

Основные факторы риска развития острого инфаркта миокарда у работников радиационно опасных производств

Ю.В. Семёнова¹, А.Б. Карпов^{1,2}, Т.М. Литвиненко¹, Р.М. Тахауов^{1,2}, В.П. Леонов³

¹Северский биофизический научный центр Федерального управления «Медбиоэкстрем». г.Северск,

²Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная медицина и радиобиология»

СО РАМН. г.Северск; ³Томский Государственный университет. г.Томск, Россия

Acute myocardial infarction risk factors at radiation-dangerous workplaces

Yu. V. Semenova¹, A.B. Karpov^{1,2}, T.M. Litvinenko¹, R.M. Takhauov^{1,2}, V.P. Leonov³

¹Seversk Biophysical Research Center, Federal Agency “Medbioextrem”. Seversk, Russia. ²Research Laboratory

“Radiation Medicine and Radiobiology”, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Seversk, Russia;

³Tomsk State University. Tomsk, Russia

Цель. Изучить факторы риска (ФР) развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), их значимость и характер взаимодействия в «закрытой» популяции, у работников радиационно опасных производств, подвергающихся в процессе профессиональной деятельности длительному воздействию ионизирующего излучения (ИИ) в диапазоне «малых» доз.

Материал и методы. На основе созданного по критериям ВОЗ регистра ОИМ проанализировано 1 370 случаев заболевания, из которых 327 у лиц, подвергавшихся длительному воздействию «малых» доз ИИ в условиях профессиональной деятельности. Выполнено проспективное когортное исследование заболеваемости ОИМ в «закрытой» популяции за период 1998-2002гг.

Результаты. Установлено, что суммарная доза внешнего облучения, стаж работы и традиционные ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у работников, подвергавшихся воздействию ИИ – больных ОИМ, распределены независимо друг от друга. Наибольшие суммарные дозы общего внешнего облучения регистрировались у персонала основных производств, перенесших ОИМ в молодом возрасте. С увеличением индивидуальной дозовой нагрузки уменьшалась продолжительность артериальной гипертензии (АГ) до ОИМ.

Заключение. У лиц, длительно контактирующих с источниками ИИ, в патогенезе ОИМ доминирующими являются такие ФР ССЗ, как психоэмоциональное перенапряжение, курение, АГ. Длительное воздействие «малых» доз ИИ потенцирует агрессивность традиционных ФР ССЗ – дислипидемии, АГ, в патогенезе ОИМ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, заболеваемость, факторы риска, «малые» дозы ионизирующего излучения.

Aim. To study risk factors (RF) of acute myocardial infarction (AMI), their significance and interplay in a “closed” population – people with chronic low-dose ionizing radiation (IR) exposure at their workplace.

Material and methods. According to WHO AMI Registry, 1 370 AMI cases were analyzed, including 327 cases in people exposed to long-term low-dose IR at their workplace. A prospective cohort study of AMI morbidity in a “closed” population (1998-2002) was performed.

Results. It was demonstrated that total dose of external radiation, duration of working in radiation-dangerous environment, and traditional cardiovascular RF, were independently distributed in IR-exposed AMI patients. Maximal total doses of external radiation were registered in young AMI patients. Individual dose negatively correlated with arterial hypertension (AH) duration before AMI development.

Conclusion. Among persons with long-term IR exposure, psycho-emotional stress, smoking, and AH were the leading cardiovascular RF in AMI pathogenesis. Long-term, low-dose IR enhanced traditional cardiovascular RF (dyslipidemia, AH) aggression in AMI pathogenesis.

Key words: Acute myocardial infarction, morbidity, mortality, risk factors, low-dose ionizing radiation.

© Коллектив авторов, 2005

Телефон: (382-3) 99-40-01,

Факс: (382-3) 99-40-02, 99-40-03,

E-mail: kab@sbrc.ru

На рубеже столетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти населения большинства промышленно развитых стран мира, составляя до 40% всех случаев смерти [1]. За последние 30 лет доля ССЗ в структуре общей заболеваемости и смертности населения России практически не изменилась, будучи равной большей половине всех случаев [2]. Формирование эффективной стратегии лечебно-профилактических мероприятий невозможно без учета национальных, региональных и местных особенностей. Приоритетным остается стремление к оценке индивидуального сердечно-сосудистого риска, основанной на знании совокупного вклада патологических факторов, имеющих у индивидуума в конкретной популяции. Атеросклероз – болезнь цивилизации, поэтому особого внимания заслуживают антропогенные и техногенные факторы риска (ФР), среди которых особое место занимает ионизирующее излучение (ИИ). Несмотря на значительное число работ, посвященных воздействию ИИ на организм человека, вопросы о влиянии этого агента на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и его взаимодействии с традиционными ФР развития ССЗ остаются мало изученными и требуют дальнейших исследований.

Цель настоящего исследования – изучить ФР развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), их значимость и характер взаимодействия у работников радиационно опасных производств, подвергающихся в процессе профессиональной деятельности длительному воздействию ИИ в диапазоне «малых» доз (суммарные накопленные эквивалентные дозы в диапазоне до 1 Зв) [3].

Закрытое административно-территориальное образование Северск (ЗАТО Северск) соответствует требованиям, предъявляемым ВОЗ, для изучения эпидемиологии ОИМ [4]. Оно расположено компактно и занимает относительно небольшую площадь, причем его величина остается практически стабильной на протяжении длительного времени. Число жителей города – величина сравнительно постоянная, составляющая в среднем 112 тыс. человек. Постоянный и естественный прирост населения не превышает -2,05 на 100 тыс. человек. На территории ЗАТО Северск расположен Сибирский химический комбинат (СХК) – крупнейший в мире комплекс производств атомной

промышленности, функционирующий более 50 лет; это дает возможность проведения исследований по изучению хронического воздействия «малых доз» ИИ на состояние здоровья работников комбината и населения прилегающих территорий.

Материал и методы

Для выполнения проспективного когортного исследования был создан регистр ОИМ, являющийся структурной составляющей регионального медико-дозиметрического регистра (РМДР) персонала СХК и населения ЗАТО Северск. Информация о коронарных катастрофах среди взрослого населения > 20 лет собирается в соответствии с программой «Регистр ОИМ», созданной ВОЗ в 1968г и дополненной авторами результатами современных прижизненных методов обследования больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и проспективным наблюдением за ними [4]. Диагноз ОИМ верифицировали согласно программе ВОЗ «Регистр ОИМ» по четырем категориям: «определенный», «возможный», «неподтвержденный», «недостаточно данных» с использованием стандартных диагностических критериев, учитывающих клинические, электрокардиографические показатели, степень повышения маркеров некроза миокарда в крови, а в случаях смерти данные морфологических изменений в миокарде и коронарных сосудах. Контроль за правильным применением унифицированных критериев проводился ежегодно амбулаторно-диагностическим отделом НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН по рандомизированной выборке карт первичной регистрации. Для расчета параметров заболеваемости ОИМ учитывались только случаи «определенного» (ООИМ) и «возможного» ОИМ (ВОИМ).

Сравнение показателей заболеваемости, а также оценка распространенности и влияния ФР производилась в различных группах: персонал основных производств СХК, имеющий профессиональный контакт с источниками ИИ, и персонал вспомогательных производств СХК, не имеющий контакта с источниками ИИ, городское население. В базу данных РМДР наряду с паспортными идентификационными сведениями вносятся медицинская информация – сведения о смертности и заболеваемости; информация о социально-бытовых факторах, наследственности, профессиональной деятельности – стаж, место работы и т.д.; виде радиационного воздействия – внешнее, внутреннее, сочетанное облучение; величина дозовых нагрузок. В этой связи в работе учитывались следующие ФР ССЗ: табакокурение, употребление алкоголя, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, психоэмоциональное напряжение, отягощенная наследственность, сахарный диабет (СД) и суммарная индивидуальная доза облучения.

Наличие АГ оценивали по критериям, предложенным экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [5]. Стаж АГ устанавливался из анамнеза и уточнялся по данным медицинской документации. Для характеристики массы тела (МТ) использовали индекс МТ (ИМТ). За избыточную МТ принимали значения ИМТ для мужчин ≥ 29 кг/м², для женщин ≥ 30 кг/м². Физическую активность определяли соответственно самооценкам больных. Гиперхолестеринемию (ГХС) диагности-

ровали при концентрации общего холестерина (ОХС) > 5,0 ммоль/л. Статус курения, наличие отягощенной наследственности и СД определяли по данным анамнеза и медицинской документации. Уровень психологического напряжения (субъективные переживания по поводу главных жизненных событий, межличностных отношений) оценивался с использованием шкалы психологического стресса Ридера. Повышение психоэмоционального напряжения регистрировали при среднем балле по опроснику < 3 для мужчин и < 2,8 для женщин.

В период 1998–2002 гг. диагноз ОИМ был верифицирован у 1 370 человек, из них 501 работник СХК: 327 человек – персонал основных производств (64 женщины и 263 мужчины) и 174 человека – персонал вспомогательных производств (57 женщин и 117 мужчин). Каждый пациент был охарактеризован 65 переменными, включавшими оценки социального статуса, набор ФР, наличие сопутствующих заболеваний, биохимические показатели, с учетом концентрации ОХС, основные клинические данные, а также суммарную дозу внешнего облучения и стаж работы в контакте с источниками ИИ.

Статистическая обработка. Статистический анализ проводили в центре «Биостатистика» (e-mail: point@stn.tomsk.ru) с использованием пакета «SAS-8». Исследование взаимосвязи между дискретными, качественными признаками – развитие ОИМ и изучаемые ФР, проводилось с использованием анализа двумерных таблиц сопряженности с вычислением значения критерия Пирсона χ^2 , а также значения коэффициента ассоциации (ϕ) – показателя силы связи для качественных дихотомических переменных. Для сравнения параметров распределения количественных признаков в нескольких группах использовали дисперсионный анализ с фиксированными уровнями факторов, что позволяло проверить гипотезы о равенстве генеральных средних нескольких групп с последующим попарным сравнением уровней с помощью линейных контрастов Шеффе. В тех случаях, когда достигнутый уровень значимости ($Prob > F$) F-критерия Фишера был < критического уровня в 5%, гипотеза равенства средних значений анализируемых признаков отклонялась и принималась гипотеза неравенства. 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 [6].

Результаты и обсуждение

Для закрытой популяции в целом при изучении взаимосвязей между дискретными качественными признаками были обнаружены хорошо известные ассоциации между развитием ОИМ и отдельными ФР: ГХС ($\chi^2 = 137,702$; $p = 0,001$); АГ, являющейся важнейшим независимым ФР ОИМ, ($\chi^2 = 71,848$; $p = 0,001$); употреблением алкоголя ($\chi^2 = 35,710$; $p = 0,001$); СД, который рассматривают сегодня как эквивалент ИБС, ($\chi^2 = 10,826$; $p = 0,001$); ожирением, являющимся компонентом метаболического

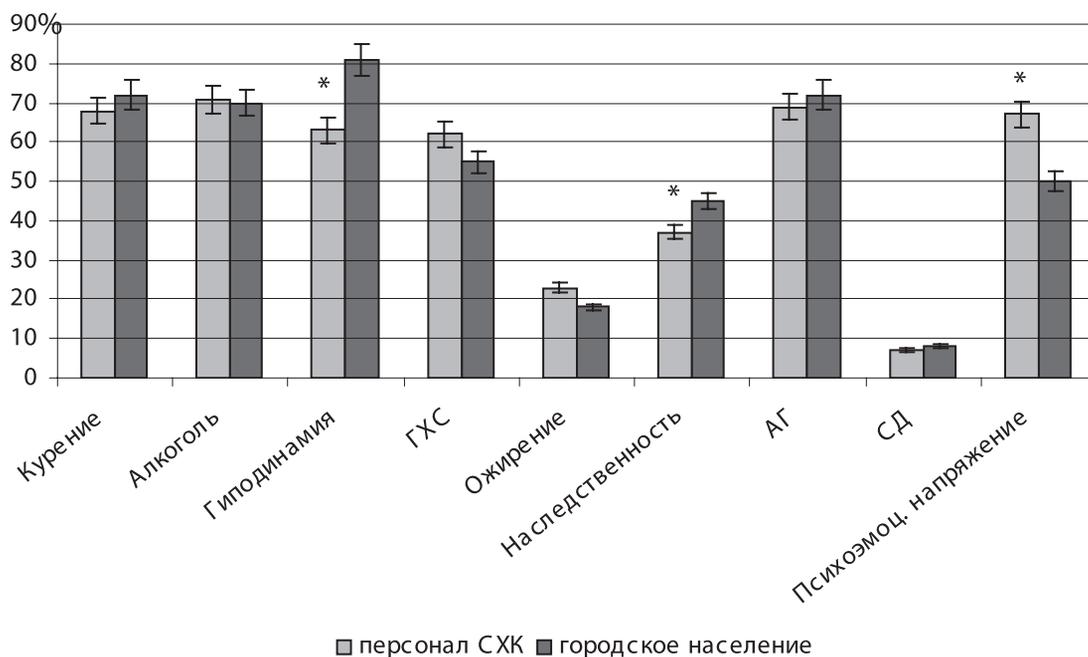
синдрома (МС), ($\chi^2 = 8,497$; $p = 0,004$).

В дальнейшем анализировали распределение исследуемых ФР ОИМ в сравниваемых группах заболевших: городское население – персонал СХК; работники вспомогательных производств – персонал основных производств, с разделением по половому признаку для исключения влияния межполовых различий на особенности патогенеза ОИМ. У женщин, перенесших ОИМ, исследуемые ФР были распространены в сравниваемых группах равномерно, за исключением преобладания распространенности ожирения ($\chi^2 = 6,04$; $p = 0,014$) среди работниц СХК, перенесших ОИМ.

Среди мужского населения имело место непропорциональное распределение таких ФР, как психоэмоциональное напряжение, гиподинамия и отягощенная наследственность. Известно, что работа во вредных и опасных условиях сопровождается большей эмоциональной нагрузкой [7]. Невозможность сенсорного восприятия повреждающего действия ИИ усугубляет гиперсимпатикотонию. Поэтому у мужчин – работников СХК, перенесших ОИМ, значительно чаще, чем у мужчин – жителей г. Северска наблюдалось психоэмоциональное перенапряжение; статистически значимо реже имели место отягощенная наследственность и недостаточная физическая активность (НФА) (рисунок 1).

При анализе различий распространенности изучаемых ФР среди персонала основных и вспомогательных производств СХК с сопоставимой возрастно-половой структурой было обнаружено непропорциональное распределение НФА со статистически значимым превалированием частоты гиподинамии у персонала вспомогательных производств ($\chi^2 = 14,7$; $p = 0,01$). Установлено, что среди работников основного производства, перенесших ОИМ, достоверно реже наблюдалась НФА, но прослеживалась тенденция к росту частоты психоэмоционального напряжения, АГ и курения (рисунок 2).

Хорошо известно, что традиционные ФР ССЗ взаимодействуют между собой, усиливают рост суммарного негативного эффекта [2]. В этой связи анализировалась распространенность сочетаний ФР у больных ОИМ. Наиболее частыми сочетаниями ФР ССЗ в изучаемой популяции оказались АГ, ожирение и гиподинамия как проявление МС, а также курение, психоэмоци-



Примечание: * - статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$).

Рис. 1 Распространение основных ФР ИБС среди мужского персонала СХК и мужского населения города в период 1998-2002гг.

ональное напряжение и употребление алкоголя. Однако если первая триада встречалась одинаково часто у мужчин основных и вспомогательных производств, то последнее сочетание чаще обнаруживали у работников, подвергавшихся воздействию ИИ ($\chi^2 = 7,45$; $p = 0,0064$).

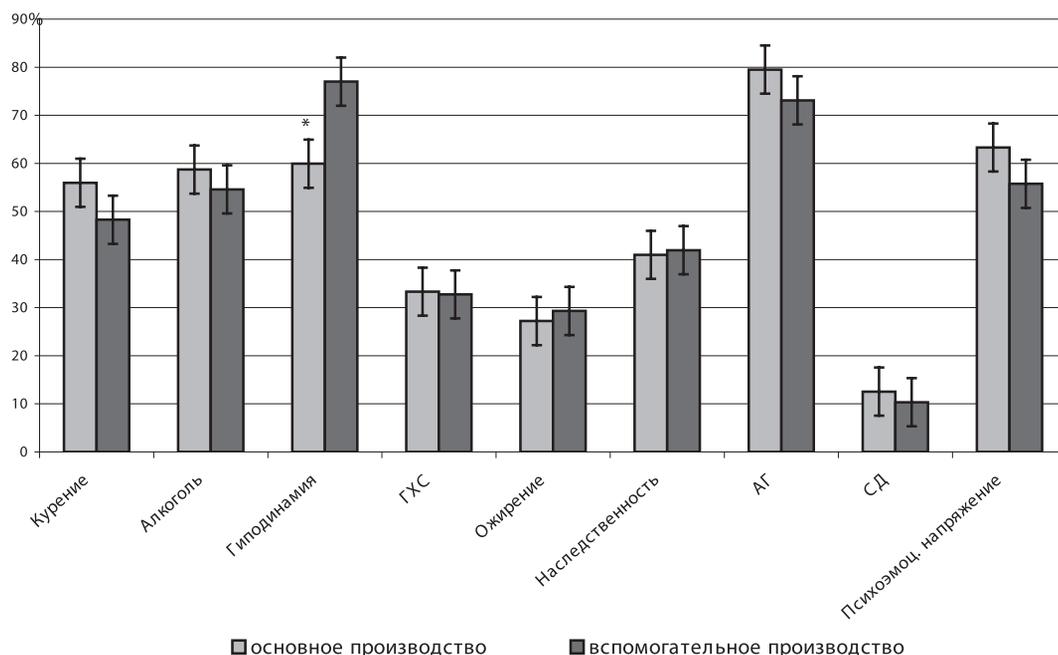
Помимо перечисленных выше основных ФР ССЗ для работников основных производств учитывался один из техногенных ФР – ИИ. У лиц, перенесших ОИМ ($n = 197$), суммарная доза внешнего облучения варьировала от 0,3 до 951,84 мЗв. Медиана вариационного ряда составляла 61,33 мЗв (интерквартильный размах от 19,0 до 198,5 мЗв). При этом у 56,3% больных суммарная накопленная доза была < 100 мЗв и только у 6,6% больных она превышала 500 мЗв.

Для персонала основного производства была обнаружена статистически значимая отрицательная корреляционная связь ($r_s = -0,137$, $p = 0,014$) между возрастом развития ОИМ и суммарными дозами общего внешнего облучения, свидетельствующая о том, что наибольшие суммарные дозы общего внешнего облучения были зарегистрированы у лиц молодого возраста, заболевших ОИМ. Для суммарной дозы внешнего облучения была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция и для стажа гипертонической болезни (ГБ) до ОИМ ($r_s = -0,11919$, $p = 0,0312$), указывающая

на то, что с ростом дозы внешнего облучения продолжительность ГБ до возникновения ОИМ уменьшалась. При анализе взаимосвязи стажа работы на СХК и продолжительности ГБ и ИБС до ОИМ зафиксирована слабая положительная корреляция лишь для продолжительности ИБС до ОИМ ($r_s = 0,11209$, $p = 0,04$). Для персонала вспомогательных производств не было установлено статистически значимой корреляции между стажем работы на СХК и длительностью ГБ ($r_s = 0,09895$, $p = 0,1940$), а также ИБС ($r_s = 0,04563$, $p = 0,5499$) до ОИМ, свидетельствующая о том, что стаж работы на вспомогательных производствах СХК существенно не изменял продолжительность ИБС и ГБ до наступления ОИМ.

При изучении взаимосвязи между суммарными дозами внешнего облучения и традиционными ФР ССЗ с помощью дисперсионного анализа было выявлено, что для персонала основных производств, заболевших ОИМ, суммарные дозы внешнего облучения у лиц, подверженных и неподверженных психоэмоциональному напряжению, гиподинамии, ожирению, а также у лиц, имеющих или не имеющих отягощенную наследственность и СД, были сопоставимы.

По данным дисперсионного анализа у лиц с нормальным содержанием ОХС в крови, забо-



Примечание: * - статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$).

Рис.2 Распределение основных ФР у персонала основных и вспомогательных производств СХК в период 1998-2002 гг.

левших ОИМ, зарегистрированы более высокие дозы суммарного внешнего облучения, тогда как ГХС способствовала развитию ОИМ при более низких суммарных дозах ($p=0,0154$). Аналогичные тенденции были отмечены и для АГ ($p=0,0066$) по результатам дисперсионного анализа. В этой связи можно сделать вывод, что ИИ усугубляло негативное влияние дислипидемии (ДЛП) и повышенного артериального давления (АД) в патогенезе острых коронарных катастроф.

ИБС и ГБ – причинно обусловленные, многофакторные заболевания, характеризующиеся значительной внутривнутрипопуляционной гетерогенностью [8]. Взаимодействие факторов внешней среды и образа жизни определяет многокомпонентность патогенеза этой группы ССЗ и соответственно сложность их изучения. Наиболее частыми сочетаниями ФР в изучаемой популяции оказались АГ, ожирение и НФА, а также курение, психоэмоциональное напряжение и употребление алкоголя; последнее сочетание чаще наблюдалось у работников основных производств СХК. Значительным «стрессогенным» фактором для персонала производств ядерно-топливного цикла может стать опасение развития отдаленных эффектов воздействия ИИ. Увеличивают участие психоэмоциональной составляющей негативные социально-экономические условия – уменьшение

промышленных мощностей и рабочих мест, связанных с конверсионными процессами и др., что в значительной степени индуцирует развитие или усугубляет патологические процессы в сердце и сосудах, главным образом, за счет гиперкатехоламинемии [9].

В настоящем исследовании было также отмечено, что наличие психоэмоционального перенапряжения у населения повышало вероятность употребления алкоголя ($\chi^2 = 73,57$; $p=0,001$), курения ($\chi^2 = 65,66$; $p=0,001$), способствовало развитию ГХС ($\chi^2 = 5,755$; $p=0,051$). В результате риск возникновения ОИМ увеличивался в еще большей степени, т.к. при наличии нескольких ФР они оказывают мультипликативное, негативное влияние по правилу умножения, а не суммирования эффектов, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [10].

Принципиально новым направлением настоящей работы явилось изучение возможного взаимодействия традиционных ФР ССЗ с техногенными в патогенезе ОИМ. При рассмотрении взаимосвязи между изучаемыми ФР было установлено, что суммарная доза внешнего облучения, стаж работы на СХК и традиционные ФР ССЗ у работников основных производств – больных ОИМ, были распределены независимо друг от друга. Однако изучение взаимосвязей между ФР и ИИ у этих больных

позволило установить, что более высокие дозы суммарного внешнего облучения регистрировались у лиц с нормальным уровнем ОХС в сыворотке крови, тогда как ГХС способствовала развитию ОИМ при более низких уровнях суммарных доз внешнего облучения. Аналогичные тенденции были отмечены у лиц с АГ, что приводило к статистически значимому уменьшению продолжительности ГБ до ОИМ у контактировавших на рабочем месте с источниками ИИ. Наиболее ярко это взаимодействие проявлялось у пациентов молодого возраста с наибольшими (в диапазоне «малых» доз) индивидуальными дозами внешнего облучения.

Полученные данные позволяют сделать заключение, что присоединение радиационного воздействия к имеющимся исходно АГ и ДЛП служит дополнительным отягощающим (потенцирующим) моментом в патогенезе ОИМ.

Аргументировать такое утверждение можно исходя из следующих фактов. Известно, что в основе острых коронарных синдромов лежит нестабильность атеросклеротической бляшки, которую связывают с интенсификацией свободнорадикального окисления, активацией неспецифического воспаления интимы, нарушением целостности покрытия с последующим тромбообразованием [8]. По современным представлениям, ключевая роль в инициации повреждения эндотелия сегодня отводится окислительному стрессу [11]. ИИ активирует свободнорадикальное окисление, нарушает функционирование

липофильных клеточных мембран, что снижает активность NO-синтетазы, ломает баро- и хеморецепторные механизмы ауторегуляции АД через воспалительные, деструктивные или склеротические изменения эндотелиального слоя в сосудах [12,13].

Таким образом, взаимодействие факторов внешней среды и образа жизни определяет патогенез ОИМ. В группе персонала СХК преобладающими являются такие ФР как курение, АГ, психоэмоциональное напряжение. Формируя профилактические программы, нельзя не учитывать агрессивные техногенные факторы, сложность изучения которых усугубляется тем, что они могут оказывать не только прямое повреждающее воздействие, но и опосредованное — через психоэмоциональный стресс и гиперсимпатикотонию. Несколько причин взаимодействуют таким образом, что риск заболевания становится больше, чем можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов каждой отдельной причины.

Заключение

У лиц, длительно контактирующих с источниками ИИ, в патогенезе ОИМ доминирующими являются такие ФР ССЗ, как психоэмоциональное перенапряжение, курение, АГ.

Длительное воздействие «малых» доз ИИ потенцирует агрессивность традиционных ФР ССЗ — ДЛП, АГ, в патогенезе ОИМ.

Литература

1. Ежегодник мировой санитарной статистики. Женева. ВОЗ 2000; 146.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология 2000; 6: 4-8.
3. Рябухин Ю.С. Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный подход. Мед радиол радиац безопасн 2000; 3: 5-46.
4. Myocardial Infarction Community Registers. Geneva. WHO 1976; 75.
5. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1). Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клиническая фармакология 2000; 3: 5-30.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. (пер. с англ.). Москва «МедиаСфера» 1998; 460с.
7. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. Роль эмоционального стресса в развитии соматических нарушений у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, облученных в диапазоне малых доз. Радиационная биология. Радиоэкология 1999; 1: 97-105.
8. Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Томск «СТТ» 2003; 416.
9. Carney PM, Freedland KE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for Cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. Ann Behav Med 1995; 11: 142-9.
10. Beaglehole R, Bonita R. Basic Epidemiology. Geneva. WHO 1993.
11. Ambrosioni E, Borch-Johnsen K. Summary European guide lines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Third Joint Task Force of European and other Societies Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
12. Fajardo LF, Berthrong M, Anderson R. Radiation pathology. Oxford. Oxford University press 2001; 165-80.
13. Бычкова И.Б., Степанов Р.П., Кирик О.В. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей. Мед радиол радиац безопасн 2003; 6: 5-15.

Поступила 07/12-2004