

**ПРИЧИНЫ СИСТЕМАТИЧЕСКИХ СМЕЩЕНИЙ ОЦЕНОК
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СВЯЗИ «ДОЗА–ЭФФЕКТ» В ИССЛЕДОВАНИЯХ
ХРОНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ.
МОТИВИРОВАННЫЙ КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**

В.Ф. Обеснюк
v-f-o@mail.ru, г. Озерск, Россия

Реферат. Показано, что в эпидемиологических исследованиях результатов хронического радиационного воздействия наблюдаются систематические смещения, вызванные использованием некорректных методов и моделей при статистической идентификации зависимости «доза — эффект».

Abstract. It is shown, that systematic biases are observed in epidemiological studies of the results of chronic radiation exposure caused by the use of incorrect methods and models in the statistical identification of the «dose–effect» trend.

Введение

Оценка количественной динамики показателей заболеваемости или смертности является важнейшим практическим инструментом изучения состояния здоровья населения или профессиональных работников. Интерес представляют не столько общая смертность, сколько анализ специфических показателей смертности от отдельных причин (прежде всего, рак или иные хронические заболевания) или специфической заболеваемости при воздействии вредных факторов. Однако, вопреки распространённому мнению, в ретроспективных исследованиях связь между отдаленным развитием рака и таким фактором, как воздействие ионизирующей радиации в группах работников предприятий, редко удаётся установить точно. Вывод об этом нетрудно сделать, сравнивая результаты количественного анализа наступления онкологических последствий после острого и хронического (продолжительного) облучения. Очень часто эти результаты противоречат друг другу или в целом, или в отдельных деталях. При этом научная интуиция и решения [1 – 5] Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ) вместе с Научным комитетом по действию атомной радиации (НКДАР ООН) не оставляют никаких сомнений во вредном действии радиации (в дозах свыше 100 мЗв, по меньшей мере).

Действительно, наиболее уверенные выводы об онкологических эффектах действия радиации, неоднократно были сформулированы НКДАР в 1994, 2000 и 2006 годах по результатам когортного Пожизненного Исследования (LSS) лиц, переживших атомные бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки. Было установлено, что по ряду органных и общих когортных показателей онкологической смертности и заболеваемости среди облученного населения регистрируется статистически значимое их превышение по сравнению с аналогичными (фоновыми) показателями у интактных лиц. Под терминами “заболеваемость” и “смертность” НКДАР ООН подразумевает [5] показатели годовой интенсивности заболеваемости и смертности, исчисляемые по наблюдениям как доли наблюдаемых “эффектов” в когорте за 1 год добавленного возраста при условии дожития до такого года. Наряду с термином “показатель” НКДАР не вполне корректно оперирует также терминами “риск”, “коэффициент риска” и даже “пожизненный риск” (раздел IV публикации [5]), на самом деле подразумевая обычно одно и то же. В докладе 2006 года обобщены результаты оценки рисков для раков во множестве органов, включая поджелудочную железу, пищевод, желудок, тонкий кишечник (в том числе двенадцатиперстную кишку), толстую кишку, прямую кишку, печень, поджелудочную железу, лёгкое, кость и соединительную ткань, женскую молочную железу, матку, яичник, предстательную железу, мочевой пузырь, почку, головной мозг и

центральную нервную систему, щитовидную железу, меланому кожи, немеланомный рак кожи, неходжкинскую лимфому, болезнь Ходжкина, множественную миелому и лейкоз. Однако, среди ведущих причин смерти статистически значимую связь с дозой внешнего гамма-нейтронного облучения демонстрировали не все показатели. Связь оказалась характерной для рака желудка, легкого, печени, толстой кишки, пищевода, желчного пузыря, молочной железы, мочевого пузыря, яичника [5]. Характер дозового тренда – приблизительно линейно-корреляционный, с коэффициентами тренда для избыточного относительного риска (ERR) на единицу дозы от 0.25 Зв^{-1} до 1.25 Зв^{-1} , приблизительно одинаковыми для всех возрастных групп. Связь обнаружена также для лейкозов, причем с более высокой радиочувствительностью ($ERR/Dose = 4.0 \text{ Зв}^{-1}$), но менее уверенно, что потребовало заметной модификации моделей и формирования открытой выборки, которая включала в себя лиц, не проживавших в Хиросиме и Нагасаки во время бомбардировок. В целом, в процессе исследований было установлено, что радиогенный рак не имеет специфических маркеров, отличающих его от спонтанного рака. По этой причине единственным способом идентификации доли радиогенных случаев явилось статистическое исследование дозового тренда заболеваемости или смертности на фоне трендов от одновременного действия конкурирующих факторов-ковариатов онкологического риска, среди которых наиболее важными были достигнутый возраст, пол, возраст на момент острого облучения, факторы курения или влияния иных канцерогенов.

Несколько иная картина установлена для хронического радиационного воздействия с кумулятивными дозами, сопоставимыми или превышающими соответствующие уровни для жителей Хиросимы и Нагасаки. Наиболее крупные когортные исследования такого типа были проведены для персонала предприятий ядерного цикла: когорты Национального регистра радиационных работников (NRRW) Великобритании, объединенной когорты Международного исследования работников ядерной энергетики (INWORKS), когорты реки Течи (KPT) и когорты Восточно-Уральского радиоактивного следа (КВУРС), когорты ПО МАЯК, а также нескольких когорт шахтеров урано-добывающих предприятий (PUMA). Несмотря на многочисленность состава перечисленных регистров и длительный период наблюдения за персоналом и населением близлежащих территорий, статистически значимая связь онкологической заболеваемости и смертности с дозами облучения доказана для существенно меньшего перечня заболеваний. Например, в когорте NRRW только для рака плевры легкого (мезотелиома) и колоректального рака (по международному классификатору болезней) установлена восходящая статистически значимая связь с дозой облучения, а для рака полости рта и рака яичка коэффициент тренда $ERR/Dose$ вообще оказался парадоксально отрицательным [6]. Заметим, что все оценки получены с использованием специализированных модулей DATAB и AMFIT в составе вычислительного пакета статистической обработки радиационно-эпидемиологических наблюдений EPICURE [7 – 9]. Последний позиционируется как *de facto* мировой стандарт эпидемиологических когортных исследований [9]. Схожая картина наблюдается в когорте INWORKS. В ней статистически значимая связь с дозой обнаружена только для рака легкого, лейкемии, хронического миелоидного лейкоза (в возрасте от 35 до 50 лет на период облучения) и множественной миеломы (для работников, достигших 50+ лет). Метод исследования когорты INWORKS – всё тот же AMFIT с модификацией алгоритма за счет эмпирической стратификации фоновых наблюдений [10]. В когорте ПО МАЯК [11 – 12] также отмечается связь с дозой облучения только для рака легкого, печени, пищевода и желудка, а для оценок – применялись модули DATAB и AMFIT. В работе [12] упоминается парадоксальное отсутствие статистически значимой связи дозового тренда избыточной (радиогенной) смертности с достигнутым возрастом.

Что касается характера дозовой зависимости радиационных эффектов для многих исследований [6, 11, 12, 14 – 17], то визуальный графический контроль тренда при движении по дозовым интервалам не убеждает в хорошей работоспособности идентифицированных линейных моделей. Однако по тестам отношения правдоподобий при сравнении моделей

уверенно дискриминируются линейно-квадратичная зависимость и тренд с учетом (??) эффекта клеточной гибели [11, 12] (cell killing effect, cell sterilization [5, 18]). Не менее удивительно то, что в ряде когорт обычно не обнаруживается статистически значимой связи интенсивности радиогенных эффектов с возрастом на момент облучения и временем после облучения [13]. В когорте ВУРС [13] не обнаружено ожидаемой связи показателей смертности от рака с полом, периодом наблюдения, этническими признаками и местом проживания. Во всех случаях в качестве инструмента статистического анализа использована пуассоновская многофакторная регрессия. Характерными признаками последней являются: стратификация наблюдений на условно-однородные независимые группы в пространстве факторов риска, подсчет числа человеко-лет наблюдения в стратах, использование эвристических моделей статистического тренда эффекта по факторам, использование закона Пуассона при описании наблюдаемого числа “случаев” в однородных стратах, модовый характер центральных точечных оценок. С вероятностно-статистической точки зрения наиболее характерной особенностью является также игнорирование анализа остатков регрессии в пользу применения тестов отношения правдоподобий при селекции моделей трендов. При этом упоминание аббревиатур AMFIT и DATAV по факту использования даже не являлось обязательным.

Таким образом, налицо заметное различие в результатах статистического моделирования отдаленных последствий острого и хронического воздействия ионизирующей радиации на человека в малых и умеренных дозах (в диапазоне от нескольких десятков мЗв до единиц Зв). Из самих исследований совершенно не ясно, в чём причины такого различия. Настолько ли различаются биологические эффекты, или различия связаны с особенностями исследуемых когорт? Другой вариант объяснения – несоответствие общего статистического инструмента одной из схем радиационного исследования. Интересно, что некоторые авторы (Н. Хантер, [6]) прямо указывают на возможность такой ошибки в дизайне статистического исследования: “Эффект здорового выжившего работника (HWSE) является потенциальной причиной снижения показателей риска на единицу дозы при более высоком кумулятивном воздействии, поскольку работники, которые сохраняют здоровье, как правило, дольше остаются на работе и, следовательно, накапливают большие дозы”. Они же указывают и один из рецептов исправления этого недостатка – “... необходимость дополнительного наблюдения для полной оценки <кумулятивного> риска на протяжении всей жизни”. Поиск таких связей является аналогом проверки закона Габера, который хорошо известен в области токсикологии.

В этом обзоре будет показано, что наиболее вероятной причиной неожиданного искажения статистической связи между хроническим радиационным воздействием и отдаленным онкологическим эффектом являются сами статистические процедуры, которые большинством эпидемиологов по умолчанию считаются правильными. Для этого рассмотрим наиболее распространённые методологические ошибки, которые тиражируются в общераспространённых статистико-эпидемиологических процедурах.

Популярные методы радиационно-эпидемиологического анализа больших регистров населения и работников производств

Органно-специфическая онкологическая заболеваемость и смертность являются стохастическими (случайными) процессами как для индивидуума в выборке, так и для всей выборки. Подобно другим стохастическим явлениям, процессы подвержены влиянию многих факторов. Поэтому сразу исключим из рассмотрения простые однофакторные таблицы сопряженности как инструмент исследования, несмотря на то, что именно они оказались наиболее убедительными разведочными методами исследования связи эффектов с профессиональным облучением [19]. Прототипами многофакторных методов, ориентированных на оценку процесса выбытия членов когорты из-под наблюдения (по всем причинам), являются таблицы дожития Эдмунда Галлея (1693 г.). Идею их построения он, по-видимому, почерпнул из исследований Джона Граунта (1662 г.). Развитием идеи является метод Каплана–Майера

[20], в котором детально определены таблица и процесс органоспецифического (условного) дожития. По возрастной зависимости эмпирической функции дожития можно определить ожидаемую (по вероятности) дескриптивную интенсивность выбывания индивидуумов по специфической причине. Это – определение интенсивности процесса, которое строго можно выразить в виде математической производной от логарифма ожидаемой функции дожития (с обратным знаком). В этом смысле оно аналогично техническому понятию интенсивности отказов в теории вероятности и теории надежности [21]. Однако практическому эпидемиологу невозможно воспользоваться данным определением, т.к. ему известен только сам регистр индивидуальных или групповых данных, но не ожидаемая (по вероятности) функция дожития. Эмпирическая (ступенчатая) функция дожития просто не годится для выполнения операции дифференцирования из-за своего ступенчатого вида со случайным характером расположения выступов. Практический эпидемиолог может выполнить только приближенное разностное дифференцирование, результат которого неустойчив (математически некорректен) по отношению к влиянию случайных отклонений эмпирической функции дожития от неизвестной ожидаемой. По этой причине, с целью повышения устойчивости оценок к случайным возмущениям, выполняется конечная стратификация периода наблюдения по возрасту. В этом случае для каждого i -го конечного возрастного интервала допустимо приближенное соотношение

$$h_i \approx m_i / A_i, \quad (1)$$

где h_i – “средний” годовой показатель риска в страте; m_i – число специфических “случаев” в ней же; A_i – приращение человеко-лет наблюдения, приходящихся на страту в случае дожития индивидуумов до i -ой страты.

Заметим, что это – не определение, а приближенное свойство, вытекающее из замены точного определения производной его разностной формой. Однако в среде эпидемиологов, далеких от высшей математики и теории вероятности, соотношение (1) исторически стало применяться как определение [22 – 24], причем величины в числителе и знаменателе стали восприниматься как самостоятельные результаты наблюдения, а оценка (1) стала восприниматься как прямой метод, вместо косвенного, вытекающего из методологии Каплана–Майера. Ряд эпидемиологов об этом утверждает прямо [25]: “Мы описываем новый подход к построению моделей пуассоновской регрессии, которые ... прямо оценивают связь ... болезни с другими <факторами>, представляющими ... интерес”; или [26]: “Целью ... исследования являлась прямая оценка ... риска”. Использование оценок (1), несмотря на всю их приближенность, не так уж и неудачно, потому что они случайным образом группируются вблизи истинного центра. Однако совсем другая картина наблюдается, если в знаменателе вместо приращения человеко-лет рассматриваются кумулятивные величины числа человеко-лет наблюдения, т.к. из-за этого появляются систематические смещения, которые могут создавать ложный неконтролируемый тренд или маскировать истинную зависимость. На самом же деле человеко-годы подчинены кумулятивному отсчётам “случаев” при анализе условной функции дожития, т.е. зависят от расположения “случаев” на числовой оси возраста. Постулирование кумулятивного смысла числа человеко-лет, например, приводит к тому, что 1 человеко-год наблюдения в возрастной группе 10-летних индивидуумов приравнивается 1 человеко-году среди 70-летних. Это обстоятельство, очевидно, противоречит признанному эпидемиологическому методу Каплана–Майера и структуре первых таблиц дожития Эдмунда Галлея, которые вообще не нуждались в употреблении категории человеко-лет наблюдения. В современных демографических таблицах дожития категория человеко-лет, если и употребляется, то для обозначения человеко-лет предстоящей, а не прошедшей жизни. То есть без привнесения кумулятивного смысла некой накопленной величины, что отличает рассматриваемый способ описания наблюдений в радиационной эпидемиологии. В работе [27] на примерах показано, что использование категории «человеко-годы» для многофакторного

анализа риска здоровью может приводить к ложным выводам из-за влияния парадокса Симпсона, который возникает при сравнении неоднородных страт. Тем не менее, представление радиационно-эпидемиологических наблюдений в обзорных таблицах с указанием кумулятивного количества человеко-лет наблюдения или даже с оценками, так называемых, грубых показателей риска или относительного риска является общим методическим приёмом подачи материала практически во всех опубликованных работах рассматриваемого научного направления.

Удивительно, но именно на кумулятивном толковании величины A_i (в том или ином смысле) построены три наиболее часто используемых статистических метода многофакторного исследования:

- популяционный метод стандартизации показателей риска по возрасту и полу;
- пуассоновская регрессия упорядоченных, но не группированных наблюдений с использованием функционала оценки Д. Кокса [28] или Б.В. Гнеденко [29];
- пуассоновская регрессия Д. Престона по методу AMFIT для данных, стратифицированных модулем DATAB пакета программ EPICURE [30 – 32].

Изъяны метода стандартизации показателей

Стандартизация – это метод санитарной статистики, сводящийся к подсчету средневзвешенного по всем возрастам и полу показателя $h(t)$ годовой интенсивности специфических событий в когорте. Применяется для сравнения усредненных заболеваемости или смертности в двух различных когортах с заметно не совпадающим поло-возрастным распределением. Сравнение производится путем вычисления отношения средних (SIR и SMR). В качестве весовых коэффициентов усреднения используются гипотетические мировой и европейский стандарты возрастного распределения в предположении, что по полу в стандартной популяции выполняется соотношение 50:50. Это – так называемая, прямая стандартизация. Помимо неё в санитарной статистике известны [22] так называемые косвенная и обратная стандартизации. Но все три варианта, к сожалению, приводят к разным отношениям SIR или SMR , что давно отмечено экспертами Всемирной Организации Здравоохранения. По этой причине эксперты официально признают только прямую стандартизацию [33].

Несмотря на очевидные потери информации в процессе усреднения, стандартизация годовых показателей риска может иметь смысл для сравнительных радиационно-эпидемиологических исследований “доза – эффект”. Такая ситуация очевидна, если сопоставляются не разные когорты или популяции, а две субкогорты, одна из которых облучена в известной дозе D , а другая осталась интактна и, кроме того, если для всех возрастных групп объективно присутствует пропорциональность интенсивностей $h(t | D) \sim h(t | 0)$, например, с одинаковым коэффициентом дозового тренда $k(D)$. Тогда

$$SIR = \frac{\langle h(t | D) \rangle}{\langle h(t | 0) \rangle} = \frac{h(t | D)}{h(t | 0)} = RR = 1 + k(D) \cdot D, \quad (2)$$

где усреднение по стандарту возрастного распределения обозначено как $\langle \dots \rangle$. Традиционно ожидается постоянство коэффициента $k(D)$, а аббревиатура RR означает относительный риск (relative risk) или, точнее, отношение интенсивностей (HR , hazard ratio). Однако в тех немногих исследованиях, где при одинаковых условиях оцениваются оба показателя SIR и RR , часто обнаруживается, что $SIR \neq RR$. Более того, оценки SIR и RR могут иметь совершенно разный характер дозового тренда, как это наблюдается в работе [34], где для заболеваний раком щитовидной железы в когорте Национального радиационно-эпидемиологического регистра в представительной группе 18+ лет (746 случаев из 211939 наблюдений) обнаружено $SIR = 3,71$ (95% ДИ: 3,43 ... 4,01) и $ERR/D = -1,47$ (95% ДИ: -1,64 ... 0,10). Очевидно, при условии

корректности оценок, можно сделать вывод, что в случае рака щитовидной железы не наблюдается пропорциональность показателей $h(t|D) \sim h(t|0)$. Нарушение условия пропорциональности показателей риска обнаружено также для заболеваемости раком предстательной железы [35]. Наивно думать, что ожидаемая пропорциональность нарушается только для двух упомянутых заболеваний, поскольку иные доказательства не приведены. Однако широкое нарушение свойства $h(t|D) \sim h(t|0)$ означало бы, что измерение радиационных эффектов путём регистрации показателей SIR (SMR) либо показателя RR одинаково непригодно для корректного прогнозирования вреда. Доступной является только регистрация факта статистической значимости различий, да и то не всегда уверенно.

Источники смещений оценок при пуассоновской регрессии упорядоченных, но не группированных наблюдений

Две крупные группы исследователей-радиоэпидемиологов под руководством П. Якоба и В.К. Иванова [36 – 39] независимо друг от друга предложили один и тот же алгоритм оценки годовой интенсивности фоновых и избыточных (радиационно-обусловленных) показателей органоспецифической смертности, по мнению авторов, пригодный для работы непосредственно с когортным списком индивидуальных наблюдений. Алгоритм позиционируется авторами в качестве метода максимального правдоподобия, который по названию, но не по своей математической сути, совпадает с методом максимального правдоподобия Р. Фишера [40]. Принципиальное различие методов заключается в том, что у Р. Фишера функционал оценки (функция правдоподобия) конструируется на полной выборке одиночных наблюдений в качестве произведения плотностей вероятности (при наличии непрерывности) или произведения вероятностей дискретного (нормированного) распределения. Однако в методе П. Якоба и В.К. Иванова перемножаются как плотности вероятности (при учёте “случаев”), так и кумулятивные вероятности (если органоспецифический “случай” не наступил). Прототипом такого подхода являются пуассоновские регрессии Д. Кокса [28] и Б.В. Гнеденко [29]. Практика показывает, что алгоритм, заимствованный из теории надежности, вполне работоспособен в случае анализа общей смертности, когда причина выбытия из-под наблюдения в выборке единственная, однако он даёт смещённые оценки органоспецифических показателей интенсивности. Величина смещения получается особенно большой, если органоспецифическая смертность конкурирует с другими причинами смертности, и когорта ещё не вымерла полностью. Примечательно, что исследователи из группы В.К. Иванова наблюдали такие смещения, но приняли их за специфическую особенность канцерогенеза среди участников радиационно-опасных событий в СССР [41].

Причина отмеченного свойства заключается в том, что, будучи ориентированным на обработку списка отдельных наблюдений, алгоритм П. Якоба и В.К. Иванова по умолчанию фактически опирается на возможность объективного существования *индивидуального* канцерогенного риска, описываемого показателем $h(t|D)$. Это – весьма распространенная, но ошибочная точка зрения. Например, формулировка “профессиональный индивидуальный канцерогенный риск” прямо используется в работах [42] и [43]. Аналогичная по смыслу терминология применяется в работах [44 – 46]. Более того, фразы “индивидуальный отклик на радиацию” и “индивидуальный ... риск” можно найти в международных [47] и российских нормативных документах [48]. Тем самым стохастическая природа канцерогенеза отрицается, хотя авторы рассматриваемой методики оценки эффектов не согласились бы с таким выводом. Заметим также, что определение “пуассоновская” у Д. Кокса и Б.В. Гнеденко происходит из понятия пуассоновского процесса, а П. Якоб и В.К. Иванов оперируют понятием дискретного пуассоновского распределения, нигде не рассматривая его формулу и не опираясь на групповую дискретизацию. В действительности, риск как доля событий определенного вида

среди всех наблюдений в некоторой группе (страте) с одинаковым набором причинных факторов – это сугубо групповой показатель.

Любой метод максимального правдоподобия (ММП) является косвенным методом оценивания (измерения) искомого показателя по набору параметров подгоночной модели и параметров распределения. Однако в нефisherовской формулировке он приобретает трансцендентный смысл, поскольку становится невозможно его интерпретировать как метод аппроксимации, допускающий минимизацию остатков от сравнения эмпирических наблюдений и теоретической обобщающей модели. Напротив, в fisherовском варианте ММП в роли обобщенной функции остатков может быть определена остаточная девиация для всех эмпирических наблюдений, которая в идеальном случае интерполяции принимает нулевое значение. Для этого у формально определенной девиации в пространстве параметров должна существовать точка насыщения. Но у функционала Кокса такой точки насыщения нет, благодаря чему, например, оценка неопределенности результата в работах [38 – 39] производилась исключительно косвенно по кривизне функции ненасыщенной девиации, без оценки количественного положения минимума. Следовательно, интерполяция невозможна даже в асимптотическом смысле, как невозможно и признание категории индивидуального риска. Интересно, что в публикации [47], наряду с использованием понятия индивидуального риска содержится вполне рациональное утверждение, его отрицающее: “Стандарты безопасности не предназначены для использования при оценке воздействия радиации на здоровье ... индивидуально ... или ... для использования в суде”.

Важно отметить, что группа П. Якоба с 2019 года перестала применять рассматриваемый алгоритм и вместе с Д. Престоном разработала и зарегистрировала новый собственный программный продукт ProZES [49], в основу которого положен истинный пуассоновский метод максимального правдоподобия с функционалом оценки, аналогичным модулю и алгоритму AMFIT, который будет рассмотрен ниже. Аналогичная смена предпочтений отмечена и со стороны В.К. Иванова [50]. Похожая история произошла также с недавно разработанным специализированным программным обеспечением радиационно-эпидемиологических исследований больших когорт COLOSSUS [51], которое проектировалось с целью увеличения статистической мощности, но свелось к воспроизводству алгоритма пуассоновской регрессии AMFIT, правда, на несколько иной языковой базе. Более того, совпадение результатов оценивания по COLOSSUS с результатами работы AMFIT на примере анализа органоспецифической смертности среди работников Лос-Аламосской национальной лаборатории и американских атомных электростанций было расценено как признак высокого качества работы обоих алгоритмов.

Источники смещений оценок в практике применения групповой пуассоновской регрессии по методу AMFIT

Рассмотрим наиболее востребованный метод радиационно-эпидемиологического исследования неоднородных когорт. Впервые он был успешно применён для анализа отдаленных последствий у населения, выжившего после двух атомных бомбардировок в Японии [30, 52]. Алгоритм метода и программное обеспечение детально описаны в обширных документах [30, 31] и на web-сайте [32] длительно работающей компании Nirosoft. Обычно для условий хронического облучения схема использования AMFIT копируется без принципиальных отличий от острого варианта. В основе метода лежит пуассоновский метод максимального правдоподобия (ММП) с оценкой качества аппроксимации по достигнутой минимальной совокупной девиации на множестве страт, заданных в пространстве факторов риска, в сочетании с эвристическим угадыванием многофакторных моделей пропорционального риска. При этом и автор модуля AMFIT (Д. Престон), и его последователи при селекции наилучших моделей используют исключительно тест отношения правдоподобий (или анализ относительного изменения девиации), невзирая на величину минимальной достигнутой

девиации. Тем самым игнорируется аппроксимационный принцип функционирования ММП-регрессии в пользу некоего трансцендентного его смысла. Тем не менее, в программе AMFIT контроль минимальной девиации всё же выполняется в автоматическом режиме, причём с отсчетом от точки насыщения функционала оценки качества, как и положено, что всё же позволяет оценивать наилучшую найденную модель для совокупности всех страт в качестве алгоритма аппроксимации с помощью традиционного теста “хи-квадрат”.

Алгоритм AMFIT позиционируется авторами как пуассоновский метод максимального правдоподобия, предназначенный для многофакторной регрессии годовых показателей интенсивности заболеваемости или смертности на массиве стратифицированных когортных или популяционных данных. Каждая i -я страта содержит отсчёты числа исследуемых случаев m_i и человеко-лет наблюдения A_i при некотором уникальном сочетании факторов риска. Предполагается, что число специфических случаев, как стохастическая величина, распределено по закону Пуассона:

$$P(m|h) = \frac{(h \cdot A)^m}{m!} \exp(-h \cdot A), \quad (3)$$

где h – параметр распределения, P – вероятность наблюдения m дискретных отсчётов. Для совокупности страт в рамках некоторой модели можно оценить весь вектор с компонентами h_i с использованием фишеровского правдоподобия и с вектором параметров модели β :

$$P(\beta|Data) \sim \prod_i P(m_i|\beta). \quad (4)$$

Для любого ММП может быть определена девиация, равная удвоенному натуральному логарифму правдоподобия с обратным знаком. Вместо максимизации правдоподобия удобнее выполнять минимизацию девиации (5).

$$\Omega(\beta|Data) = -2\ln(P(\beta|Data)) = 2\sum_i (h(\beta|Data) A_i - m_i \ln(h(\beta|Data) A_i)) + const. \quad (5)$$

Каждое слагаемое этого выражения не может принимать значений, меньших некоторого предела насыщения. Это позволяет оперировать насыщенной девиацией (6), отсчитываемой от своего теоретического нижнего (интерполяционного) предела:

$$\Omega(\beta|Data) = 2\sum_i \left(h(\beta|Data) A_i - m_i - m_i \ln \left(\frac{h(\beta|Data) A_i}{m_i} \right) \right). \quad (6)$$

В таком виде девиация фигурирует в алгоритме разработчиков AMFIT [30, 31]. Из выражения, в частности, видно, что подстановка соотношения (1) обращает формулу (6) в ноль – минимальное возможное значение. Чтобы прояснить смысл величины Ω , введем обозначение предсказываемого по модели числа отсчетов $\tilde{m}_i = A_i \cdot h(\beta|Data)$ и разложим каждое слагаемое в ряд по величине отношения $\tilde{m}_i/m_i$ вблизи *ожидаемой* единицы с точностью до квадратичных членов (учтено, что дисперсия для возможных пуассоновских отсчётов в страте как известная фиксированная величина $\sigma_i^2 = m_i$):

$$\Omega \approx \sum_i \frac{(\tilde{m}_i - m_i)^2}{m_i} = \sum_i \frac{(\tilde{m}_i - m_i)^2}{\sigma_i^2}. \quad (7)$$

Отсюда становится ясно, что пуассоновская регрессия AMFIT приблизительно аналогична взвешенному методу наименьших квадратов с известными дисперсиями на совокупности страт, а функционал $\Omega(\beta|Data)$ подобен функционалу “хи-квадрат” Пирсона [53] на гистограмме отсчётов, оправдывая термин “девиация” для Ω . По внешнему виду выражения (7) ясно, что в случае хорошей аппроксимации её взвешенная сумма квадратов остатков не должна

существенно превышать величины $df = \dim(\mathbf{m}) - \dim(\boldsymbol{\beta})$, равной числу степеней свободы, что позволило бы интерпретировать всю совокупность остатков как чисто случайную. Однако нужно иметь в виду, что так же, как и при применении теста Пирсона, при сравнении минимальных остатков $\Omega_{\min}$ с величиной df не должны учитываться страты с нулевыми отсчётами, где выражения (6) и (7) не работают по определению и по своему смыслу.

Но практика применения алгоритма AMFIT последователями Д. Престона убеждает внимательного исследователя, что практически никто, кроме самого Д. Престона, не обращает внимания на вредное влияние нулевых отсчётов в стратах. В частных диалогах разработчик AMFIT сообщал автору обзора, что в страту должно попадать не менее 3 органоспецифических случаев. Однако он забыл документировать эту рекомендацию в описании метода [30, 31]. Величина остатков аппроксимации вообще очень редко приводится в публикациях. В тех текстах, где это всё же происходит, видно, что говорить о какой-либо добротной аппроксимации не приходится. Например, в работе [14] в процессе анализа большой когорты из 32 762 человек с длительным периодом наблюдения 71 год после применения AMFIT достигнута “аппроксимация” с показателем Акаике $AIC = 14471,71$. В случае отсчёта девиации от точки насыщения, он должен был бы достигать значения почти $\dim(\mathbf{m})$, которое физически не могло превышать зарегистрированного числа “случаев” (1788). Последняя величина – все случаи злокачественных новообразований в исследуемой когорте. Точнее, при хорошей аппроксимации остатки должны были попасть в интервал неопределенности (95 %) примерно от 1673 до 1907 или заметно меньше. Однако они оказались на порядок больше, что указывает на огромное смещение оценок интенсивности органоспецифической смертности. По-видимому, авторы не заметили этого обстоятельства только потому, что их интересовал исключительно коэффициент линейного дозового тренда, который при применении теста отношения правдоподобий статистически значимо указал на рост риска с дозой, в то время как названный тест при такой плохой аппроксимации нельзя было применять вообще. Данное обстоятельство даже трудно назвать статистическим смещением. Это – методическая ошибка. И связана она со стремлением произвести слишком частую стратификацию наблюдений с учетом слишком широкого перечня факторов риска. В упомянутой работе их четырнадцать: пол (2), признак переселения (2), территория наблюдения (2), дозовая категория (9), достигнутый возраст (9), возраст на начало облучения (4), время после облучения (11), наследственность (3), регион проживания (2), признак принадлежности к Уральским субкогортам (3), период наблюдения (2), курение (3), индекс массы тела (3), город/село (2). Очевидно, общее число страт составит $18\,475\,776 = 2 \times 2 \times 2 \times 9 \times 9 \times 4 \times 11 \times 3 \times 2 \times 3 \times 2 \times 3 \times 3 \times 2$. Разместить 1788 случаев по 18 миллионам страт так, чтобы пустых не оказалось, невозможно! Говорить о качестве статистической обработки или возможности идентификации многофакторных трендов в этом случае не приходится. Удивительно, но отмеченный недостаток метода стратификации эпидемиологических наблюдений очень хорошо известен. Более того, ряд патриархов эпидемиологии прямо предостерегал от слишком частой стратификации пространства факторов: “Если необходимо контролировать множество потенциально влияющих факторов одновременно, стратифицированный анализ в конечном итоге не сработает” ([59], начало главы 6). Но, справедливости ради, следует также сказать, что в работах [7, 58] такое предостережение уже отсутствует. Удручающим обстоятельством является то, что работа [14] с таким типом систематического смещения не единственна. Подобная ошибка совершается почти всеми исследователями, использующими алгоритм AMFIT. Иногда это можно отследить по публикациям, если их авторы прямо указывают на число рассмотренных случаев и страт в анализе [50] или, хотя бы, на остаточную минимальную девиацию по всей совокупности рассмотренных страт [54, 55].

Важно напомнить ещё одно свойство ММП, характерное для любых несимметричных оцениваемых распределений. Оно порождает другой источник систематического смещения

оценок. Он весьма характерен для стратифицированных данных. Рассмотрим его на примере единственной страты с нулевым числом отсчётов. Нетрудно видеть (3), что правдоподобие (экспонента в этом случае) как функция оцениваемого параметра h , достигает максимального значения при $h=0$, благодаря чему оценка ММП парадоксальным образом попадает на край интервала потенциальных наблюдений вместо своего вероятностного центра (медианы) $\tilde{h}_i = 0,693/A_i$ или $\tilde{m}_i = 0,693$. Рациональнее было бы отказаться от максимизации правдоподобия в пользу более корректных медианных (байесовских) оценок. Однако при минимизации функционала (5) эта разница будет пропущена, что создаст предпосылки для идентификации ложного систематического тренда.

Наконец, укажем третий источник, порождающий в AMFIT систематическое смещение оценок. Заметим, что концептуальная опора на распределение Пуассона (3) в сочетании с ММП уже содержит плохо контролируемую ошибку, связанную с тем, что по своим свойствам распределение Пуассона нормировано на совокупности всех потенциальных отсчётов $m=0,1,\dots,\infty$ в каждой страте: $\sum_m P(m|\beta) \equiv 1$. Реальное же число отсчётов всегда ограничено

сверху размером субкогорты, сформировавшей страту. Это противоречие создает почву для нарушения одного из основных постулатов теории вероятности, а значит, и для всего ММП-моделирования. Таким образом, алгоритм AMFIT не является методом максимального правдоподобия, вопреки мнению своих разработчиков. Тем не менее, он способен выполнять аппроксимацию при наличии методических ограничений, по крайней мере, при анализе редких событий, к числу которых относятся онкологические заболевания. Если же речь идёт об увеличении доли онкологических эффектов свыше 30-40 % при высоких дозах облучения и больших периодах наблюдения, такие события вряд ли уже можно назвать редкими. В основу исследования следовало бы положить биномиальное распределение [56]. Оно в большей мере пригодно для целей анализа счетных событий с использованием метода максимального правдоподобия [57]. Склонность к использованию распределения Пуассона, по-видимому, связана только с тем, что Д.Престон считал себя учеником известного эпидемиолога Н.Бреслоу [58], который специализировался исключительно на анализе редких событий. Кстати, именно из книги Н.Бреслоу [58] был заимствован оригинальный способ подсчета числа человеко-лет наблюдения, придающий величине A_i формул (1) и (6) искусственный кумулятивный смысл, несколько отличающийся от кумулятивного смысла человеко-лет при подсчёте грубых показателей риска. Способ вошёл в состав модуля DATAB, применяющегося в процессе стратификации перед использованием AMFIT. Дейл Престон – не единственный, на кого повлияла методология эпидемиологических исследований Нормана Бреслоу. Её придерживаются практически все эпидемиологи Национального института рака США вследствие высокого авторитета Бреслоу, подкрепленного двумя международными премиями Дж.Снедекора и Р.Фишера (1995 г.), премией Н.Мантела секции ASA по статистике и эпидемиологии (2002 г.) и другими значимыми медалями и наградами.

Происхождение и смысл моделей описания показателей риска в радиационной эпидемиологии. “Ахиллесова пята” применения эвристических моделей дозового тренда МКРЗ и НКДАР

С сожалением следует отметить, что мало кто из экспертов-радиологов международных комиссий и комитетов по действию радиации отдаёт себе отчёт в том, что собою представляют показатели радиационно-онкологического риска и что, собственно, они показывают. Основные положения дескриптивной статистики, пригодной для радио-эпидемиологов, оказывается, не вполне четко прописаны даже в выдающемся двухтомнике [58, 59] архитекторов современной статистической эпидемиологии Н.Бреслоу [преимущественно, Т.2] и Н.Дэя [преимущественно, Т.1]. В частности, многие упускают из виду, что интенсивность исследуемых специфических

событий в качестве характеристики определена эпидемиологами не сама по себе, а является частью марковской схемы, описывающей динамику изменения вероятности заселения неких компартментов, отвечающих за состояния организма или исследуемой его ткани. В некоторых случаях такая схема может быть довольно простой. Например, при исследовании заболеваемости определённого органа в условиях конкуренции со стороны всех причин смерти (рис. 1) при остром облучении.

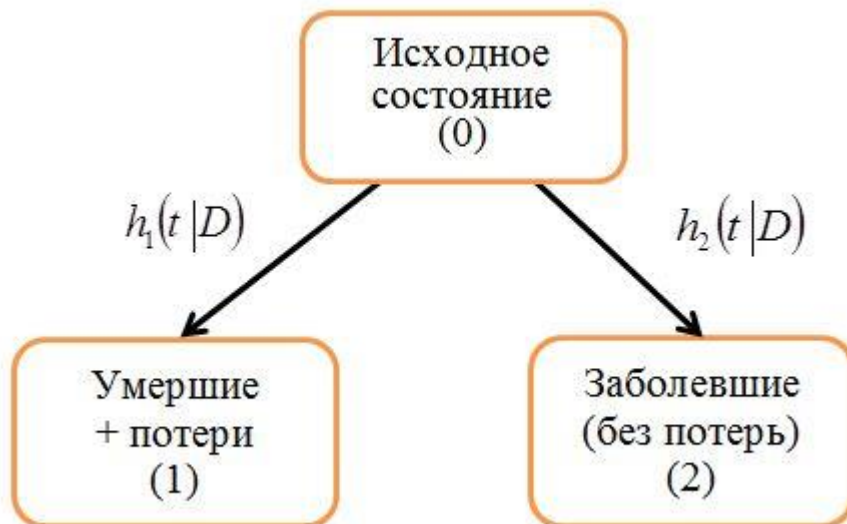


Рисунок 1. Марковская схема состояний при описании выбытия из-под наблюдения из-за органной заболеваемости с учетом конкуренции со стороны смертности и иных потерь из-под наблюдения. Схема применяется для однородной субкогорты при условиях фиксации дозы острого облучения (D), возраста облучения (e), пола (s) и, возможно, других неизменных ковариатов.

Динамика заселённости компартментов рис. 1 описывается несложной системой дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}
 \frac{dP_0}{dt} &= -h_1(t|D) \cdot P_0 - h_2(t|D) \cdot P_0, \\
 \frac{dP_1}{dt} &= +h_1(t|D) \cdot P_0, \\
 \frac{dP_2}{dt} &= +h_2(t|D) \cdot P_0.
 \end{aligned} \tag{8}$$

где P_0, P_1, P_2 – соответствующие вероятности заселения с очевидным законом сохранения $P_0 + P_1 + P_2 = 1$.

С учетом обозначения $H_i(t|D) = \int_e^t h_i(\tau|D) d\tau$ её решение почти очевидно:

$$P_0(t|D) = \exp(-H_1(t|D) - H_2(t|D)), \quad (9)$$

$$P_1(t|D) = \int_e^t h_1(\tau|D) \cdot P_0(\tau|D) d\tau, \quad (10)$$

$$P_2(t|D) = \int_e^t h_2(\tau|D) \cdot P_0(\tau|D) d\tau. \quad (11)$$

Из формул (9 – 11) следует, что в рассмотренной марковской схеме функции *hazard* (h_1, h_2) являются математическими функциями только единственной переменной – достигнутого возраста t с фиксированными ковариатами. В их числе и полученная доза. На первый взгляд это странно, если не обращать внимания на то, что марковское описание когорты Хиросимы и Нагасаки изначально предполагалось исключительно для изучения острого радиационного воздействия, когда стратификация когорты производится по однократно полученной дозе так же, как и по другим постоянным факторам риска. То есть функции риска, строго говоря, не являются обыкновенными математическими функциями дозы облучения. Однако исследователи пролонгированного действия радиации, когда доза не постоянна, искренне полагают, что оценивается именно “дозовая зависимость” даже в той ситуации, когда ни биологической, ни математической “зависимости” непосредственно от дозы нет. В результате возникает источник систематического искажения оценок.

В остальном формализм (9 – 11) соответствует сложившемуся подходу эпидемиологов-экспертов НКДАР (см. [5], Appendix B), МКРЗ и отдельных экспертов [60]. В частности, видно, что величина органоспецифической интенсивности заболеваемости $h_2(t|D)$ – не единственный специфический показатель риска. Наряду с ним можно рассматривать также $H_2(t|D) = H_2(t|D, e)$ – кумулятивную интенсивность заболеваемости за период наблюдения $[e; t]$. Актуально также применение условной вероятности здорового дожития до момента заболевания среди наблюдаемых выживших $\exp(-H_2(t|D))$ и соответствующий кумулятивный риск заболевания $1 - \exp(-H_2(t|D))$ среди выживающих. Полезным и удобным показателем является также условный риск органоспецифического заболевания среди всех членов когорты за период наблюдения $[e; t]$: $P_2(t|D)$. При $t \rightarrow \infty$ он приобретает смысл пожизненного риска [60] заболевания как доли специфических событий от общей численности субкогорты, имевшейся на момент начала её наблюдения. Более того, в выражениях $\exp(-H_2(t|D))$ и $H_2(t|D)$ нетрудно узнать аналоги известных эмпирических показателей Каплана – Майера [20] и Нельсона – Аалена [61]. Также отметим, что кумулятивный риск $1 - \exp(-H_2(t|D))$ точно соответствует характеру зависимости вероятности репродуктивной гибели $1 - \exp(-k \cdot D)$ клеток культуры, синхронизированных по клеточному циклу (для острого радиационного воздействия). Авторами наблюдения применялась терминология “*der linearen Proportionalität*” со ссылкой на авторство К. Циммера. Эта нелинейная (!) связь была установлена ещё около 1935 года [62, 63] и, судя по публикациям историографов [64], дала толчок к появлению термина “линейная беспороговая гипотеза”, первоначально относившемуся к описанию гибели клеток, а не людей, и к кумулятивным, а не интенсивным показателям риска. Для людей аналогичный экспоненциальный показатель применяется некоторыми экспертами МАГАТЭ под аббревиатурой RADS (radiation-attributed decrease of survival, [65]).

Для оценки перспектив, прежде всего, отметим главную отличительную черту всех трех наиболее популярных методов оценивания. В особенности, если речь идет о методах максимального правдоподобия. Это – их непрозрачность, так как принимается предположение,

что вся информация о статистической выборке содержится в функции правдоподобия. Такой априорный постулат невозможно ни доказать, ни опровергнуть. По этой причине алгоритмы ММП используются в режиме “черного ящика”. Особенно парадоксально данный факт выглядит при разработке радиационно-эпидемиологической тематики, когда для оценки избыточного риска вместо установления причинно-следственной связи и задачи выявления механизма канцерогенеза, эвристически и молчаливо прописывается (постулируется) фоновая модель развития изучаемого эффекта $h_2(t|0)$. Ожидаемое же влияние дозы радиации постулируется в рамках моделей пропорционального риска $h_2(t|D) \sim h_2(t|0)$ наподобие лог-линейных формул Кокса [28, 66]. Тем самым, молчаливо предполагается безынерционный характер заболеваемости по отношению к дозовому воздействию. На самом же деле развитие практически всех эпителиальных раков характеризуется наличием скрытого периода с типичной длительностью от 5 до 25 лет, то есть оно весьма инерционно. Поэтому, в действительности, модели пропорционального риска не соответствуют реальности даже для условий острого облучения. Автоматический их перенос на условия хронического облучения ещё менее оправдан. Неудивительно, что истинные тренды оказываются замаскированы систематическими смещениями оценок или замещаются ложными трендами.

Даже если идти по указанному пути, следовало бы для начала хотя бы установить модель формирования когортных показателей канцерогенного рисков $h_2(t|D)$ и $h_2(t|0)$ во времени, если уж для описания недоступен биологический механизм канцерогенеза. Аналогичный комментарий дан в обширном документе [67], посвященном приоритетам трех академий США в области радиационно-эпидемиологических и радиобиологических исследований до 2030 года. Отношение к исследованиям как к “чёрному ящику” характерно и для большинства публикуемых отчётных материалов. Критически не оцениваются не только теории канцерогенеза, но и сами статистические методы, точнее их соответствие природе регистрируемых эффектов. Единственной биологически обоснованной гипотезой о поведении показателя органоспецифического риска $h_2(t|0)$ является учёт восходящего степенного тренда заболеваемости и смертности от достигнутого возраста практически для всех видов рака (П. Армитаж и Р. Долл [58, 68, 69]) в диапазоне от 20 до 65–70 лет. Однако и это – тоже несколько устаревшая информация, потому что по наблюдениям специалистов МНИОИ им. П.А. Герцена общим свойством показателя заболеваемости *hazard* является не только его рост от 20 до 70 лет, но и весьма резкий спад в более старших возрастных группах [70]. Это обстоятельство традиционно игнорируется в радиационно-эпидемиологических исследованиях. Причина – отрицание аппроксимационного подхода в пользу трансцендентного толкования смысла методов максимального правдоподобия. Там, где это опубликовано, ложно “регистрируется” исключительно растущая зависимость риска онкозаболеваемости от возраста [11–14, 49, 52, 71], за редкими исключениями в работах [34, 41]. Однако немонотонное поведение годовых показателей интенсивности смертности и заболеваемости в популяции при изменении достигнутого возраста зарегистрировано не только в Российской Федерации, но и в США, где длительное наблюдение за онкологической заболеваемостью производится национальным архивом статистики рака SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), и во многих других странах, где поставлен аналогичный статистический учёт. Очевидно, это может иметь значение для правильного понимания природы канцерогенеза и выбора соответствующих статистических моделей для её описания. Более того, отмеченное обстоятельство отдельными исследователями трактуется как “новый взгляд на онкологическую заболеваемость, включая радиационно-индуцированный рак” [72], ни больше ни меньше. Сказанное означает также, что компартмент-модель на рис. 1 является слишком упрощенной и не достаточной ни для описания фоновой динамики показателей *hazard*, ни для учета инерционности появления онкологических эффектов в ответ на радиационное воздействие.

Правильная реакция на ошибки других исследователей – исправлять их, собирать осколки и двигаться дальше. Главная цель такого движения – избежать самообмана. Не обязательно выступать защитником своих взглядов, или, тем более, чужих научных взглядов. Важно просто не упустить значимую информацию. Обычно от ложной интерпретации данных обеспечивает защиту статистический анализ. Но в перечисленных выше случаях именно он и приводит к искаженной интерпретации действительности. И использование неадекватных моделей формирования групповых показателей в когорте – один из наиболее мощных факторов смещения оценок, затрудняющих правильное разделение влияния факторов риска на изучаемый эффект.

Возможно вообще отказаться от использования многофакторных моделей, прибегая к прямому расчёту отношений показателей риска для произвольных пар однородных страт. В качестве доказательства приведём пример оценки влияния внутреннего облучения, обусловленного проникновением плутония в организм работников, на интенсивность их смертности от рака печени. Рассматриваемая ситуация интересна тем, что для японской когорты острого внешнего облучения (LSS) связь между радиационным воздействием и повышенной смертностью от рака печени надёжно доказана. Она характеризуется показателем тренда $ERR/Sv = 0,39$ (90 % ДИ: 0,11 – 0,68) [73]. Напротив, для хронического альфа-облучения печени аналогичный показатель совсем недавно [74] (при использовании процедуры стандартизации риска) уверенно накрывал ноль, оставляя проблему идентификации связи открытой. Используя более детальную стратификацию, позже удалось показать [75], что избыточный (радиационный) риск смерти от рака печени все же статистически значимо превышает нулевое значение. Но авторы уж слишком робко озвучили этот вывод, опасаясь, что редкие события смерти от рака печени вместе с незначительным числом работников предприятия – носителей плутония с активностью свыше 7 кБк – способны привести к наблюдению артефакта. По-видимому, авторов также сильно смутило “обнаружение” отрицательного дозового тренда смертности в диапазоне малых доз. В качестве инструмента исследования использовался AMFIT/Episure. Первичные результаты наблюдений представлены в нашей Таблице 1 (поля 1 – 4 и 6).

Таблица 1

Отношение интенсивностей заболеваемости раком печени в различных дозовых стратах при поперечном исследовании субкогорты мужчин с повышенным содержанием плутония в организме

Доза плутония на печень, Gy	Фактич. случаи, m	Чел.-годы наблюдения, A	AMFIT-RR (95 % ДИ)	Прямая оценка HR , (95 % ДИ)	Насыщ. девиация, $\min(\Omega)$ по AMFIT	p^* к 0-й страте
1	2	3	4	5	6	7
0	5	95036,8	1	1 (0,31 – 3,28)	448,87; 438,70	0,5
>0 – 0,49	9	61193,5	1,25 (0,42 – 4,21)	2,65 (0,97 – 7,95)		0,03
0,5 – 1,99	4	1229	7,19 (1,71 – 29,14)	63,7 (17,8 – 217)		< 0,0001
2,0 – 3,99	2	110,5	26,82 (<0 – 136,9)	406 (80,1 – 1603)		< 0,0001
4,0 +	3	19,2	274,0 (52,31 – 1247)	3206 (786 – 11588)		< 0,0001

* **Примечание:** в рамках байесовского подхода нулевая гипотеза не используется; односторонняя оценка p соответствует альтернативе $\text{pot}(H1)$ при условии справедливости гипотезы $H1$ о повышенном риске. Показатели RR и HR даны относительно нулевой референтной группы, причём HR оценено с учетом случайной неопределенности как числителя, так и знаменателя.

В работе [75] использовалась традиционная для AMFIT стратификация по 5 дозовым интервалам внутреннего облучения, по дозам внешнего облучения, полу, достигнутому возрасту, возрасту первого контакта с плутонием, статусу употребления алкоголя, курению. И это всего лишь для 23 органоспецифических случаев смерти. То, что такая стратификация избыточна, ясно из предыдущих рассуждений, поэтому неудивительно, что остаточная девиация почти в 20 раз превысила число “случаев” как предельную характеристику качества аппроксимации. Иными словами, удовлетворительной аппроксимации не было вовсе. То есть ни закон Пуассона, ни выбранные модели, ни алгоритм AMFIT не сработали, а сам способ “статистической” обработки потерял свой смысл. Однако это не означает, что данные не содержали полезной и важной информации. В частности, авторы работы [75] отмечали ожидаемую незначимость влияния факторов курения, употребления алкоголя, доз внешнего облучения с величиной на порядок или порядки, меньших доз внутреннего облучения, если исчислять их в Зивертах. Странной выглядела комбинация стратификации по возрасту первого контакта одновременно с исчислением кумулятивной дозы от плутония. Даже от стратификации по достигнутому возрасту можно было бы отказаться с учетом того, что почти все раки печени реализовались приблизительно в одной возрастной страте от 50 до 64 лет. Благодаря этому длительности наблюдения A практически носили характер приращений, а не кумулятивных величин. Пол в Таблице 1 был фиксирован. Таким образом, таблицу можно было рассматривать как результат поперечного эпидемиологического исследования по одной только дозе хронического внутреннего облучения для возрастной группы от 50 до 64 лет. Такой возраст достаточно велик, чтобы ранее индуцированные излучением раки успели реализоваться за скрытый период от 5 до 20 лет и привести к заболеванию. Скрытый период полностью попадает внутрь типичного периода найма работника, благодаря чему вполне можно ожидать, что интенсивность заболеваемости как “скользящая” вероятностная характеристика может хорошо коррелировать с кумулятивной дозой. Тогда отпадает необходимость подгонки наблюдений под возрастную зависимость, с одной стороны, и открывается возможность непосредственного наблюдения дозового тренда по медианным оценкам интенсивности смертности или медианным оценкам отношения интенсивностей – с другой. Например, если заменить распределение (3) сопряженным ему гамма-распределением

$$\varphi(h | m_k, A_k) = \frac{(h A_k)^{m_k}}{m_k!} A_k \exp(-h A_k), \quad (12)$$

последнее можно рассматривать как результат преобразования формулы (3) по теореме Байеса с учетом равновероятного доопытного ожидания любых интенсивностей h до проведения исследования (т.е. с учетом неинформативного приора). Отношение двух случайных величин h_k/h_0 в рамках байесовского подхода следует рассматривать как случайную величину HR_k (hazard ratio), которая ошибочно, но традиционно для радиационной эпидемиологии и модуля AMFIT, именуется в качестве относительного риска RR (relative risk) – поле 4 в Таблице 1. Однако интерпретация (12) освобождает исследователя от необходимости обязательного выполнения регрессии и обязательного угадывания хорошей аппроксимации данных. Закон распределения отношения двух гамма-распределенных случайных величин известен как в дифференциальной форме плотности распределения вероятности

$$f(HR | m_0, A_0, m_k, A_k) = \frac{(m_0 + m_k + 1)!}{m_0! m_k!} \frac{(HR A_k / A_0)^{m_k}}{(1 + HR A_k / A_0)^{m_k + m_0 + 2}} \frac{A_k}{A_0}, \quad (13)$$

так и в кумулятивной форме

$$F(HR | m_0, A_0, m_k, A_k) = \text{Ibeta} \left(\frac{HR A_k}{A_0 + HR A_k} \mid m_k + 1, m_0 + 1 \right). \quad (14)$$

Здесь $\text{Ibeta}(* | m_k + 1, m_0 + 1)$ – неполная (регуляризованная на единицу) бета-функция Эйлера, первый аргумент которой определен на единичном отрезке. Это позволяет выполнять как центральные оценки, так и определение границ доверительного интервала HR для каждой пары страт (см. поле 5 Таблицы 1). Непосредственное сравнение колонок 4 и 5 позволяет уверенно сделать вывод о том, что AMFIT-оценки, действительно, были смещёнными по разным причинам, причем иногда вплоть до порядка величины, формируя ложный центральный тренд.

Заметим, что применение алгоритма (12 – 14) хоть и не обладает универсальностью при многофакторном исследовании, но может позволять делать более уверенные выводы по его результатам. В этом можно убедиться по наличию убедительного тренда $HR(D)$ по оценкам колонки 5 Таблицы 1 (см. рис. 2), особенно, если выбрать подходящее координатное представление.

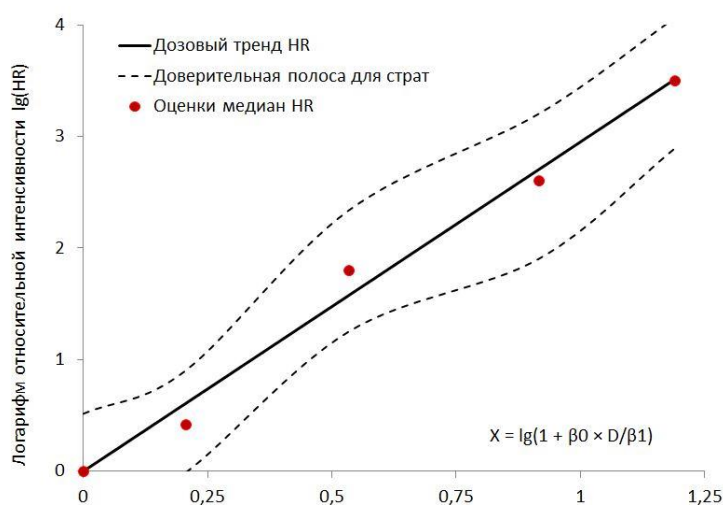


Рис. 2. Точечные оценки дозовой зависимости hazard ratio для показателей смертности от рака печени. Тренд $HR(D) = (1 + \beta_0 \cdot D / \beta_1)^{\beta_1}$ при внутреннем альфа-облучении (в двойных логарифмических координатах).

График на рис. 2 не оставляет сомнений не только в том, что связь между заболеваемостью раком печени и плутониевым облучением существует, но и в том, что она очень тесная настолько, что наблюдение даже малого количества “случаев” не оказало критического влияния на статистическую значимость оценок. Выяснилось, что производственное внутреннее альфа-облучение печени способно увеличивать более чем на три порядка показатель заболеваемости, начиная от фонового значения. Последнее – чуть меньше 10 случаев на 100 000 человек в год и соответствует типичным показателям смертности населения России [70] в возрастном диапазоне 50 – 64 лет. Тренд можно приблизительно считать линейным с коэффициентом $\beta_0 = ERR / Gy = 7,13$ (90 % ДИ : 2,98 – 11,3) вплоть до удваивающей дозы. Как это ни удивительно, но если принять за коэффициент качества альфа-излучения величину 20 Зв/Гр, то такому значению соответствует $ERR / Sv = 0,36$ (90 % ДИ : 0,15 – 0,56), что при оценке смертности от рака печени почти совпадает с данными Дейла Престона в отчете Report 13 [73] по японской когорте LSS. Иной смысл имеет параметр $\beta_1 = 2,95$ (90 % ДИ : 1,76 – 4,14). Он означает почти кубическую зависимость $HR(D)$ в области больших доз, но отнюдь не квадратичную или линейно-квадратичную популярные модели. Совершенно понятно, что это

никак не связано ни с двойными, ни с тройными разрывами хромосом просто потому, что дозы внутреннего альфа-облучения свыше 4 Гр – это огромные дозы свыше 80 Зв, если уж коэффициент качества 20 Зв/Гр работает не только для описания ионизации воды, но и в случае эпидемиологических наблюдений человеческой популяции. Скорее, следует обратить внимание на то, что в области малых доз среди раков печени преобладает гепатоцеллюлярный рак, а в области больших доз – гемангиосаркомы. Полезную информацию несет также анализ взвешенных по Пирсону остатков аппроксимации, соответствующий рис. 2. Минимальное значение оказалось равно $\min(\Omega(\beta)) \approx 1,40$, что меньше числа степеней свободы $df = 5 - 2$, в отличие от насыщенной девиации AMFIT (поле 6 Табл. 1), как и положено.

Перспективы применения статистических методов многофакторной идентификации избыточных показателей риска

Итак, основные трудности идентификации статистической связи избыточной онкологической заболеваемости или смертности с хроническим действием ионизирующего излучения связаны с применением косвенных статистических методов, математическая конструкция которых не вполне адекватна биологической природе исследуемого эффекта и способу его дескриптивной регистрации в рамках статистики счётных событий. Прежде всего, неадекватны модели связи показателей риска с основными ковариатами и самим излучением, а во-вторых, неадекватна не вполне вероятностная трактовка методов максимального правдоподобия, которые не работают отдельно от выбранных моделей. Сравнительно надёжные результаты, слабо зависящие от продолжительности воздействия, получаются только для наиболее распространенных онкозаболеваний – рака лёгкого, печени и желудочно-кишечного тракта. Для них число отсчетов велико и вследствие этого снижена роль статистической неопределенности и связанных с ней ошибок.

Укажем возможный прототип требуемого статистического метода, который может быть положен в основу – логистическую регрессию. Как известно [76], она не имеет никакого отношения к логистической функции распределения, но построена на биномиальном и парном ему – бета-распределении. Для этого типа регрессии характерно то, что она может применяться как к группированным данным, так и одиночным наблюдениям. В последнем случае естественным образом эксплуатируется её свойство автогруппирования событий.

Декларативно, ММП применяются в рамках парадигмы “доза – эффект”. Это общая практика. Но каким образом “доза”, то есть одна кумулятивная величина, способна повлиять на зависимость интенсивности смертности/заболеваемости, то есть на динамическую кривую (*hazard* или $h(t, \text{sex}, D)$), представляющую собой практически бесконечный набор чисел? И это всё уместается на плоском графике? Логика очевидным образом нарушена. Более естественным (но более трудным!) был бы анализ динамических эффектов в связи с динамикой формирования дозы, то есть, в связи с воздействием мощности органной дозы. Это было бы естественно для медленно развивающихся онкологических заболеваний. То есть принцип анализа “доза – эффект” должен быть заменен на принцип “доза – время – эффект” или “мощность дозы – время – эффект”. Для условий хронического облучения необходимо искать связь эффектов со всей дозовой историей. Это требует реализации заявленной, но до сих пор не осуществлённой концепции “дозовой матрицы” индивидуальных наблюдений (В.К. Иванов, 2006, [77]).

Другим возможным вариантом исследования была бы оценка связи между кумулятивной дозой и кумулятивным эффектом $Hazard(H(t|D, e))$, который не является ни риском (вероятностью наступления нежелательного эффекта), ни его годовым показателем. Аналогом такой связи является закон Габера в токсикологии. Этот подход применялся одним из старейших сотрудников МКРЗ В. Якоби [78, 79] при определении понятия эффективной дозы. Именно его подход, а не метод AMFIT, находится в основе концепции номинального

коэффициента риска, который лежит сейчас в основе действующих норм радиационной безопасности практически всех стран.

Иначе безосновательно подразумевается ничем не подтвержденный безынерционный пропорциональный отклик интенсивного показателя риска (годового) на кумулятивное воздействие, мгновенное или пролонгированное. Более того, анализ показателей риска за любой год мониторинга населения Российской Федерации [70] демонстрирует, что предполагаемая пропорциональность интенсивностей по фактору пола статистически значимо не сохраняется при сравнении различных необлученных возрастных страт, что вообще ставит под сомнение возможность применения моделей пропорционального риска Д. Кокса в эпидемиологических исследованиях.

Вывод

Таким образом, вопреки оптимистическому мнению [80], в нашем распоряжении не имеется инструментов и отсутствует «теория, апробированная многократно практикой», гарантирующая «... от ошибок» и пригодная для анализа связи между хроническим радиационным воздействием и наблюдением отдаленных онкологических эффектов.

Скорее, представленный обзор можно рассматривать в качестве пессимистического варианта мета-анализа. Но его преимущество в том, что выявлены причины низкого качества работы доказательных инструментов. Для создания работоспособной методики радиационно-эпидемиологических исследований остается сущий пустяк – найти смелого и деятельного исследователя, способного исправить чужие ошибки и написать достойное программное обеспечение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радиационная безопасность. Рекомендации МКРЗ 1990 г. Публикация 60 МКРЗ, ч. 1 / пер. с англ. — Москва: Энергоатомиздат, 1994. — 192 с.
2. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ): Рекомендации Международной комиссии по радиационной защите от 2007 года / Под ред. Л.-Э. Холма. Пер. с англ. под общей ред. М. Ф. Киселёва и Н. К. Шандалы. — М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. — 344 с.
3. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION. UNSCEAR 1996 Report to the General Assembly : [англ.]. — 1996. — 86 p.
4. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly : [англ.]. — 2000. — Vol. I. — 654 p.
5. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION : [англ.]. — 2008. — 683 p.
6. Hunter N., Haylock R., Gillies M., Zhang W. Extended analysis of solid cancer incidence among the Nuclear Industry Workers in the UK: 1955–2011 // Radiation Research, 2022. — P. 1-17 (online).
7. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. Epicure. — HiroSoft: Seattle, WA, USA, 1998.
8. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E., Shilnikova N.S. EPICURE version 2 user guide. — Ottawa, Canada: Risk Sciences International, 2015.

9. Epicure. The premiere software for risk regression and person-year tabulation. – «EPICURE» Risk Sciences International. – <https://risksciences.com/epicure/> (accessed 10.03.2025).
10. Daniels R. Bertke S. Kelly-Reif K. et al., Updated findings on temporal variation in radiation-effects on cancer mortality in an international cohort of nuclear workers (INWORKS) // *European Journal of Epidemiology*, 2024. – 10 p. (online). DOI 10.1007/s10654-024-01178-6.
11. Сокольников М.Э., Кошурникова Н.А., Юркин А.М. и др. Заболеваемость солидными раками (без учёта раков легкого, печени и скелета) в когорте работников ПО «МАЯК». 1948 – 2017 гг. // *Вопросы Радиационной Безопасности*, 2021. – №3. – С. 56-71.
12. Sokolnikov M., Preston D., Gilbert E. et al. Radiation effects on mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone cancer in the MAYAK Worker Cohort: 1948–2008 // *Plos One*, 2015. – February, 26. – P. 1-20.
13. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Епифанова С.Б. Анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа за 50-летний период // *Радиационная Гигиена*, 2014. – Т.7, №1. – С. 23-29.
14. Силкин С.С., Крестинина Л.Ю. Риск смерти от солидных злокачественных новообразований в Уральской когорте населения, облученного в возрасте до 20 лет // *Радиационная Гигиена*, 2024. – Т.17, №1. – С.76-85.
15. Beral V., Inskip H., Fraser P. et al. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-1979 // *British Medical Journal*, 1985. - V. 291. – P.440-447.
16. Grellier J., Atkinson W., Bérard P. et al. Risk of lung cancer mortality in nuclear workers from internal exposure to alpha particle-emitting radionuclides // *Epidemiology*, 2017. – V. 28, №5. P.675-684.
17. Cohen B.L. Updates and extensions to tests of the linear-no threshold theory // *Technology*, 2000. – V.7. – P. 657-672.
18. Little M.P., Muirhead C.R. Evidence for curvi-linearity in the cancer incidence dose-response in the Japanese atomic bomb survivors // *Int. J. Radiat. Biol.*, 1996. – V.70, №1. – P.83-94.
19. Shilnikova N., Preston D.L., Ron E. et al. Cancer mortality risk among workers at the Mayak Nuclear Complex // *Radiation Research*, 2003. – V.159. – P.787-798.
20. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // *J. Amer. Statist. Assoc.*, 1958. – V.53, № 282. – P.457–481.
21. ГОСТ 27.002-2015 “Надежность в технике. Термины и определения”. – М.: СтандартИнформ, 2016. – 30 с.
22. Мерков А.М. Поляков Л.Е. Санитарная статистика. – Л.: Медицина, 1974.
23. Эпидемиологический словарь / Под ред. Дж. М. Ласта. — М.: Глобус, 2009. – 316 с.
24. Handbook of Epidemiology. 2-nd edition / Editors: W. Ahrens, I. Pigeot. – NY, L: Springer, 2014. – 2498 p.
25. Richardson D.B., Langholz B. Background stratified Poisson regression analysis of cohort data // *Radiat Environ Biophys*, 2012. – V.51 (1). – P. 15-22.
26. Силкин С.С., Микрюкова Л.Д. Риск развития злокачественных новообразований толстого кишечника в Уральской когорте аварийно-облученного населения. // *Радиационная гигиена*. – 2024. – Том 17, № 2. – С.29-37.

27. Обеснюк В.Ф. Осторожно, человеко-годы! Опыт наблюдения парадокса Симпсона в эпидемиологических исследованиях риска // // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 4. – С. 23–31.
28. Cox D.R., Hinkley D.V. Theoretical Statistics. - London: Chapman and Hall, 1974. – 511 p.
29. Гнеденко Б.В., Беляев Ю.К., Соловьев А.Д. Математические методы в теории надёжности. – М.: Наука, 1965. – 524 с.
30. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. McConney M.E. EPICURE Users Guide. – Hirosoft International Corporation, Seattle, Washington, 1993.
31. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E., Shilnikova N.S. EPICURE. Version 2. User Guide. – Risk Sciences International, Ottawa, 2015.
32. Epicure. The de-facto standard for modeling radiation health effects. Epicure modeling software. — Hirosoft. — URL: <https://hirosoft.com/> (accessed: 22.03.2025).
33. Age standardization of rates: A new WHO standard / By Omar B. Ahmad, Cynthia Boschi-Pinto, Alan D. Lopez, Christopher J.L. Murray, Rafael Lozano, Mie Inoue. – GPE Paper Series: No.31. – WHO, 2001. – 14 p.
34. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максютов М.А. и др. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: проблема рака щитовидной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2011. – Т. 56, № 2. – С. 17-29.
35. Обеснюк В.Ф. Избыточная заболеваемость раком предстательной железы при внешнем воздействии ионизирующей радиации на персонал // Cifra. Медико-биологические науки, 2024. – № 2 (2). – 12 с. (online paper URL: <https://medbio.cifra.science/archive/2-2-2024-september/10.60797/BMED.2024.2.3>).
36. Jacob P., Meckbach R. et al. Lung cancer risk of Mayak workers: modelling of carcinogenesis and bystander effect // Radiat. Environ. Biophysics, 2007. – V. 46. – P. 383–394.
37. Jacob V., Jacob P., Meckbach R. et al. Lung cancer in Mayak workers: interaction of smoking and plutonium exposure // Radiat. Environ. Biophysics, 2005. – V. 44. – P. 119–129.
38. Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V. et al. Latent period in induction of radiogenic solid tumors in the cohort of emergency workers // Radiat. Environ. Biophysics, 2009. – V. 48. – P. 247–252.
39. Иванов В.К., Горский А.И., Кашеев В.В. и др. Латентный период индукции радиогенных солидных раков в когорте ликвидаторов // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2010. – Том 55, № 1. – С. 52-57.
40. Maximum likelihood estimation. – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Maximum_likelihood_estimation (accessed 23/03/2025).
41. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Панфилов А.П. и др. Оценка индивидуального радиационного риска при профессиональном хроническом облучении // Радиация и Риск, 2008. – Т.17, №3. – С. 16–28.
42. Адриановский В.И. Оценка профессионального канцерогенного риска для здоровья работников предприятия по получению черновой меди / В.И. Адриановский, Г.Я. Липатов, Е.А. Кузьмина, Н.В. Злыгостева, К.Ю. Русских, Н.П. Шарипова, Т.В. Бушуева, В.О. Рузаков // Анализ риска здоровью. – 2017. – №1. – С. 98–105.
43. Серебряков П.В. Использование оценки канцерогенного риска на горнорудных и металлургических предприятиях Заполярья. // Гигиена и санитария, 2012. – №5. – С. 95–98.

44. Bohnenblust H., Pretre S. Appraisal of individual radiation risk in the context of probabilistic exposures // *Risk Analysis*, 1990. – Vol. 10, No. 2. – 1990. – P. 247-253.
45. Мельцер А.В., Киселев А.В. Гигиеническое обоснование комбинированных моделей оценки профессионального риска // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2009. – № 4. – С. 1–5.
46. Р 2.1.10.1920–04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.
47. Attribution of Radiation Health Effect and Inference of radiation risks. Safety reports series No. 122. – Vienna: IAEA. – 2023. – 60 с.
48. СанПиН 2.6.1.2523-09 "Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)". – М.: 2009. – 84 с.
49. Ulanowski A., et al. ProZES: the methodology and software tool for assessment of assigned share of radiation in probability of cancer occurrence // *Radiation and Environmental Biophysics*, 2020. – V.59. – P.601–629.
50. Иванов В.К. Эпидемиология неинфекционных заболеваний, обусловленных радиационным воздействием: итоги и перспективы // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2019. – Т. 19, № 5. – С. 24 – 32.
51. Giunta E., Stutzman D., Cohen S.S. et al. COLOSSUS: software for radiation epidemiological studies with big data // *Journal of Radiological Protection*, 2025. – Vol. 45(021504), № 2.
52. Preston D.L., Kusumi Sh., Tomonaga M. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987 // *Radiation Research*, 1994. – V.137. – P. S68-S97.
53. Pearson's chi-squared test. – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Pearson%27s_chi-squared_test . (accessed 23.03.2025).
54. Zhuntova G.V., Azizova T.V., Grigoryeva E.S. Risk of stomach cancer incidence in a cohort of Mayak PA workers occupationally exposed to ionizing radiation // *PLoS ONE*, 2020. – V.15, №4. – e0231531 – P. 1-18.
55. Sokolnikov M.E. Pu incorporation and carcinogenic risk // *Radioactive sources and radiation exposure effects on the MAYAK PA workers and population living in the area of nuclear facility influence* / Sc.ed.: M.F. Kisselyov, S.A. Romanov. Pt.2. – Chelyabinsk: Publishing House, 2010. – P. 46 – 66.
56. Binomial distribution. – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Binomial_distribution . (accessed 23.03.2025)
57. Shuryak I., Sun Y., Balajee A.S. Advantages of binomial likelihood maximization for analyzing and modeling cell survival curves // *Radiation Research*, 2016. – V. 185. P. 246–256.
58. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. Vol.2: The Design and Analysis of Cohort Studies. – Lion: IARC, 1987. – 415 p.
59. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. Vol.1: The Analysis of Case-Control Studies. – Lion: IARC, 1980. – 346 p.

60. Thomas D., Darby S., Fagnani F. et al. Definition and estimation of lifetime detriment from radiation exposures: principles and methods // *Health Physics*, 1992. – V. 63, № 3. – P. 259–272.
61. Aalen O. Nonparametric inference for a family of counting processes // *Annals of Statistics*, 1978. – V.6, №4. – P. 701–726.
62. Timoféeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., Delbrück M. Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur // *Offprint from Nachr. Ges. Wiss. Gottingen, math-fis. klasse. – Fachgr. Biologie*, 1935. – B. 6, № 1. – S. 190–245.
63. Тимофеев-Рессовский Н.В., Циммер К.Г. Теория мишени радиобиологического действия (в изложении) // *Биосфера*. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 432–450; *Биосфера*. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 577–616.
64. Calabrese E.J. On the origins of the linear no-threshold (LNT) dogma by means of untruths, artful dodges and blind faith // *Environ Res.*, 2015. – V. 142. – P. 432–442.
65. Ulanowski A., Kaiser J.C., Schneider U., Walsh L. On prognostic estimates of radiation risk in medicine and radiation protection // *Radiation and Environmental Biophysics*, 2019. – V.58. – P. 305–319.
66. Cox D.R. (1972). Regression models and life-tables // *Journal of the Royal Statistical Society, Series B.*, 1972. – V.34, №2. – P. 187–220.
67. Leveraging Advances in Modern Science to Revitalize Low-Dose Radiation Research in the United States / National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington, DC: The National Academies Press, 2022. – 300 p.
68. Wilkins A., Corbett R., Eeles R. Age distribution and a multi-stage theory of carcinogenesis: 70 years on // *British Journal of Cancer*, 2023. – V. 128. – P. 404–406.
69. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis // *Br. J. of Cancer*, 1954. – V. 8. – P. 1–12.
70. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2022. – 252 с.
71. Осипов М.В., Сокольников М.Э. Оценка вклада медицинского облучения в канцерогенный риск у работников ПО «МАЯК» // *REJR*, 2016. – V.6, №2. – P.72–79.
72. Shuryak I., Sachs R.K., Brenner D.J. A new view of radiation-induced cancer // *Radiation Protection Dosimetry*, 2011. – V. 143, № 2–4. – P. 358–364.
73. Preston D.L., Shimizu Yu., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997 // *Radiation Research*, 2003. – V.160. – P. 381–407.
74. Шильникова Н.С., Кошурникова Н.А., Болотникова М.Г. и др. Смертность от злокачественных новообразований печени среди персонала ПО "Маяк" // *Радиация и риск*, 1995. – № 5. – С. 151–155.
75. Labutina E.V., Kuznetsova I.S. Radiation risk of the incidence of malignant neoplasms in organs of main deposition for plutonium with regard to histological tumor types in the MAYAK nuclear workers // *Radioactive sources and radiation exposure effects on the MAYAK PA workers and population living in the area of nuclear facility influence. Pt.4.* – Chelyabinsk: Chelyabinsk Publishing House, 2012. – 176 p.

76. Logistic regression. – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Logistic_regression . (accessed 23.03.2025)
77. Оптимизация радиационной защиты: «Дозовая матрица» / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, А.П. Панфилов, А.М. Агапов, Михальский А.И. и др. – М. Медицина, 2006. – 304 с.
78. Jacobi W. The concept of the effective dose; a proposal for the combination of organ doses // Radiat. Environ. Biophys., 1975. – V.12. – P. 101–109.
79. Saito K. Evaluation of Effective Dose for Exposures in The Environment // Annals of the ICRP, 2020. – London: SAGE Publications, UK. – V. 49. – 9 p.
80. Белых Л.Н., Бирюков А.П., Васильев Е.В., Невзоров В.П. Оценки пожизненного радиогенного риска онкологической смертности и заболеваемости // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2015. – Том 60, № 6. – С. 20–25.