

# БИНОМИАЛЬНАЯ РЕГРЕССИЯ В ОЦЕНКАХ ПОЖИЗНЕННОГО РАДИАЦИОННОГО РИСКА

Обеснюк В.Ф.

*Южно-Уральский институт биофизики, ФМБА РФ*

После нескольких десятков лет изучения связи “доза–эффект” при радиационных воздействиях остался актуальным вопрос, насколько применима линейная беспороговая модель риска к описанию и прогнозированию результатов острого и пролонгированного облучения. Отчасти эта проблема обусловлена выбором меры оценивания риска. Радиационная эпидемиология различает, по меньшей мере, годовые риски, условные кумулятивные риски, стандартизированные риски, показатели Каплана-Майера, а также фактические пожизненные риски смертности и заболеваемости. Зачастую разные исследователи соотносят термин “линейная беспороговая гипотеза” сразу со всеми этими показателями, что вносит определенную путаницу, апофеозом которой являются различия в определении понятия избыточного риска группами экспертов НКДАР [1] и МКРЗ [2].

## Цель работы

В когорте работников российского производственного объединения “Маяк” предпринято дескриптивное описание наблюдающейся статистической связи пожизненного риска смерти от рака легкого с величиной техногенной дозы пролонгированного ионизирующего облучения в органе. Этот показатель позволяет связать адаптивным способом кумулятивный специфический эффект в когорте и кумулятивную дозу воздействия без использования априорной статистической “модели”. Главной целью исследования является повторная проверка ранее сделанных выводов об объективном существовании нелинейного (“надлинейного”) статистического тренда “доза–риск”, зарегистрированного в четырех различных крупных когортах людей [3-7], подвергшихся радиационному воздействию.

## Описание когорты и методов исследования

Для анализа использовалась когорта основных производств ПО “Маяк”, общая численность умерших работников которой достигала 10992 мужчин и 2679 женщин. К концу 2007 года зарегистрировано 807 случаев смерти от рака легкого среди мужчин и 88 среди женщин. В основном это были работники реакторного, радиохимического и плутониевого производств, для которых собранная медико-дозиметрическая информация наиболее надежна. Исследуемая специфическая причина смерти – рак легкого. Риски оценивались отдельно для групп мужчин и женщин. В составе дозиметриче-

ской информации учитывался кумулятивный вклад поглощенных доз на легкое от внешнего и внутреннего облучения. За основу статистического метода оценки взята логистическая (биномиальная) регрессия без непосредственного использования логитов и логистической функции (алгоритм GMMO в составе известного радиационно-эпидемиологического пакета компьютерных программ “Epicure” [8]), поскольку пожизненный риск является вероятностью события и допускает непосредственную оценку. Такой подход также допускает адаптивный вариант поиска функции отклика для негруппированных индивидуальных наблюдений. Метод был дополнен анализом неопределенности тренда с помощью “сэндвичевой” оценки ковариационной матрицы параметров модели, что позволяет преодолеть некоторые трудности, связанные с отклонением наблюдений от гауссова распределения в редко заселенных дозовых диапазонах эпидемиологического исследования.

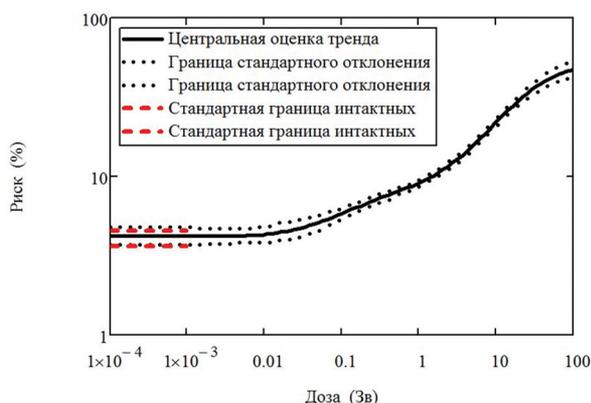
## Результаты и обсуждение

Оценки дозового тренда пожизненного риска показаны на рис. 1 и 2. Очевидно, они отличаются от линейной зависимости. Характер когортного тренда оказался одинаков для мужчин и женщин, отличаясь для последних только заметно большей статистической неопределенностью, связанной с наблюдением меньшего количества “случаев”. Для обеих субкогорт в диапазонах до 0,3 Зв (для мужчин) и до 0,1 Зв (для женщин) наблюдается резкое нарастание группового риска с дозой, которое можно интерпретировать как подскок или выход на слабовыраженное плато. Выше 0,3 Зв оба тренда очень хорошо описываются параметрической зависимостью:

$$LR(D) \approx k_0(1 - \exp(-k_1(1+k_2 D))) ,$$

где  $k_i$  – параметры аппроксимации;  $D$  – доза. Величина  $k_0$  может интерпретироваться в качестве предельного специфического риска смерти от больших доз облучения, ограниченного конкуренцией рисков;  $k_0(1 - \exp(-k_1))$  – имеет смысл экстраполяции пожизненного риска из области больших доз в область нуля;  $k_2$  – можно трактовать в качестве избыточного риска на единицу дозы относительно точки экстраполяции. Вся положительная часть показателя экспоненты приближенно равна кумулятивному годовому риску условно однородной группы когорты с одинаковой

величи́ной поглосше́нной до́зы на лёгкое, что хоро́шо соотве́тствует стро́го ли́нейной за́виси́мости ку́муля́тивного го́дового ри́ска в ко́горте от ку́муля́тивной до́зы хро́нического о́блуче́ния. Проти́воре́чие ме́жду ли́нейно́стью и нели́нейно́стью устраща́ется пра́вильным вы́бором по́каза́теля, к ко́торому о́тносится по́ня́тие ли́нейной бес́поро́говой мо́дели. Оце́нки па́раметра  $k_2$  со́стави́ли  $0,27 \text{ Зв}^{-1}$  для му́жчи́н и  $0,45 \text{ Зв}^{-1}$  для же́нщи́н, что хоро́шо со́гласу́ется с извеще́нными ре́зульта́тами



**Рис. 1.** Неопределенность оценок дозового тренда. Мужчины, лаг 20 лет. В области малых доз указана независимая оценка неопределенности риска для необлученных мужчин. Двойные логарифмические координаты

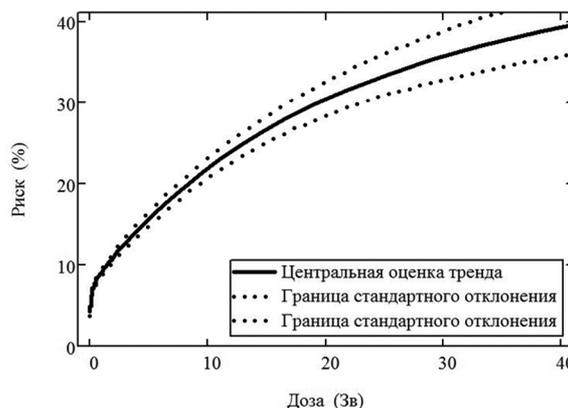
[1, 4-7].

#### Выводы

Различными статистическими методами установлено, что дозовый тренд пожизненного риска смерти от рака легкого при хроническом техногенном радиационном облучении когорты не является линейным. Причины нелинейности две. В рамках концепции группового риска одна связана, предположительно, с существованием в когорте небольшой группы радиочувствительных лиц, которая не была отсеяна действующим регламентом профессионального отбора при допуске к работе с ионизирующими излучениями. Другая причина нелинейности тренда “доза-эффект” вызвана тем, что для радиорезистентной части когорты линейная беспороговая модель может применяться только в отношении годового и кумулятивного годового показателей смертности/заболеваемости.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report., Vol. 1A.*



**Рис. 2.** То же, что и на рис. 1. Обычные координаты

NY: United Nations Publication, 2008. — 383 p.

2. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер с англ. / Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. — М.: Изд. ООО ПКФ “Алана”, 2009.

3. Eidemyller M., Jacob P., Lane R., Frost S.E. and Zablotska L.B., Lung cancer mortality (1950-1999) among Eldorado uranium workers: A comparison of models of carcinogenesis and empirical excess risk models. *PLoS ONE* 7(8): e41431, 2012. — DOI:10.1371/journal.pone.0041431.

4. Gofman J.W. *Low-Dose Exposure: An Independent Analysis.* — San Francisco: CNR, 1990. — 480 p.

5. Brenner D.J., Doll R., Goodhead D.T., et. al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, No.24, P. 13761–13766.

6. Михальский А.И. Старение гетерогенных популяций: статистический анализ и математическое моделирование. — Автореф. дисс. д.б.н. — С.-Пб., 2011. — 44 с.

7. Обеснюк В.Ф. Пожизненный онкологический риск в широком диапазоне доз ионизирующей радиации // *Электронный журнал “Исследовано в России”*, 7, С. 51–76, 2011. — <http://zhurnal.gpi.ru/2011/html>

8. Preston D., Lubin J., Pierce D. *EPICURE User’s Guide. Release 2.* // *Hirosoft I.C.*, 1998. — 344 p.

**РЕЗЮМЕ.** В статье показаны главные цели исследования: повторная проверка ранее сделанных выводов об объективном существовании нелинейного (“надлинейного”) статистического тренда “доза-риск”, зарегистрированного в четырех различных крупных когортах людей, подвергшихся радиационному воздействию.

**SUMMARY.** The article describes the main objectives of the study: re-inspection of before made conclusions about the objective existence of non-linear (“superlinear”) statistical trend “dose-risk” registered in four different large cohorts of people exposed by radiation.