DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-4-20-30

Радиационно-эпидемиологическая классификация комплексов болезней системы кровообращения человека, ассоциированных с ионизирующим облучением в малых дозах

Горский А.И., Чекин С.Ю., Максютлов М.А., Кашеев В.В., Кочергина Е.В., Туманов К.А.

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

Целью исследования является радиационно-эпидемиологическая классификация комплексов болезней системы кровообращения (БСК) человека по степени их ассоциации с радиационным воздействием в малых дозах (менее 1 Гр). Используются данные наблюдений 1986–2012 гг. за когортой 101614 российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов), со средней накопленной дозой внешнего гамма-облучения всего тела 0,1 Гр. Анализ статистических связей доз облучения и структуры диагнозов БСК в когорте российских ликвидаторов проведен методами, свободными от априорных предположений о вероятностных распределениях доз и диагнозов. Показано, что в структуре диагнозов БСК у российских ликвидаторов с дозами более 0,1 Гр, по сравнению со структурой диагнозов БСК у ликвидаторов с меньшими дозами, преобладают следующие комплексы диагнозов: а) гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без сердечной недостаточности (I11.9) совместно с атеросклеротической болезнью сердца (I25.1) или гипертонической энцефалопатией (I67.4), или церебральным атеросклерозом (I67.2), или стенокардией (I20.8); б) первичная гипертензия (I10) совместно со стенокардией (I20.8) или церебральным атеросклерозом (I67.2). Развитие комплексов гипертонической болезни с преимущественным поражением сердца без сердечной недостаточности (I11.9) и первичной гипертонии (I10) с другими БСК следует отнести к категории «тканевых реакций» организма человека на воздействие ионизирующей радиации. Для выявленных радиационно-ассоциированных комплексов заболеваний в структуре диагнозов БСК требуется дальнейшая оценка радиационных рисков с использованием методов радиационно-эпидемиологического исследования стохастических эффектов.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, малые дозы, ликвидаторы, болезни системы кровообращения, гипертоническая болезнь, первичная гипертензия, структура заболеваний, ассоциативные правила, тканевые реакции, стохастические эффекты.

Введение

Действие ионизирующего излучения в дозах менее 1 Гр на человека наблюдается, в основном, в виде отдалённых стохастических эффектов – увеличения частоты случаев некоторых заболеваний в когорте облучённых лиц в течение всей оставшейся жизни, даже при кратковременном однократном облучении членов когорты [1].

Традиционно считается, что с дозой облучения ассоциирована заболеваемость злокачественными новообразованиями (онкологическая заболеваемость), но некоторые неонкологические заболевания также могут быть связаны с дозой облучения [1]. Из последних наиболее важными для анализа являются болезни системы кровообращения (БСК), так как именно БСК являются наиболее частой причиной смерти человека.

Участники ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС были облучены в дозах, в основном, менее 1 Гр. С эпидемиологической точки зрения когорты российских ликвидаторов, численностью более 100 тыс. человек, является выборкой из населения, проживающего по всей

Горский А.И.* – вед. научн. сотр., к.т.н.; Чекин С.Ю. – зав. лаб.; Кашеев В.В. – зав. лаб., к.б.н.; Кочергина Е.В. – зав. лаб., к.м.н.; Максютлов М.А. – зав. лаб., к.т.н.; Туманов К.А. – зав. лаб., к.б.н. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.
*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: (484) 399-32-60; e-mail: nrer@obninsk.com.

территории России, и характеризуется значительной гетерогенностью в отношении фоновых (в отсутствие облучения) показателей заболеваемости [2]. Не исключено влияние различных условий работы ликвидаторов на величину их радиационных рисков [2-4].

Источники разброса наблюдаемых показателей заболеваемости в когорте российских ликвидаторов весьма разнообразны, и традиционные модели радиационных рисков [1] учитывают, возможно, далеко не все из них. С другой стороны, статистическая значимость оценок радиационных рисков в традиционных моделях растёт с увеличением объёма данных (числа человеко-лет под риском в когорте) [1]. При недоучёте источников разброса наблюдений последнее обстоятельство может привести к ложным выводам о статистической значимости радиационных рисков.

Из эффективных подходов, предназначенных для анализа данных большого объёма, при отсутствии априорных предположений о распределениях наблюдаемых случайных величин, можно выделить так называемые алгоритмы «Data Mining», или «интеллектуальный анализ данных» [5-7]. Интеллектуальный анализ данных широко используется во многих сферах современной человеческой деятельности: в банковском деле, фармакологии, маркетинге, генетике, геологоразведке, криминалистике, медицине. В данном исследовании алгоритмы интеллектуального анализа данных впервые применены в области радиационной эпидемиологии.

Материалы и методы

Для анализа использованы данные наблюдений Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) за когортой российских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [2]. Российские ликвидаторы участвовали в восстановительных работах, в основном, в 1986-1989 гг. Средняя по когорте накопленная за период работ доза внешнего гамма-облучения всего тела ликвидаторов составляла около 0,1 Гр, а максимальные дозы достигали 1 Гр. Более детальную информацию о НРЭР и когорте ликвидаторов можно найти в книге [2]. В исследовании использованы данные наблюдений (1986-2012 гг.) за когортой ликвидаторов мужского пола с документированной дозой внешнего гамма-облучения всего тела. Общая численность рассматриваемой когорты составила 101614 человек. Набор данных для анализа включал диагнозы заболеваний из трёхзначных рубрик I00-I99 Международной статистической классификации болезней (МКБ-10) [8], всего 471601 диагноз.

Элементами данных для каждого члена когорты были код диагноза заболевания по классификации МКБ-10 [8] и категориальная переменная индивидуальной дозы облучения ликвидатора, имеющая две категории: 1 – доза $\leq 0,1$ Гр и 2 – доза $> 0,1$ Гр. Для дозовой категории 1 численность группы составила 60729 человек со средней дозой 0,05 Гр и средним достигнутым возрастом 49,2 года. Для дозовой категории 2 – численность 40885 человек со средней дозой 0,2 Гр и средним достигнутым возрастом 49,1 года. Так как средний возраст в дозовых группах практически одинаков, при дальнейшем анализе разбиение на возрастные категории не проводилось.

Для анализа использовался программный модуль из пакета статистических программ «Статистика» [9] под названием «Sequence, Association, and Link Analysis» [5-7], который осуществляет один из методов интеллектуального анализа данных, «анализ последовательности,

ассоциации и связи». Модуль определяет ассоциативные связи переменных, их временные последовательности и кластеры. Ниже приведены основные термины, используемые в этих методах анализа.

«Транзакция» (Transaction), в контексте данной задачи – доза и ряд записей диагнозов на одного члена когорты.

«Поддержка» (Support) – отношение числа транзакций (числа членов когорты), содержащих определённый набор данных (набор доз и диагнозов) к общему количеству транзакций (членов когорты). 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 (у члена когорты) 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 $\text{lift}(\text{if } A \rightarrow C) = \text{Confidence}(\text{if } A \rightarrow C)/\text{Support}(C) = P(AC)/(P(A)*P(C))$. 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 :

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

где $O_{i,j}$ и $E_{i,j}$ – 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 значений (E).

В табл. 1 представлены наблюдаемые частоты. Таблица имеет четыре ячейки, соответствующие четырём возможным комбинациям событий A и C. Черта над переменной означает отсутствие события, или событие, дополнительное по отношению ко всему множеству рассматриваемых событий. Например, категориальная переменная дозы в данном исследовании может принимать только два значения, 1 и 2. Если событие A будет обозначать наличие у ликвидатора дозы на уровне 2, то дополнительное к нему событие $\bar{A}$ – дозы на уровне 1. Если событие C будет обозначать определённый набор диагнозов у ликвидатора, то дополнительное к нему событие $\bar{C}$ – отсутствие данного набора диагнозов.

В табл. 2 приведены ожидаемые (E) частоты для статистически независимых событий А и С.

Таблица 1

Таблица сопряжённости для наблюдаемых частот

	С	$\bar{C}$
А	$n \cdot P(A \cap C)$	$n \cdot P(A \cap \bar{C})$
$\bar{A}$	$n \cdot P(\bar{A} \cap C)$	$n \cdot P(\bar{A} \cap \bar{C})$

Таблица 2

Таблица сопряжённости для ожидаемых частот

	С	$\bar{C}$
А	$n \cdot P(A) \cdot P(C)$	$n \cdot P(A) \cdot (1 - P(C))$
$\bar{A}$	$n \cdot (1 - P(A)) \cdot P(C)$	$n \cdot (1 - P(A)) \cdot (1 - P(C))$

Согласно определениям sup, conf и lift,

$$P(A \cap C) = \text{sup} ,$$

$$P(A) = \frac{\text{sup}}{\text{conf}} ,$$

$$P(C) = \frac{\text{conf}}{\text{lift}} ,$$

$$P(A \cap \bar{C}) = P(A) - P(A \cap C) = \frac{\text{sup}}{\text{conf}} - \text{sup} , \quad (2)$$

$$P(\bar{A} \cap C) = P(C) - P(A \cap C) = \frac{\text{conf}}{\text{lift}} - \text{sup} ,$$

$$P(\bar{A} \cap \bar{C}) = 1 - P(A \cap C) - P(A \cap \bar{C}) - P(\bar{A} \cap C) = 1 - \frac{\text{sup}}{\text{conf}} - \frac{\text{conf}}{\text{lift}} + \text{sup} .$$

Подставив значения вероятностей в табл.1, 2 и формулу (1) получим выражение для статистики χ^2 через вероятности sup, conf и меру связи lift.

$$\chi^2 = n \cdot (\text{lift} - 1)^2 \cdot \frac{\text{sup} \cdot \text{conf}}{(\text{conf} - \text{sup}) \cdot (\text{lift} - \text{conf})} . \quad (3)$$

Табл. 1 сопряжённости для наблюдаемых частот позволяет оценить отношение шансов (OR, odds ratio), которое в случае редких заболеваний представляет оценку относительного риска. Получим выражение для OR через вероятности Support (sup), Confidence (conf), меру связи lift, табл. 1 и соотношения (3).

Согласно табл. 1, отношение шансов события С при условии события А к шансам события С при

$$OR = \frac{P(A \cap C) \cdot P(\bar{A} \cap \bar{C})}{P(\bar{A} \cap C) \cdot P(A \cap \bar{C})}. \quad (4)$$

После подстановки выражений для вероятностей (2) и упрощения выражения, получим:

$$OR = 1 + \frac{conf \cdot (1 - lift)}{(conf - 1) \cdot (conf - lift \cdot sup)}. \quad (5)$$

Для расчётов приближенного 95% доверительного интервала (95% ДИ) оценки OR используем приближение [10]:

$$OR^{(1 \pm 1,96 / \chi)}. \quad (6)$$

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 1-100%, достоверность – в пределах 10-100%, максимальное число элементов в наборе заболеваний равно 10. Поддержка 1% для определённого набора заболеваний и дозы означает, что 1016 членов когорты (из 101614) имеют этот набор заболеваний и эту дозу.

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 трактуется как вероятностное следствие. Строго говоря, в анализе рассматриваются не причинно-следственные связи, а статистические.

В данном исследовании в качестве причины выбиралась категория дозы облучения (2 категории, $\leq 0,1$ Гр и $> 0,1$ Гр), а в качестве следствия – набор заболеваний (от 1 до 10 различных диагнозов). Правила связи между дозой облучения и наборами заболеваний считались статистически значимыми, если нижняя граница 95% ДИ оценки OR, OR_{low} , превышала единицу, $OR_{low} > 1$.

Результаты и обсуждение

Результаты. Для первой дозовой группы ликвидаторов, с дозами 0,1 Гр и менее, статистически значимых связей с исследованными заболеваниями не выявлено. Результаты вычислений для второй дозовой категории представлены в табл. 3. Статистически достоверная связь дозы облучения (в качестве причины) с наборами диагнозов заболеваний (в качестве вероятностного следствия) наблюдалась только для второй дозовой категории, т.е. для ликвидаторов с дозами облучения $> 0,1$ Гр. Это означает изменение структуры диагнозов БСК у ликвидаторов с дозами $> 0,1$ Гр, по сравнению со структурой диагнозов БСК у ликвидаторов с меньшими дозами, и даёт основания предполагать наличие радиационного риска для перечисленных в табл. 3 наборов заболеваний.

Таблица 3

Список основных наборов (комплексов) диагнозов, статистически значимо связанных с облучением ликвидаторов в дозах более 0,1 Гр, в порядке убывания меры статистической связи (полезности)

№ п/п	Код диагноза, МКБ-10	Поддержка, sup	Достоверность, conf	Полезность, lift	Статистика Хи-квадрат	Отношение шансов, OR	Нижняя граница 95% ДИ, OR _{low}
1	I11.9, I25.1	0,04	0,11	1,12	115,50	1,25	1,20
2	I11.9, I67.4	0,05	0,12	1,11	109,48	1,23	1,19
3	I11.9, I67.2	0,05	0,13	1,11	110,83	1,23	1,18
4	I11.9, I20.8	0,06	0,14	1,10	110,06	1,22	1,17
5	I10, I20.8	0,04	0,11	1,10	84,86	1,21	1,16
6	I10, I67.2	0,04	0,10	1,10	68,66	1,20	1,15
7	I67.2	0,10	0,24	1,08	136,21	1,19	1,16
8	I20.8	0,09	0,22	1,08	106,58	1,18	1,14
9	I25.1	0,08	0,20	1,08	89,90	1,17	1,13
10	I10, I67.4	0,04	0,10	1,08	44,26	1,15	1,10
11	I10, I11.9	0,09	0,23	1,07	83,57	1,15	1,12
12	I67.4	0,09	0,21	1,06	64,85	1,14	1,10
13	I11.9	0,18	0,45	1,04	86,05	1,13	1,10
14	I10	0,16	0,40	1,03	35,62	1,08	1,05

Наиболее сильно с дозой облучения связаны ниже следующие наборы (комплексы) диагнозов.

1) Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без сердечной недостаточности (I11.9), совместно с одним из следующих диагнозов: атеросклеротической болезнью сердца (I25.1), гипертензивной энцефалопатией (I67.4), церебральным атеросклерозом (I67.2) или стенокардией (I20.8).

2) Эссенциальная (первичная) гипертензия (I10), совместно с одним из следующих диагнозов: стенокардией (I20.8), церебральным атеросклерозом (I67.2), гипертензивной энцефалопатией (I67.4) или гипертонической болезнью сердца с преимущественным поражением сердца без сердечной недостаточности (I11.9).

При этом отдельные (одиочные) диагнозы гипертонической болезни (I11.9) и первичной гипертензии (I10) у ликвидаторов имеют наименьшую меру статистической связи с дозой облучения, превышающей 0,1 Гр.

Обсуждение результатов. Применение правил ассоциаций редко встречается в публикациях, касающихся данных медицинских наблюдений. В ряде публикаций [11-14] подход «Sequence, Association, and Link Analysis» был использован для анализа больших объёмов данных с выводом правил, имеющих отношение к тематике данного исследования.

В работе [11] этот подход был использован для получения правил связей, отражающих соотношения между процедурами, произведёнными над пациентами, и документированными диагнозами. Целью работы [12] было выведение ассоциативных правил для предсказания отсутствия или наличия заболеваний сердца. В работе [13] были получены последовательности симптомов и лабораторных анализов, которые свидетельствуют о переходе из состояния, предшествовавшего тромбозу к активному тромбозу. Работа [14] посвящена определению правил для предсказания сердечных приступов.

Впервые радиационные риски смертности по причине БСК при дозах облучения менее 1 Зв наблюдались в когорте жителей Японии, переживших атомную бомбардировку (когорта LSS) [15]. Основной вывод исследования – дозы свыше 0,5 Гр могут увеличивать смертность по причине БСК, в особенности по причине гипертензии и остановки сердца.

В работах [16-18] проведён анализ неонкологической смертности среди работников атомной промышленности США, Великобритании и совместное исследование в когорте, объединяющей 15 стран. В качестве фактора риска рассматривалась накопленная работником за время работы доза облучения. В когорте США [16] получены значимые риски для БСК среди контингента, работавшего до 1940 г., когда дозы облучения были достаточно велики (до 0,3 Гр в год). В когорте Великобритании [17] получен значимый риск для всех БСК, в 4 раза превышающий риск в японской когорте LSS, значимые тренды по дозе для риска смертности по причине острого инфаркта миокарда, хронической ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). В работе [18] риски для БСК близки к рискам в LSS, повышенные риски (статистически не значимые) наблюдались для всех ЦВЗ в целом и для группы причин смерти «другие ЦВЗ».

Результаты анализа радиационного риска БСК в когорте российских ликвидаторов представлены в [19, 20]. В работе [19] значимый избыточный относительный риск получен для ишемической болезни сердца, эссенциальной гипертензии и ЦВЗ. В публикации [20] для анализа риска использованы непараметрические методы, с использованием кумулятивной функции риска, с учётом конкурирующих рисков.

Основным отличием представленного исследования БСК от традиционных радиационно-эпидемиологических исследований является то, что в настоящей работе анализировалась структура диагнозов заболеваний, а не показатели заболеваемости в когорте или вероятности случаев заболеваний в группе лиц.

Наблюдавшееся изменение структуры диагнозов БСК у ликвидаторов с дозами > 0,1 Гр, по сравнению со структурой диагнозов БСК у ликвидаторов с меньшими дозами, свидетельствует о более сложных эффектах действия радиации на здоровье человека, чем традиционные стохастические эффекты [1]. Это даёт основание отнести развитие комплексов гипертонической болезни (I11.9) и первичной гипертензии (I10) с другими перечисленными в табл. 3 заболеваниями к категории «тканевых реакций» организма человека на воздействие ионизирующей радиации [1].

Радиационные риски для выявленных радиационно-ассоциированных комплексов заболеваний должны быть дополнительно проанализированы с использованием традиционных методов радиационно-эпидемиологического исследования стохастических эффектов [1].

Выводы

1. Впервые с использованием методов анализа, свободных от априорных предположений о распределениях наблюдаемых случайных величин, проведён анализ статистических связей доз облучения и структуры диагнозов БСК в когорте российских участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС.

2. В структуре диагнозов БСК у российских ликвидаторов с дозами более 0,1 Гр, по сравнению со структурой диагнозов БСК у ликвидаторов с меньшими дозами, преобладают следующие комплексы диагнозов: а) гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без сердечной недостаточности (I11.9) совместно с атеросклеротической болезнью сердца (I25.1) или гипертензивной энцефалопатией (I67.4), или церебральным атеросклерозом (I67.2), или стенокардией (I20.8); б) первичная гипертензия (I10) совместно со стенокардией (I20.8) или церебральным атеросклерозом (I67.2).

3. Одиночные диагнозы гипертонической болезни (I11.9) и первичной гипертензии (I10) у ликвидаторов, вне вышеперечисленных комплексов диагнозов, имеют существенно меньшую меру статистической связи с дозами облучения.

4. Развитие комплексов гипертонической болезни с преимущественным поражением сердца без сердечной недостаточности (I11.9) и первичной гипертензии (I10) с другими перечисленными в п. 2 заболеваниями следует отнести к категории «тканевых реакций» организма человека на воздействие ионизирующей радиации.

5. Для выявленных радиационно-ассоциированных комплексов заболеваний в структуре диагнозов БСК требуется дальнейшая оценка радиационных рисков с использованием традиционных методов радиационно-эпидемиологического исследования стохастических эффектов.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00826).

Литература

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report. Vol. I, Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. New York: United Nation, 2008.
2. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Ivanov S.I., Pokrovsky V.I.** Medical radiological consequences of the Chernobyl catastrophe in Russia: estimation of radiation risks. St. Petersburg: Nauka, 2004. 388 p.
3. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Petrov A.V., Maksoutov M.A., Shilyaeva T.P., Kochergina E.V.** Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: absence of dependence of radiation risks on external radiation dose //Radiat. Environ. Biophys. 2002. V. 41, N 3. P. 195-198.
4. **Konogorov A.P., Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Khait S.E.** A case-control analysis of leukemia in accident emergency workers of Chernobyl //J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 2000. V. 19, N 1-2. P. 143-151.
5. **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.
6. **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.
7. **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: 1.08.2016).
8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т. 1 (часть 1). Женева: ВОЗ, 1995. 698 с.
9. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.statsoft.ru> (дата обращения 1.08.2016).
10. **Mietenen O.S.** Confounding and effect modification //Am. J. Epidemiol. 1974. V. 100. P. 350-353.
11. **Doddi S., Marathe A., Ravi S.S., Torney D.C.** Discovery of association rules in medical data //Med. Inform. Internet Med. 2001. V. 26, N 1. P. 25-33.
12. **Ordonez C., Ezquerro N., Santana C.A.** Constraining and summarizing association rules in medical data //Knowledge Information System. 2006. V. 9, N 3. P. 259-283.
13. **Jensen S.** Mining medical data for predictive and sequential patterns //Proceedings of the Fifth European Conference on Principles and Practice of Knowledge Discovery in Databases. Freiburg, Germany, September 3-5, 2001. P. 1-10.
14. **Shantakumar B.P., Kumaraswamy Y.S.** Extraction of significant patterns from heart disease warehouses for heart attack prediction //International Journal of Computer Science and Network Security (IJCSNS). 2009. V. 9, N 2. P. 228-235.
15. **Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., Kasagi F., Suyama A., Soda M., Grant E.J., Sugiyama H., Sakata R., Moriwaki H., Hayashi M., Konda M., Shore R.E.** Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors data, 1950-2003 //BMJ. 2010. 340:b5349. doi 10.1136/bmj.b5349.
16. **Hauptman M., Mohan A.K., Doody M.M., Linet M.S., Mabuchi K.** Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States //Am. J. Epidemiol. 2003. V. 157, N 3. P. 239-248.
17. **Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P., Auvinen A., Bae J.M., Engels H., Gilbert E., Gulis G., Habib R., Hove G., Kurtinaitis J., Malke H., Muirhead C., Richardson D., Rodrigues-Artalejo F., Rogel A., Shubauer-Berigan M., Tardy H., Telle-Lamberton M., Usel M., Veress K.** Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers //Int. J. Epidemiol. 2007. V. 36, N 5. P. 1126-1135.
18. **McGeoghegan D., Binks K., Gillies M., Jones S., Whaley S.** The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc., 1946-2005 //Int. J. Epidemiol. 2008. V. 37, N 3. P. 506-518.

19. **Ivanov V.K., Maksoutov M.A., Chekin S.Yu., Petrov A.V., Biryukov A.P., Kruglova Z.G., Matyash V.A., Tsyb A.F., Manton K.G., Kravchenko J.S.** The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers //Health Phys. 2006. V. 90, N 3. P. 199-207.
20. **Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Щукина Н.В., Чекин С.Ю., Иванов В.К.** Непараметрический анализ радиационных рисков смертности среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС //Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 2. С. 138-148.

Radiation and epidemiological classification of complexes of the diseases of the human blood circulatory system, associated with the ionizing radiation in low doses

Gorski A.I., Chekin S.Yu., Maksoutov M.A., Kashcheev V.V., Kochergina E.V., Tumanov K.A.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

The article presents new type of classification of the circulatory system diseases associated with low-dose (< 1Gy) radiation exposure. For analysis we used data obtained during the follow-up of 101614 Chernobyl clean up workers (liquidators) with average accumulated radiation dose of 0.1 Gy. For analysis of statistical links between radiation doses and structure of diagnosis of the circulatory system diseases we used methods of free a-priori probability distribution of doses and diagnoses. By comparing the structure of circulatory disease diagnoses in the dose group > 0.1 Gy with the same data in the dose group < 0.1 Gy, it turned out that such complex of diseases, as a) "Hypertensive heart disease without (congestive) heart failure" (I11.9) together with "Atherosclerotic heart disease" (I25.1) or "Hypertensive encephalopathy" (I67.4), or "Cerebral atherosclerosis" (I67.2), or "Other forms of angina pectoris" (I20.8); b) "Essential hypertension" (I10) with "Other forms of angina pectoris" (I20.8) or "Cerebral atherosclerosis" (I67.2) occurred more often in liquidators with dose > 0.1Gy. Development of complex diseases, such as "Hypertensive heart disease without (congestive) heart failure" (I11.9) and "Essential hypertension" (I10) with other circulatory system diseases should be referred to the category of tissue reactions of a human body on the ionizing radiation exposure. For detected radiation-associated complexes of circulatory diseases further circulatory diseases assessment of radiation risks with models for radiation epidemiological study of stochastic effects needed.

Keywords: *ionizing radiation, low doses, Chernobyl liquidators, blood circulatory system diseases, idiopathic hypertension, primary hypertension, structure of diseases, association rules, tissue reactions, stochastic effects.*

References

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report. Vol. I, Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. New York, United Nation, 2008.
2. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Ivanov S.I., Pokrovsky V.I.** Medical radiological consequences of the Chernobyl catastrophe in Russia: estimation of radiation risks. St. Petersburg, Nauka, 2004. 388 p.
3. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Petrov A.V., Maksoutov M.A., Shilyaeva T.P., Kochergina E.V.** Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: absence of dependence of radiation risks on external radiation dose. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2002, vol. 41, no. 3, pp. 195-198.
4. **Konogorov A.P., Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Khait S.E.** A case-control analysis of leukemia in accident emergency workers of Chernobyl. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 2000, vol. 19, no. 1-2, pp. 143-151.

Gorski A.I.* – Lead. Researcher, C. Sc., Tech.; **Chekin S.Yu.** – Head of Lab.; **Maksoutov M.A.** – Head of Lab., C. Sc., Tech.; **Kashcheev V.V.** – Head of Lab., C. Sc., Biol.; **Kochergina E.V.** – Head of Lab., C. Sc., Med.; **Tumanov K.A.** – Head of Lab., C. Sc., Biol. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (484) 399-32-60; e-mail: nrer@obninsk.com.

5. **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.
6. **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.
7. **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 1.08.2016).
8. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health*, 10th revision (ICD-10). Vol. 1 (Part 1). Geneva, WHO, 1995. 696 p. (In Russian).
9. Available at: <http://www.statsoft.ru> (Accessed 1.08.2016).
10. **Miettinen O.S.** Confounding and effect modification. *Am. J. Epidemiol.*, 1974, vol. 100, pp. 350-353.
11. **Doddi S., Marathe A., Ravi S.S., Torney D.C.** Discovery of association rules in medical data. *Med. Inform. Internet Med.*, 2001, vol. 26, no. 1, pp. 25-33.
12. **Ordonez C., Ezquerro N., Santana C.A.** Constraining and summarizing association rules in medical data. *Knowledge Information System.*, 2006, vol. 9, no. 3, pp. 259-283.
13. **Jensen S.** Mining medical data for predictive and sequential patterns. Proceedings of the Fifth European Conference on Principles and Practice of Knowledge Discovery in Databases. Freiburg, Germany, September 3-5, 2001, pp. 1-10.
14. **Shantakumar B.P., Kumaraswamy Y.S.** Extraction of significant patterns from heart disease warehouses for heart attack prediction. *International Journal of Computer Science and Network Security (IJCSNS)*, 2009, vol. 9, no. 2, pp. 228-235.
15. **Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., Kasagi F., Suyama A., Soda M., Grant E.J., Sugiyama H., Sakata R., Moriwaki H., Hayashi M., Konda M., Shore R.E.** Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ*, 2010, 340:b5349. doi 10.1136/bmj.b5349.
16. **Hauptman M., Mohan A.K., Doody M.M., Linet M.S., Mabuchi K.** Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am. J. Epidemiol.*, 2003, vol. 157, no. 3, pp. 239-248.
17. **Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P., Auvinen A., Bae J.M., Engels H., Gilbert E., Gulis G., Habib R., Hove G., Kurtinaitis J., Malke H., Muirhead C., Richardson D., Rodrigues-Artalejo F., Rogel A., Shubauer-Berigan M., Tardy H., Telle-Lamberton M., Usel M., Veress K.** Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int. J. Epidemiol.*, 2007, vol. 36, no. 5, pp. 1126-1135.
18. **McGeoghegan D., Binks K., Gillies M., Jones S., Whaley S.** The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc., 1946-2005. *Int. J. Epidemiol.*, 2008, vol. 37, no. 3, pp. 506-518.
19. **Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu., Petrov A.V., Biryukov A.P., Kruglova Z.G., Matyash V.A., Tsyb A.F., Manton K.G., Kravchenko J.S.** The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys.*, 2006, vol. 90, no. 3, pp. 199-207.
20. **Gorsky A.I., Maksioutov M.A., Tumanov K.A., Shchukina N.V., Chekin S.Yu., Ivanov V.K.** Non-parametric analysis of radiation risks of mortality among Chernobyl clean-up workers. *Radiacionnaja biologija. Radiojekologija – Radiation Biology. Radioecology*, 2016, vol. 56, no. 2, pp. 138-148. (In Russian).