DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-4-48-62

Анализ обобщённых моделей радиогенного риска Часть 1. Модели МКРЗ

Губин А.Т., Сакович В.А.

ФГУП Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены
ФМБА России, Москва

Рассмотрены модели радиогенного риска, использованные МКРЗ при подготовке Рекомендаций 2007 года. Представлена математическая формула, обобщающая модели, и табулированы значения её констант для различных локализаций рака и показателей риска. Для оценки качества моделей радиогенного риска предложен и применён к моделям МКРЗ критерий соответствия фону, суть которого состоит в оценке степени взаимного согласия определяемых ими моделей фоновых заболеваемости и смертности и их соответствия фактическим данным для подходящего населения. Анализ наборов моделей радиогенного риска МКРЗ выявил ряд логических несоответствий. Так, суммирование моделей для локализаций не приводит к модели для солидных раков в целом ни по смертности, ни по заболеваемости, а модели для некоторых локализаций дают превышение чисел умерших над числами заболевших за жизнь поколения как для радиогенных, так и для фоновых раков. Модели МКРЗ для отдельных локализаций отличаются от моделей, подогнанных Престоном с соавт. к данным когорты LSS, и, следовательно, не вполне соответствуют последним. Выявленные недостатки свидетельствуют о целесообразности более тщательного обоснования моделей для расчётов радиационных рисков, определения коэффициентов риска и тканевых весовых множителей.

Ключевые слова: радиационная безопасность, рекомендации МКРЗ, тканевые весовые множители, коэффициенты риска, радиогенные риски, модели риска, солидные раки, заболеваемость, смертность.

Введение

МКРЗ в Рекомендациях 2007 года (далее – Рекомендации) [1] опубликовала набор моделей радиогенного риска, использованных ею для обоснования рекомендованных значений коэффициентов номинального риска (КНР) и тканевых весовых множителей (ТВМ). НКДАР ООН (далее – НКДАР) почти одновременно с МКРЗ представил в докладе [2] другой набор обобщённых моделей риска (ОМР). Из материалов этих публикаций следует, что оба набора ОМР разработаны путём подгонки под одни и те же массивы эпидемиологических данных, фактически только под данные о заболеваемости и смертности в когорте японцев, переживших атомные бомбардировки (когорте LSS).

Как известно, рекомендации МКРЗ составляют основу для подготовки международных и национальных документов, регламентирующих вопросы радиационной безопасности. Так, в последнюю редакцию отечественных норм радиационной безопасности (НРБ-99/2009) традиционно почти без изменений перенесены рекомендованные в [1] значения КНР и ТВМ. С другой стороны, модели НКДАР нередко применяют для подготовки нормативных документов более низкого уровня и для проведения оценок радиогенных рисков при решении некоторых задач радиационной безопасности (см., например, [3-5]).

Однако даже поверхностное сравнение наборов ОМР МКРЗ и НКДАР выявляет существенные различия в принятых в них зависимостях радиогенных рисков как от дозы, так и от возрастных переменных. Учитывая общность эмпирической базы, лежащей в основе разработки

Губин А.Т.* – зав. лаб., к. ф.-м.н.; Сакович В.А. – глав. науч. сотр., д.ф.-м.н., проф. ФГУП НТЦ РХБГ ФМБА России.

*Контакты: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 40. Тел.: +7 (499) 193-12-74; e-mail: atgubin@rambler.ru.

обоих наборов ОМР, такие различия вызывают вполне обоснованные вопросы. Кроме того, при любом применении ОМР неизбежно возникает проблема выбора между ними.

В работах [6, 7] нами дан анализ применения и радиобиологического смысла (в терминах математического моделирования) методов и моделей, использованных в Рекомендациях для обоснования КНР и ТВМ. Было отмечено, что методы, применённые МКРЗ, весьма приближены. Анализу и применению моделей МКРЗ и НКДАР уделяли внимание и другие авторы [4, 8]. Мы сочли целесообразным рассмотреть их более подробно, начав с ОМР МКРЗ.

Целью данной работы была оценка качества ОМР МКРЗ и, соответственно, обоснованности значений КНР и ТВМ, рекомендованных МКРЗ [1]. В задачи входило проведение анализа общего вида ОМР МКРЗ, сравнительного анализа моделей радиогенной заболеваемости и смертности, оценки соответствия ОМР МКРЗ данным когорты LSS и анализ следствий из этих моделей в отношении для фоновых раков.

Общая структура моделей МКРЗ

МКРЗ определила свои модели не явно, путём задания в табл. А.4.6-А.4.9 [1] значений абсолютного риска (EAR) и относительного риска (ERR) заболеть раком или умереть от рака в течение года в возрасте 70 лет (после облучения в возрасте 30 лет), процента изменения EAR и ERR на декаду возрастов при облучении и показателей степенной зависимости EAR и ERR от достигнутого возраста. Заметим, что по смыслу EAR и ERR – это абсолютное и относительное увеличение интенсивности заболеваемости (ИЗ) или интенсивности смертности (ИС) на единицу дозы, в зависимости от того, по какому из этих показателей оценивается риск.

Нетрудно убедиться, что определённые таким способом ОМР МКРЗ допускают единообразное представление в виде следующей математической формулы:

$$f(D, t_0, t) = A \cdot D \cdot e^{a \cdot t_0} \cdot t^b,$$

где D есть доза однократного облучения в возрасте t_0 , а t – достигнутый возраст.

Алгоритм расчёта значений констант A , a и b по заданным в [1] параметрам уже неоднократно рассматривался ранее (см., например, [8]). Полный набор рассчитанных нами значений констант для всех комбинаций моделей и локализаций рака представлен в табл. 1. Сводимость к единой формуле является важным достоинством ОМР МКРЗ. Общий их недостаток состоит в расхождении в окрестности нулевого возраста, которая приводит к сложностям при проведении практических расчётов. Возрастные переменные представлены в формуле мультипликативно, что подразумевает независимость действия факторов, которыми обусловлено появление зависимости радиогенного риска от каждой из переменных.

В табл. 1 видно, что значения констант a и b не зависят от пола и для большинства локализаций они такие же, как у моделей для солидных раков в целом. При этом значения констант a у этих локализаций одинаковы как для EAR по смертности, так и по заболеваемости, что вполне естественно. Для ERR значения констант a по смертности и заболеваемости у тех же локализаций различны. Имея в виду, что ERR есть отношение EAR к фоновой ИЗ (или ИС), эти различия можно связать с разницей в значениях константы a у моделей фоновых ИЗ и ИС. Им будет уделено далее отдельное внимание.

Таблица 1

Значения констант моделей радиогенного риска, использованных МКРЗ при подготовке Рекомендаций [1]

Локализация	Пол	Модель абсолютного риска (EAR)						Модель относительного риска (ERR)					
		Смертность			Заболеваемость			Смертность			Заболеваемость		
		A , год ⁻¹ Гр ⁻¹	a , год ⁻¹	b , год ⁻¹	A , год ⁻¹ Гр ⁻¹	a , год ⁻¹	b , год ⁻¹	A , Гр ⁻¹	a , год ⁻¹	b , год ⁻¹	A , Гр ⁻¹	a , год ⁻¹	b , год ⁻¹
Все солидные	М	$1,32 \cdot 10^{-9}$	-0,0274	3,63	$4 \cdot 10^{-7}$	-0,0274	2,38	24,7	-0,0371	-0,74	678	-0,0186	-1,65
	Ж	$1,37 \cdot 10^{-9}$			$5,54 \cdot 10^{-7}$			40,9			1120		
Пищевод	М	$4,48 \cdot 10^{-11}$	-0,0274	3,63	$4,18 \cdot 10^{-8}$	-0,102	2,38	53,7	-0,0371	-0,74	775	-0,0186	-1,65
	Ж				$5,75 \cdot 10^{-8}$			89,7			1260		
Желудок	М	$2,65 \cdot 10^{-10}$	-0,0274	3,63	$6,13 \cdot 10^{-8}$	-0,0274	2,38	18,4	-0,0371	-0,74	446	-0,0186	-1,65
	Ж				$8,49 \cdot 10^{-8}$			30,4			736		
Ободочная кишка	М	$1,02 \cdot 10^{-10}$	-0,0274	3,63	$5,33 \cdot 10^{-8}$	-0,0274	2,38	$1,29 \cdot 10^8$	-0,0371	-4,46	1320	-0,0186	-1,65
	Ж				$2,22 \cdot 10^{-8}$						639		
Печень	М	$8,11 \cdot 10^{-14}$	-0,0274	5,56	$3,87 \cdot 10^{-8}$	-0,0274	2,38	14,8	-0,0371	-0,74	484	-0,0186	-1,65
	Ж	$2,96 \cdot 10^{-14}$			$1,20 \cdot 10^{-8}$			24,0			775		
Лёгкое	М	$1,21 \cdot 10^{-15}$	-0,0274	6,56	$9,04 \cdot 10^{-12}$	$9,95 \cdot 10^{-4}$	4,25	14,4	-0,00408	-0,74	562	-0,0186	-1,65
	Ж				$1,25 \cdot 10^{-11}$			24,1			2630		
Молочная железа ^{*)}	Ж	$1,94 \cdot 10^{-13}$	-0,0580	5,78	$1,67 \cdot 10^{-9}$	-0,0494	3,50	67,8	-0,0371	-0,74	12900	0	-2,26
		1490		-2,83	$6,86 \cdot 10^{-5}$		1,00						
Яичник	Ж	$6,40 \cdot 10^{-11}$	-0,0274	3,63	$1,36 \cdot 10^{-8}$	-0,0274	2,38	47,3	-0,0371	-0,74	620	-0,0186	-1,65
Мочевой пузырь	М	$1,22 \cdot 10^{-19}$	0	8,04	$4,60 \cdot 10^{-16}$	-0,0117	6,39	12,2	0,0113	-0,74	1300	-0,0186	-1,65
	Ж				$6,37 \cdot 10^{-16}$			20,5			2130		
Щитовидная железа	М	-	-	-	$1,51 \cdot 10^{-4}$	-0,0274	0,010	-	-	-	6,22	-0,0186	0
	Ж	-			$5,09 \cdot 10^{-4}$			-			12,3		
Остальные	М	$6,67 \cdot 10^{-10}$	-0,0734	3,63	$6,99 \cdot 10^{-8}$	-0,0274	2,38	35,4	-0,0821	-0,74	848	-0,0416	-1,65
	Ж				$9,67 \cdot 10^{-8}$			59,9			655		

*) Верхние значения применимы для возрастов при облучении менее 50 лет, а нижние – от 50 до 90 лет.

Совпадающие у большинства локализаций значения константы **b** для смертности превышают её значения для заболеваемости на величину, близкую к единице, что закономерно, если иметь в виду, что смертность в некотором возрасте интегрирует собой заболеваемость за все время от облучения до данного возраста. Наряду с равенством констант моделей у раков многих локализаций и у модели для солидных раков в целом, у ряда локализаций имеются трудно-объяснимые отличия.

Так, из общего ряда выпадает значение **a** у модели EAR для заболеваемости раком пищевода, в то время как для EAR по заболеваемости и для ERR по заболеваемости и смертности её значения такие же, как у многих других раков. Таким образом, это значение, скорее всего, ошибочно, что требует дальнейших проверок и сравнений. Подобная же ситуация наблюдается для рака лёгкого, для него из общего ряда выпадает также значение **a** для ERR по смертности. В случае рака молочной железы только для ERR по смертности значение **a** такое же, как у многих других раков, три другие значения отличаются, но считать их ошибочными без дополнительных проверок и сравнений было бы преждевременным.

Похожая ситуация для раков щитовидной железы, мочевого пузыря и «остальных», с той лишь разницей, что в первом случае значение **a** совпадает с другими значениями для ERR и EAR по заболеваемости, во втором – для ERR по заболеваемости и в третьем – для EAR по заболеваемости.

Что касается значений константы **b**, то они совпадают по отдельности у моделей EAR и ERR по смертности и заболеваемости практически для всех локализаций с совпадающими значениями **a**. Исключение составляет выпадающее из ряда значение константы **b** для ERR по заболеваемости раком ободочной кишки. Странно, что после умножения ERR на фоновые ИЗ это значение «исправилось». Ни по какой логике такое невозможно, поэтому данное значение **b** явно ошибочно.

Следует отметить, что в расчётах **A** по заданным в [1] параметрам используются соответствующие значения **b**. Не удивительно поэтому, что при ошибочном значении **b** получаются неординарные значения **A**, как, например, у модели EAR по заболеваемости для рака ободочной кишки.

Подобна ситуация со значением константы **b** у модели EAR по смертности от рака печени. Для рака лёгкого выпадают из ряда значения **b** в моделях EAR по смертности и по заболеваемости. Соответственно, для этих случаев характерны абсурдные значения **A**.

Для рака молочной железы в общем ряду находится только значение **b** модели ERR по смертности. Не удивительно поэтому, что значения **A** отличаются от других на несколько порядков в моделях EAR по смертности и заболеваемости и в модели ERR по заболеваемости. Таким образом, для рака молочной железы почти все значения параметров моделей вызывают недоверие. То же самое верно и в отношении моделей для рака мочевого пузыря.

Из сказанного выше понятно, почему значения константы **A** у большинства моделей не одинаковы для мужчин и женщин и сильно, вплоть до нескольких порядков величины, варьируют от локализации к локализации.

Естественно, что из-за вышеприведённых отклонений в значениях констант **a** и **b** моделей абсолютного риска для отдельных локализаций суммирование по локализациям не приводит к модели для солидных раков в целом. Это показывает рис. 1, где сравниваются радиогенные ИС и ИЗ, рассчитанные двумя способами.

Биофизическое истолкование самих по себе значений констант, характер и величина отмеченных отклонений для ряда раков заслуживают отдельного анализа. Однако некоторые из указанных отклонений в значениях констант наводят на мысль о недостаточной обоснованности отдельных ОМР МКРЗ. Среди них особый случай – ступенчатый вид возрастной зависимости абсолютного риска для рака молочной железы, который трудно связать с существованием каких-либо значимых медико-биологических аномалий для данной локализации рака.

Рис. 1. Сравнение радиогенных ИЗ (пунктир) и ИС (сплошные линии), рассчитанных по моделям МКРЗ для солидных раков в целом (жирные линии) и путём суммирования моделей МКРЗ для отдельных локализаций (тонкие линии). В левой и правой частях показаны кривые для мужчин и женщин, а в верхнем и нижнем рядах – результаты для облучения при $t_0=0$ и 20 лет.

Мысль о возможной некорректности некоторых ОМР МКРЗ подкрепляется графиками на рис. 2 и данными табл. 2. На рисунке показаны радиогенные ИС и ИЗ, рассчитанные по ОМР МКРЗ для раков лёгкого, молочной железы, печени и категории «остальные», модели которых содержат, как показано выше, сомнительные значения коэффициентов. Не удивительно, что эти модели предсказывают систематические превышения радиогенных ИС над радиогенными ИЗ в широких диапазонах достигнутых возрастов.

В табл. 2 представлены отношения чисел умерших к числам заболевших за всю жизнь в зависимости от возраста при облучении, рассчитанные по ОМР МКРЗ. Расчёты выполнены с использованием функций дожития для композитного населения МКРЗ, вычисленных по показателям общей смертности из табл. А.4.12 и А.4.12 [1].

Рис. 2. Сравнение радиогенных ИС (толстые линии) и ИЗ (тонкие линии) для некоторых локализаций рака после острого облучения при $t_0=0$ лет.

Видно, что для солидных раков расчёты по моделям МКРЗ приводят к суммарным числам умерших за жизнь облучённого поколения, превышающим числа заболевших для моделей с сомнительными значениями коэффициентов (печень, лёгкое, молочная железа). Величина превышений в большинстве случаев такова, что её нельзя объяснить тем, что вместо неизвестной истинной функции дожития была использована функция дожития для композитной популяции. К ещё более озадачивающим результатам приводит в следующем разделе анализ моделей для фоновых раков, соответствующих ОМР МКРЗ.

Таблица 2

Отношения чисел умерших к числам заболевших, рассчитанные по моделям МКРЗ для разных локализаций рака, в зависимости от возраста при облучении

Локализация	Возраст при облучении, лет							
	0	20	40	60	0	20	40	60
	Мужчины				Женщины			
Все солидные	0,594	0,599	0,633	0,714	0,463	0,466	0,49	0,546
Пищевод	0,193	0,864	4,064	20,38	0,146	0,653	3,052	15,11
Желудок	0,778	0,784	0,829	0,936	0,585	0,589	0,618	0,689
Ободочная кишка	0,344	0,347	0,367	0,414	0,861	0,867	0,91	1,014
Печень	1,354	1,367	1,49	1,895	1,748	1,762	1,899	2,344
Лёгкое	2,578	1,462	0,846	0,536	1,974	1,119	0,645	0,402
Молочная железа	0	0	0	0	2,291	1,933	1,679	1,023
Яичник	0	0	0	0	0,881	0,888	0,932	1,039
Мочевой пузырь	0,327	0,414	0,525	0,693	0,244	0,309	0,392	0,513
Остальные	1,717	0,69	0,291	0,131	1,292	0,518	0,217	0,096

В связи с выявленными очевидными недостатками ОМР МКРЗ вполне естественно возникает вопрос о степени соответствия этих моделей эпидемиологическим данным. В основном тексте и в Приложении А Рекомендаций [1] неоднократно отмечено, что при оценках рисков для радиогенных солидных раков использовались главным образом данные эпидемиологических наблюдений за когортой LSS. Согласно п. А116, для большинства локализаций солидного рака первичные оценки риска были получены по моделям Престона с соавт. [9], подогнанным под данные о заболеваемости в когорте LSS за сорокалетний период (1958-1998) с использованием уточнённой системы дозиметрии (DS02).

Сравнение набора ОМР МКРЗ [1] с наборами ОМР Престона с соавт. [9] показывает, что по виду зависимостей от возраста при облучении и от достигнутого возраста они почти не отличаются, однако значения констант возрастных зависимостей совпадают только в случае модели солидных раков в целом. Как показывают данные табл. 3 и 4, для всех отдельных локализаций солидного рака модели различаются, причём в некоторых случаях очень значительно. Видно, что значения параметров ОМР МКРЗ отличаются не только от опубликованных Престоном с соавт. [9], но и от значений из отчёта специальной рабочей группы 1-го Комитета МКРЗ (FD-C-1) [10], в котором содержатся результаты анализа биологической и эпидемиологической информации, выполненного в целях разработки ОМР МКРЗ.

Таким образом, можно констатировать, что из ОМР МКРЗ только модели для солидных раков в целом совпадают с моделями Престона с соавт. [9] и в пределах точности методик подгонки соответствуют данным когорты LSS. Однако для раков всех обычно рассматриваемых локализаций такое соответствие отсутствует.

Анализ фоновых раков, соответствующих моделям МКРЗ

В качестве дополнительного критерия адекватности ОМР может служить степень взаимного согласия моделей фоновых заболеваемости и смертности, по определению равных отношению EAR/ERR, и их соответствия фактическим данным для подходящего населения. Для краткости удобно назвать этот критерий «критерием соответствия фону».

Легко видеть, что ОМР МКРЗ соответствуют модели фоновых заболеваемости и смертности следующего вида:

$$f(t_0, t) = A \cdot e^{a \cdot t_0} \cdot t^b$$

при значениях констант, однозначно определяемых по данным табл. 1 для соответствующих моделей. Эти значения приведены в табл. 5.

Как видно, константы a у моделей фоновых заболеваемости и смертности заметно отличаются от нуля, так что оба показателя зависят от возрастной переменной t_0 , имеющей теперь смысл возраста начала наблюдения за поколением. В логарифмическом масштабе зависимость от t_0 приводит к смещению кривых для фоновых ИЗ и ИС, которое тем больше, чем больше абсолютная величина a . Зависимость от t_0 отражает изменение фоновых показателей заболеваемости и смертности с календарным периодом.

Таблица 3

**Сравнение параметров моделей ERR для заболеваемости из Рекомендаций [1],
работы Престона с соавт. [9] и отчёта [10]**

Локализация	Пол	ERR на Гр в возрасте 70 лет при облучении в возрасте 30 лет			Возраст при облучении: % изменения ERR на декаду			Показатель степенной зависимости ERR от достигнутого возраста (b)			Ж/М		
		[1]	[10]	[9]	[1]	[10]	[9]	[1]	[10]	[9]	[1]	[10]	[9]
Все солидные	М	0,35	0,35	0,35	-17	-18	-17	-1,65	-1,74	-1,65	1,65	1,66	1,6
	Ж	0,58	0,58	0,58									
Пищевод	М	0,40	0,52	0,52	-17	-18	0	-1,65	-1,74	0	1,65	1,66	-
	Ж	0,65	0,87										
Желудок	М	0,23	0,23	0,21	-17	-18	-13	-1,65	-1,74	-1,5	1,65	1,66	2,3
	Ж	0,38	0,38	0,47									
Ободочная кишка	М	0,68	0,49	0,73	-17	5	1	-1,65	-4,21	-2,68	0,48	0,70	0,5
	Ж	0,33	0,34	0,34									
Печень	М	0,25	0,21	0,32	-17	-18	3	-1,65	-1,74	-2,7	1,65	1,66	0,9
	Ж	0,40	0,35	0,28									
Лёгкое	М	0,29	0,60	0,28	-17	12	20	-1,65	-1,74	-1,94	4,77	1,66	4,8
	Ж	1,36	1,00	1,33									
Молочная железа	Ж	0,87	0,99	0,87	0	-5	0	-2,26	-1,74	-2,30	-	-	-
				0,98 ^{*)}			-3 ^{*)}			-1,55 ^{*)}			
Яичник	Ж	0,32	0,44	0,61	-17	-18	0	-1,65	-1,74	0	-	-	-
Мочевой пузырь	М	0,67	0,66	0,61	-17	-18	-3	-1,65	-1,74	0,33	1,65	1,66	3,1
	Ж	1,10	1,10	1,9									
Щитовидная железа	М	0,53	0,44	0,49	-56	-63	-31	0	0,00	-1,5	2,0	1,0	1,3
	Ж	1,05	0,44	0,65									
Остальные	М	0,22	0,26	0,75	-34	-34	-26	-1,65	-1,74	0,79	0,78	0,9	1,5
	Ж	0,17	0,23	1,08									

^{*)} Значение, полученное без учёта неоднородности группы женщин когорты LSS.

Таблица 4

**Сравнение параметров моделей EAR для заболеваемости из Рекомендаций [1],
работы Престона с соавт. [9] и отчёта [10]**

56

Локализация	Пол	EAR на Гр в возрасте 70 лет при облучении в возрасте 30 лет			Возраст при облучении: % изменения EAR на декаду			Показатель степенной зависимости EAR от достигнутого возраста (b)			Ж/М		
		[1]	[10]	[9]	[1]	[10]	[9]	[1]	[10]	[9]	[1]	[10]	[9]
Все солидные	М	43,20	43,69	43,20	-24	-27	-24	2,38	2,39	2,38	1,38	1,42	1,38
	Ж	59,83	62,19	59,83									
Пищевод	М	0,48	1,86	0,58	64	-27	0	2,38	2,39	0	1,38	0,06	-
	Ж	0,66	0,12										
Желудок	М	6,63	10,92	9,40	-24	0	-2	2,38	2,39	1,9	1,38	1,00	1,0
	Ж	9,18	10,92	9,70									
Ободочная кишка	М	5,76	9,13	13,0	-24	-51	-56	2,38	6,96	6,9	0,42	-	0,2
	Ж	2,40	3,84	3,0					2,19				
Печень	М	4,18	1,13	6,4	-24	-27	-21	2,38	2,39	3,6	0,31	1,42	0,3
	Ж	1,30	1,60	2,1									
Лёгкое	М	6,47	9,49	6,0	1	0	2	4,25	4,33	4,23	1,38	1,00	1,5
	Ж	8,97	9,49	9,1									
Молочная железа	Ж	10,9	9,04	5,3 [*]	-39	-30	-29	3,5 (1,0)	3,27 [*]	5,2 [*]	-		-
				9,2					-2,02	-2,2			
Яичник	Ж	1,47	1,39	0,56	-24	-27	0	2,38	2,39	0	-	-	-
Мочевой пузырь	М	2,00	2,57	3,8	-11	0	-19	6,39	5,24	6,3	1,38	1,00	0,7
	Ж	2,77	2,57	2,6									
Щитовидная железа	М	0,69	0,34	0,5	-24	-43	-46	0,01	0,00	0,60	3,36	3,21	3,6
	Ж	2,33	1,09	1,9									
Остальные	М	7,55	10,16	6,1	-24	-27	-19	2,38	1,40	2,8	1,38	1,42	0,7
	Ж	10,45	14,46	4,0									

Примечание: Звёздочками помечены значения для диапазона достигнутых возрастов до 50 лет.
Число в скобках применимо для возрастов 50 лет и более.

Данные табл. 5 показывают, что у моделей фоновой смертности от солидных раков в целом и для большинства локализаций значения константы **a** положительны, а у моделей фоновой заболеваемости – отрицательны. Для раков лёгкого и мочевого пузыря наблюдается противоположная картина. Такая разнонаправленность изменений заболеваемости и смертности с возрастом начала наблюдения, на первый взгляд, выглядит явно нелогичной. У моделей фоновых смертности и заболеваемости для рака молочной железы значения константы **a** отрицательны, в то время как для раков категории «остальные» они положительны.

Таблица 5

Значения констант моделей фоновых заболеваемости и смертности, соответствующих моделям МКРЗ

Локализация	Смертность			Заболеваемость		
	A , год ⁻¹	a , год ⁻¹	b , год ⁻¹	A , год ⁻¹	a , год ⁻¹	b , год ⁻¹
Все солидные	5,35 10 ⁻¹¹	9,67 10 ⁻³	4,37	5,89 10 ⁻¹⁰	-8,81 10 ⁻³	4,03
	3,35 10 ⁻¹¹			4,93 10 ⁻¹⁰		
Пищевод	8,35 10 ⁻¹³	9,67 10 ⁻³	4,37	5,39 10 ⁻¹¹	-0,0835	4,03
	4,99 10 ⁻¹³			4,56 10 ⁻¹¹		
Желудок	1,44 10 ⁻¹¹	9,67 10 ⁻³	4,37	1,38 10 ⁻¹⁰	-8,81 10 ⁻³	4,03
	8,71 10 ⁻¹²			1,15 10 ⁻¹⁰		
Ободочная кишка	7,94 10 ⁻¹⁹	9,67 10 ⁻³	8,09	4,05 10 ⁻¹¹	-8,81 10 ⁻³	4,03
				3,47 10 ⁻¹¹		
Печень	5,47 10 ⁻¹⁵	9,67 10 ⁻³	6,30	7,99 10 ⁻¹¹	-8,81 10 ⁻³	4,03
	1,23 10 ⁻¹⁵			1,55 10 ⁻¹¹		
Лёгкое	8,36 10 ⁻¹⁷	-0,0234	7,30	1,61 10 ⁻¹⁴	0,0196	5,90
	5,00 10 ⁻¹⁷			4,76 10 ⁻¹⁵		
Молочная железа	2,86 10 ⁻¹⁵	-0,0209	6,52	1,30 10 ⁻¹³	-0,0494	5,76
	22,0		-2,09	5,33 10 ⁻⁹		3,26
Яичник	1,35 10 ⁻¹²	9,66 10 ⁻³	4,37	2,19 10 ⁻¹¹	-8,81 10 ⁻³	4,03
Мочевой пузырь	9,94 10 ⁻²¹	-0,0113	8,78	3,54 10 ⁻¹⁹	6,98 10 ⁻³	8,04
	5,93 10 ⁻²¹			2,99 10 ⁻¹⁹		
Щитовидная железа	-	-	-	2,42 10 ⁻⁵	0,0547	0,01
				4,13 10 ⁻⁵		
Остальные	1,89 10 ⁻¹¹	8,70 10 ⁻³	4,37	8,24 10 ⁻¹¹	0,0141	4,03
	1,11 10 ⁻¹¹			1,48 10 ⁻¹⁰		

Расчёты показывают, что фоновые модели, соответствующие ОМР МКРЗ, дают превышение ИС над ИЗ в широких диапазонах возрастов. Более того, расчёты с использованием функций дожития для композитной популяции приводят к парадоксальному результату: суммарные числа умерших за период жизни после начала наблюдения за поколением превосходят числа заболевших (см. данные табл. 6). Интересно, что для фоновых раков пищевода, печени, лёгкого и молочной железы картина превышений для фоновых раков аналогична картине превышений для радиогенных раков, заметные отличия наблюдаются лишь в случае рака ободочной кишки и категории «остальные».

Следует отметить, что аналогичные расчёты по данным о заболеваемости и смертности для композитной популяции выявили только один случай превышения, а именно: для рака пищевода при $t_0=60$ лет соотношение оказалось равным 1,022. Оно вполне объяснимо погрешностями статистических данных, взятых за основу при подготовке таблиц заболеваемости и смертности композитного населения. Близость к единице обусловлена малой вероятностью излечения от рака пищевода и краткостью периода жизни после постановки диагноза.

Таблица 6

**Соотношения чисел умерших и заболевших, рассчитанные по моделям
для фоновых раков в зависимости от возраста начала наблюдения**

Локализация	Возраст начала наблюдения, лет							
	0	20	40	60	0	20	40	60
	Мужчины				Женщины			
Все солидные	0,382	0,552	0,805	1,19	0,289	0,418	0,608	0,898
Пищевод	0,065	0,421	2,73	18,1	0,047	0,300	1,95	12,8
Желудок	0,441	0,638	0,929	1,38	0,321	0,465	0,676	0,998
Ободочная кишка	0,711	1,03	1,53	2,63	0,911	1,32	1,95	3,26
Печень	1,09	1,58	2,35	3,82	1,34	1,94	2,87	4,60
Лёгкое	2,15	0,912	0,388	0,172	4,49	1,90	0,808	0,355
Молочная железа	-	-	-	-	0,444	0,787	1,40	1,62
Яичник	-	-	-	-	0,262	0,379	0,552	0,815
Мочевой пузырь	0,694	0,481	0,334	0,235	0,498	0,345	0,240	0,168
Остальные	0,963	0,864	0,781	0,717	0,321	0,288	0,260	0,238

Итак, из-за выявленных свидетельств некорректности фоновых моделей заболеваемости и смертности, соответствующих ряду ОМР МКРЗ, по критерию соответствия фону набор ОМР МКРЗ нельзя признать удовлетворительным.

Обсуждение результатов

Анализ самих ОМР МКРЗ и вытекающих из них моделей для фоновых онкологической заболеваемости и смертности выявил ряд присущих им недостатков. Так, суммирование моделей радиогенного риска для разных видов солидного рака не приводит к модели для солидных раков в целом. Возникающая при этом разница из-за нарушения нормировки могла повлиять на точность результатов расчётов ТВМ с применением моделей МКРЗ. Для некоторых из локализаций и возрастов при облучении ОМР МКРЗ дают систематическое превышение смертности над заболеваемостью в широких диапазонах возрастов, а в некоторых случаях даже превышение числа умерших над числом заболевших за весь период жизни облучённого поколения. Аналогичные превышения получаются в ещё большем числе случаев при расчётах по моделям фоновых заболеваемости и смертности, соответствующим моделям МКРЗ.

Сравнение ОМР МКРЗ с моделями Престона с соавт. [9], наилучшими в настоящее время аппроксимациями данных о заболеваемости солидными раками в когорте LSS, показало совпадение только в случае модели для солидных раков в целом. Модели для отдельных локализаций солидного рака, при идентичности общего вида возрастных зависимостей, различаются по значениям констант¹. Очевидно, что в процессе подготовки ОМР МКРЗ производилась корректировка моделей, основанных непосредственно на данных когорты LSS, не связанная с этими данными, и отчёт [10] служит тому подтверждением. Следовательно, модели МКРЗ нельзя признать вполне соответствующими данным когорты LSS.

Одна из целей данного анализа ОМР МКРЗ состояла в выяснении насколько надёжны КНР и ТВМ из Рекомендаций. В свете результатов проведённого анализа наименьшие сомнения возникают в отношении значений КНР, поскольку их расчёты базируются на модели радио-

¹ Разница в значениях констант для раков категории «остальные» частично может быть связана с возможными различиями в видах рака, отнесённых к этой категории в [1] и [9], а для рака щитовидной железы с тем, что вместе с данными LSS учитывались данные по медицинскому облучению.

генной заболеваемости солидными раками в целом, которая согласуется с данными когорты LSS. Однако отмеченное выше несоответствие OMP МКРЗ данным когорты LSS ставит под сомнение методику межпопуляционного переноса рисков, применённую в Рекомендациях для вычисления ТВМ, поскольку она основана на применении фоновых данных для Японии. Это, как и отмеченные выше недостатки моделей МКРЗ, показывает, что значения ТВМ, играющие важную роль в контексте радиационной дозиметрии, требуют дополнительного подтверждения.

Зависимость моделей фоновых ИЗ и ИС, соответствующих моделям МКРЗ, от года рождения, вероятно, отражает изменения в состоянии здоровья и жизнеспособности поколений с календарным периодом, обусловленные социально-экономическими и иными нерадиационными факторами. Для когорты LSS она может объясняться также разницей в выживании лиц разных возрастных категорий среди жителей Хиросимы и Нагасаки в период сразу после атомной бомбардировки, когда на них оказывалось многофакторное вредное воздействие, и в последующие годы, предшествовавшие формированию когорты. Более подробное обсуждение причин и характера данной зависимости можно найти в работах [9, 11, 12]. Зависимость фоновых рисков от календарного периода необходимо учитывать как в эпидемиологических оценках рисков, так и при переносе результатов таких оценок на другие популяции и другие календарные годы.

Выводы

1. Сравнительный анализ обобщённых моделей радиогенной заболеваемости и смертности от рака из Рекомендаций МКРЗ 2007 года показал, что среди них непротиворечивыми и соответствующими эпидемиологическим данным являются модели радиогенной заболеваемости и смертности от солидных раков в целом. Наряду с этим, моделям для раков отдельных локализаций свойственен ряд существенных недостатков, что не позволяет рассматривать их в качестве надёжной основы для оценок радиационных рисков.

2. Значения тканевых весовых коэффициентов, на которых основаны методы определения дозиметрических величин, явно нуждаются в дополнительном подтверждении. В то же время, коэффициенты номинального риска, в основе получения которых лежат модели МКРЗ для радиогенной заболеваемости солидными раками в целом, можно считать сравнительно надёжными.

3. При оценке качества математических моделей радиогенного риска полезно использовать критерий соответствия фону, предложенный и применённый в данной работе для анализа моделей МКРЗ. Суть критерия состоит в оценке степени согласия моделей фоновых заболеваемости и смертности соответствующим моделям радиогенного риска между собой и с фактическими данными для подходящего населения.

Литература

1. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиологической защите. Публикация 103 МКРЗ: пер. с англ. под ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. 344 с.
2. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. New York: UN, 2008. 322 p.
3. **Иванов В.К., Кайдалов О.В., Кашеева П.В., Корело А.М., Панфилов А.П., Василенко Е.К.** Оценка индивидуальных радиационных рисков при различных сценариях планируемого повышенного облучения //АНРИ. 2008. Т. 54, № 3. С. 8-15.
4. **Иванов В.К., Корело А.М., Максюттов М.А., Туманов К.А., Кашеева П.В., Горский А.И., Меняйло А.Н., Чекин С.Ю., Панфилов А.П., Райков С.В., Михеенко С.Г.** Оценка профессиональных радиационных рисков персонала Госкорпорации «Росатом», включённого в систему АРМИР //Радиация и риск. 2012. Т. 21, № 3. С. 67-74.
5. Оценка радиационного риска у населения за счёт длительного равномерного техногенного облучения в малых дозах: методические указания МУ 2.1.10.3014-2012. М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2011. 26 с.
6. **Губин А.Т., Сакович В.А.** Методические проблемы практических оценок радиационного риска //Радиационная гигиена. 2014. Т. 7, № 1. С. 16-22.
7. **Губин А.Т., Редько В.И., Сакович В.А.** Адаптация моделей МКРЗ к российскому населению //Радиационная гигиена. 2014. Т. 7, № 4. С. 38-42.
8. **Иванов В.К., Меняйло А.Н., Кашеев В.В., Чекин С.Ю., Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А.** Сравнительный анализ современных моделей оценки радиационных рисков МКРЗ и НКДАР ООН //АНРИ. 2011. Т. 66, № 3. С. 18-29.
9. **Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K.** Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998 //Radiat. Res. 2007. V. 168, N 1. P. 1-64.
10. Committee 1. Task Group Report: C1 Foundation Document (FD-C-1). Biological and epidemiological information on health risks attributable to ionizing radiation: A summary of judgements for the purposes of radiological protection of humans. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.icrp.org> (дата обращения 25.10.2016).
11. **Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A., Suyama A., Mabuchi K.** Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality 1950-1997 //Radiat. Res. 2003. V. 160, N 4. P. 381-407.
12. **Губин А.Т., Сакович В.А.** О некоторых особенностях японской когорты для пожизненного исследования, важных с точки зрения оценки и межпопуляционного переноса рисков //Медицина экстремальных ситуаций. 2010. Т.33, № 3. С. 77-90.

Analysis of generalized models of radiogenic risk Part 1. ICRP models

Gubin A.T., Sakovich V.A.

Research and Technical Center of Radiation-Chemical Safety and Hygiene
(RTC RCHS), Moscow

The article presents analysis of models for assessment of radiation associated risks given in the ICRP Recommendations 2007, mathematical formula that generalizes ICRP models, and constants value for cancers located in different sites of the body. The authors evaluated appropriateness of cancer risk models given in ICRP 103 publication with conformity background criterion, which allows estimating consistency of models for baseline morbidity and mortality and matching calculated and actual data in a certain group. We found some logical inconsistencies from analysis of ICRP models. For example, summing up models related to a specific cancer did not give the model for calculating risk of solid cancer for morbidity and mortality. According to our calculations the number of deaths from a radiation related cancer of a specific location exceeded the number of the cancers detected during the life of the cohort members. ICRP models for certain cancer locations differ from models of D. Preston and his co-authors fitted to the LSS cohort and do not conform to them. Found weak points of ICRP models gave evidence of necessity for more careful justification of models for calculation of radiation risks and tissue weighting factor.

Keywords: radiation safety, ICRP recommendations, tissue weighting factors, risk coefficients, radiogenic risks, risk models, solid cancers, incidence, mortality.

References

1. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *ICRP Publication 103*. Eds.: M.F. Kiselev, N.K. Shandala. Moscow, PKF «Alana», 2009. 344 p. (In Russian).
2. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. New York, UN, 2008. 322 p.
3. Ivanov V.K., Kaidalov O.V., Kashcheeva P.V., Korelo A.M., Panfilov A.P., Vasilenko E.K. Assessment of individual radiation risks for different scenarios of the planned increased exposure. *ANRI*, 2008, vol. 54, no. 3, pp. 8-13. (In Russian).
4. Ivanov V.K., Korelo A.M., Maksioutov M.A., Tumanov K.A., Kashcheeva P.V., Gorski A.I., Meniailo A.N., Chekin S.Yu., Panfilov A.P., Raikov S.V., Mitchenko S.G. Evaluation of occupational radiation risk to staff of the state Corporation "Rosatom", included in system ARMIR. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2012, vol. 21, no. 1, pp. 67-74. (In Russian).
5. Assessment of the radiation risk of the population due to the long uniform man-made radiation in small doses: guidelines MU 2.1.10.3014-2012. Moscow, Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2011. 26 p. (In Russian).
6. Gubin A.T., Sakovich V.A. Methodological problems of practical radiogenic risk assessments. *Radiatsionnaya gygiyena – Radiation Hygiene*, 2014, vol. 7, no. 1, pp. 16-22. (In Russian).
7. Gubin A.T., Red'ko V.I., Sakovich V.A. Adaptation to the Russian population types of radiation risk used by ICRP. *Radiatsionnaya gygiyena – Radiation Hygiene*, 2014, vol. 7, no. 4, pp. 38-47. (In Russian).
8. Ivanov V.K., Meniailo A.N., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Gorski A.I., Maksioutov M.A., Tumanov K.A. Comparative analysis of modern ICRP and UNSCEAR models of assessment of radiation risks. *ANRI*, 2011, vol. 66, no. 3, pp. 18-29. (In Russian).

Gubin A.T.* – Head of Lab., C. Sc., Phys.-Math.; Sakovich V.A. – Researcher-in-Chief, D. Sc., Phys.-Math., Prof. RTC RCHS.

*Contacts: 40 Shukinskaya str., Moscow, Russia, 123182. Tel.: +7 (499) 193-12-74; e-mail: atgubin@rambler.ru.

9. **Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K.** Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat. Res.*, 2007, vol. 168, no 1, pp. 1-64.
10. Committee 1. Task Group Report: C1 Foundation Document (FD-C-1). Biological and epidemiological information on health risks attributable to ionizing radiation: A summary of judgements for the purposes of radiological protection of humans. Available at: <http://www.icrp.org> (Accessed 25.10.2016).
11. **Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A., Suyama A., Mabuchi K.** Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality 1950-1997. *Radiat. Res.*, 2003, vol. 160, no. 4, pp. 381-407.
12. **Gubin A.T., Sakovich V.A.** On some peculiarities of the Japanese cohort for a lifetime study, important from the point of view of assessment and interpopulation transfer of risk. *Meditsina ekstremal'nykh situatsij – Medicine of Extreme Situations*, 2010, vol. 33, no. 3, pp. 77-90. (In Russian).