [1], результаты подобных мета-анализов по объединению заведомо необъединяемого вряд ли имеют значительную ценность.

Все приведенные риски, с позиции классической эпидемиологии, при использовании для RR наиболее распространенной ординальной шкалы Монсона, должны считаться или незначимыми, «отсутствующими» ($RR = 1.0–1.2$), или свидетельствовать о слабой связи ($RR = 1.2–1.5$). И это при том, что ERR во всех исследованиях, в том числе здесь, рассчитывался на 1 Гр/Зв, каковую дозу подавляющее большинство облученных контингентов, включая работников ядерной индустрии, не накапливают.

Однако, поскольку болезни системы кровообращения имеют высокий фоновый уровень, то даже для слабых относительных рисков могут иметься достаточно высокие абсолютные риски, которые и были оценены. Представив себе гипотетическую группу работников ядерной индустрии в 100 000 человек, каждый из которых накопил кумулятивную дозу внешнего воздействия, равную 1 Гр, и исходя из данных по фоновой смертности мужчин от болезней системы кровообращения, например, в 2006 г. в США (около 350 на 100 000 человек [73]), был сделан расчет риска, исходя из величины ERR на 1 Гр/Зв, полученной в нашем объединяющем анализе (то есть на основе более высокой оценки сравнительно с данными мета-анализа). Получилось, что за 20 лет занятости, для группы в 100 000 работников прибавится дополнительно 1400 смертей от названных заболеваний (1.4% от когорты). По виду это осязаемое значение, но надо учитывать, во-первых, очень большую величину гипотетической группы, которая превышает ряд национальных когорт ведущих ядерных держав за прошедшие более 70-ти лет, и, во-вторых, тот факт, что дозу в 1 Гр накапливает весьма малая часть работников ядерной индустрии [51].

Наша более ранняя [31, 76, 77] оценка средней дозы внешнего облучения для работников ядерной индустрии 18 стран за весь период занятости составила 31.1 мЗв. Соответствующий пересчет на эту дозу обеспечивает прибавку смертности уже не в 1400, а всего в 44 человека на 100 000-ную группу, что составляет 0.6% от фонового уровня смертности и четыре сотых процента от всей группы. Вряд ли можно всерьез говорить о флуктуациях типа 0.6% для столь многофакторных патологий, как болезни системы кровообращения.

Полученные во второй части настоящего синтетического исследования результаты:

а) еще раз подкрепляют вывод, сделанный в Сообщении 1 [1], о целесообразности придерживаться порога дозы в 0.5 Гр для смертности от болезней системы кровообращения, установленного официальными организациями [4–11];

б) как и ранее для солидных раков в нашем исследовании [31], расчеты свидетельствуют об очень низких, пренебрежимо малых рисках смертности от болезней системы кровообращения, атрибутивных лучевому фактору, для всех работников ядерной индустрии последних десятилетий и для большей части работников даже начального периода;

в) показывают, что для реальной деятельности и охраны здоровья подавляющего большинства работников ядерной индустрии определение/высчитывание лучевых рисков смертности от болезней системы кровообращения носит исключительно теоретический характер.

Эти выводы важны в том числе для экспертных советов по установлению причинности профессиональных патологий у работников ядерной индустрии. Вряд ли можно присваивать лучевую атрибутивность каким-либо болезням системы кровообращения при накоплении доз внешнего облучения менее 0.5 Гр/Зв. Хотя вредность в подобных случаях и может быть связана с профессиональной деятельностью, однако учитывать здесь радиационный фактор как физическое воздействие, исходя из накопленных данных, смысла не имеет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ СУБЪЕКТИВНЫХ УКЛОНОВ

Конфликт интересов отсутствует. Представленное исследование, выполненное в рамках бюджетной темы НИР ФМБА России, не поддерживалось никакими иными источниками финансирования. Не имелось ограничений или внешних объективных либо субъективных вмешивающихся факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А. и др. Избыточный относительный риск смертности от болезней системы кровообращения после облучения. Сообщение 1. Обзор обзоров и мета-анализов, декларирующих эффекты малых доз. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2023. Т. 63. № 1. С. 3–33. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Wainson A.A. et al. Excess relative risk of mortality from disease of the circulation system after irradiation. Report 1. Overview of reviews and meta-analysis declared effects of low doses. *Radiats. Biol. Radioecol.* ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2023;63(1)3–33. (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.31857/S0869803123010095>
2. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death: Based on the Recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975, and Adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly, 1975 revision. V. I. World Health Organization: Geneva, 1977. 353 p. [Translated in Russian: Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. Классификация основана на рекомендациях Конференции по Девятому пересмотру (1975 г.) и принята Двадцать девятой Всемирной ассамблеей здравоохранения. Т. 1. ВОЗ, Женева. М.: Медицина, 1980. 758 с. (In Russ.)]
3. Classification of Diseases, Functioning, and Disability. CDC. Center for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics. World Health Organization (WHO). 2021. <https://www.cdc.gov/nchs/icd/index.htm> (address data 2022/01/12).
4. 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. *Annals of the ICRP*. Ed. by C.H. Clement. Amsterdam–New York: Elsevier, 2012. 325 p.
5. Hendry J.H. Threshold doses and circulatory disease risks. *Ann. ICRP*. 2015;44(1, Suppl):69–75. <https://doi.org/10.1177/0146645314560688>
6. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. New York: United Nations, 2008. P. 325–383.
7. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-seventh session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. New York: United Nations, 2011. 106 p.
8. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure. New York, 2020. P. 21–192.
9. NCRP Report No 171. Uncertainties in the estimation of radiation risks and probability of disease causation. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2012. 418 p.
10. NCRP Commentary No 27. Implications of recent epidemiologic studies for the linear-nonthreshold model and radiation protection. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2018.

11. EPA Radiogenic cancer risk models and projections for the U.S. population (Blue Book). EPA-HQ-OAR-2011-0436; FRL-9313-4. Federal Register. 2011. V. 76. № 104. P. 31329–31330. Washington, D.C.: Environmental Protection Agency, 2011.
12. McGale P., Darby S.C. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat. Res.* 2005;163(3):247–257. <https://doi.org/10.1667/rr3314>
13. McGale P., Darby S.C. Commentary: a dose-response relationship for radiation-induced heart disease—current issues and future prospects. *Int. J. Epidemiol.* 2008;37(3):518–523. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn067>
14. McMillan T.J., Bennett M.R., Bridges B.A. et al. Circulatory disease risk, subgroup on circulatory disease risk of the Advisory Group on Ionising Radiation. AGIR-2010. Circulatory disease risk. Report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation. Chilton, Doc HPA, RCE-16. 2010. 116 p.
15. Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat. Res.* 2008;169(1):99–109. <https://doi.org/10.1667/RR1070.1>
16. Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat. Environ. Biophys.* 2010;49(2):139–153. <https://doi.org/10.1007/s00411-009-0250-z>
17. Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D. 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):1503–1511. <https://doi.org/10.1289/ehp.1204982>
18. Little M.P. A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases. *Radiat. Environ. Biophys.* 2013;52(4):435–449. <https://doi.org/10.1007/s00411-013-0484-7>
19. Little M.P., Lipshultz S.E. Low dose radiation and circulatory diseases: a brief narrative review. *Cardio-Oncology.* 2015;1:Article 4. 10 p. <https://doi.org/10.1186/s40959-015-0007-6>
20. Little M.P. Radiation and circulatory disease. *Mutat. Res.* 2016;770(Pt B):299–318. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.008>
21. Little M.P., Azizova T.V., Hamada N. Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing radiation in directly exposed individuals, especially circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021;97(6):782–803. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1876955>
22. Kreuzer M., Auvinen A., Cardis E. et al. Low-dose ionising radiation and cardiovascular diseases — Strategies for molecular epidemiological studies in Europe. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2015;764:90–100. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.03.002>
23. Gao L., Ding C.-Y. Low dose radiation exposure and cardiovascular diseases: a review. *Int. J. Cardiovasc. Pract.* 2017;2(4):76–79. <https://doi.org/10.21859/ijcp-030103>
24. Baselet B., Ramadan R.A., Benotmane A.M. et al. Selected endothelial responses after ionizing radiation exposure. In: Endothelial Dysfunction — Old Concepts and New Challenges. Ed. by H. Lenasi. IntechOpen, 2018:365–390. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72386>
25. Wakeford R. Does low-level exposure to ionizing radiation increase the risk of cardiovascular disease? *Hypertension.* 2019;73(6):1170–1171. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.11892>
26. Bernstein J., Dauer L., Dauer Z. et al. Cardiovascular risk from low dose radiation exposure. Review and scientific appraisal of the literature. 3002018408. Technical Report. Palo Alto (CA): Electric Power Research Institute (EPRI). Final Report, 2020. 144 p. <https://www.epri.com/research/products/000000003002018408> (address data 2022/01/21).
27. Tapio S., Little M.P., Kaiser J.C. et al. Ionizing radiation-induced circulatory and metabolic diseases. *Environ. Int.* 2021;146:Article 106235. 16 p. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106235>
28. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons, Ltd, 2009. 421 p.
29. Shimizu Y., Pierce D.A., Preston D.L., Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part II. Noncancer mortality: 1950–1990. *Radiat. Res.* 1999;152(4):374–389. <https://doi.org/10.2307/3580222>
30. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Краткий обзор мировых исследований лучевых и нелучевых эффектов у работников ядерной индустрии. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* (Гомель). 2020. № 1. С. 17–31. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Brief review of world researches of radiation and non-radiation effects in nuclear industry workers. *Medical and Biological Problems of Life Activity* (Gomel). 2020(1):17–31. (In Russ. Engl. abstr.)]
31. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Сравнение риска смертности от солидных раков после радиационных инцидентов и профессионального облучения. *Медицина катастроф.* 2021. № 3. С. 34–41. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Comparison of the risk of mortality from solid cancers after radiation incidents and occupational exposures. *Disaster Medicine* (“*Meditsina katastrof*”, Moscow) 2021(3):34–41 (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-3-34-41>
32. Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M. et al. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am. J. Epidemiol.* 1998;148(6):564–574. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>
33. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
34. Laurent O., Metz-Flamant C., Rogel A. et al. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2010;83(8):935–944. <https://doi.org/10.1007/s00420-010-0509-3>
35. Boice J.D. Jr., Cohen S.S., Mumma M.T. et al. Mortality among workers at the Los Alamos National Laboratory, 1943–2017. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021;21:1–28. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1917784>

36. Zhivin S., Guseva Canu I., Davesne E. et al. Circulatory disease in French nuclear fuel cycle workers chronically exposed to uranium: a nested case-control study. *Occup. Environ. Med.* 2018;75(4):270–76. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104575>
37. Silver S.R., Bertke S.J., Hein M.J. et al. Mortality and ionising radiation exposures among workers employed at the Fernald Feed Materials Production Center (1951–1985). *Occup. Environ. Med.* 2013;70(7):453–463. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-100768>
38. McGeoghegan D., Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946–95. *J. Radiol. Prot.* 2000a;20(4):381–401. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/20/4/303>
39. McGeoghegan D., Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946–95. *J. Radiol. Prot.* 2000b;20(2):111–137. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/20/2/301>
40. Handbook of Epidemiology. Ed. by W. Ahrens, I. Pigeot. 2nd Edition. New York; Heidelberg; Dordrecht; London: Springer, 2014. 2498 p.
41. Howe G.R., Zablotska L.B., Fix J.J. et al. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat. Res.* 2004;162(5):517–526. <https://doi.org/10.1667/rr3258>
42. Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. 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;36(5):1126–1135. <https://doi.org/10.1093/ije/dym138>
43. McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. *Int. J. Epidemiol.* 2008;37(3):506–518. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn018>
44. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer.* 2009a;100(1):206–212. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825>
45. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al. Third analysis of the National Registry for Radiation Workers: occupational exposure to ionizing radiation in relation to mortality and cancer incidence. Health Protection Agency. Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. Radiation Protection Division. HPA-RPD-062. Chilton, Didcot, Oxfordshire OX11 0RQ. 2009b. 150 p. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/340090/HPA-RPD-062_for_website.pdf (accessed 2024/05/29).
46. Metz-Flamant C., Laurent O., Samson E. et al. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup. Environ. Med.* 2013;70(9):630–638. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101149>
47. Zablotska L.B., Lane R.S., Frost S.E. Mortality (1950–1999) and cancer incidence (1969–1999) of workers in the Port Hope cohort study exposed to a unique combination of radium, uranium and γ -ray doses. *BMJ Open.* 2013;3(2):Article e002159. 10 p. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002159>
48. Zablotska L.B. Mortality risks in the pooled analyses of the Canadian and German uranium processing worker. Canadian Nuclear Safety Commission contract 87055-13-0577. Final Report. R587.1. July 31, 2015. 43 p. <https://www.nuclearsafety.gc.ca/eng/pdfs/research-project-R587-1.pdf> (accessed 2022/01/12)
49. Leuraud K., Fournier L., Samson E. et al. Mortality in the French cohort of nuclear workers. *Radioprotection.* 2017;52(3):199–210. <https://doi.org/10.1051/radiopro/2017015>
50. Gillies M., Richardson D.B., Cardis E. 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;188(3):276–290. <https://doi.org/10.1667/RR14608.1>
51. Azizova T.V., Batistatou E., Grigorieva E.S. et al. An assessment of radiation-associated risks of mortality from circulatory disease in the cohorts of Mayak and Sellafield nuclear workers. *Radiat. Res.* 2018;189(4):371–388. <https://doi.org/10.1667/RR14468.1>
52. Zablotska L.B., Fenske N., Schnelzer M. et al. Analysis of mortality in a pooled cohort of Canadian and German uranium processing workers with no mining experience. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2018;91(1):91–103. <https://doi.org/10.1007/s00420-017-1260-9>
53. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2013. № 2. С. 5–21. [Kotegov A.N. From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing. *Med. Radiologiya. Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”, Moscow). 2013;58(2): 5–21. (In Russ. Engl. abstr.)]
54. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int. J. Epidemiol.* 1999;28(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>
55. Bravata D.M., Olkin I. Simple pooling versus combining in meta-analysis. *Eval. Health Prof.* 2001;24(2):218–230. <https://doi.org/10.1177/01632780122034885>
56. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов. *Укр. биохим. журн.* 1975. Т. 47. № 6. С. 776–790. [Kokunin V.A. Statistical processing of data from a small number of experiments. *Ukr. Biokhim. Zh.* (“Ukrainian Journal of Biochemistry”, Kiev). 1975;47(6):776–791. (In Russ.)]
57. Mostarac P., Malaric R., Hegedusi H. Comparison of outliers elimination algorithms. Proc. 7th Int. Conf., Smolenice, Slovakia. Measurement. 2009. P. 49–52. Also table ‘Chauvenet’s criterion for rejecting a reading’: <https://chetaero.files.wordpress.com/2016/11/chauvenet.pdf> (accessed 2024/05/29).
58. Matanoski G.M. Health Effects of Low-Level Radiation in Shipyard Workers. Final Report Johns Hopkins Univ., Baltimore, MD (United States). Dept. of Epidemiology. United States: N. p., DOE Report no. DOE/EV/10095.T2, DOE Contract No. DE-ACO2-79EV10095, National Technical Information Service, Springfield, VA, 1991. 1991. 437 p. <https://doi.org/10.2172/10103020>. <https://www.osti.gov/servlets/purl/10103020> (address data 2022/01/12)

59. Johnson P., Atkinson W.D., Nicholls J.L. Updated analysis of mortality in workers at UK atomic weapons establishments. In: 'Proceedings of the SRP Sixth International Symposium: Achievements & Challenges: Advancing Radiation Protection into the 21st Century. Ed. by M. Thorne. London: Society for Radiological Protection, 1999.
60. McGeoghegan D., Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Chapelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955–95. *J. Radiol. Prot.* 2001;21(3):221–50.
<https://doi.org/10.1088/0952-4746/21/3/302>
61. Omar R.Z., Barber J.A., Smith P.G. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br. J. Cancer.* 1999;79(7–8):1288–1301.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690207>
62. Cardis E., Gilbert E.S., Carpenter L. et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat. Res.* 1995;142(2):117–132.
<https://doi.org/10.2307/3579020>
63. Azizova T.V., Grigorieva E.S., Hunter N. et al. Risk of mortality from circulatory diseases in Mayak workers cohort following occupational radiation exposure. *J. Radiol. Prot.* 2015;35(3):517–538.
<https://doi.org/10.1088/0952-4746/35/3/517>
64. Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Хантер Н. и др. Риск смерти от болезней системы кровообращения в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению. *Тер. архив.* 2017. Т. 89. № 1. С. 18–27. [Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Hunter N. et al. Mortality from circulatory diseases in a cohort of patients exposed to chronic radiation. *Ter. Arkh.* 2017;89(1):18–27. (In Russ. Engl. abst.)]
<https://doi.org/10.17116/terarkh201789118-27>
65. Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. et al. Mortality from various diseases of the circulatory system in the Russian Mayak nuclear worker cohort: 1948–2018. *J. Radiol. Prot.* 2022 Mar 9;42(2):Article 021511. 44 p. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac4ae3>
66. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br. Med. J.* 2003;327(7414):557–560.
<https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
67. Monson R.R. Occupational Epidemiology. Florida: Boca Raton: CRC Press, 1980. 219 p.; 2nd Ed. Florida: Boca Raton, CRC Press Inc., 1990. 312 p.
68. Taubes G. Epidemiology faces its limits. *Science.* 1995; 269(5221):164–169.
<https://doi.org/10.1126/science.7618077>
69. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2019. Т. 64. № 4. С. 5–17. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. Strength of association. Report 1. Graduation of relative risk. *Med. Radiologiya. Radiat. Bezopasnost* ("Medical Radiology and Radiation Safety", Moscow). 2019;64(4):5–17. (In Russ. Engl. abstract.)]
https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717
70. Smoking and Heart Disease and Stroke. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics, Classification of Diseases, Functioning, and Disability. World Health Organization (WHO). 2021.
<https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/heart-disease-stroke.html> (accessed 2024/05/29)
71. Szklo M., Nieto F.J. Epidemiology. Beyond the Basics. 4th Ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019. 577 p.
72. Boffetta P. Causation in the presence of weak associations. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2010;50(Suppl 1):13–16.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2010.526842>
73. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu. Rev. Public. Health.* 2011;32(1):5–22.
<https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-101211>
74. Boice J.D. Jr., Ellis E.D., Golden A.P. et al. The past informs the future: an overview of the Million Worker Study and the Mallinckrodt Chemical Works Cohort. *Health Phys.* 2018;VB 114(4):381–385.
<https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000825>
75. Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией, подвергавшихся профессиональному облучению низкой интенсивности. *Кардиология.* 2020. Т. 60. № 10. С. 73–79. [Semenova Y.V., Karpov A.B., Takhauov R.M. et al. Markers of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension exposed to occupational irradiation of low intensity. *Kardiologiya* (Cardiology, Moscow). 2020;60(10):73–79. (In Russ. Engl. abst.)]
<https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1236>
76. Котеров А.Н., Туков А.Р., Ушенкова Л.Н. и др. Средняя накопленная доза облучения для работников мировой ядерной индустрии: малые дозы, малые эффекты. Сравнение с дозами для медицинских радиологов. *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2022;62(3):227–239. [Kotero A.N., Tuko A.R., Ushenkova L.N. et al. Average accumulated radiation doses for world nuclear workers: low doses, low effects. Comparison with doses for medical radiologists. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya*. (Radiation biology. Radioecology, Moscow). 2022;62(3):227–239. (In Russ., Engl. abstr.)]
<https://doi.org/10.31857/S0869803122030043>
77. Kotero A.N., Tuko A.R., Ushenkova L.N. et al. Average accumulated radiation doses for global nuclear workers: low doses, low effects, and comparison with doses for medical radiologists. *Biol. Bull.* (Moscow). 2022;49(12):2475–2485.
<https://doi.org/10.1134/S106235902212007X>

Excess Relative Risk of Mortality from Diseases of the Circulation System after Irradiation. Report 2. Combined Data Analysis for Nuclear Workers

A. N. Koterov^{1,*}, L. N. Ushenkova¹, A. A. Wainson², I. G. Dibirgadzhev¹

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

*E-mail: govorilga@inbox.ru

In the second part of the review on estimates of excess relative risks (ERR) per 1 Gy/Sv for mortality from diseases of the circulatory system (ICD-9: 390–459; ICD-10: I00–I99) after irradiation, a combined analysis and meta-analysis was carried out for nuclear industry workers of various countries. The completeness of the sample at the end of 2021 appeared to be exhaustive. The combined analysis of the data consisted in assessing the average for the sample after eliminating outliers from it; ERR per 1 Gy/Sv was 0.20 (95% CI: 0.11; 0.30). The meta-analysis was performed on the full sample, without removing outliers. Some heterogeneity was identified, so a Random effect model was used for the meta-analysis, and the ERR per 1 Gy/Sv was 0.11 (95% CI: 0.01; 0.22). The mean value of ERR per 1 Gy/Sv obtained here only for nuclear industry workers, as well as the result of the meta-analysis, did not differ much from the data of M.P. Little and co-workers (2010–2016) for heterogeneous samples from different populations. At the same time, the data for ‘Mayak’ PA on mortality from circulatory pathologies in general, and not for their individual types, indicate lower risks for external exposure (Azizova TV et al., 2018): ERR per 1 Gy/Sv was 0.04 (95% CI: –0.00; 0.09). All listed risks from the point of view of classical epidemiology, when using the common Monson scale for relative risks (RR), should be considered either ignorable (RR = 1.0–1.2) or weak (RR = 1.2–1.5). An estimation of the absolute risk of mortality from circulatory pathologies for a hypothetical group of 100,000 nuclear workers who each accumulated a dose of 1 Gy, based on data on the baseline mortality of men from these pathologies for the United States, showed an increase of 1400 deaths over 20 years of employment. However, recalculation for the real average dose accumulated by workers in different countries (31.1 mSv; Koterov A.N. et al., 2021) revealed an insignificant increase in mortality at 0.6% of the baseline level, which risk cannot be taken into account for such multifactorial pathologies. The results obtained in the second part of the presented study: a) reinforce the conclusion made in Report 1 about the advisability of adhering to the dose threshold of 0.5 Gy for circulatory pathologies mortality established by UNSCEAR, ICRP, NCRP, BEIR, etc.; b) they indicate very low, negligible risks of mortality from circulatory pathologies attributed to the radiation factor for nuclear industry workers in recent decades and for most of those even in the previous period; c) they show that for the real activity and health protection of the majority of workers in the nuclear industry, the determination/calculation of the radiation risks of mortality from circulatory pathologies is of an exclusively theoretical nature. These conclusions are important, among other things, for expert advices on establishing the causality of occupational pathologies in nuclear industry workers.

Keywords: diseases of the circulatory system, excess relative risks, nuclear workers, combined analysis, meta-analysis