DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-110-130

УДК 616-053.2-02-036.22:614.876(470.3):519.24

Радиационно-эпидемиологическое исследование заболеваемости потомков первого поколения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции

Кочергина Е.В., Горский А.И., Чекин С.Ю., Корело А.М., Туманов К.А., Зеленская Н.С.,
Щукина Н.В., Карпенко С.В., Максютлов М.А.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Оценка влияния ионизирующего излучения на потомство облучённых родителей является одной из наиболее обсуждаемых проблем в радиационной эпидемиологии и радиобиологии. В последние три десятилетия в нашей стране основной фокус исследований радиологических последствий для потомства лиц, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС, был сосредоточен на исследованиях возможной связи врождённых пороков развития и зависимости их частоты у детей от дозы облучения, полученной их отцами-ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС. В настоящей статье представлены результаты радиационно-эпидемиологического исследования заболеваемости потомков первого поколения (детей) участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, зарегистрированных в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре. Всего в исследование вошли 11 698 отцов-ликвидаторов и 15 450 их детей. Средняя доза внешнего гамма-облучения отцов составила 130 мГр. В исследовании были использованы три метода статистического анализа: дескриптивный анализ в дозовых группах сравнения, метод определения статистических связей на основе интеллектуального анализа данных, моделирование заболеваемости. Проведённое исследование не выявило влияния облучения отцов на изменение структуры заболеваемости их детей. Не обнаружено статистически значимых радиационных рисков заболеваемости для большинства классов и рубрик заболеваний, включая классы «Все новообразования» и «Врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения».

Ключевые слова: Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, ликвидаторы последствий чернобыльской аварии, потомки облучённых родителей, структура заболеваемости, врождённые пороки развития, доза облучения, радиационно-эпидемиологический анализ, влияние воздействия радиации на заболеваемость потомков, интеллектуальный анализ данных, оценка радиационного риска.

Введение

В радиобиологии практически со времени открытия явления радиоактивности проблема оценки влияния ионизирующего излучения на потомство облучённых родителей является наиболее обсуждаемой. В экспериментах на лабораторных животных неоднократно были получены результаты, свидетельствующие о возможности передачи потомкам эффекта нестабильности генома и повышенного риска канцерогенеза через половые клетки облучённых родителей [1-5]. Цитогенетические исследования потомков облучённых людей приводят к неоднозначным результатам. Многие исследователи получили доказательства радиационной нестабильности генома, но целый ряд исследователей не нашли ассоциации между облучением родителей и увеличением риска наследуемых эффектов у потомства [6-8]. Можно согласиться с позицией экспертов Международной комиссии по радиологической защите: «...Хотя никакие исследования на людях по-прежнему не дали прямых доказательств обусловленных облучением наследуемых патологий, данные на экспериментальных животных предоставляют неопровержимые предпосылки

Кочергина Е.В. – зав. лаб., к.м.н.; Горский А.И. – вед. науч. сотр., к.т.н.; Чекин С.Ю. – зав. лаб.; Корело А.М. – ст. науч. сотр.; Туманов К.А. – зав. лаб., к.б.н.; Зеленская Н.С. – науч. сотр.; Щукина Н.В. – ст. науч. сотр.; Карпенко С.В. – инженер; Максютлов М.А.* – зав. отд., к.т.н. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (484) 399-30-59; e-mail: nrer@obninsk.com.

... продолжать использовать генетические подходы для оценки этих рисков» [9]. Наиболее корректные оценки генетических последствий у человека могут быть получены при исследовании потомства отцов, так как мужские половые клетки, в отличие от женских, участвуют в формировании нового организма только своим генетическим материалом [10].

Согласно экспериментальным данным наиболее опасными для здоровья следующих поколений облучённых родителей являются слабые воздействия радиации, так как не вызывают летальных мутаций, но приводят к появлению жизнеспособного потомства с переносом в эмбрион генетических нарушений [11]. Радиационный фактор, который при этом является триггерным, способен усиливать влияние других экзо- и эндогенных агентов и/или их сочетание, вызывать формирование стохастических эффектов [12]. Изменения генетического материала соматических клеток, как полагают [13], вследствие генетической нестабильности генома потомков облучённых родителей являются главной причиной злокачественной трансформации, обуславливающей канцерогенные эффекты радиационного воздействия [14, 15]. Возможно, это объясняется «немишенными» эффектами, проявляющимися в отдалённые сроки после воздействия радиации и не подчиняющимися традиционной зависимости «доза-эффект». Эти эффекты не являются результатом прямого повреждения ДНК. Одним из «немишенных» эффектов является радиационно-индуцированная нестабильность генома, вследствие которой, как считают многие зарубежные и отечественные исследователи [16-18], повышается вероятность возникновения непредсказуемых дефектов (выявляемых преимущественно как неклонируемые повреждения генома) у потомков облучённых клеток: излучение увеличивает частоту спонтанных повреждений, передаваясь через облучённые половые клетки родителей в соматические клетки их потомков [19].

Почти половина всех врождённых пороков развития могут быть связаны с генетическими повреждениями половых клеток, причём, около 10% из них обусловлены конкретными поломками генома половых клеток. Врождённые уродства и многофакторные хромосомные болезни составляют большую часть генетических расстройств [20]. В связи с этим возможные генетические последствия воздействия радиации на организм человека *in vivo* исследователи пытаются отследить путём мониторинга данной патологии у потомства облучённых родителей. Результаты, полученные в ходе этих исследований, довольно противоречивы. Это связано с тем, что в разных исследованиях подход к изучению врождённых аномалий, а также к тому, что следует включать в это понятие, тоже был различным [21]. Тем не менее, работ о врождённых пороках развития, выявленных у детей ликвидаторов, немного, и мы сочли возможным привести некоторые данные. Так, в работах [22, 23] исследована частота и структура врождённых пороков развития у детей ликвидаторов, работавших в зоне чернобыльской аварии в 1986-1987 гг., как возможное следствие облучения гонад отцов. Основным выводом авторы этих работ считают следующее: получены достоверные данные об увеличении случаев мертворождаемости, частоты врождённых пороков развития и зависимости их частоты у детей от дозы облучения, полученной их отцами-ликвидаторами последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В общей структуре врождённых пороков развития, выявленных у детей ликвидаторов в ходе исследования [21], на первом месте находятся пороки костно-мышечной системы (38,4%), на втором – пороки развития системы кровообращения (22,3%), третье место занимают пороки мочеполовой системы (15%). В работе [24] авторы отмечают, что за период 2001-2011 гг. распространённость пороков развития системы кровообращения у детей, рождённых в семьях отцов-ликвидаторов, выше, чем у детей – жителей радиационно-загрязнённых регионов с уровнем загрязнения почвы более 556 КБк/м².

По мнению ряда исследователей у детей, родившихся после аварии на ЧАЭС, несмотря на то, что сами они не подверглись непосредственному воздействию облучения, могут появиться нежелательные мутации, способные привести к ослаблению психического и соматического здоровья, из-за системного поражения организма облучённых родителей, или одного из них [25]. В некоторых работах [26] авторы отмечают физиологическую несостоятельность потомства – снижение устойчивости к неблагоприятным влияниям, связанным с отрицательным воздействием радиационного фактора на формирование эндокринно-обменного и иммунологического статуса. Кроме того, в эпидемиологическом исследовании [27] детей, родившихся от облучённых родителей на территориях, загрязнённых радионуклидами после аварии на Чернобыльской АЭС, получены данные о росте заболеваемости в классе «Психические расстройства и расстройства поведения».

Представленное в настоящей статье исследование проводилось с целью выявления возможного влияния облучения отцов на здоровье их детей.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили данные Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР). Был сформирован список отцов – российских участников ликвидации аварии на ЧАЭС, зарегистрированных в НРЭР [28], и подготовлен набор данных ежегодного наблюдения за здоровьем их детей. В список были включены ликвидаторы-мужчины с документально подтверждённой дозой внешнего облучения, въехавшие в зону аварии в 1986-1987 гг. и имеющие детей, рождённых не раньше, чем через 9 месяцев после выезда из зоны аварии.

В набор данных была включена информация о детях, для которых было установлено не менее одного диагноза заболевания за период с 1987 по 2019 гг. Всего в исследование вошли 11 698 отцов и 15 450 их детей (табл. 1).

Таблица 1

**Численный состав исследованной когорты потомков ликвидаторов
и средние дозы облучения их отцов**

Пол ребёнка	Число лиц в когорте	Средняя доза облучения отцов, мГр
Мужской	7 959	129
Женский	7 491	131
Оба пола	15 450	130

В исследовании были использованы следующие методы анализа зависимости заболеваемости детей от дозы их отцов: дескриптивный анализ в группах сравнения, метод определения статистических связей на основе интеллектуального анализа данных, моделирование радиационно-индуцированной заболеваемости. Краткое описание особенностей использованных методов анализа приведено ниже.

Дескриптивный анализ заболеваемости детей в группах сравнения

Дескриптивный анализ влияния ионизирующего облучения, которому подверглись отцы, на заболеваемость детей состоял в сравнении относительных показателей заболеваемости (структуры заболеваемости) в двух группах: дети, у которых отцы получили дозу облучения менее 150 мГр, – далее в тексте будет обозначаться как группа «до 150 мГр»; дети, у которых отцы получили дозу облучения 150 мГр и более, – далее в тексте будет обозначаться как группа «150+ мГр». Основные характеристики групп сравнения (и отцов, и детей) представлены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристики групп сравнения в дескриптивном анализе

Характеристика	Группа сравнения	
	до 150 мГр	150+ мГр
Число отцов	6 689	5 009
Средняя доза, мГр	67,7	217,6
Средний возраст отца на момент рождения ребёнка, лет	32,2	31,6
Среднее число лет после выезда отца из зоны аварии до рождения ребёнка, лет	5,1	5,1
Число детей	8 922	6 528
Число девочек на 1 мальчика	0,93	0,96

Как видно из таблицы, группы отцов сопоставимы по численности и существенно различаются по исследуемому фактору – дозе облучения, полученной отцами в ходе поставарийных работ на ЧАЭС: средняя доза облучения в группе «до 150 мГр» меньше, чем в группе «150+ мГр», в 3,2 раза. Группы детей, так же, как и группы отцов, сравнимы по численности и представительны для дескриптивного анализа, в котором не будет учитываться пол детей, поскольку соотношение девочек и мальчиков в обеих группах близко.

Помимо исследуемого фактора – ионизирующей радиации – на здоровье потомков также могут оказать влияние возраст отца на момент рождения ребёнка и время, прошедшее после облучения отца до рождения ребёнка. На рис. 1 и 2 представлены распределения в группах сравнения числа отцов по возрасту на момент рождения ребёнка и по времени, прошедшему от даты выезда из зоны аварии до рождения ребёнка.

Из рисунков следует, что в группах отцов если и есть различия, то они не существенны, поэтому в дескриптивном анализе эти факторы исследоваться не будут.

Рис. 1. Распределение (%) в группах сравнения числа отцов по возрасту на момент рождения ребёнка.

Рис. 2. Распределение (%) в группах сравнения числа отцов по времени, прошедшему после выезда из зоны аварии до рождения ребёнка.

Метод определения статистических связей заболеваемости детей с дозой облучения отцов на основе интеллектуального анализа данных («Data Mining»)

По мере роста объёма данных, накапливаемых в крупномасштабных медицинских регистрах, возрастает сложность обработки и анализа таких данных, содержащих большое количество диагнозов заболеваний. Из современных эффективных подходов, предназначенных для анализа данных большого объёма, можно выделить так называемые алгоритмы «Data Mining» или «интеллектуальный анализ данных», описание которого можно найти в публикациях [29-33].

Методы «Data Mining» в анализе статистических связей доз облучения отцов и заболеваний их потомков не требуют априорных предположений о вероятностных распределениях доз и диагнозов. Для анализа использованы таблицы сопряжённости случаев заболеваний детей с характеристиками отцов в двух дозовых группах (группа 1 – до 150 мГр и группа 2 – 150+ мГр), в двух группах по возрасту отца при зачатии ребёнка (группа 1 – до 30 лет включительно, группа 2 – старше 30 лет), в двух группах по времени, прошедшему от облучения отца до рождения ребёнка (группа 1 – до 7 лет включительно, группа 2 – более 7 лет), и в трёх группах по возрасту детей на год установления диагноза (группа 1 – 0-4 года включительно, группа 2 – 4-10 лет включительно, группа 3 – 11-17 лет включительно).

В анализе был использован программный модуль «Sequence, Association and Link Analysis» (Анализ последовательности, ассоциации и связи) из пакета статистических программ «STATISTICA» [34]. Модуль определяет ассоциативные связи переменных, их временные последовательности и кластеры. Ниже приведены основные термины, используемые в выбранном методе анализа.

«Транзакция» (Transaction) в контексте данной задачи – дозовая группа (категория), возрастная группа, временная группа и диагноз заболевания на одного члена когорты.

«Поддержка» (Support) – отношение числа транзакций, содержащих определённый набор данных (набор доз, возрастов и диагнозов заболевания), к общему количеству транзакций. Например, «поддержка» набора данных, состоящих всего из двух элементов данных A и C, является отношением числа транзакций, содержащих элементы A и C, к общему числу транзакций, т.е. совместной вероятностью событий вхождения элементов A и C, $P(A,C)$ в набор данных.

«Достоверность» (Confidence) показывает вероятность осуществления правила, что из наличия в транзакции набора A следует наличие в ней набора C : $\text{Confidence}(\text{if } A \rightarrow C) = \text{Support}(A, C) / \text{Support}(A)$. «Достоверность» в данном контексте представляет собой условную вероятность C при условии A , $P(C|A) = P(A, C) / P(A)$. Здесь «достоверность» правила не является достаточной характеристикой для использования правила на практике.

«Полезность» правила (lift) определяется как $\text{lift}(\text{if } A \rightarrow C) = \text{Confidence}(\text{if } A \rightarrow C) / \text{Support}(C) = P(AC) / (P(A) \times P(C))$. Из этого определения следует, что если $\text{lift} = 1$, то события A и C независимы, и статистическая связь A и C отсутствует. Чем больше величина lift, тем больше мера статистической связи A и C , и тем более полезно правило связи. Критерием полезности правила считается условие $\text{lift} > 1$.

Для определения статистической значимости правила используем вероятности Support (sup), Confidence (conf), меру связи lift, таблицы сопряжённости 2×2 и статистику χ^2 :

$$\chi^2 = \sum_{0 \leq i, j \leq 1} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}, \quad (1)$$

где O_{ij} и E_{ij} – наблюдаемые и ожидаемые частоты соответственно в ячейке (i, j) таблицы сопряжённости 2×2 . Для расчёта статистики χ^2 для пары переменных необходимо создать две таблицы сопряжённости наблюдаемых O и ожидаемых E значений.

Методика расчёта компонентов двух таблиц 2×2 и необходимые комментарии к ним приведены в работе [31]. Выражение для статистики χ^2 через вероятности sup, conf и меру связи lift определяется из уравнения [31]:

$$\chi^2 = n \cdot (\text{lift} - 1)^2 \cdot \frac{\text{sup} \cdot \text{conf}}{(\text{conf} - \text{sup}) \cdot (\text{lift} - \text{conf})}. \quad (2)$$

Таблица сопряжённости для наблюдаемых частот позволяет оценить отношение шансов (OR, odds ratio), которое в случае редких заболеваний представляет оценку относительного риска. Выражение для OR, определённое через вероятности Support (sup), Confidence (conf), меру связи lift, имеет вид [31]:

$$\text{OR} = 1 + \frac{\text{conf} \cdot (1 - \text{lift})}{(\text{conf} - 1) \cdot (\text{conf} - \text{lift} - \text{sup})}. \quad (3)$$

Для расчётов приближённого 95%-го доверительного интервала (ДИ) оценки **OR** использовано приближение [35]:

$$\text{OR}^{(1 \pm 1.96/\chi)}. \quad (4)$$

Задание граничных значений для «поддержки» и «достоверности» имеет практическое значение. Задание больших значений для нижней границы «поддержки» приведёт к выявлению очевидных связей переменных, имеющих большие частоты, задание малых значений позволит выявить скрытые, неочевидные связи. В данном исследовании поддержка задана в пределах 0,1-100%, достоверность – в пределах 1-100%.

В анализе ассоциаций рассматриваются правила, в которых из наличия одного набора элементов (body), который трактуется как причина (или условие в терминах вероятностного анализа), следует наличие другого набора элементов (head), который рассматривается как вероятностное следствие. Строго говоря, в анализе рассматриваются не причинно-следственные, а статистические связи.

Параметрическое моделирование зависимости заболеваемости потомков первого поколения от дозы облучения их отцов

Для моделирования радиационно-индуцированной заболеваемости индивидуальные данные о членах когорты были разделены на группы по следующим признакам:

- по полу, 2 категории: мужской или женский;
- по достигнутому возрасту члена когорты, 5 категорий: от 0 до 4 лет включительно, от 5 до 10 лет включительно, от 11 до 17 лет включительно, от 18 до 22 лет включительно, 23 года и старше (максимальный возраст в когорте – 33 года);
- по возрасту отца при зачатии ребёнка (время от зачатия до рождения ребёнка принималось равным 9 месяцам), 2 категории: до 30 лет включительно, старше 30 лет;
- по времени, прошедшему от облучения отца до рождения ребёнка, 2 категории: до 7 лет включительно, более 7 лет;
- по календарному году, 33 категории: с 1987 г. по 2019 г. включительно;
- по дозе внешнего гамма-облучения отца, 16 групп со следующим набором разделительных границ, в Гр: 0,005; 0,020; 0,030; 0,040; 0,050; 0,070; 0,090; 0,100; 0,110; 0,125; 0,150; 0,175; 0,200; 0,225; 0,250; здесь границы 0,005 соответствуют дозы менее 0,005 Гр, границы 0,020 Гр – дозы от (включая) 0,005 Гр до (не включая) 0,020 Гр и т.д., а границы 0,250 Гр – дозы 0,250 Гр и более.

В каждой группе членов исследуемой когорты, представленной пересечением категорий вышеперечисленных признаков (всего $2 \times 5 \times 2 \times 2 \times 33 \times 16 = 21120$ групп), заболеваемость потомков ликвидаторов представлялась в виде линейной беспороговой модели избыточного относительного риска ERR (от англ. excess relative risk) [36]:

$$\lambda(s, a, r, t, c, D) = \lambda_0(s, a, r, t, c) \cdot [1 + ERR \cdot D], \quad (5)$$

где $\lambda_0(s, a, r, t, c)$ – фоновая заболеваемость в когорте потомков, не связанная с дозой облучения отцов, зависящая от следующих категориальных переменных: s – пол члена когорты; a – достигнутый возраст в когорте потомков; r – возраст отца при зачатии члена когорты; t – время, прошедшее от облучения отца до рождения ребёнка; c – календарный год; ERR – коэффициент избыточного относительного риска, 1/Гр; D – средняя доза облучения отцов, Гр.

Категоризация фоновой заболеваемости для каждого календарного года в формуле (5) соответствует представлению заболеваемости для анализа непараметрическими методами «Data Mining» статистических связей доз облучения отцов и заболеваний их потомков до возраста 18 лет. Оценка зависимости рисков заболеваемости потомков от дозы отцов проводилась как для лиц младше 18 лет, так и для всех достигнутых потомками ликвидаторов возрастов.

Оценка коэффициента избыточного относительного риска ERR в формуле (5) проводилась методом максимального правдоподобия в предположении, что заболеваемость моделируется пуассоновским стохастическим процессом [36]. Время под риском развития заболевания для каждого члена когорты считалось от его рождения до минимальной из следующих дат: первой даты диагноза заболевания, входящего в исследуемую группу (рубрику) заболеваний, даты смерти или последней даты, на которую присутствуют сведения о состоянии здоровья данного члена когорты.

Статистическая значимость оценки параметра ERR , величина p и доверительный интервал оценки определялась с использованием статистики отношения правдоподобий оцениваемой

модели (5) со свободным параметром *ERR* и с параметром *ERR*=0. Вычисления средних значений оценок *ERR*, их 95%-ых ДИ и статистической значимости (величина *p*) проводились с использованием программного пакета EpiSure [37, 38]. Статистически значимым считался результат оценки ERR/Гр, для которого величина *p*<0,01.

Результаты и обсуждение

Результаты дескриптивного анализа и их обсуждение

У потомков ликвидаторов, вошедших в исследование, за весь период наблюдения было установлено более полумиллиона диагнозов болезней, входящих во все классы «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра» (МКБ-10) [39]. Для получения устойчивых значений показателей здоровья детей период наблюдения был разбит на шесть интервалов (табл. 3).

Таблица 3

Характеристики групп сравнения детей в различных интервалах наблюдения

Год обследования	Средний возраст, лет		Среднее число диагнозов в год на 1 обследованного	
	до 150 мГр	150+ мГр	до 150 мГр	150+ мГр
1987-1995	4,1	4,3	2,20	2,24
1996-2000	7,8	8,1	2,51	2,50
2001-2005	11,8	12,2	2,74	2,74
2006-2010	15,5	15,9	2,71	2,66
2011-2015	19,7	20,3	2,64	2,65
2016-2019	24,4	24,9	2,65	2,68

Как видно из таблицы, и средний возраст детей в группах сравнения, и среднее число диагнозов в год на одного обследованного в течение каждого периода сравнимо и позволяет рассматривать детей в группах сравнения как входящих в одну возрастную группу.

В табл. 4 и 5 представлена динамика структуры (%) общей заболеваемости детей в группах сравнения. В структуре общей заболеваемости детей из обеих исследуемых групп в течение всего рассматриваемого периода и каждого отдельно взятого этапа прослеживаются сходные тенденции в динамике вклада различных классов болезней и распределения ранговых мест. Так, в течение всех лет в обеих группах детей на первом месте находился класс «Болезни органов дыхания», составляя на начало и конец рассматриваемого периода в группе «до 150 мГр» 53,36%-18,66%, а в группе «150+ мГр» 57,35%-19,53%. Второе место, начиная с 1996 г., в обеих группах занимал класс «Болезни органов пищеварения» (11,53%-15,29% в группе «до 150 мГр» и 11,52%-16,53% в группе «150+ мГр» соответственно). На третьем месте в обеих группах в 1996-2000 гг. стоял класс «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» – 7,9% и 8,89%. В последующие годы на третьем-четвертом местах у детей в сравниваемых группах стоял класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (от 9,88% до 13,47% в группе «до 150 мГр», от 10,38% до 13,7% в группе «150+ мГр»). Распределение остальных классов болезней по ранговым местам тоже практически не отличается в обеих группах детей в течение 1996-2019 гг.

Таблица 4

Динамика структуры (%) общей заболеваемости детей в группе «до 150 мГр»

Класс заболевания по МКБ-10	Год обследования					
	1987-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	2016-2019
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	6,48	4,14	1,82	1,02	0,8	0,9
Новообразования	0,33	0,32	0,34	0,45	0,71	0,93
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	4,42	2,94	2,35	2,37	1,38	1,44
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	3,79	7,9	9,37	9,28	8,44	8,15
Психические расстройства и расстройства поведения	2,43	3,68	3,18	2,31	1,87	1,33
Болезни нервной системы	4,07	6,22	10,08	12,46	13,96	14,19
Болезни глаза и его придаточного аппарата	2,51	4,52	6,24	8,29	9,27	8,25
Болезни уха и сосцевидного отростка	1,92	1,41	1,08	0,83	0,83	1,04
Болезни системы кровообращения	1,88	2,55	2,93	3,52	4,53	4,32
Болезни органов дыхания	53,36	39,52	29,8	22,28	18,47	18,66
Болезни органов пищеварения	6,31	11,53	14,03	14,61	15,12	15,29
Болезни кожи и подкожной клетчатки	3,81	2,67	2,1	1,76	1,85	1,72
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	2,23	5,79	9,88	13,3	14,13	13,47
Болезни мочеполовой системы	2,54	3,16	3,11	3,68	4,69	6,36
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	2,76	2,42	2,56	2,7	2,52	1,78
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	1,16	1,23	1,13	1,14	1,43	2,17

Таблица 5

Динамика структуры (%) общей заболеваемости детей в группе «150+ мГр»

Класс заболевания по МКБ-10	Год обследования					
	1987-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	2016-2019
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	6,63	4,04	1,67	0,91	0,67	0,69
Новообразования	0,34	0,29	0,34	0,33	0,55	0,77
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	3,17	2,19	1,83	1,7	1,18	1,25
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	4,02	8,89	10	9,2	8,73	7,89
Психические расстройства и расстройства поведения	1,98	3,56	2,78	1,83	1,3	1,02
Болезни нервной системы	3,05	6,04	9,49	11,94	13,97	13,83
Болезни глаза и его придаточного аппарата	2,58	4,59	6,58	8,54	9,18	8,2
Болезни уха и сосцевидного отростка	1,94	1,29	0,99	0,7	0,69	0,92
Болезни системы кровообращения	1,53	2,62	2,72	3,35	4,4	4,72
Болезни органов дыхания	57,35	39,88	30	23,06	18,45	19,53
Болезни органов пищеварения	6,39	11,52	14	15,12	16,4	16,53
Болезни кожи и подкожной клетчатки	3,43	2,75	2,16	1,81	1,45	1,58
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	1,98	5,82	10,38	13,82	14,32	13,7
Болезни мочеполовой системы	2,62	2,9	3,25	3,74	4,9	5,75
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	1,97	2,4	2,71	2,8	2,48	1,7
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	1,02	1,22	1,1	1,15	1,33	1,92

Исключение составляет период 1987-1995 гг., когда средний возраст детей достигал всего 4,1 и 4,3 года соответственно, и распределение мест было несколько иное: на первом месте в обеих группах, как и в течение всех рассматриваемых лет, стоял класс «Болезни органов дыхания». Второе место занимал класс «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (6,48% и 6,63%), что является характерным для структуры заболеваемости детей раннего возраста. Третье место в 1987-1995 гг. в обеих группах принадлежало классу «Болезни органов пищеварения» (6,31% и 6,39% соответственно). Считаем необходимым отметить, что классами, вклад которых в структуру общей заболеваемости за исследуемый период наиболее заметно вырос в обеих группах, являются «Болезни нервной системы» и «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани». Уменьшился наиболее заметно вклад класса «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни», что объясняется увеличением среднего возраста потомков ликвидаторов.

Для сравнения приведём данные анализа заболеваемости детей в возрасте от рождения до 15 лет, отцы которых работали на ПО «Маяк» [21]. У основной группы отцы подвергались профессиональному облучению, у контрольной – нет. Уровень и структура заболеваемости детей основной группы существенно не отличались от таковых в контрольной. Возрастные тенденции также имели значительное сходство: для всех возрастных когорт ведущими были болезни органов дыхания, далее для дошкольников как основной, так и контрольной групп, шли инфекционные и паразитарные болезни, болезни кожи и подкожной клетчатки, болезни нервной системы и органов чувств.

Среди потомков ликвидаторов было зарегистрировано 72 заболевания злокачественными новообразованиями (ЗНО) у детей с диагнозом, установленным впервые в жизни. В группе «до 150 мГр» выявлено 40 случаев (36,8 на 100 тыс. чел.), в группе «150+ мГр» – 32 (38,6 на 100 тыс. чел.). Средний возраст потомков ликвидаторов на момент установления диагноза ЗНО в первой группе составил 15,7 лет, во второй – 14,9 года. Структура вновь выявленной онкологической заболеваемости приведена в табл. 6.

Таблица 6

**Структура (%) вновь выявленной онкологической заболеваемости детей
в группах сравнения**

Подгруппа заболеваний (код МКБ-10)	Группа сравнения	
	до 150 мГр	150+ мГр
Солидные ЗНО (C00-C80)	57,50	62,50
ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96), в том числе лейкозы (C91-C95)	42,50	37,50
	27,50	15,62

Как видно из таблицы, солидные ЗНО преобладают в обеих группах детей, хотя в группе «до 150 мГр» их вклад несколько меньше, чем в группе «150+ мГр» (57,5% против 62,5%). Соответственно на «ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей» в совокупности в первой группе приходится несколько больше, чем во второй (42,5% против 37,5%). При этом в группе «до 150 мГр» доля лейкозов заметно превышает их количество в группе «150+ мГр» (27,5% против 15,62%). Если рассматривать в целом все ЗНО, выявленные у потомков ликвидаторов в группах сравнения, то на втором месте после гемобластозов в обеих группах стоят «ЗНО глаза, головного мозга и других отделов нервной системы» (C69-C72) (12,5% и 18,75% или 5 и 6 случаев соответственно). В группе «до 150 мГр» третье место разделили «ЗНО женских половых органов» (C51-C58) и «ЗНО органов дыхания и грудной клетки» (C30-C39); в группе «150+ мГр» на третьем месте находятся «ЗНО костей и суставных хрящей» (C40-C41) (по 3 случая в каждом из названных классов).

На основании полученных данных можно сказать, что, несмотря на малое количество случаев, структура ЗНО в обеих дозовых группах близка, и в целом соответствует структуре впервые выявленной онкологической патологии у детей в Российской Федерации [40]. При этом в группе «до 150 мГр» наблюдаются на первый взгляд неожиданные результаты сравнительного анализа с группой «150+ мГр»: так, в группе «до 150 мГр» отмечается больший вклад в структуру гемобластозов (42,5% против 37,5%), а доля лейкозов заметно превышает их количество в группе «150+ мГр» (27,5% против 15,62%). Возможно, полученные результаты объясняются «немишенными» эффектами, проявляющимися в отдалённые сроки после воздействия радиации.

Врождённые пороки развития, или аномалии развития – это совокупность отклонений, которые выходят за пределы нормального строения организма, возникают внутриутробно в результате развития (эмбриональный и плодный периоды), или, реже после рождения ребёнка, как следствие изменений в формировании органа или органов [41].

Среди потомков ликвидаторов было выявлено 2479 детей, имеющих заболевания из класса «Врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» (3436 диагнозов, установленных впервые в жизни). Показатель вновь выявленной заболеваемости за весь период наблюдения составил 13,1 на 1000 обследованных (по РФ в 2018 г.: среди детей 0-14 лет – 10,4; среди детей 15-17 лет – 3,0) [42]. В табл. 7 приведена структура вновь выявленных врождённых пороков у детей в группах сравнения. Диагнозы были сведены в подгруппы, используемые в международном регистре врождённых пороков развития EUROCAT [43] (подгруппа «другие аномалии/синдромы» в таблице не приведена).

Таблица 7

Структура (%) врождённых пороков развития у детей в группах сравнения

Подгруппа EUROCAT	Q коды МКБ-10 включая/исключая	Группа сравнения	
		до 150 мГр	150+ мГр
Нервная система	00-07/046, 078	5,30	5,75
Глаз	10-15	2,34	2,18
Ухо, лицо, шея	16-18/170-175, 179, 180-182, 184-187, 189	0,61	0,78
Врождённые пороки сердца	20-26/211, 254, 261	29,91	31,39
Органы дыхания	300, 32-34/314, 315, 320, 331, 336	0,50	1,40
Расщелины губы и нёба	35-37	0,78	0,93
Органы пищеварения	38-45, 790/381, 382, 385, 400, 401, 402, 430, 432, 438	8,04	7,61
Аномалии брюшной стенки	792, 793, 795	1,12	0,47
Мочевыделительная система	60-64, 794/610, 627, 633	8,98	8,47
Половые органы	50-52, 54-56/523, 525, 527, 552	2,96	3,19
Конечности	65-74/653-656, 662-669, 670-678, 680-685, 740	30,69	29,37
Хромосомные аномалии, не классифицированные в других рубриках	90-93, 96-99/936	5,41	5,75

Как видно из таблицы, различия в структуре врождённых пороков развития в рассматриваемых группах минимальные. Ведущие места в обеих группах с практически равным вкладом в структуру занимают пороки развития конечностей (30,69% и 29,37%) и врождённые пороки сердца (29,91% и 31,39%), на третьем месте – пороки развития мочевой системы (8,98% и 8,47%). Если прибавить к порокам развития мочевой системы врождённые пороки половых органов, то мы получим для третьего места в первой группе 11,94%, для второй – 11,66%. В остальном, до 8 места включительно, в обеих группах занимают тоже одинаковые группы пороков развития с почти равным вкладом в структуру. Однако, некоторая разница в структуре врождённых пороков в сравниваемых группах всё-таки есть: в группе «до 150 мГр» больше аномалий развития брюшной стенки (1,12% против 0,47%), а в группе «150+ мГр» больше врождённых пороков органов дыхания (1,40% против 0,50%).

Результаты анализа статистических связей и их обсуждение

Алгоритмы определения правил ассоциаций применены в анализе возможной зависимости первой встречаемости заболеваний (рубрик заболеваний) среди потомков первого поколения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС от дозы отца, возраста отца при зачатии ребёнка, интервала времени от момента облучения отца до заболевания ребёнка и возраста ребёнка на момент заболевания. Были использованы данные только по первой встречаемости заболеваний (рубрик заболеваний) детей – всего 140172 заболевания, входящих в 1475 отличающихся рубрик заболеваний в нотации МКБ-10 [39].

На первом этапе анализа были рассмотрены связи заболеваний детей с дозой отцов без разделения данных на четыре группы (две группы по возрасту отца при зачатии ребёнка и две группы по времени, прошедшему от облучения отца до рождения ребёнка). Для всех рубрик статистические связи заболеваний детей с дозой отцов не выявлены (значение нижнего доверительного предела (low) меньше 1 для отношения шансов $OR > 1$). Максимальные значения поддержки 4% и надёжности 8% наблюдались для рубрики J06 – Острые инфекции верхних дыхательных путей. Значение OR в данном случае представляет отношение шансов заболеть определённым заболеванием в дозовой группе «150+ мГр» к шансам заболеть в группе «до 150 мГр».

Далее для учёта влияния рассматриваемых факторов и их корреляций на частоту заболеваемости данные были разделены на описанные выше 4 группы. Из всех правил «если событие – набор A , то событие C » были выбраны правила, где в качестве причины ($body$) рассматривался набор A из четырёх перечисленных категориальных переменных (факторов), а в качестве следствия ($head$) рубрика заболевания с максимальными значениями отношения шансов (OR). Максимальные значения OR были получены для рубрики J06.

Статистические связи ($low > 1$) для этой рубрики приведены в табл. 8. В представленной таблице, например, запись (1,2,2,1) для обозначения причины ($body$) означает, что набор факторов состоит из первой дозовой группы, второй группы по возрасту отца при зачатии, второй группы для интервала времени после облучения отца до диагноза ребёнка, первой группы по возрасту ребёнка на год установления диагноза. Заметим, что полный набор размещений из 9 групп по 4 равен 126, а в таблице приведены только 8-10 наборов, остальные наборы не вошли в таблицу из-за ограничений в поддержке, надёжности и значения $low < 1$.

В соответствии с табл. 8 максимальные значения OR наблюдаются для наборов (2,1,1,1), но поддержка для них мала: 0,2% (число диагнозов в наборе около 140). Рассмотрим влияние фактора дозы на заболеваемость. Сравним правила 2vs6, 1vs5, 3vs7 для мальчиков и 1vs10, 2vs6, 5vs8 для девочек: OR во второй дозовой группе больше, но доверительные интервалы пересекаются (нижний доверительный предел для большего риска меньше верхнего доверительного предела для меньшего риска), а это означает, что эффект влияния дозы отца на заболеваемость статистически не значим. Уменьшение возраста отца при зачатии ребёнка увеличивает величину OR (правила 1-2, 3-4, 5-6 для мальчиков, правила 2-3, 6-7 для девочек в обеих дозовых группах). Уменьшение интервала времени после облучения отца до рождения ребёнка также увеличивает OR (правила 2-3, 5vs8 для мальчиков и правила 1-2, 3vs5, 7-8 для девочек). Перечисленные правила статистически не значимы вследствие пересечения доверительных интервалов. Уменьшение возраста при диагнозе ребёнка также увеличивает OR – правило 7-9 для девочек и правило статистически значимо.

Следует отметить, что среди всех связей в рамках ограничений по поддержке и надёжности не выявлены связи рубрик Q00-Q99 (Врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения) с дозой облучения отцов, которые могут быть прямым следствием облучения.

Таблица 8

Статистические правила для рубрики J06

	Body	==>	Head	Support	Confidence	Lift	xsq	OR	low	Up
Мальчики										
1	1,2,2,1	==>	J06	0,0091	0,169	2,069	425,627	2,447	2,247	2,664
2	1,1,2,1	==>	J06	0,0041	0,195	2,389	271,199	2,816	2,490	3,185
3	1,1,1,1	==>	J06	0,0019	0,251	3,082	212,895	3,846	3,210	4,609
4	1,2,1,1	==>	J06	0,0023	0,244	2,994	246,718	3,715	3,154	4,376
5	2,2,2,1	==>	J06	0,0063	0,182	2,234	356,854	2,636	2,384	2,915
6	2,1,2,1	==>	J06	0,0035	0,205	2,516	263,100	2,994	2,622	3,418
7	2,1,1,1	==>	J06	0,0023	0,281	3,443	325,360	4,496	3,818	5,293
8	2,2,1,1	==>	J06	0,0013	0,280	3,429	186,342	4,428	3,576	5,483
Девочки										
1	1,2,1,1	==>	J06	0,002	0,248	2,946	202,471	3,656	3,058	4,371
2	1,2,2,1	==>	J06	0,009	0,181	2,148	434,047	2,574	2,355	2,814
3	1,1,2,1	==>	J06	0,004	0,202	2,399	237,117	2,839	2,486	3,242
4	1,1,2,2	==>	J06	0,009	0,093	1,104	7,345	1,129	1,034	1,233
5	1,1,1,1	==>	J06	0,002	0,266	3,151	200,201	3,995	3,297	4,839
6	2,2,2,1	==>	J06	0,007	0,188	2,236	344,442	2,655	2,395	2,944
7	2,1,2,1	==>	J06	0,003	0,195	2,318	173,788	2,701	2,330	3,131
8	2,1,1,1	==>	J06	0,002	0,274	3,253	243,843	4,184	3,496	5,008
9	2,1,2,2	==>	J06	0,008	0,100	1,186	17,653	1,227	1,115	1,350
10	2,2,1,1	==>	J06	0,001	0,238	2,830	114,337	3,441	2,744	4,316

Использованный подход позволил рассмотреть все статистические связи рубрик заболеваний детей ликвидаторов с потенциальными факторами риска наследственных заболеваний, обусловленных облучением отцов, в рамках заданных минимальных значений поддержки (0,1%) и надёжности (1%). В основе подхода лежит непараметрический анализ таблиц сопряжённости 2×2.

К преимуществам данного подхода следует отнести возможность рассмотреть весь спектр заболеваний на уровне классов, рубрик и отдельных диагнозов при наличии большого объёма информации без априорных предположений о форме вероятностных распределений случайных переменных. Разделение информации при данном подходе на отдельные категории (факторы) даёт возможность определить корреляции этих факторов между собой, их влияние на исследуемое заболевание, определить группы людей, имеющих максимальные вероятности развития рассматриваемых заболеваний.

К недостаткам подхода можно отнести большое количество выводимой информации (большого числа правил), которую зачастую приходится анализировать вручную.

Причиной появления значимых связей в данном исследовании может быть как проявление наследственных эффектов вследствие облучения отцов, так и влияние неучтённых эффектов гетерогенности используемых данных, которые могут быть сильнее выражены для детей, чем для взрослых. Эти эффекты могут заключаться в зависимости заболеваемости от календарного времени, отражении социальных и демографических процессов в рассматриваемой популяции, возможной зависимости заболеваемости от возраста отцов при зачатии детей, от времени, прошедшего после облучения отца, от неучтённых в анализе характеристик матерей, а также в региональных отличиях в уровне здравоохранения и во многом другом.

Статистически значимые связи рубрик заболеваний с дозой отцов не были выявлены. Такой результат может быть обусловлен как отсутствием таких связей, так и результатом множественных корреляций факторов, влияющих на заболеваемость. Получена заметная зависимость заболеваний рубрики J06 (острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточнённой локализации), которая имеет максимальную поддержку (число диагнозов), от возраста отца при зачатии ребёнка (меньше возраст – больше заболеваемость), от интервала времени, прошедшего после облучения отца до рождения ребёнка (меньше интервал – больше заболеваемость). Природа этих факторов риска пока непонятна авторам. Следует отметить, что группы диагнозов (J06), в которых наблюдаются эти закономерности, невелики по численности (150-200 диагнозов из 70 тыс. для каждого пола), имеют невысокие поддержку (0,2%) и надёжность (20-28%), хотя значения отношения шансов большие ($OR > 4$), но статистически не значимы.

Результаты параметрического моделирования и их обсуждение

Все диагнозы заболеваний в исследованной когорте были сгруппированы в 19 трёхзначных рубрик МКБ-10. Коэффициент избыточного относительного риска ERR/Гр в рамках модели (5) оценивался для каждой рубрики диагнозов в отдельности. В табл. 9 приведены результаты оценки коэффициентов избыточного относительного риска (ERR/Гр) заболеваемости потомков ликвидаторов по трёхзначным рубрикам МКБ-10.

Таблица 9

Оценки коэффициентов избыточного относительного риска (ERR/Гр) заболеваемости потомков ликвидаторов по трёхзначным рубрикам МКБ-10

Рубрики МКБ-10 (коды рубрик)	Число заболеваний	ERR/Гр (95% ДИ)	p
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99)	5026	0,05 (-0,27; 0,39)	> 0,5
Новообразования (C00-D48)	814	-0,53 (-0,91; 0,26)	0,17
Солидные ЗНО (C00-C80)	43	2,19 (-н.д.; 17,13)	0,36
ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96)	29	-0,79 (-1,11; 4,40)	> 0,5
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	3025	-0,79 (-0,81; -0,65)	< 0,001
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)	6912	0,67 (0,35; 1,02)	< 0,001
Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)	3138	-0,18 (-0,55; 0,23)	0,38
Болезни нервной системы (G00-G99)	8169	-0,13 (-0,36; 0,13)	0,32
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	5862	-0,03 (-0,32; 0,28)	> 0,5
Болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H95)	2353	0,21 (-0,27; 0,75)	0,41
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	4143	0,17 (-0,19; 0,57)	0,36
Болезни органов дыхания (J00-J99)	12970	0,44 (0,22; 0,67)	< 0,001
Болезни органов пищеварения (K00-K93)	8897	0,07 (-0,16; 0,33)	> 0,5
Болезни кожи и подкожной клетчатки (I00-I99)	3845	-0,13 (-0,47; 0,25)	0,48
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	7770	-0,08 (-0,33; 0,18)	> 0,5
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	4185	-0,10 (-0,43; 0,27)	> 0,5
Врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99)	2479	-0,09 (-0,52; 0,40)	> 0,5
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00-T98)	3437	-0,30 (-0,64; 0,09)	0,13

Для 16 из 19 рассмотренных рубрик диагнозов, включая «Все новообразования» и «Врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения», не обнаружено статистически значимой зависимости рисков заболеваемости потомков первого поколения от дозы облучения их отцов.

Статистически значимые оценки коэффициента ERR/Гр наблюдались для трёх рубрик диагнозов: «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм», «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» и «Болезни органов дыхания». Для болезней эндокринной системы и болезней органов дыхания заболеваемость потомков первого поколения увеличивалась с увеличением дозы облучения их отцов, в то время как заболеваемость болезнями крови уменьшалась при увеличении дозы облучения отцов. Для этих трёх рубрик требуются дополнительные исследования, которые позволят прояснить природу наблюдавшихся в настоящей работе статистических связей заболеваемости потомков с дозами облучения их отцов.

Большую долю диагнозов из рубрики «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» (D50-D89) составили анемии (D50-D69) – 2 714 случаев заболеваний из общего числа 3 025 случаев. Коэффициент избыточного относительного риска для анемий практически не отличался от коэффициента избыточного относительного риска для всего класса «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм»: ERR/Гр=-0,77 при 95% верхней доверительной границе -0,60.

В рубрике «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» (E00-E90) из 6 912 случаев заболеваний 5 399 случаев составили диагнозы из рубрики «Болезни щитовидной железы» (E00-E07), для которых ERR/Гр=0,95 при 95% ДИ (0,57; 1,38).

Большую долю диагнозов из рубрики «Болезни органов дыхания» составили диагнозы рубрики «Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточнённой локализации» (J06) – 11 512 случаев заболеваний из общего числа 12 970 случаев. При выделении случаев заболеваний в когорте только на основе постановки диагнозов, входящих в рубрику J06, оценка коэффициента избыточного относительного риска практически не менялась: ERR/Гр=0,43 при 95% ДИ (0,20; 0,68).

Наличие прямо пропорциональной статистической связи заболеваемости детей острыми инфекциями верхних дыхательных путей (J06) с дозой облучения их отцов отчасти подтверждает и анализ статистических связей, проведённый непараметрическими методами «Data Mining», где именно для диагнозов из рубрики J06 обнаружены максимальные, хотя и статистически незначимые, отношения шансов заболеть для потомков с дозами отцов 150 мГр и выше к шансам заболеть в группе потомков с дозами отцов менее 150 мГр.

Оценки коэффициентов избыточного относительного риска (ERR/Гр) и величины их статистической значимости (p), приведённые в табл. 9, качественно не меняются при выделении подкоhort мужского и женского пола, а также при исследовании рисков заболеваемости только в диапазоне достигнутых возрастов до 18 лет.

В случае заболеваний, имеющих явно острый характер (например, J06), которые могут развиваться каждый год как новые, при соответствующем учёте (увеличении) времени под риском и числа случаев заболеваний, оценки связи заболеваемости в когорте потомков с дозами отцов также качественно не меняются.

Выводы

Исследование влияния облучения отцов – участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС на заболеваемость их детей было выполнено с использованием данных, накопленных в НРЭР за 33 года наблюдений. В исследовании тремя статистическими методами было проанализировано более полумиллиона диагнозов болезней, выявленных у 15 450 потомков первого

поколения участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, рождённых не ранее, чем через 9 месяцев после выезда отца из зоны аварии.

Дескриптивный анализ показал, что в течение исследованного периода (1987-2019 гг.) структура общей заболеваемости потомков ликвидаторов в двух группах сравнения, определяемых дозой облучения их отцов (до 150 мГр и более 150 мГр), менялась сходным образом; различий в структуре диагнозов ЗНО и врождённых пороков развития в этих дозовых группах сравнения также не выявлено.

Непараметрический анализ статистических связей не выявил статистически значимых различий в числе случаев заболеваний потомков ликвидаторов первого поколения в дозовых группах сравнения ни для одного класса болезней, включая и рубрики класса «Врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения».

Параметрическое моделирование зависимости заболеваемости потомков ликвидаторов от дозы облучения их отцов показало, что для большинства классов и рубрик заболеваний, включая классы «Все новообразования» и «Врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения», не обнаружено статистически значимой зависимости.

Литература

1. **Бычкова И.Б.** Немутагенные немишеные радиационные эффекты. Наследуемое снижение жизнеспособности клеток, индуцированное лучевым воздействием в малых дозах //Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53, № 3. С. 246-258.
2. **Воробцова И.Е.** Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу //Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 4. С. 490-493.
3. **Фоменко Л.А., Ломаева М.Г., Безлепкин В.Г., Газиев А.И.** Геномная нестабильность, выявляемая микроядерным тестом, у потомства F1-поколения мышей, подвергнутых воздействию ионизирующей радиации //Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46, № 4. С. 431-435.
4. **Аклеев А.В., Алещенко А.В., Готлиб В.Я., Кудряшова О.В., Семенова Л.П., Серебряный А.М., Худякова О.И., Пелевина И.И.** Адаптивный ответ у потомков первого поколения, родители которых подверглись хроническому облучению //Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т. 47, № 5. С. 550-557.
5. **Глазко Т.Т., Архипов Н.П., Глазко В.И.** Популяционно-генетические последствия экологических катастроф на примере чернобыльской аварии. М.: РГАУ – МСХА им. К.А. Тимирязева, 2008. 556 с.
6. **Окладникова Н.Д., Бурак Л.Е., Дудченко Н.Н.** Цитогенетическая характеристика соматических клеток у первого поколения облучённых людей //Вопросы радиационной безопасности. 2005. № 1(37). С. 45-48.
7. **Русинова Г.Г., Глазкова И.В., Азизова Т.В., Осовец С.В., Вязовская Н.С.** Изучение нестабильности генома потомков в семьях работников ПО «Маяк»: минисателлит СЕВ1 //Генетика. 2014. Т. 50, № 11. С. 1354-1362.
8. **Апалисков К.Н., Мулдагалиев Т.Ж., Белихина Т.И., Танатова З.А., Кенжина Л.Б.** Анализ и ретроспективная оценка результатов цитогенетических обследований населения Казахстана, подвергшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, и их потомков //Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2013. № 1(9). С. 42-49.
9. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 //Ann. ICRP. 2007. V. 37, N 2-4. P. 1-332.
10. Источники и действие ионизирующей радиации. Доклад за 1977 г. Генеральной Ассамблее. Т. III. Нью-Йорк: НКДАР ООН, 1978. 496 с.
11. **Курило Л.Ф., Евдокимов В.В.** Исследование сперматогенеза у облучённых родителей и их потомства //Альманах клинической медицины. 2006. № 10. С. 61-67.
12. **Burlakova E.B.** Low intensity radiation: radiobiological aspects //Radiat. Prot. Dosim. 1995. V. 62, N 1-2. P. 13-18.
13. **Замулаева И.А., Орлова Н.В., Смирнова С.Г., Селиванова Е.И., Ткаченко Н.П., Саенко А.С.** Закономерности соматического мутагенеза у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдалённые сроки после радиационного воздействия //Радиация и риск. 2006. Т. 15, № 1-2. С. 68-76.
14. **Hagmar L., Brogger A., Hansteen I.L., Heim S., Högstедt B., Knudsen L., Lambert B., Linnainmaa K., Mitelman F., Nordenson I.** Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage //Cancer Res. 1994. V. 54, N 11. P. 2919-2922.
15. **Ullrich R.L., Ponniya B.** Radiation-induced instability and its relation to radiation carcinogenesis //Int. J. Radiat. Biol. 1998. V. 74, N 6. P. 747-754.
16. **Котеров А.Н.** Радиационно-индуцированная нестабильность генома при действии малых доз радиации в научных публикациях и в документах международных организаций последних лет //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009. Т. 54, № 4. С. 5-13.
17. **Литтл Д.Б.** Немишеные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям //Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т. 47, № 3. С. 262-272.
18. Радиация и патология: учебное пособие /под общ. ред. А.Ф. Цыба. М.: Высшая школа, 2005. 341 с.
19. **Демина Э.А., Пилинская М.А., Петунин Ю.И., Ключин Д.А.** Радиационная цитогенетика. Русско-английский словарь-справочник. Киев: Здоров'я, 2009. 368 с.
20. Генетические эффекты ионизирующего излучения. Приложение F. Нью-Йорк: НКДАР ООН, 1988. 275 с.

21. **Петрушкина Н.П.** Здоровье потомков (1-2 поколение) работников первого предприятия атомной промышленности производственного объединения «Маяк» (клинико-эпидемиологическое исследование): дисс... докт. мед. наук. М., 2003. 371 с.
22. **Лягинская А.М., Туков А.Р., Осипов В.А., Ермалицкий А.П., Прохорова О.Н.** Врождённые пороки развития у потомства ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС //Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49, № 6. С. 694-702.
23. **Лягинская А.М., Туков А.Р., Осипов В.А., Прохорова О.Н.** Генетические эффекты у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС //Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т. 47, № 2. С. 188-195.
24. **Сипягина А.Е., Балева А.С.** Формирование врождённых пороков сердца у детей различных референтных когорт наблюдения, подвергшихся действию радиационного фактора //Научный альманах. 2018. № 9-2(47). С. 80-85.
25. **Зотова С.А., Сипягина А.Е., Сухотина Н.К.** Клиническая характеристика нервно-психического статуса детей, рождённых родителями-ликвидаторами последствий радиационных аварий //Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения /под ред. Л.С. Балевой. М., 2006. С. 137-141.
26. **Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения: Сборник статей /под ред. Л.С. Балевой, А.Д. Царегородцева. М.: МедиаСфера, 2001. 224 с.**
27. **Балева Л.С., Сипягина А.Е., Юров И.Ю., Сухоруков В.С., Карахан Н.М.** Особенности задержки психического развития (ЗПР) детей, рождённых от облучённых родителей //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 4. С. 223-224.
28. **Российский национальный доклад: 30 лет чернобыльской аварии. Итоги и перспективы преодоления ее последствий в России. 1986-2016 /под общ. ред. В.А. Пучкова и Л.А. Большова. М.: Академ-Принт, 2016. 202 с.**
29. **Piatetsky-Shapiro G.** Discovery, analysis and presentation of strong rules. Knowledge discovery in databases /Eds.: G. Piatetsky-Shapiro, W.J. Frawley. Cambridge, MA: AAAI/MIT Press, 1991. P. 229-248.
30. **Agrawal R., Imieliński T., Swami A.** Mining association rules between sets of items in large databases. Proceedings of the 1993 ACM SIGMOD International conference on Management of data (SIGMOD'93). New York, 1993. P. 207-216. DOI: 10.1145/170035.170072.
31. **Hahsler M.** A Probabilistic comparison of commonly used interest measures for association rules, 2015. [Электронный ресурс]. URL: http://michael.hahsler.net/research/association_rules/measures.html (дата обращения 22.06.2020).
32. **Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Корело А.М.** Статистические связи смертности ликвидаторов с дозой облучения //Радиация и риск. 2018. Т. 27, № 1. С. 22-32.
33. **Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Власов О.К., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Чекин С.Ю., Иванов С.А., Каприн А.Д., Иванов В.К.** Анализ статистических связей смертности от злокачественных новообразований с дозой облучения радионуклидами населения регионов, загрязнённых вследствие аварии на ЧАЭС //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64, № 6. С. 5-11.
34. **Пакет статистических программ «STATISTICA».** [Электронный ресурс]. URL: <http://www.statsoft.ru> (дата обращения 18.06.2020).
35. **Miettinen O.S.** Confounding and effect modification //Am. J. Epidemiol. 1974. V. 100. P. 350-353.
36. **Breslow N., Day N.** Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon: IARC, 1987. 406 p.
37. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE User's Guide. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993.
38. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE Command Summary. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993.
39. **Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10).** Т. 1 (часть 1). Женева: ВОЗ, 1995. 698 с.
40. **Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.**

41. Волков М.В., Дедова В.Д. Детская ортопедия. М.: Медицина, 1980. 312 с.
42. Здравоохранение в России, 2019. Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. 170 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf> (дата обращения 22.06.2020).
43. EUROCAT, 2013. EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2013.

General morbidity among children of Chernobyl cleanup workers: radiation epidemiological study

Kochergina E.V., Gorski A.I., Chekin S.Yu., Korelo A.M., Tumanov K.A., Zelenskaya N.S.,
Shchukina N.V., Karpenko S.V., Maksoutov M.A.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

Impact of ionizing radiation on children of parents exposed to low-level ionizing radiation is the issue, frequently discussed in radiation epidemiology and radiobiology. In the recent three decades the emphasis has been given to the assessment of health status of children whose fathers participated in cleanup operations after the Chernobyl accident, namely, the relationship between the rate of possible congenital anomalies and radiation dose to fathers, Chernobyl cleanup workers. The paper presents results of radiation epidemiological study of general morbidity among children of Chernobyl cleanup workers registered at the National Radiation Epidemiological Registry. The size of the study group was 15 450 children and 11 698 fathers. The fathers' average external gamma-radiation dose was 130 mGy. Three methods of statistical analysis were used in the study, in particular descriptive analysis in dose comparison groups, a method for determining statistical relationships based on intelligent data analysis, and modeling of morbidity. The study demonstrated no changes in the structure of morbidity among the children of fathers exposed to radiation. No statistically significant radiation-associated risks of diseases of the most classes and categories, including the class "All neoplasms" and "Congenital anomalies (malformations), deformities and chromosomal abnormalities" were found.

Key words: *National Radiation Epidemiological Registry, Chernobyl liquidators, children of irradiated parents, morbidity structure, congenital malformations, radiation dose, radiation-epidemiological analysis, effect of parental radiation exposure on morbidity among children, data mining, radiation risk assessment.*

References

1. Bychkovskaya I.B. Non-mutagenic non-targeted radiation effects. Determined decrease of cells viability in populations induced by low dose radiation. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2013, vol. 53, no. 3, pp. 246-258. (In Russian).
2. Vorobtsova I.E. Transgenerational transmission of radiation-induced genomic instability and predisposition to carcinogenesis. *Voprosy onkologii – Problems of Oncology*, 2008, vol. 54, no. 4, pp. 490-493.
3. Fomenko L.A., Lomaeva M.G., Bezlepkin V.G., Gaziev A.I. Genome instability in the F1-progeny of mice irradiated by ionizing radiation as determined by micronucleus assay. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2006, vol. 46, no. 4, pp. 431-435. (In Russian).
4. Akleyev A.V., Aleshchenko A.V., Gotlib V.Ya., Kudryashova O.V., Semenova L.P., Serebryanyi A.M., Khudyakova O.I., Pelevina I.I. The adaptive response of first generation offsprings irradiated parents. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2007, vol. 47, no. 5, pp. 550-557. (In Russian).

Kochergina E.V. – Head of Lab., C. Sc., Med.; Gorski A.I. – Lead. Researcher, C. Sc., Tech.; Chekin S.Yu. – Head of Lab.; Korelo A.M. – Senior Researcher; Tumanov K.A. – Head of Lab., C. Sc., Biol.; Zelenskaya N.S. – Researcher; Shchukina N.V. – Senior Researcher; Karpenko S.V. – Engineer; Maksoutov M.A.* – Head of Dep., C. Sc., Tech. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249035. Tel.: (484) 399-30-59; e-mail: nrer@obninsk.com.

5. **Glazko T.T., Arkhipov N.P., Glazko V.I.** Population-genetic consequences of ecological disasters on the example of the Chernobyl accident. Moscow, RSAU – K.A. Timiryazev MAA, 2008. 556 p. (In Russian).
6. **Okladnikova N.D., Burak L.E., Dudchenko N.N.** Cytogenetic characteristics of somatic cells in the first generation of exposed individuals. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti – Problems of Radiation Safety*, 2005, no. 1(37), pp. 45-48. (In Russian).
7. **Rusinova G.G., Glazkova I.V., Azizova T.V., Osovets S.V., Vyazovskaya N.S.** Analysis of genome instability in offspring of "Mayak" workers families: minisatellite CEB1. *Genetika – Russian Journal of Genetics*, 2014, vol. 50, no. 11, pp. 1354-1362. (In Russian).
8. **Apsalikov K.N., Muldagaliev T.J., Belikhina T.I., Tanatova Z.A., Kenzhina L.B.** Retrospective analysis and evaluation of the results of cytogenetic studies of Kazakhstan's population has been subjected to radiation and their descendants, as a result of nuclear tests at the Semipalatinsk test site. *Mediko-biologicheskiye problemy zhiznedeyatel'nosti – Medico-biological Problems of Life*, 2013, no. 1(9), pp. 42-49. (In Russian).
9. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP*, 2007, vol. 37, no. 2-4, pp. 1-332.
10. Sources and effects of ionizing radiation. 1977 Report to the General Assembly. V. III. New York: UNSCEAR, 1978. 496 p. (In Russian).
11. **Kurilo L.F., Evdokimov V.V.** Study of spermatogenesis in irradiated parents and their offspring. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny – Almanac of Clinical Medicine*, 2006, no. 10, pp. 61-67.
12. **Burlakova E.B.** Low intensity radiation: radiobiological aspects. *Radiat. Prot. Dosim.*, 1995, vol. 62, no. 1-2, pp. 13-18.
13. **Zamulaeva I.A., Orlova N.V., Smirnova S.G., Selivanova E.I., Tkachenko N.P., Saenko A.S.** Regularities of somatic mutagenesis in the Chernobyl clean-up workers in long dates after irradiation. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2006, vol. 15, no. 1-2, pp. 68-76. (In Russian).
14. **Hagmar L., Brogger A., Hansteen I.L., Heim S., Högstedt B., Knudsen L., Lambert B., Linnainmaa K., Mitelman F., Nordenson I.** Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage. *Cancer Res.*, 1994, vol. 54, no. 11, pp. 2919-2922.
15. **Ullrich R.L., Ponniya B.** Radiation-induced instability and its relation to radiation carcinogenesis. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1998, vol. 74, no. 6, pp. 747-754.
16. **Kotero A.N.** Radiation-induced genomic instability at low dose radiation in scientific publications and in the documents of international organizations. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' – Medical Radiology and Radiation Safety*, 2009, vol. 54, no. 4, pp. 5-13. (In Russian).
17. **Little J.B.** Nontargeted effects of radiation: implications for low-dose exposures. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2007, vol. 47, no. 3, pp. 262-272. (In Russian).
18. Radiation and pathology: textbook. Ed.: A.F. Tsyb. Moscow, Higher school, 2005. 341 p. (In Russian).
19. **Demina E.A., Pilinskaya M.A., Petunin Yu.I., Klyushin D.A.** Radiation cytogenetics. Russian-English dictionary-reference. Kiev: Zdorov'ya, 2009. 368 p. (In Russian).
20. Genetic effects of ionizing radiation. Appendix F. New York: UNSCEAR, 1988. 275 p. (In Russian).
21. **Petrushkina N.P.** The health of the descendants (1-2 generations) of workers of the first nuclear industry enterprise of the production association "Mayak" (clinical and epidemiological study): Dr. Sci. med. diss. Moscow, 2003. 371 p. (In Russian).
22. **Lyaginskaja A.M., Tukov A.R., Osipov V.A., Ermalitskiy A.P., Prohorova O.N.** Congenital malformations at posterity of the liquidators of the consequences from Chernobyl accident. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2009, vol. 49, no. 6, pp. 694-702. (In Russian).
23. **Lyaginskaja A.M., Tukov A.R., Osipov V.A., Prohorova O.N.** Genetic effects of the liquidators of consequences of failure of Chernobyl accident. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2007, vol. 47, no. 2, pp. 188-195. (In Russian).

24. **Sipyagina A.E., Baleva L.S.** Formation of cardiac congenital abnormalities in children of different referent monitoring cohorts radiation-influenced. *Nauchnyy al'manakh – Science Almanac*, 2018, no. 9-2 (47), pp. 80-85. (In Russian).
25. **Zotova S.A., Sipyagina A.E., Sukhotina N.K.** Clinical characteristics of the neuropsychic status of children born to parents-liquidators of the consequences of radiation accidents. In: *Health of children and radiation: topical problems and solutions*. Ed.: L.S. Baleva. Moscow, 2006, pp. 137-141.
26. *Children's health and radiation: actual problems and solutions. Collection of articles*. Eds.: L.S. Baleva, A.D. Tsaregorodtsev. Moscow, MediaSfera, 2001. 224 p. (In Russian).
27. **Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yurov I.Yu., Sukhorukov V.S., Karakhan N.M.** Features of the retardation of the children of the exposed parents. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Newsletter of Perinatology and Pediatrics*, 2017, vol. 62, no. 4, pp. 223-224. (In Russian).
28. *Russian national report: 30 years of the Chernobyl accident. Results and prospects of overcoming its consequences in Russia. 1986-2016*. Eds.: V.A. Puchkov, L.A. Bolshov. Moscow: Akadem-Print, 2016. 202 p. (In Russian).
29. **Piatetsky-Shapiro G.** Discovery, analysis and presentation of strong rules. *Knowledge discovery in databases*. Eds.: G. Piatetsky-Shapiro, W.J. Frawley. Cambridge, MA: AAAI/MIT Press, 1991, pp. 229-248.
30. **Agrawal R., Imieliński T., Swami A.** Mining association rules between sets of items in large databases. *Proceedings of the 1993 ACM SIGMOD International conference on Management of data (SIGMOD'93)*. New York, 1993, pp. 207-216. DOI: 10.1145/170035.170072.
31. **Hahsler M.** A Probabilistic comparison of commonly used interest measures for association rules, 2015. Available at: http://michael.hahsler.net/research/association_rules/measures.html (Accessed 22.06.2020).
32. **Gorski A.I., Maksoutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Korelo A.M.** Association rules for discovery relationship between mortality among Chernobyl liquidators and radiation dose. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2018, vol. 27, no. 1, pp. 22-32. (In Russian).
33. **Gorski A.I., Maksoutov M.A., Tumanov K.A., Vlasov O.K., Kochergina E.V., Zelenskaya N.S., Chekin S.Yu., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Ivanov V.K.** Analysis of statistical correlation between radiation dose and cancer mortality among the population residing in areas contaminated with radionuclides after the Chernobyl Nuclear Power Station. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' – Medical Radiology and Radiation Safety*, 2019, vol. 64, no. 6, pp. 5-11. (In Russian).
34. Software «Statistics». Available at: <http://www.statsoft.ru> (Accessed 18.06.2020). (In Russian).
35. **Miettinen O.S.** Confounding and effect modification. *Am. J. Epidemiol.*, 1974, vol. 100, pp. 350-353.
36. **Breslow N., Day N.** Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon, IARC, 1987. 406 p.
37. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE User's Guide. Seattle, Hirosoft International Corp., 1993.
38. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE Command Summary. Seattle, Hirosoft International Corp., 1993.
39. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health*, 10th revision (ICD-10). Vol. 1 (Part 1). Geneva, WHO, 1995. 698 p. (In Russian).
40. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI, 2019. 250 p. (In Russian).
41. **Volkov M.V., Dedova V.D.** Children's orthopedics. Moscow, Medicine, 1980. 312 p. (In Russian).
42. *Healthcare in Russia, 2019. Statistical collection*. Moscow, Rosstat, 2019. 170 p. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2019.pdf> (Accessed 22.06.2020). (In Russian).
43. *EUROCAT, 2013. EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies*. EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2013.