

7. Оценка радиационных и нерадиационных рисков неонкологических заболеваний щитовидной железы по технологии случай-контроль

7.1. Технология и результаты дозиметрического опроса населения Орловской области

Для реконструкции индивидуальных доз внутреннего облучения щитовидной железы (ЩЖ) жителей Орловской области в мае-июле 2002 г. была проделана работа по заполнению дозиметрических опросных листов населения четырех районов - Болховского, Колпнянского, Урицкого и Мценского.

Всего было опрошено 657 человек, имевших возраст не более 14 лет на дату аварии: 185 в Болховском районе, 131 - в Колпнянском, 185 - Мценском и 156 человек - в Урицком районе. Из них 291 человек - сельских жителей и 366 - городских.

Каждая анкета содержала вопросы паспортного характера (Ф.И.О., дата рождения), о месте проживания в настоящий момент и в 1986 г., а также ряд вопросов, необходимых для реконструкции индивидуальной дозы на ЩЖ, о количестве, источнике потребляемого молока и зелени в период с 26 апреля по 31 августа 1986 г. Вопросы анкеты были сформулированы следующим образом (таблица 7.1).

Таблица 7.1. Анкета дозиметрического опроса.

6	Употребление молока (1 - пил, 0 - не пил, 7777 - не помнит)	Ответ
6.1	Молоко от частной коровы	
6.11	Употреблял, раз в неделю	
6.12	Кол-во, стакан/литр в день	
6.13	Откуда молоко от частной коровы (только для городских жителей)	
6.14	Область	
6.15	Район	
6.16	Сельсовет	
6.17	Город/Поселок/Деревня	
6.2	Молоко из магазина	
6.21	Употреблял, раз в неделю	
6.22	Кол-во, стакан/литр в день	
6.3	Материнское молоко	
6.31	Употреблял, раз в неделю	
6.32	Количество, граммы в сутки	
6.4	Другие молочные продукты	
6.41	Употреблял, раз в неделю	
6.42	Кол-во, кг/литр в день	
7	Употребление свежих листовых овощей	
7.1	Щавель	
7.11	Употреблял, раз в неделю	
7.12	Кол-во, граммы/горсти в день	
7.2	Однолетняя зелень (петрушка, укроп, лук и т.д.)	
7.21	Употреблял, раз в неделю	
7.22	Кол-во, граммы в день	

Поскольку на обследование приходили, как правило, семьями, то при необходимости, когда опрашиваемые были в возрасте до 7-8 лет на дату аварии, или большего возраста, но ничего не помнили о своем питании в то время, опрашивали их родителей. Результаты анкетирования были занесены в компьютерную базу данных и их использовали в дальнейшем при оценках индивидуальных доз облучения ЩЖ опрошенных жителей.

При расчетах индивидуальных доз учитывали полноту и точность ответов, для этого применяли различные коды, которые ставили в том случае, когда опрашиваемый не мог ответить: употреблял ли он молоко, молочные продукты, щавель или многолетнюю зелень, или не помнил точно частоту (сколько раз в неделю) и количество употребления продуктов в день. Кроме потребления цельного молока жители Орловской области употребляли, как правило, каши, сметану, простоквашу, творог, поэтому задавали вопрос о потреблении других молочных продуктов. Структура ответов о потреблении молочных продуктов, включая цельное молоко, приведена на рис. 7.1.

Как видно, структура ответов о потреблении молочных продуктов одинакова для кейсов (случаев)*, контролей и всех опрошенных вместе взятых. Не употребляли молочных продуктов около 10%, около 70% ответили, что употребляли, и ответили, как часто и сколько в день; 20% или не помнят, или помнят частично, какие продукты употребляли, как часто и сколько в день.

Что касается потребления непосредственно молока, то при анализе базы данных выяснилось, что 37% сельских жителей и 24% городских жителей ответили, что весной-летом в 1986 г. молоко не употребляли. В базе данных РГМДР хранится информация о результатах опроса обследуемых жителей Калужской области о рационе питания (пил - не пил молоко) и их образе жизни во время аварии. Опрос проводили в трех загрязненных районах (Жиздринский, Ульяновский, Хвастовичский) в течение 1994-1995 гг. [1]. На основе полученной информации в таблице 7.2 представлены сводные данные по Орловской и Калужской областям о распределении числа ответов о потреблении молока (пил - не пил) и процентах нулевого потребления молока от общего числа ответов по возрасту для сельских и городских жителей.

Среди опрашиваемых в Орловской области выявлено, что 161 анкета относится к детям, которым на момент аварии было <1 года или они родились в 1986 г. после аварии (возрастная группа - <0), некоторые опрашиваемые приходили с матерями, которые могли ответить на вопрос о количестве употребляемого в 1986 г. материнского молока анкетирзуемым. Среднее потребление материнского молока в 1986 г. для этой группы составило - 0,24 л в день.

В таблице 7.3 приведены средние значения суточного потребления молока для городского и сельского населения в Орловской области в 1986 г. по возрастным группам.

* Кейс (случай) - обследованный человек, имеющий заболевание ЩЖ - узловой зоб; контроль - обследованный человек, не имеющий заболевания ЩЖ - узлового зоба.

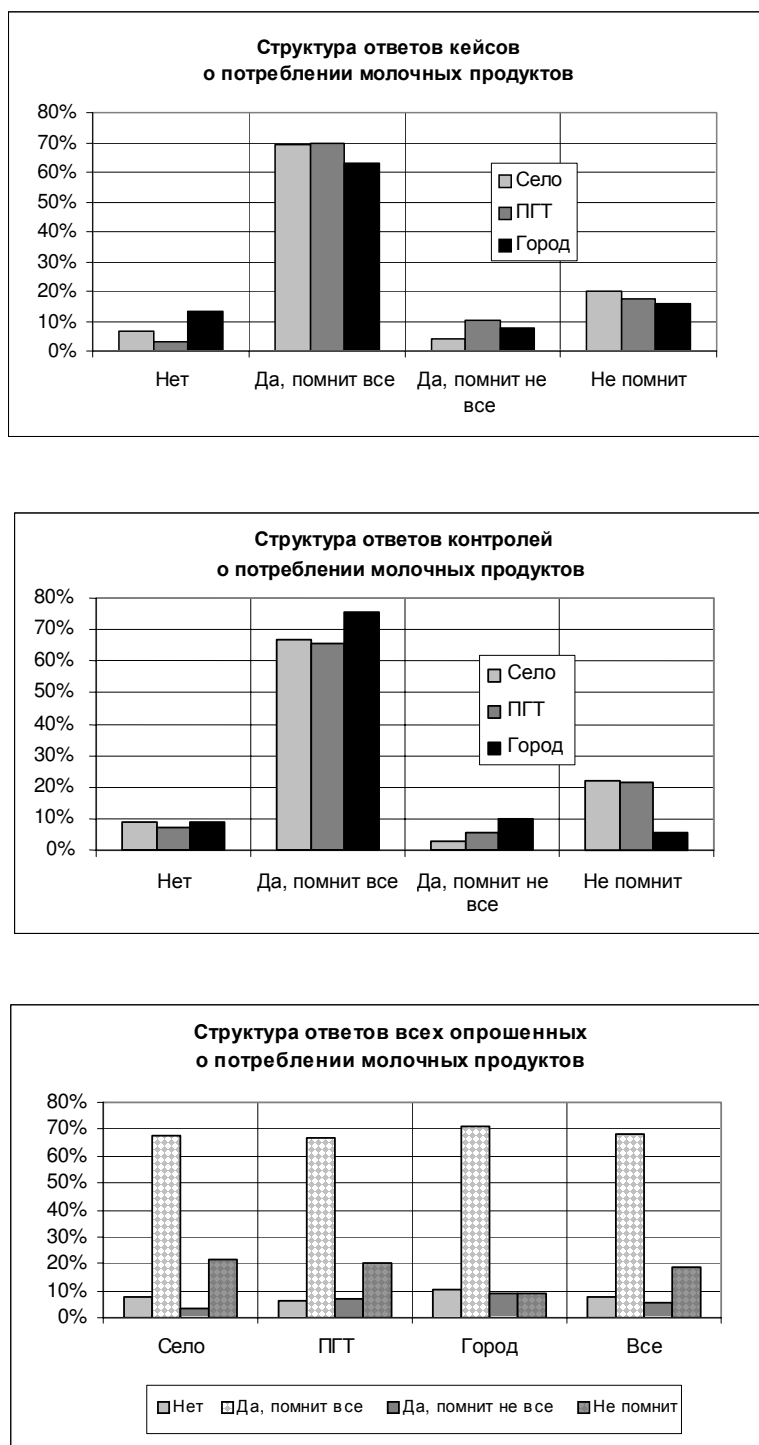


Рис. 7.1. Структура ответов о потреблении молочных продуктов жителями Орловской области.

Таблица 7.2. Распределение числа опрошенных о потреблении молока и доле полученных ответов «не пил молоко» (% в круглых скобках).

Возрастная группа	Орел	Калуга
Сельское население		
<0	77 (86%)	156 (69%)
0 - <0,25	5 (80%)	55 (71%)
0,25 - <0,5	9 (67%)	60 (47%)
0,5 - <0,75	2 (100%)	47 (34%)
0,75 - <1	2 (50%)	59 (39%)
1-2	16 (25%)	412 (35%)
3-7	57 (16%)	951 (34%)
8-12	95 (13%)	192 (41%)
13-17 (М)	28 (14%)	37 (35%)
13-17 (Ж)	-	106 (49%)
>17 (М)	-	313 (39%)
>17 (Ж)	-	593 (33%)
Всего	291 (37%)	2981 (38%)
Городское население		
<0	57 (82%)	134 (84%)
0 - <0,25	4 (25%)	21 (76%)
0,25 - <0,5	1 (0%)	28 (68%)
0,5 - <0,75	4 (75%)	35 (80%)
0,75 - <1	-	23 (52%)
1-2	38 (5%)	224 (63%)
3-7	120 (7%)	574 (59%)
8-12	113 (19%)	197 (46%)
13-17 (М)	29 (21%)	7 (29%)
13-17 (Ж)	-	67 (72%)
>17 (М)	-	127 (54%)
>17 (Ж)	-	367 (45%)
Всего	366 (24%)	1804 (58%)

Таблица 7.3. Средние значения суточного потребления молока в различных возрастных группах городских и сельских жителей, опрошенных в Орловской области, употреблявших молоко в 1986 г.

Возрас- тная груп- па, лет	Число ответов Орел		Mean(SD)*, л/сутки Орел Опрос/МУ2001	Число ответов Калуга	Mean(SD), л/сутки Калуга
	Всего	Не упот- ребляли молоко		Употребляли молоко	
Сельское население					
0-1	18	13	(0,47 ± 0,38)/0,35	164	0,42 ± 0,28
1-2	16	4	(0,5 ± 0,1)/0,5	268	0,43 ± 0,24
3-7	57	9	(0,44 ± 0,52)/0,5	627	0,48 ± 0,28
8-12	95	12	(0,47 ± 0,4)/0,35	113	0,53 ± 0,35
13-14	28	4	(0,46 ± 0,53)/0,5		
13-17				78	0,68 ± 0,29
Городское население					
0-1	9	4	(0,45 ± 0,70)/0,35	54	0,39 ± 0,21
1-2	38	2	(0,22 ± 0,27)/0,46	83	0,37 ± 0,23
3-7	120	8	(0,37 ± 0,39)/0,23	235	0,44 ± 0,31
8-12	113	22	(0,31 ± 0,35)/0,5	137	0,49 ± 0,34
13-14	29	6	(0,18 ± 0,22)/0,35		
13-17				24	0,51 ± 0,21

*Mean(SD) - среднее значение и стандартное отклонение суточного потребления молока.

Полученные средние значения для сельского населения удовлетворительно согласуются с данными по потреблению молока, приведенными в МУ2001 [2]. Для городских жителей эти отличия составляют 1,5-2 раза. Для анализа в таблице 7.3 использовали только те анкеты, в которых были указаны объемы и частота потребления молока.

В таблице 7.4 приведены результаты ответов жителей Орловской области о потреблении зелени в 1986 г. по возрастным группам. В целом, около 50% опрошенных отвечали, что не употребляли зелень весной 1986 г.

Таблица 7.4. Средние значения суточного потребления зелени в различных возрастных группах городских и сельских опрошенных жителей в Орловской области, употреблявших зелень в 1986 г.

Возраст	Число ответов (однолетняя зелень/многолетняя зелень)		Средние значения суточного потребления зелени (исключая не употреблявших), г/сутки	
	Всего	Не употребляли	Однолетняя зелень	Многолетняя зелень
Сельское население				
0-1	18	18/18	-	-
1-2	16	12/10	2,93 ± 1,3	18,6 ± 2,9
3-7	57	24/16	7,9 ± 10,9	21,6 ± 23,5
8-12	95	42/17	8,5 ± 10,5	20,3 ± 22,0
13-14	28	15/7	15,6 ± 15,0	27,8 ± 23,1
Городское население				
0-1	9	9/9	-	-
1-2	38	29/25	3,9 ± 4,5	11,1 ± 8,7
3-7	120	42/32	6,7 ± 6,8	20,0 ± 16,8
8-12	113	53/22	7,5 ± 10,0	22,5 ± 24,4
13-14	29	14/8	10,9 ± 9,0	34,1 ± 35,7

Данные таблиц 7.3-7.4 использовали при восстановлении среднесуточного потребления молока и зелени в Орловской области для тех опрошенных, которые точно помнили, что употребляли молоко (зелень), но не помнили как часто, сколько в день или не помнили ни того, ни другого. При этом использовали линейную интерполяцию данных таблиц 7.3-7.4 по возрасту.

Для тех опрошенных, которые не помнили о своем рационе питания в 1986 г., в расчетах предполагали, что их суточное потребление молока (зелени) составляет половину от величины, восстановленной путем интерполяции данных таблиц 7.3-7.4.

При оценках рисков полезна информация о потреблении цельного молока для всей выборки случаев и контролей, взятых вместе и по отдельности. Результаты такой обработки данных приведены на рис. 7.2.

Как можно видеть, в структуре потребления цельного молока преобладает потребление молока от частных коров. Причем для сельских жителей потребление такого молока в 5-7 раз больше, чем молока из магазинов. Городские жители в среднем потребляли молоко от частных коров лишь на 10-15% меньше, чем сельские жители. Такая структура потребления молока горожанами объясняется их укладом жизни. Значительная часть опрошенных городских жителей либо проживали в частных домах и сами содержали коров, либо покупали у соседей, либо имели родственников в селах, откуда им такое молоко регулярно привозили. Видно, что среднее потребление молока как от частных коров, так и молока из магазинов всеми кейсами незначи-

тельно, но превышает потребление молока всеми контролями. При этом сельские кейсы в среднем потребляли молока на 15-20% больше, чем сельские контроли. Среднее потребление молока городскими кейсами незначительно, но меньше, чем у контролей.

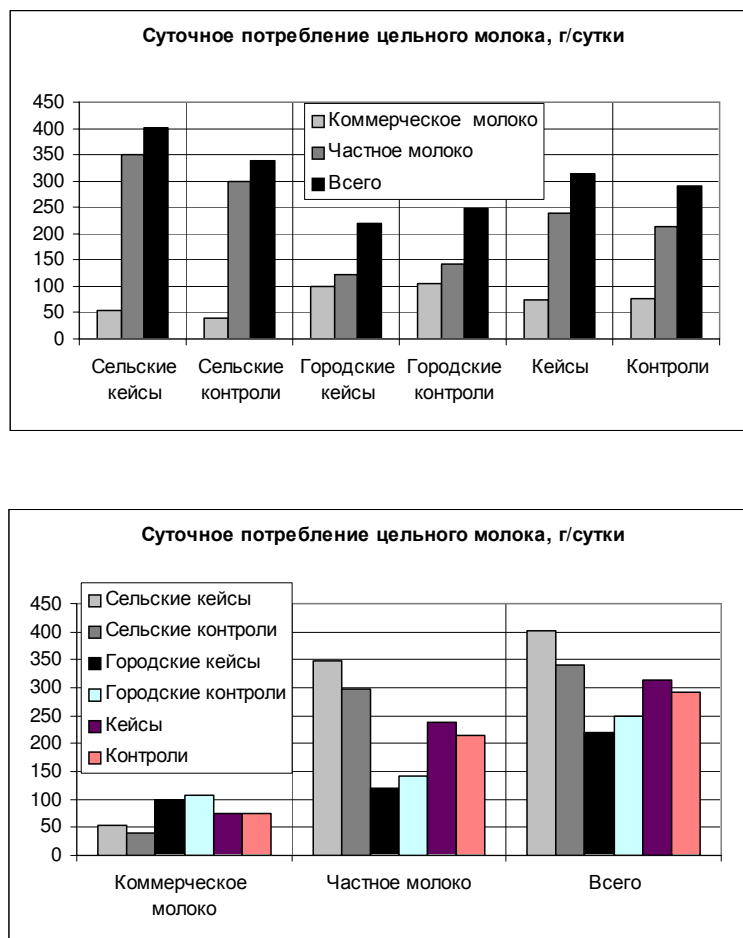


Рис. 7.2. Данные о среднесуточном потреблении цельного молока кейсами и контролями.

Полученные, в результате опроса жителей Орловской области, оценки согласуются с величинами средних характеристик рациона питания населения, проживающего в центральных областях Российской Федерации. Учет особенностей рационов кейсов и контролей в Орловской области должен проявиться при реконструкции доз облучения ЩЖ. Таким образом, проведенный дозиметрический опрос позволил получить информацию о структуре потребления дозообразующих продуктов питания: молока и зелени для всех обследуемых жителей Орловской области. Причем, для тех, кто помнил все об особенностях своего питания весной-летом 1986 г., была получена индивидуальная информация, а для тех, кто помнил об этом лишь частично, либо ничего не помнил, использовали осредненные по его возрастной группе данные.

7.2. Реконструкция индивидуальных доз облучения щитовидной железы обследованного населения Орловской области

Метод расчета индивидуальных доз облучения щитовидной железы

Существующая методика реконструкции доз облучения ЩЖ населения загрязненных в результате аварии на ЧАЭС областях России МУ2001 [2] предназначена для реконструкции средних возрастозависимых доз облучения населения в населенных пунктах (НП) и не учитывает индивидуальных особенностей поведения, режимов питания и мест происхождения основных дозообразующих продуктов питания - молока, молочных продуктов и зелени. Индивидуальные сведения такого типа были получены в результате дозиметрического опроса населения 4-х районов Орловской области. Для учета этих сведений при реконструкции индивидуальных доз облучения ЩЖ опрошенных лиц в РГМДР была разработана дифференциальная радиоэкологическая модель динамики поступления радионуклидов в организм человека и формирования доз его внутреннего облучения. Эта модель представляет собой модификацию исследовательской модели РГМДР реконструкции динамики транспорта радионуклидов по цепочкам их миграции: от выпадения на местность до распределения по органам человека, описанной в [3], и позволяет учитывать индивидуальные особенности рациона питания и миграцию опрошенного человека в период апреля-августа 1986 г., а также источники происхождения всех видов продуктов его питания, фигурирующих в опросном листе. Математическая постановка модели и определяющая система линейных дифференциальных уравнений в полных производных описаны в [3].

С использованием метода [3] для расчета доз внутреннего облучения ЩЖ населения загрязненных районов Орловской области сначала была создана база радиозэкологических данных, рассчитанная следующим образом.

На первом этапе для всех обследованных районов Орловской области была рассчитана динамика загрязнения растительности культурных и естественных пастбищ, однолетней и многолетней зелени в расчете на единичную плотность выпадения ^{131}I на дату аварии. Расчеты проведены для временного интервала апрель-сентябрь 1986 г.

Затем, для этого же интервала времени была рассчитана динамика загрязнения молока в общественном и частном секторах его производства, так же в расчете на единичную на дату аварии плотность выпадения ^{131}I . Данные о динамике загрязнения растительности культурных и естественных пастбищ, однолетней и многолетней зелени, молока от частных коров и общественного сектора в расчете на единичную плотность выпадения ^{131}I на дату аварии заносили в базу радиозэкологических данных.

В заключение, с использованием полученных данных о динамике загрязнения продуктов питания и данных о плотностях выпадений ^{137}Cs в НП Орловской области, для каждого НП для этого же временного интервала и 20 возрастных групп населения (от 0 до 20 лет с шагом в один год) была рассчитана динамика содержания ^{131}I , мощности дозы и накопления доз в органах жи-

телей всех 20 возрастных групп и всех НП. Эти данные заносили в базу дозиметрических данных Орловской области.

Расчет динамики загрязнения растительности в районах загрязненных областей проводили с использованием модели роста растительности, приведенной в [3], по данным о годовом ходе суточных температур в районах Орловской области весной-летом 1986 г., динамике накопления растительностью эффективных биологических температур. На первом этапе по этим моделям производили расчет следующих параметров:

- даты прохождения основных фаз развития растений, сутки после аварии;
- динамики роста относительной плотности сырой биомассы растений основных дозообразующих сельскохозяйственных культур, $1/\text{м}^2$;
- времени начала пастбищного периода частного и общественного молочного скота, сутки после аварии;
- времени начала потребления населением однолетней и многолетней зелени, сутки после аварии;
- времени начала потребления загрязненного молока от общественного и частного молочного скота, сутки после аварии.

На втором этапе с использованием данных о динамике выпадений продуктов аварии и расчетных данных о динамике роста биомассы растительности рассчитывали следующие параметры:

- время начала потребления загрязненного пастбищного корма частным и общественным молочным скотом, сутки после аварии;
- время начала потребления населением загрязненной однолетней и многолетней зелени, сутки после аварии;
- время начала потребления загрязненного молока от общественного молочного скота городским и частного скота сельским населением, сутки после аварии;
- удельная активность зеленого корма на культурных и естественных пастбищах на момент начала его потребления общественным и частным молочным скотом в расчете на единичную плотность выпадений ^{131}I , $(\text{кБк/кг})/(\text{кБк/м}^2)$;
- удельная активность зелени на момент начала ее потребления, $(\text{кБк/кг})/(\text{кБк/м}^2)$;
- удельная активность загрязненного молока от общественных коров на время начала его потребления в расчете на единичную плотность выпадений ^{131}I , $(\text{кБк/кг})/(\text{кБк/м}^2)$.

Для расчета динамики загрязнения молока, содержания ^{131}I , мощности дозы и накопленной дозы в органах человека использовали многокамерные модели молочной коровы и человека (рис. 7.3). В РГМДР были разработаны программные средства, реализующие такие модели. Результаты расчетов с их использованием позволили восстановить динамику содержания ^{131}I , мощности дозы и накопленной дозы в органах человека для каждой из 20 возрастных групп во всех НП Орловской области.

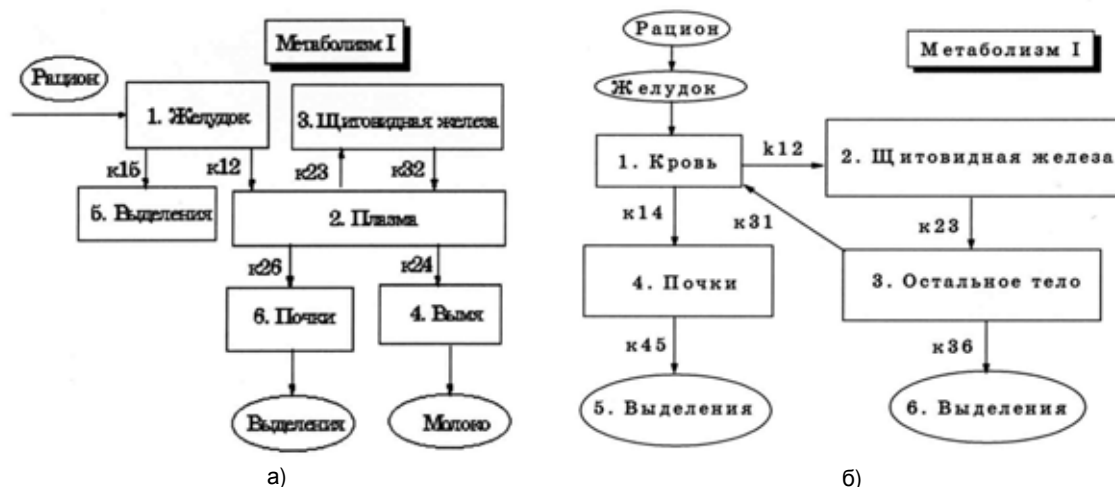


Рис. 7.3. Модели метаболизма йода в организмах коровы (а), человека (б).

С использованием этой базы данных были рассчитаны коллективные и средние дозы облучения ЩЖ населения Орловской области по МУ2001 [2] и методике РГМДР [3], приведенные в таблице 7.5. Их сопоставление показывает, что оба метода дают с точностью до 30% практически совпадающие результаты. Нужно отметить, что дозы по официальной методике МУ2001 можно рассматривать как эталонные, поскольку их расчет ведется на основе регрессионных соотношений, базирующихся на имеющемся экспериментальном материале о загрязнении молока. Поэтому данное сопоставление в целом можно рассматривать как своего рода тест методики РГМДР по Орловской области. Однако, поскольку официальная методика не учитывает агро-экологических особенностей роста и развития растительности в период мая-июня 1986 г. в разных районах области, влияющих на динамику загрязнения растительности и, соответственно, молока, то различия в среднерайонных дозах между методикой РГМДР и МУ2001, как это можно видеть из данных рис. 7.4, несколько больше. К примеру, среднерайонные дозы взрослого населения в районах с более поздним выпасом молочного скота и плотностями выпадений ^{137}Cs более 37 кБк/м² по методике РГМДР в 1,5-2 раза выше, чем по МУ2001.

Таблица 7.5. Сравнительные данные коллективных и средних доз облучения ЩЖ населения Орловской области по МУ2001 [2] и методике РГМДР [3].

Орловская область	Население, чел.	Коллективная доза, чел.×Гр	Средняя доза, мГр	Коллективная доза, РГМДР/МУ2001
РГМДР				
Вся область	874048	18402	21,1	1,17
$\sigma_{\text{Cs}} < 37 \times \text{кБк/м}^2$	345987	4440	12,8	1,03
$\sigma_{\text{Cs}} > 37 \times \text{кБк/м}^2$	528061	13962	26,4	1,22
г. Орел	333210	6834,4	20,5	1,36
МУ2001				
Вся область	874048	15711	18,0	
$\sigma_{\text{Cs}} < 37 \times \text{кБк/м}^2$	345987	4310	14,0	
$\sigma_{\text{Cs}} > 37 \times \text{кБк/м}^2$	528061	11401	34,8	
г. Орел	333210	5036	15,1	

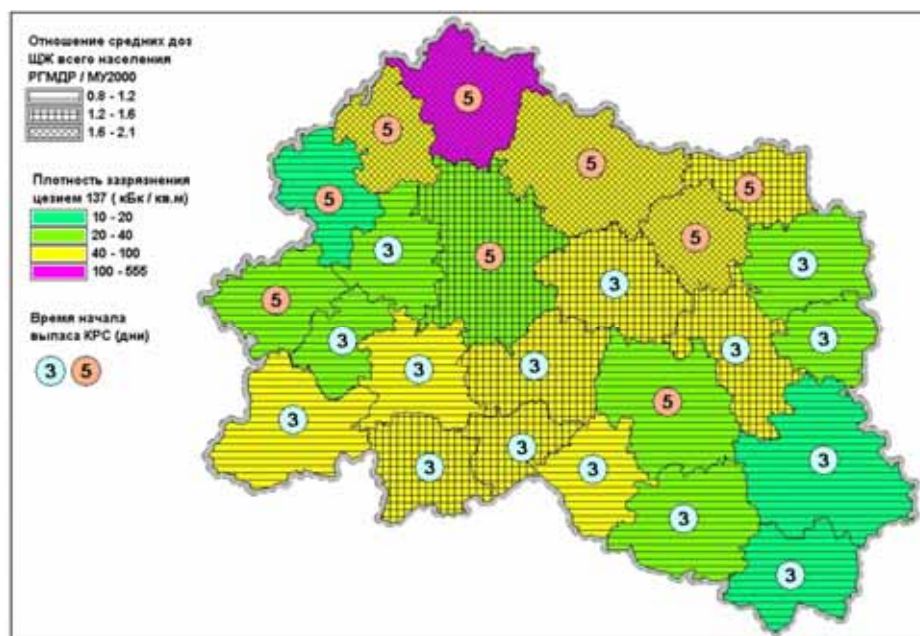


Рис. 7.4. Сравнительные данные реконструкции среднерайонных доз облучения ЩЖ всего населения по методике РГМДР [3] и МУ2001 [2].

Для выборок случай-контроль, когда из анкет индивидуального опроса получена детальная информация о режиме поведения, переездах и временных изменениях рациона, проводят персональные расчеты по полной дифференциальной многокамерной модели человека. Расчет проведен в четыре этапа.

- На первом этапе на основе данных опросного листа составлена временная картина переездов данного человека. Для этих НП по ключу TERNON из базы радиэкологических данных выбрана информация о динамике удельной активности продуктов рациона в расчете на единичную плотность выпадения ^{131}I на дату аварии.
- Далее, из данных опросного листа выбрана информация о суточном потреблении молочных продуктов, многолетней и однолетней зелени с указанием мест их происхождения. Для каждого НП пребывания человека и НП происхождения потребляемых продуктов питания из базы данных радиационной обстановки линкуется вся необходимая информация о динамике, плотностях и радионуклидном составе выпадений.
- С использованием этого объема информации для каждого НП рассчитана динамика посуточной активности, поступающей в организм данного человека за периоды нахождения его в этом пункте. Контроль за правильностью проведения расчетов осуществляется путем сопоставления информации о переездах, динамике рационов и параметрах радиационной обстановки в местах пребывания. Для этого контроля разработано специальное программное обеспечение.

- Наконец, данные о суточном поступлении ^{131}I в организм данного человека подают на вход дифференциальной многокамерной модели человека. Ее численное решение в виде динамики активности, мощности доз и накопленных доз облучения ЩЖ также заносят в базу данных. Если на данного человека в базе данных радиометрии имеется информация об измеренной активности ^{131}I в его ЩЖ, результат реконструкции его дозы может быть скорректирован путем нормировки расчетной активности на измеренную активность.

Учет всех этих особенностей режима поведения и питания конкретного человека приводит к восстановлению порой весьма причудливого вида динамики активности ^{131}I в его ЩЖ (рис. 7.5).

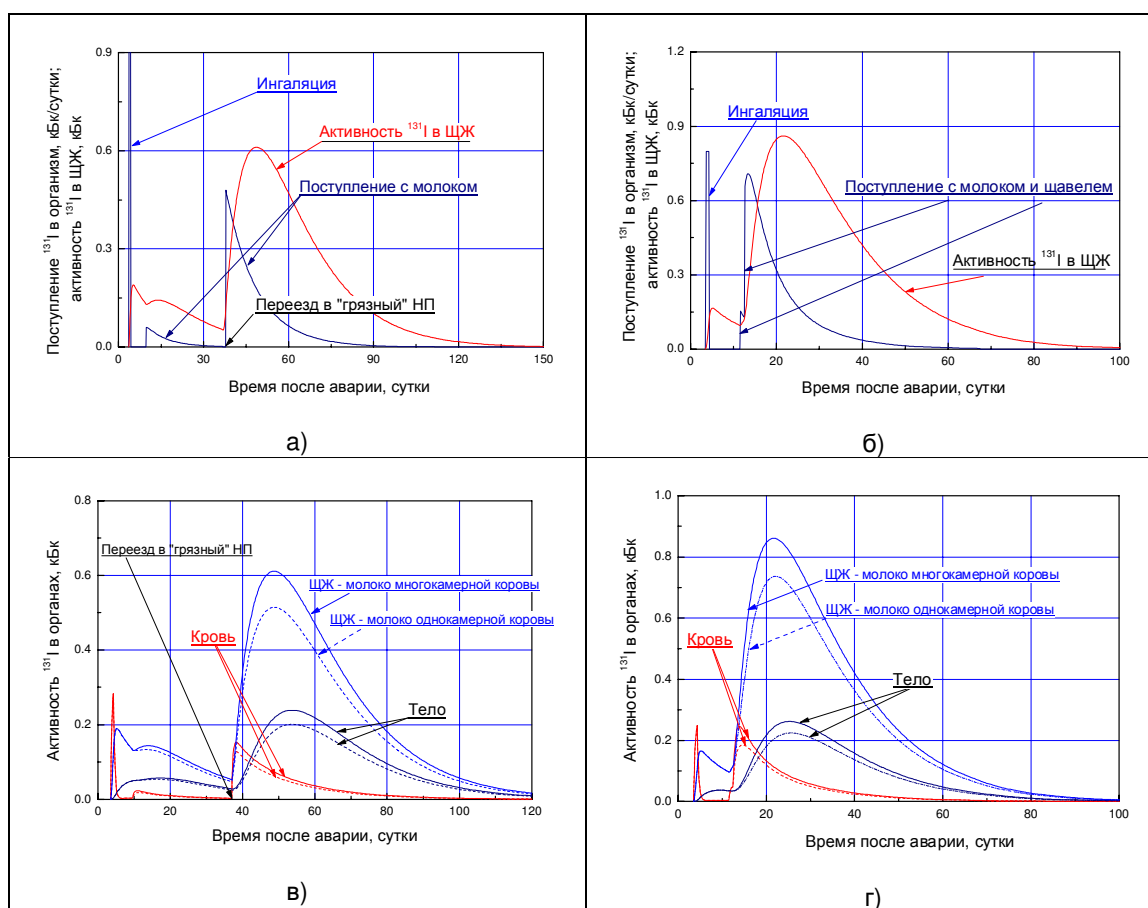


Рис. 7.5. Динамика поступления активности ^{131}I в организм 2 конкретных людей из выборки случай-контроль Орловской области (а, б) и активности ^{131}I в их органах (в, г).

Результаты реконструкции индивидуальных доз облучения щитовидной железы обследованного населения Орловской области

Как уже отмечалось в предыдущем разделе, всего было опрошено 657 человек. Карта НП, в которых жили, или в которые переезжали опрошенные жители весной-летом 1986 г., или из которых им привозили молоко, показана на рис. 7.6. Как видно, в наибольшей степени обеспечены официальными данными по дозам облучения и плотностям выпадений ^{137}Cs НП Болховского района, затем Мценского и Урицкого районов. Для всех НП Колпнянского района нет данных по дозам облучения ЩЖ и только для 5 из них есть данные по плотностям выпадения ^{137}Cs . Реконструкцию плотностей выпадения ^{137}Cs и ^{131}I в НП, где официальные данные отсутствуют, производили с использованием разработанных в РГМДР ГИС-технологий на основе программного обеспечения GIS-solver Manifold 4.5.

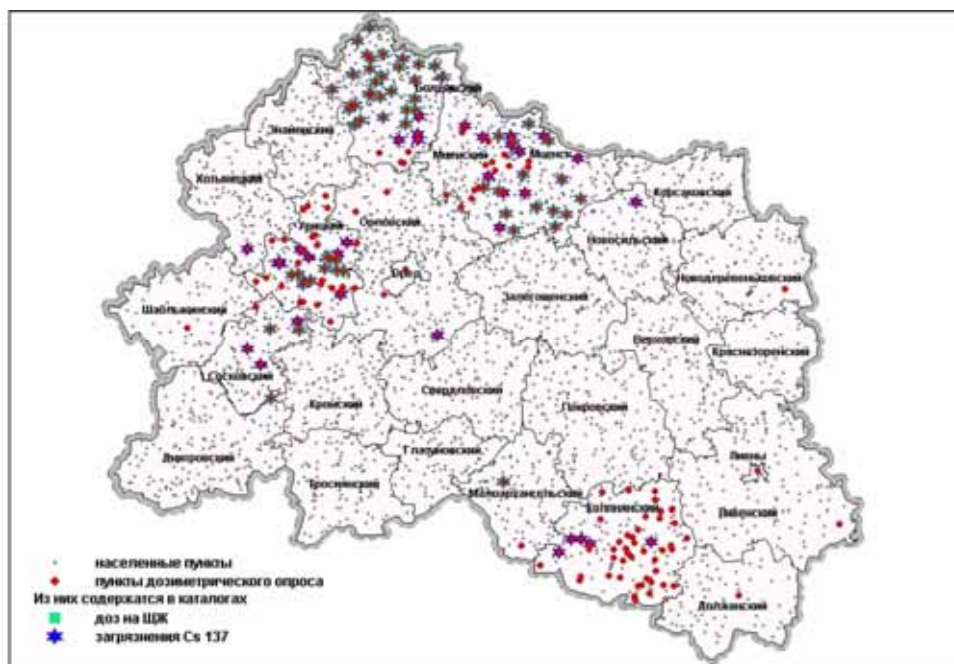


Рис. 7.6. Карта населенных пунктов из базы дозиметрических анкет.

Точками обозначены НП из базы анкет, квадратами - НП, которые есть в «Каталоге доз облучения щитовидной железы» [4], звездочками - НП, которые есть в «Каталоге данных по радиоактивному загрязнению территории населенных пунктов Российской Федерации ^{137}Cs , ^{90}Sr и $^{239+240}\text{Pu}$ » [5].

При анализе БД опроса было установлено, что часть из них не соответствовала требованиям технологии кейс-контроль. Это члены выборки, которые либо не проживали в 1986 г. в обследованных районах, либо родились осенью 1986 г. и позже. После их отсева (отсеивали членов выборки, не проживавших в 1986 г. в обследованных районах и родившихся спустя полгода после аварии и позже) осталось 511 человек, из них кейсов - 176, контролей - 335, в том числе городских жителей - 237, сельских - 274. Структура оставшейся после этого выборки приведена в таблице 7.6.

Таблица 7.6. Структура выборки кейс-контроль с оцененными индивидуальными дозами на щитовидную железу.

Тип обследованных	Численность выборки, чел.		
	Город	Село	Всего
Кейсы	85	91	176
Контроли	183	152	335
Всего	237	274	511

Диаграммы рассеивания доз всех кейсов и всех контролей в зависимости от возраста на момент аварии и плотности выпадения ^{137}Cs приведены на рис. 7.7.

Средняя доза кейсов оказалась равна 40,2 мГр, с размахом значений от 0,9 до 642 мГр. У контролей средняя доза несколько больше и равна 42,2 мГр, с размахом значений от 0,2 до 969 мГр.

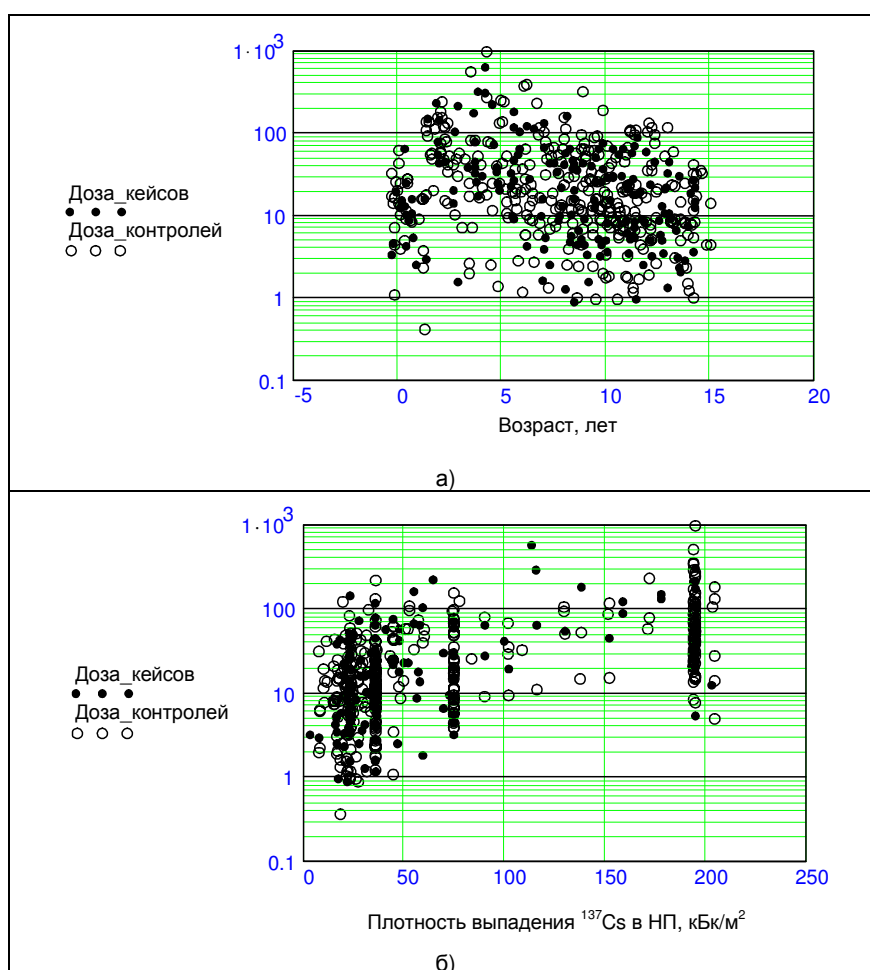


Рис. 7.7. Диаграммы рассеивания доз кейсов и контролей в зависимости от возраста (а) и плотности выпадения ^{137}Cs в НП их проживания в 1986 г. (б).

Для дальнейшего анализа дозовых зависимостей была предпринята следующая очевидная обработка. Поскольку у каждого оставшегося в выборке кейса было один или несколько контролей, сначала рассчитывали среднеарифметические и среднегеометрические значения, стандартные среднеарифметические и среднегеометрические отклонения доз контролей, относящихся к одному и тому же кейсу. Затем для каждого кейса рассчитывали отношение его дозы к средней дозе его кейсов. Полученная выборка отношений далее подвергалась стандартной статистической обработке.

Прежде всего, по результатам этой обработки было установлено, что распределение отношений доз кейсов к среднеарифметическим дозам их же контролей имеет вид нормально-логарифмического закона с математическим ожиданием 1,1 и стандартным среднегеометрическим отклонением 3,91 (рис. 7.8а).

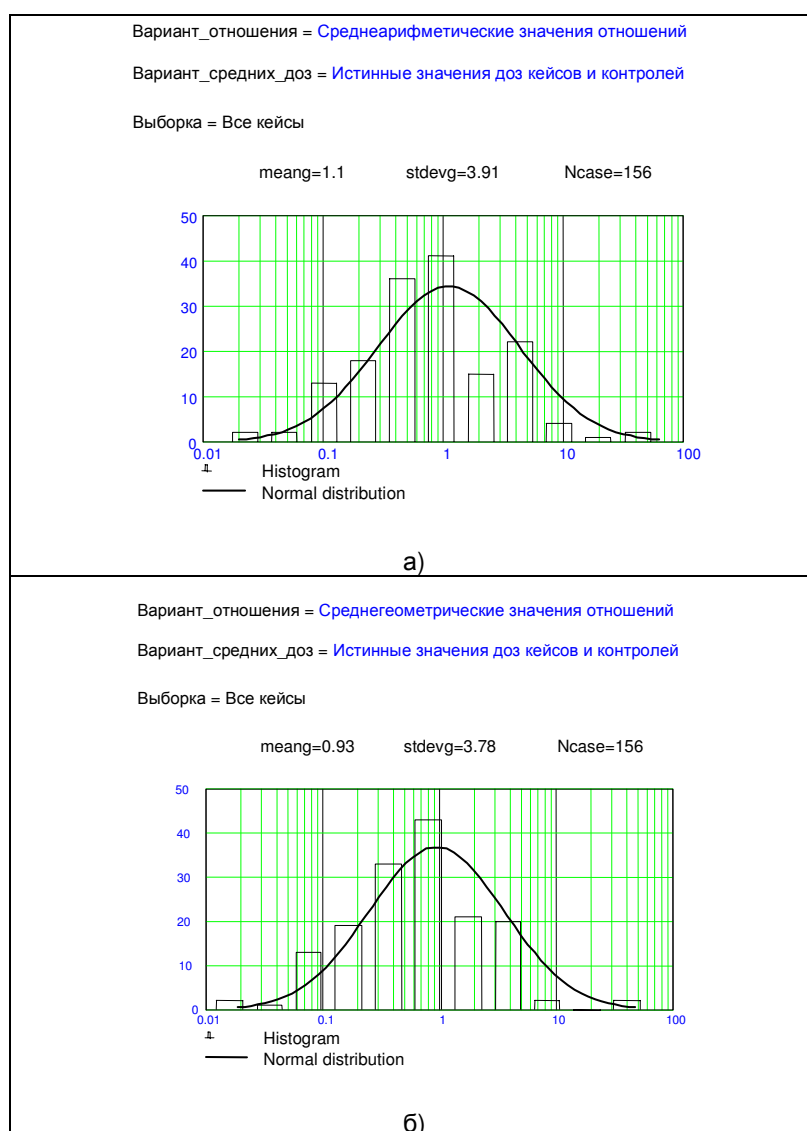


Рис. 7.8. Распределения числа кейсов по отношению доз кейсов к средним дозам контролей.

Это означает, что в среднем по всем наборам кейс-контроль дозы кейсов превышают дозы контролей. Однако это превышение не значимо, так как среднеарифметическое отклонение отношений больше их среднего значения. Для среднегеометрических отношений распределение отношений доз кейсов к среднегеометрическим дозам их же контролей также имеет вид нормально-логарифмического закона. Однако, математическое ожидание распределения меньше 1 (рис. 7.8б) и равно 0,93 со стандартным среднегеометрическим отклонением, равным 3,78.

Рассмотрим теперь диаграммы рассеивания отношений доз кейсов к дозам их же контролей от возраста, приведенные на рис. 7.9.

Из данных, приведенных на рис. 7.9, видно, что **для всех рассмотренных вариантов выборок (сельские, городские и все жители) среднеарифметические значения отношения доз кейсов к дозам их же контролей и линии регрессии во всем диапазоне возрастов лежат в области значений больших единицы**. Значимость этого превышения, также как и для распределений на рис. 7.8, невелика, так как среднеквадратические отклонения этих отношений во всех случаях больше их средних значений. Отметим, что для всех рассмотренных вариантов эта закономерность более значима для сельских контролей. Как показали результаты сопоставления входных данных с данными расчета доз, очень большие значения отношения доз, большие 10, для отдельных наборов кейс-контроль обусловлены тем, что кейс употреблял молоко, причем иногда в значительных количествах до литра в день и более, а контроли - либо вообще молоко не употребляли, либо не более 50-100 мл в день. Очень малые значения отношения доз наблюдаются в обратной ситуации - кейс молоко не употреблял, а контроли - в значительных количествах.

Напомним, что подбор контролей к кейсам произведен регистраторами по следующим критериям: возраст контролей должен быть равен возрасту кейсов ± 1 год, тип НП проживания кейса в 1986 г. должен соответствовать типу НП проживания кейса. Потому что, для каждого набора кейс-контроль отличия в дозах для сельских наборов обусловлены двумя причинами: разными рационами питания и разными пунктами проживания. Для городских наборов только одной - разными рационами питания. Именно эта особенность технологии подбора контролей к кейсам между городскими и сельскими наборами привела к различию в линиях регрессии (рис. 7.9в) между ними. Если исключить влияние различий плотностей выпадений ^{137}Cs в НП кейсов и контролей путем нормирования доз контролей на плотность выпадений ^{137}Cs в НП кейсов, то различия в линиях регрессии для городских и сельских кейсов пропадают. Диаграммы рассеивания отношений доз кейсов к дозам их же контролей от возраста после такого нормирования приведены на рис. 7.10.

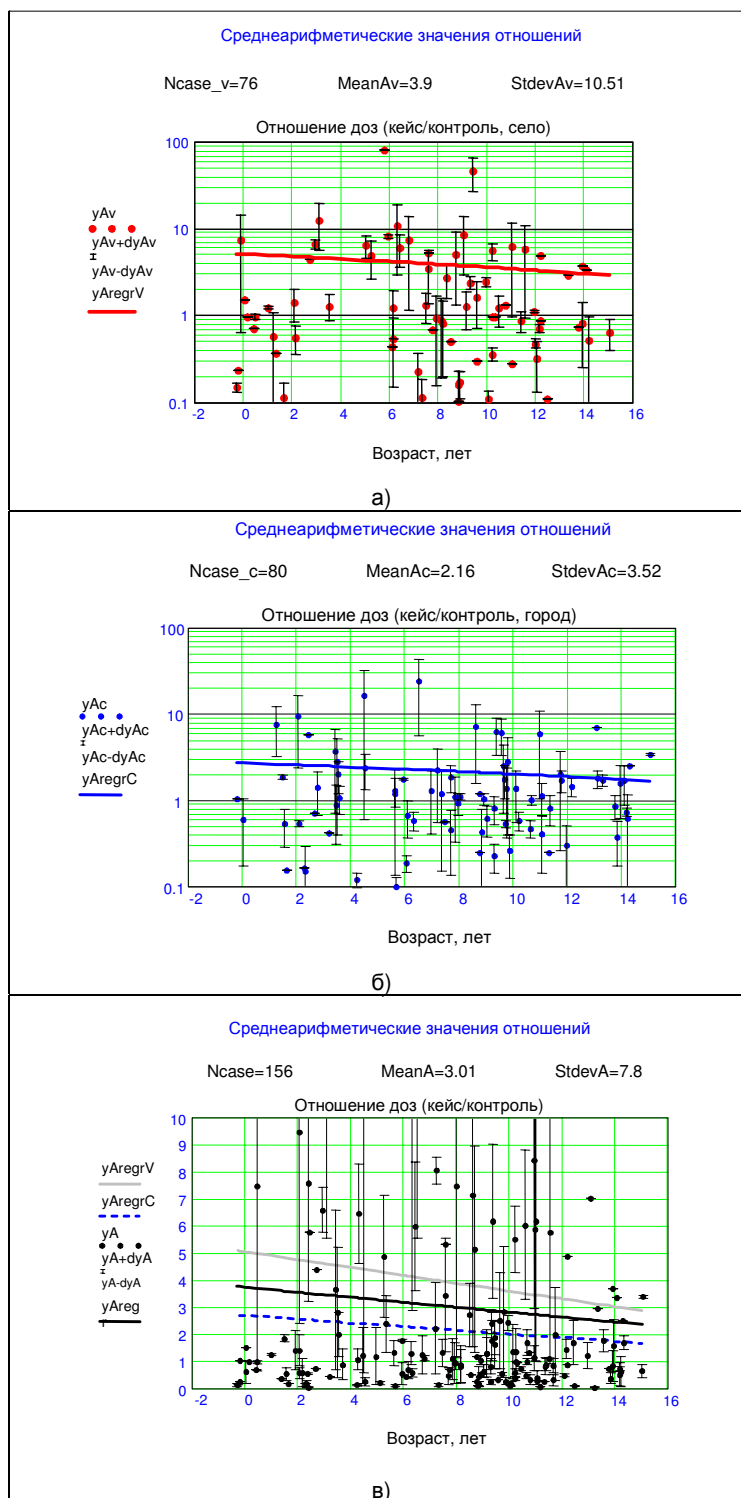


Рис. 7.9. Среднеарифметические отношения доз кейсов к средним дозам контролей и их стандартные отклонения в зависимости от возраста обследованных на дату аварии. а) сельские кейсы, б) городские кейсы, в) все кейсы; линии - линейные регрессии (линии на рис. 7.9в: пунктирная линия - городские кейсы, светлая сплошная линия - сельские кейсы, темная сплошная линия - все кейсы), NcaseV - число сельских кейсов, NcaseC - число городских кейсов.

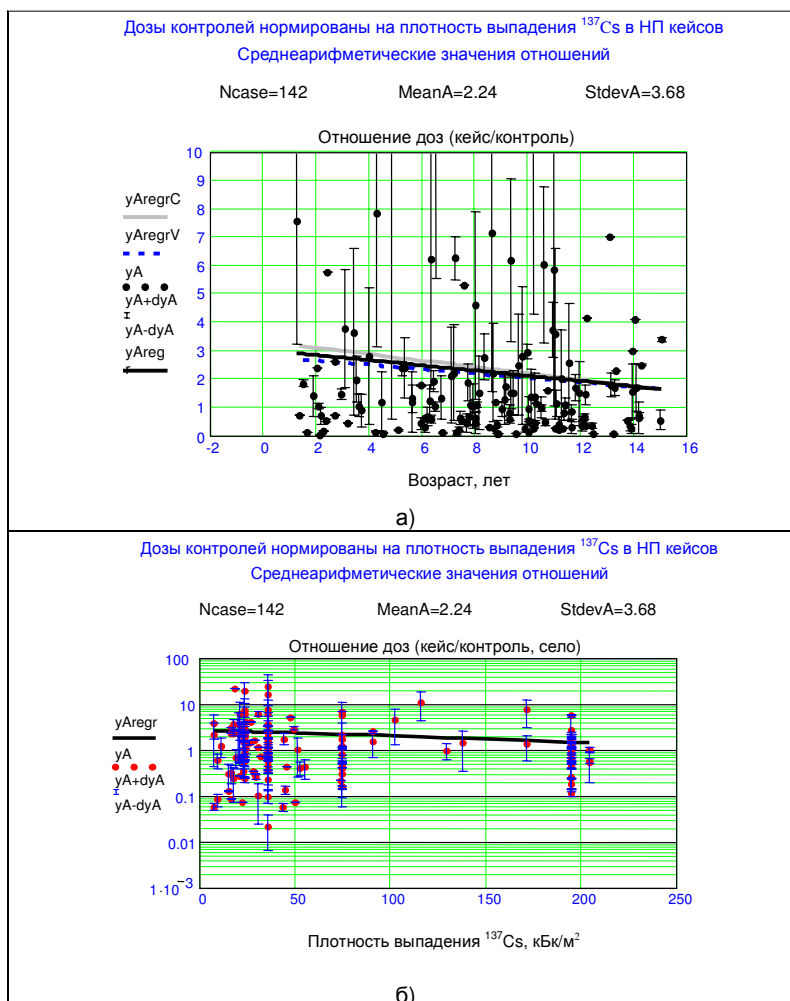


Рис. 7.10. Отношения доз кейсов к нормированным на плотность выпадения ^{137}Cs в НП проживания кейсов к средним дозам контролей и их стандартные отклонения. Линии на рис. 7.10а: пунктирная линия - городские кейсы, светлая сплошная линия - сельские кейсы, темная сплошная линия - все кейсы.

Как можно видеть, при нормировке доз контролей на плотность выпадения ^{137}Cs в НП проживания кейсов различия в линиях регрессии для среднеарифметических отношений между городскими и сельскими выборками практически пропадают. При этом все закономерности отношений доз кейсов к дозам контролей сохраняются: среднеарифметические значения и линии регрессии отношений доз кейсов к дозам контролей лежат в области значений, больших 1.

Для среднегеометрических отношений доз кейсов к средним дозам контролей, приведенных на рис. 7.11, характерным являются весьма малые отклонения средних значений от единицы. Так, для сельских кейсов среднее значение этих отношений равно 1,16; для городских кейсов - 1,03 и для всех кейсов - 1,10 со стандартными среднегеометрическими отклонениями, соответственно равными 4,54; 3,4 и 4,0. Линии регрессии для сельских кейсов имеют тенденцию к убыванию с возрастом, для городских кейсов - к росту. В обоих случаях линии регрессии пересекают значение равное 1 при возрасте кейсов 9-10 лет.

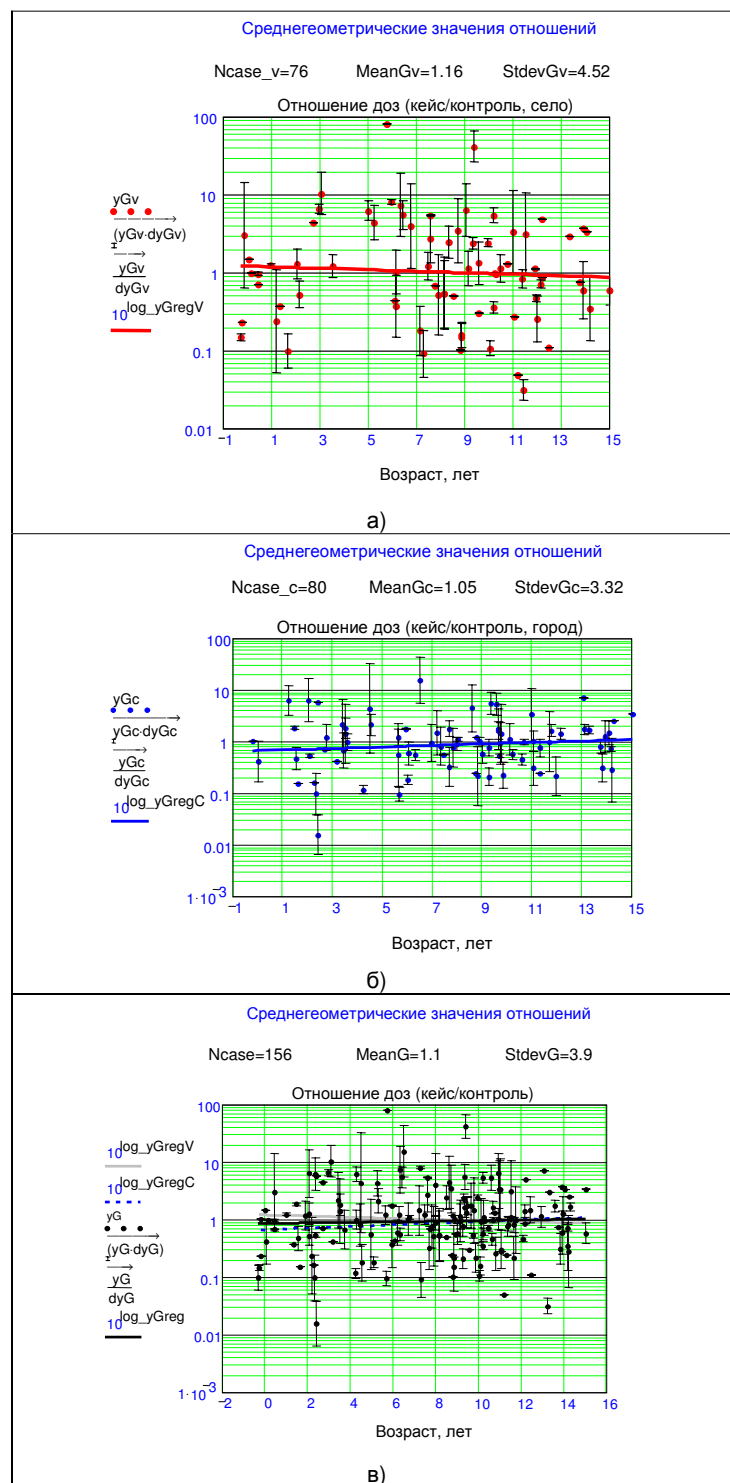


Рис. 7.11. Среднегеометрические отношения доз кейсов к средним дозам контролей и их стандартные отклонения в зависимости от возраста обследованных на дату аварии. а) сельские кейсы, б) городские кейсы, в) все кейсы; линии - линейные регрессии (линии на рис. 7.11в: пунктирная линия - городские кейсы, светлая сплошная линия - сельские кейсы, темная сплошная линия - все кейсы).

Для выборки всех возрастов линейная регрессия среднеарифметических отношений доз кейсов к дозам их же контролей имеет тенденцию к незначительному уменьшению с возрастом. Эта тенденция становится более ярко выраженной, если ограничиться выборкой возрастов более 1 года, исключив родившихся после аварии и младенцев до года, питавшихся материнским молоком (рис. 7.12, верхние рисунки). При такой выборке, количество сельских кейсов уменьшилось с 76 до 67, а городских - с 80 до 75. Для этих же возрастов линейная регрессия среднегеометрических отношений доз городских кейсов к дозам их же контролей от возраста кейсов практически не зависят (рис. 7.12, нижние рисунки).

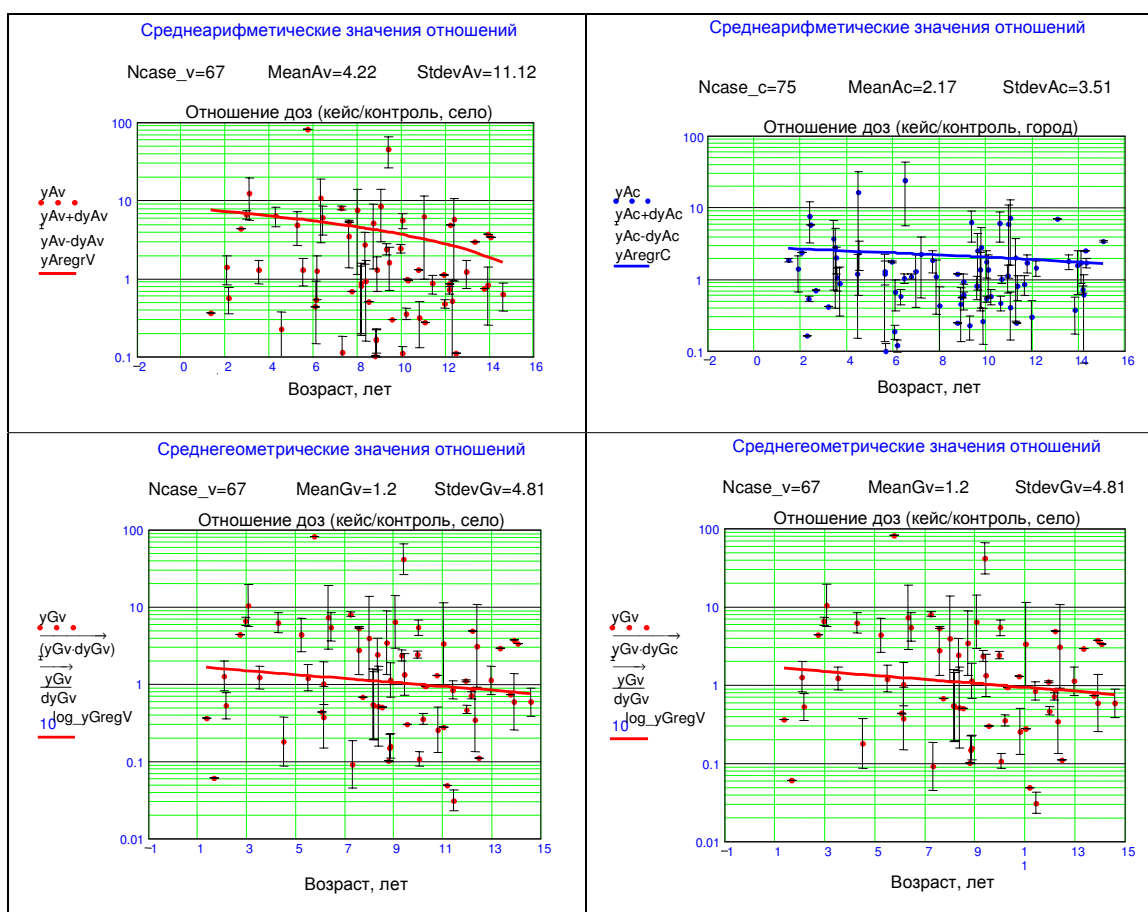


Рис. 7.12. Отношения доз кейсов к средним дозам контролей и их стандартные отклонения (A - среднеарифметические, y_{Av} , G - среднегеометрические, y_{Gv}) в зависимости от возраста на дату аварии, городская и сельская выборки, линии - линейные регрессии, возраст - больше 1 года.

Для выявления зависимости отношения доз кейсов к дозам их контролей от возраста сначала весь диапазон возрастов разбивали на 16 возрастных групп от -0,6 до 15,6 лет. Далее в каждой возрастной группе рассчитывали средние значения, стандартные отклонения и строили линии регрессии с доверительными интервалами. Именно такая процедура разбиения всей выборки на возрастные группы с последующим осреднением дозиметрических характеристик внутри каждой группы применяется при оценках радиационных рисков. Полученные таким образом возрастные зависимости отношений доз кейсов к дозам их же контролей для всей выборки возрастов приведены на рис. 7.13.

Среднегеометрические значения и отклонения для всех возрастных групп равны - соответственно для 76 сельских кейсов 1,88 и 1,85, для 80 городских кейсов - 1,2 и 1,22, для всех 156 кейсов - 1,2 и 0,52. Отметим, что для сельских кейсов линия линейной регрессии убывает с возрастом и становится меньше 1 для возрастов менее 9 лет на дату аварии. Для городских и всех кейсов линейная регрессия практически не зависит от возраста.

Таким образом, средние по всем возрастным группам значения отношений доз кейсов к дозам их же контролей значимо превышают 1. В возрастных же группах это превышение значимо для возрастов менее 8 лет (доверительная нижняя граница пересекает значение 1 при возрасте 8 лет).

Напомним также, что подбор контролей к кейсам производился регистраторами по следующим критериям: возраст контролей должен быть равен возрасту кейсов ± 1 год, тип НП проживания контроля в 1986 г. должен соответствовать типу НП проживания кейса. Однако, часть городских членов выборки после 20-25 мая 1986 г. уезжали в сельскую местность на летние каникулы, где режим их питания резко менялся. Молоко от частных коров становилось основным компонентом их рациона. Чтобы исключить влияние различий в режимах поведения городских кейсов и контролей одного и того же набора, в их выборке городских жителей оставлялись только не выезжавшие из города члены выборки. Для большей однородности выборки в нее включались только дети возраста более 1 года на дату аварии. Это было необходимо для исключения влияния на дозу облучения ЩЖ внутриутробного развития младенцев и периода их грудного кормления. Всего в этой выборке осталось 136 кейсов, из них городских - 67 и сельских - 69. Диаграммы рассеивания отношений доз оставшихся кейсов к дозам их же контролей в возрастных группах от 1 до 16 лет приведены на рис. 7.14.

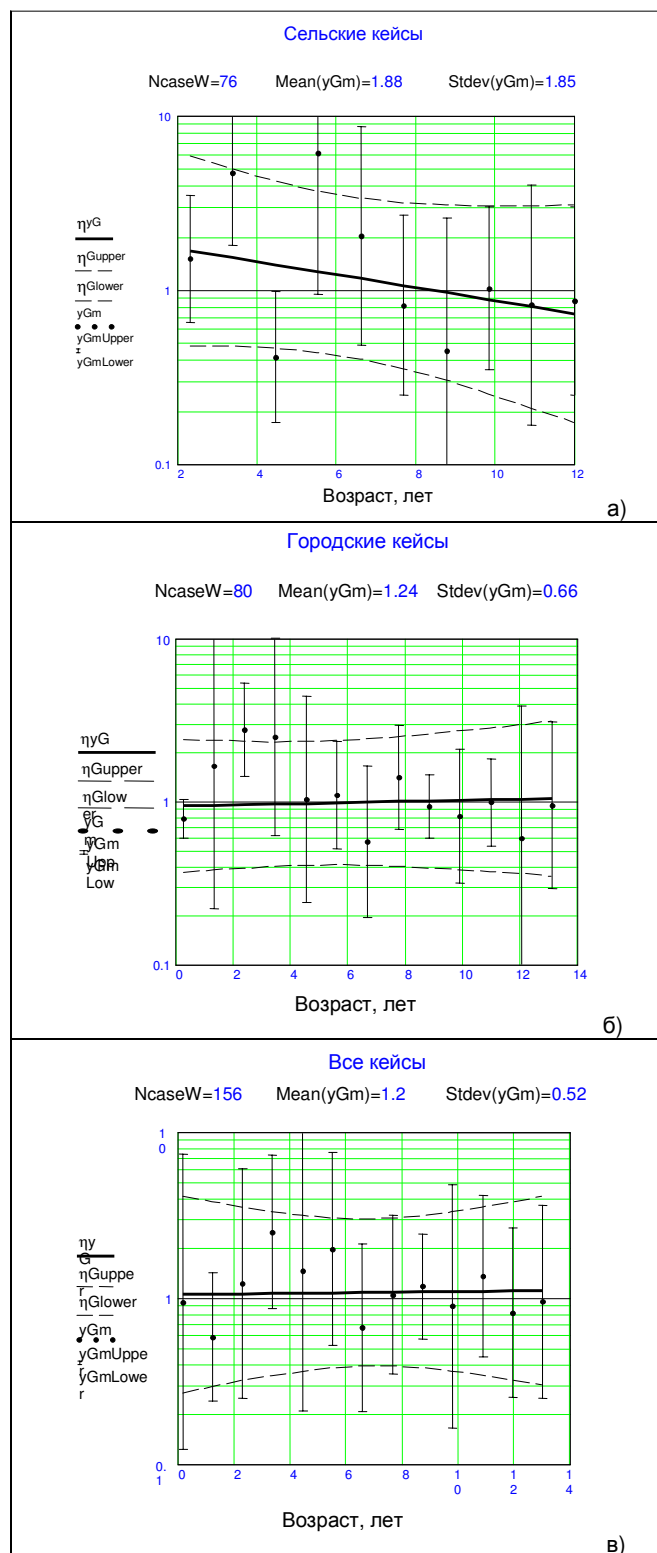
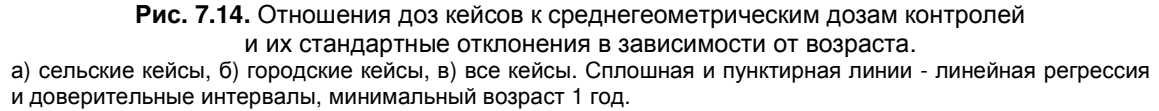


Рис. 7.13. Среднегеометрические отношения доз кейсов к средним дозам контролей и их стандартные отклонения в зависимости от возраста.
 а) сельские кейсы, б) городские кейсы, в) все кейсы. Сплошная и пунктирные линии - линейная регрессия и доверительные интервалы (для логарифмов отношений).



Из данных, представленных на рис. 7.14, следует, что для такой выборки сельских кейсов их средние дозы в возрастных группах менее 13 лет больше доз контролей, а для возрастов менее 10 лет это превышение значимо. Для выборки городских и всех кейсов их средние дозы в возрастных группах менее 13 лет также больше доз контролей. Однако, если это превышение для городских кейсов незначимо нигде, то для всех кейсов оно значимо для возрастов менее 7 лет. Именно в этих диапазонах возрастов следует ожидать и значимых рисков.

По результатам реконструкции доз облучения ЩЖ можно сделать следующие выводы:

- Средняя доза кейсов оказалась равна 40,2 мГр, с размахом значений от 0,9 до 642 мГр. У контролей средняя доза несколько больше и равна 42,2 мГр, с размахом значений от 0,2 до 969 мГр.
- Распределение отношений доз кейсов к среднеарифметическим дозам их же контролей имеет вид логарифмического закона с математическим ожиданием 1,11 и стандартным среднегеометрическим отклонением 3,9.
- Для всех рассмотренных вариантов выборок (отдельно сельские и городские жители, все жители) средние значения и линии регрессии среднеарифметических отношений доз кейсов к дозам их же контролей лежат в области значений, больших единицы; значимость этого превышения невелика, так как среднеквадратические отклонения этих отношений во всех случаях больше их средних значений.
- Для всех рассмотренных вариантов среднее значение этого отношения больше для сельских кейсов и оно более значимо.
- При нормировке доз контролей на плотность выпадения ^{137}Cs в НП проживания кейсов различия в линиях регрессии между городскими и сельскими выборками пропадают; при этом все закономерности отношений доз кейсов к дозам контролей сохраняются: средние значения дозы кейсов превышают дозы контролей, а линии регрессии этих отношений лежат в области значений, больших единицы; однако это превышение не значимо.
- Для стандартизированной выборки детей возраста менее 13 лет на дату аварии средние в возрастных группах значения отношений доз кейсов к дозам их же контролей больше единицы; это превышение значимо только для сельских кейсов возраста менее 7 лет на дату аварии.

7.3. Статистическое исследование случай-контроль радиационных и нерадиационных рисков узловых образований щитовидной железы

Цель, объект и планирование исследования

Целью исследования было выяснение существования статистической связи между нераковыми заболеваниями ЩЖ у населения Орловской области и различными факторами окружающей среды как радиационными, вследствие загрязнения радионуклидами после чернобыльской аварии, так и нерадиационными. В качестве нерадиационных факторов предполагалось исследование традиционного - йододефицита, определяемого по содержанию стабильного йода в моче, а также факторов химической природы, приводящих к увеличению числа генетических мутаций или хроматидных aberrаций в соматических клетках человека.

При планировании данного исследования из всех нераковых заболеваний ЩЖ для детального изучения были выделены узловые образования. Этот выбор определялся следующими причинами. Во-первых, в работе [6] для узлов ЩЖ были установлены значимые радиационные риски от облучения всего тела человека в результате атомной бомбардировки. Во-вторых, узловые образования с высокой степенью достоверности диагностируются при ультразвуковом исследовании (УЗИ), что дает возможность сравнительно быстро и дешево обследовать большое число лиц, необходимое для статистического обоснования выводов.

В отношении узловых образований ЩЖ и факторов внешней среды были исследованы следующие показатели (таблица 7.7).

Таблица 7.7. Показатели - индикаторы воздействия факторов внешней среды (+ обозначает индикацию показателем фактора внешней среды).

Показатели	Радиационные факторы	Нерадиационные факторы
Доза на щитовидную железу	+	
Содержание йода в моче		+
Генные мутации по локусу гликофорина А	+	
Генные мутации по локусу Т-клеточного рецептора	+(до 2-х лет от момента воздействия)	+
Хромосомные aberrации - дицентрики и кольца	+	
Хроматидные aberrации		+

Для изучения влияния того или иного фактора на заболеваемость диапазон варьирования фактора должен быть выбран как можно более широким. Поскольку обеспеченность йодом традиционно связывается с типом почв, в обследование должны были быть включены районы с существенно разными почвенными картами. Очевидно, что наиболее загрязненный и наименее загрязненный радионуклидами районы также должны быть охвачены обследованиями.

В Орловской области районами, противоположными и по загрязненности, и по структуре почв, являются Болховский и Колпнянский районы: Болховский - наиболее загрязненный и с малой долей черноземов, Колпнянский - слабо загрязненный и в основном черноземный район.

Эти два района были выбраны в качестве опорных для исследования. Еще два района - Мценский и Урицкий, которые также вошли в исследование, занимают промежуточное положение по сочетанию радиационного и почвенного (т.е. предположительно йодного) факторов. Факторы химической природы были недоступны для оценки во время планирования работ, поэтому оптимизация выборки по этим факторам не проводилась.

Известно, что спонтанный уровень заболеваемости ЩЖ с достигнутым возрастом повышается. С другой стороны, радиационная доза на ЩЖ понижается с возрастом на момент облучения, который в нашем случае есть просто достигнутый возраст, минус 16 лет. Таким образом, если радиационный фактор и приводит к увеличению заболеваемости, его вклад относительно спонтанной заболеваемости с возрастом падает. Это позволяет ограничиться исследованием заболеваемости молодых людей, для которых влияние радиации может оказаться существенным. В данной работе обследовали лиц, которым на момент облучения было 14 лет и меньше, т.е. до 30 лет на момент обследования.

Результаты ультразвуковой диагностики

С мая по июль 2002 г. в Болховском, Мценском, Урицком и Колпнянском районах Орловской области ультразвуковым исследованием (скринингом) ЩЖ было охвачено около 30% населения - 30268 человек, из них 19217 женского и 11051 мужского пола. Население, проживающее в районных центрах, составило 16757 человек, в сельских администрациях было обследовано 13511 человек.

В возрасте до 30 лет осмотрено 15028 человек, из которых 320 имели узловые образования ЩЖ, включая аденомы и возможные раки (таблица 7.8).

Таблица 7.8. Узловые образования у молодых людей до 30 лет в четырех районах Орловской области.

Район	Пол	Число лиц с узлами	Число осмотренных	Количество человеко-лет под риском	Болезненность на 100 тыс. чел.-лет
Болховский	ж	55	2348	37138	148,10
Болховский	м	23	1936	27785	82,78
Колпнянский	ж	55	2046	33389	164,72
Колпнянский	м	14	1667	24293	57,63
Мценский	ж	77	2380	39332	195,77
Мценский	м	12	1419	18508	64,84
Урицкий	ж	70	1852	29474	237,50
Урицкий	м	14	1380	19415	72,11
Все районы	ж	257	8626	139333	184,45
Все районы	м	63	6402	90001	70,00
Все районы	оба пола	320	15028	229334	139,53

Практически все узлы оказались впервые выявленными (впервые с момента рождения осмотренного). Средний достигнутый возраст по всем обследованным до 30 лет составил 15,3 года. Таким образом, средняя грубая заболеваемость в данной возрастной группе составила $(100000 \times 320 / 15028) / 15,3 = 139$ узловых образований на 100 тыс. населения в год. Данный пока-

затель невозможно сравнивать с данными общей медицинской статистики из-за существенно более высокой выявляемости узловых образований во время ультразвукового скрининга.

Однако, ультразвуковое исследование ЩЖ, проводившееся в г. Нагасаки (Япония) у 2587 лиц, переживших атомную бомбардировку, выявило 90 узловых образований, включая раки и аденомы [6]. С учетом того, что средний достигнутый возраст для японской выборки был около 60 лет, средняя грубая заболеваемость может быть оценена, как $(100000 \times 90 / 2587) / 60 = 58$ узловых образований на 100 тыс. населения в год.

Исключая в процессе скрининговой работы случаи, по ультразвуковым признакам подозрительные на аденомы, мы оставили, в конечном счете, для дальнейшего радиоэпидемиологического исследования 223 узла, которые, аналогично предыдущим расчетам, дают среднюю грубую заболеваемость около 97 на 100 тыс. в год, что можно сравнить с показателем 33 на 100 тыс. в год соответственно для 51-го узла без гистологического диагноза из нагасакской когорты.

Цитированные выше японские показатели, хотя и меньше в два-три раза, чем по данным орловского скрининга, но по порядку величины соответствуют последним. Меньшее количество выявленных узловых образований при большем среднем возрасте в нагасакской когорте, кроме вариаций заболеваемости между странами, может быть объяснено ещё и тем, что японские исследователи изучали только узлы размером более 5 мм.

Таким образом, ультразвуковая выявляемость узловых образований при скрининге в четырех районах Орловской области в целом не противоречит данным, опубликованным японскими исследователями, по узловым образованиям у переживших атомную бомбардировку г. Нагасаки (Япония).

Метод статистического исследования

Поскольку широкомасштабное ультразвуковое исследование ЩЖ у населения выбранных четырех районов проводилось первый раз, исследование могло быть только ретроспективным. Это означает, что для установленного на момент скрининга (а именно, лета 2002 г.) состояния здоровья обследуемого необходимо, например, ретроспективно восстановить дозу на ЩЖ, полученную весной-летом 1986 г.

Предполагая, что радиация не сказывается на здоровье, мы ожидаем одинаковых средних доз для больных и здоровых. И наоборот, если средняя доза для больных окажется больше, чем для здоровых, это может означать негативное влияние радиации на здоровье. Когда индивидуальные дозы имеют большой разброс, а число обследованных невелико, наблюдаемая разница доз может оказаться случайной. Просто разница средних доз необходима, но не достаточна для доказательства существования радиационного риска. Для того, чтобы расценивать превышение дозы больных над дозой здоровых не как случайное, эти дозы должны различаться существенно.

Помимо изучаемого радиационного фактора, заболеваемость может зависеть от пола, возраста, места жительства, условий проживания. Чтобы нивелировать влияние этих мешающих факторов, больные и здоровые должны сравниваться по дозам внутри групп, в которых пол, возраст и пр. по возможности одинаковы. На практике каждому больному подбирают похожее в вышеупомянутом смысле здоровое лицо. Далее определяют, насколько часто в таких подобранных наборах доза больного превышает дозу здорового. Такой метод исследования называется ретроспективным с подбором случай-контроль (случай - это заболевание, контроль - здоровый индивидуум), или просто методом случай-контроль.

В идеале, все обнаруженные при обследовании популяции случаи заболевания и все контроли, которые можно к ним подобрать из этой популяции, должны быть учтены при вычислении радиационного риска. Однако вычисления показывают, что выбирать все контроли из популяции не обязательно - подбор к одному случаю более четырех контролей практически не увеличивает мощности статистических критериев и точности оценок риска. На практике очень часто ограничиваются отношением случаев к контролям 1:2 (на один случай два контроля), или даже 1:1 (на один случай один контроль), особенно если число случаев велико. Это позволяет существенно снизить затраты на сбор ретроспективной информации. Условие выбора из всей обследованной популяции случаев и контролей в определенной пропорции, конечно, должно быть учтено в расчетных формулах, которые отличаются от формул безусловного метода случай-контроль. Такой метод называется условным методом случай-контроль в отношении 1: N , или просто методом случай-контроль 1: N .

В более формальном изложении метод выглядит так. Сравнивают распределения фактора риска среди больных людей (случаев) и здоровых (контролей). Оценкой относительного риска (RR) служит отношение шансов (OR) подвергнуться фактору риска D среди больных людей и здоровых [7], т.е. отношение вида:

$$RR \approx OR = \frac{O(D)}{O(D=0)} = \frac{p(D|Y=1) \cdot p(D=0|Y=0)}{p(D|Y=0) \cdot p(D=0|Y=1)},$$

где: $O(D) = \frac{p(Y=1|D)}{p(Y=0|D)} = \frac{p(D|Y=1) \cdot p(Y=1)}{p(D|Y=0) \cdot p(Y=0)},$

$p(D|Y)$ - вероятность того, что случай (больной, $Y=1$) или контроль (здоровый, $Y=0$) имеет определенную величину фактора риска D ,

$$p(D|Y) = \frac{p(Y|D) \cdot p(D)}{p(Y)}.$$

Зависимость относительного риска от изучаемого фактора часто представляют экспоненциальным регрессионным членом вида:

$$RR = \exp(\beta \cdot D), \quad (7.1)$$

где β - неизвестный параметр риска, D - изучаемый фактор риска, например, доза на ЩЖ.

Варианты метода случай-контроль отличаются соотношением выбора случаев и контролей, однако считается, что вероятность попасть в исследование для случаев близка к единице. Наиболее часто применяется случай-контроль метод 1: N (matched case-control method 1: N [7, 8]), где 1 обозначает число случаев в каждом наборе, равное одному, а N - число контролей. Случаи и контроли составляют набор исходов (случаев или контролей), который называется набором риска. Множество наборов риска является исходными данными для этого статистического метода. Контроли и случаи в одном наборе подбирают согласно сходству по ряду критериев (признаков): пол, возраст и т.д., которые позволяют минимизировать влияние мешающих параметров.

Для оценки рисков метод использует принцип максимума правдоподобия. Логарифмическая функция правдоподобия имеет вид [7]:

$$l = \sum_t \left\{ RR^t - \ln \left(\sum_i^N RR_i^t \right) \right\}, \quad (7.2)$$

где t - номер набора риска; i - номер субъекта в наборе риска; RR_i^t - относительный риск (отношение шансов) для индивидуума i в наборе t . Нахождение максимума l дает возможность оценить значения относительного риска RR , и найти соответствующие доверительные интервалы.

В данной работе применяли 1:2 и 1:1 методы случай-контроль с экспоненциальной зависимостью (7.1) относительного риска от изучаемых факторов.

Процедура подбора контролей

Непосредственно во время скринингового обследования для анализа методом случай-контроль было найдено 411 человек в качестве контроля к 224 случаям узловых образований ЩЖ, т.е. 635 человек в общей сложности. В конечном счете, не все первоначально набранные 635 человек вошли в радиоэпидемиологический анализ. Надежная ретроспективная оценка индивидуальных доз одновременно и на ЩЖ, и на все тело, оказалась возможной для 405 человек.

В каждом из четырех районов подбор наборов риска проводили по следующим критериям:

1. одинаковый пол случая и контроля;
2. год рождения контроля должен отличаться от года рождения случая не более, чем на один год;
3. место проживания случая и контроля в пределах района должно совпадать с точностью до типа населенного пункта, а именно: районный центр относили к одному типу, а населенные пункты сельских администраций - к другому типу проживания, так что к случаю из районного центра подбирали контроль из этого же центра, а к остальным случаям - из населенных пунктов сельских администраций района.

Подбор контролей проводили непосредственно во время скринингового обследования, сразу после обнаружения случая узлового образования, из расчета 1:2 или 1:3 - на один случай два-три контроля, в зависимости от плотности проходящего потока обследуемых. Поскольку операция выбора нужных контролей из общего потока создает дополнительную задержку, при больших плотностях потока (порядка 1000 человек в день) практически можно осуществить подбор только 1:2. Фактически, подбор заканчивали по первому из двух событий: (а) найдены три контроля или (б) очередь в точке сортировки превышает 10-15 человек.

Место проживания подбирали по проживанию на весну-лето 1986 г. Хотя эту информацию и записывали со слов обследуемого в начальный момент регистрации, впоследствии, при заполнении анкеты исследования случай-контроль, могло выясниться, что в момент регистрации человек дал неверную информацию. Например, для лиц, бывших в 1986 г. маленькими детьми, требовали дополнительный опрос их родителей. Другой вариант неточных сведений - когда при регистрации человек не понял сути вопроса о месте проживания. Всего 26 человек были исключены из анализа по причине миграции весной-летом 1986 г., выходящей за пределы их района проживания на 2002 г., т.е. выборка уменьшилась до 609 человек.

Часть наборов риска (случаев и соответствующих контролей) относилась к лицам, родившимся осенью 1986 г. или позже, т.е. после распада ^{131}I . Эти наборы собирали для анализа нерadiационных факторов риска и они не участвовали в ретроспективной оценке доз и радиоэпидемиологическом анализе.

Дозы на ЩЖ были оценены для большего числа людей (для 511 человек), чем дозы на все тело, где основной вклад дает загрязнение территорий изотопом ^{137}Cs . Поскольку на сегодняшний момент не существует опубликованной методики расчета дозы на все тело ребенка за счет кормления материнским молоком, дозы по ^{137}Cs для детей, в чей рацион входило материнское молоко, не рассчитывали. Фактически, это оказались дети возрастом до 1,3 года на момент аварии. В данной работе приведены результаты анализа только для тех наборов, в которых были известны обе дозы - на ЩЖ и на все тело, всего 442 человека.

Исключение лиц с внерайонной миграцией 1986 г. и без доз от ^{137}Cs на все тело привело к сокращению числа информативных наборов риска (вообще имеющих контроли к случаю) с 224 до 141, как показано в таблице 7.9.

Таблица 7.9. Радиационно-эпидемиологическое исследование методом случай-контроль узловой патологии в возрасте до 30 лет, выявленной при УЗИ-скрининге в Болховском, Колпнянском, Урицком и Мценском районах Орловской области.

Случай-контроль	Число обследованных	Прожили в пределах обследованных районов в 1986 г.	Число обследованных с оцененной дозой на ЩЖ и от ^{137}Cs на все тело	Число подобранных случаев и контролей со всеми оцененными дозами
Узловые заболевания	224	207	152	141
Контроли	411	402	290	264
Всего	635	609	442	405

Данная процедура дополнительного отбора может внести смещение в оценку радиационного риска, если в результате нее изменится статистическая связь между заболеваниями и параметрами, по которым происходил подбор контролей к случаям. Для того, чтобы убедиться, что этого не произошло, исследуем статистическую связь между полом, местом проживания и заболеваниями - до и после дополнительного отбора. Исследование будем проводить с помощью точного метода Фишера для таблиц 2х2.

Таблица 7.10 содержит распределение случаев и контролей по типу проживания - в районных центрах или в населенных пунктах, принадлежащих сельским администрациям. Отношение шансов (**OR**) обнаружения заболеваний преимущественно в сельских администрациях вычисляют как отношение кросс-произведений следующим образом:

$$OR=(102 \times 213)/(105 \times 189)=1,09.$$

Это отношение не отличается значимым образом от единицы, так как, согласно точному методу подсчета вероятностей по Фишеру, вероятность такого или большего отклонения от единицы по случайным причинам равна 0,3 ($p=0,3$). Следовательно, в первоначальной выборке (609 человек) нет непосредственной статистической связи между заболеваниями и типом проживания.

Таблица 7.11 таким же образом демонстрирует отсутствие непосредственной статистической связи между заболеваниями и полом (**OR**=0,95, $p=0,4$).

Таблица 7.10. Распределение случаев узловой патологии и контролей по типу проживания в 1986 г. в Болховском, Колпнянском, Урицком и Мценском районах Орловской области.

Случай-контроль	Сельские администрации	Районные центры	Всего
Узловые заболевания	102	105	207
Контроли	189	213	402
Всего	291	318	609

$$OR=1,09, p=0,3$$

Таблица 7.11. Распределение случаев узловой патологии и контролей по полу в Болховском, Колпнянском, Урицком и Мценском районах Орловской области.

Случай-контроль	Ж	М	Всего
Узловые заболевания	162	45	207
Контроли	318	84	402
Всего	480	129	609

$$OR=0,95, p=0,4$$

Аналогичным образом, таблицы 7.12 и 7.13 показывают, что после дополнительного отбора случаев и контролей по миграционным и дозиметрическим признакам, значимой связи между типом проживания, полом и заболеваниями не появляется.

Таблица 7.12. Распределение случаев узловой патологии и контролей по типу проживания в 1986 г. в Болховском, Колпнянском, Урицком и Мценском районах Орловской области для наборов, по которым проводили анализ радиационных рисков.

Случай-контроль	Сельские администрации	Районные центры	Всего
Узловые заболевания	65	76	141
Контроли	114	150	264
Всего	179	226	405

$OR=1,13$, $p=0,3$

Таблица 7.13. Распределение случаев узловой патологии и контролей по полу в Болховском, Колпнянском, Урицком и Мценском районах Орловской области для наборов, по которым проводили анализ радиационных рисков.

Случай-контроль	Ж	М	Всего
Узловые заболевания	113	28	141
Контроли	213	51	264
Всего	326	79	405

$OR=0,97$, $p=0,5$

Таким образом, все последующие расчеты радиационных рисков в данной работе выполнены на основе наиболее надежной, с точки зрения расчета доз, части выборки, состоящей из 141 набора риска (в общей сложности - 405 человек). Эта часть выборки является несмещенным представителем первоначальной выборки из 609 случаев и контролей.

Результаты по всем наборам с дозами на ЩЖ (511 человек) практически не отличаются от результатов по этой выборке с полной дозиметрией (405 человек). Наборы с полной дозиметрией надо считать более надежным источником выводов как по методическим причинам, так и с точки зрения содержательной интерпретации результатов статистических тестов.

Статистические тесты, оценивание коэффициентов риска и определение доверительных интервалов проводили средствами программы PECAN эпидемиологического пакета EpiCure [8].

Результаты статистического анализа радиационных рисков

В таблицах 7.14 и 7.15 приведены средние дозы для случаев и контролей как на ЩЖ, так и на все тело. Средняя доза для случаев узловых образований в обоих случаях немного меньше дозы для контролей, хотя и незначимо. Поэтому не следует ожидать значимых радиационных рисков для всей выборки.

Представляя зависимость относительного риска RR от дозы на ЩЖ регрессионным членом $RR = \exp(\beta \cdot D)$ и максимизируя логарифмическое правдоподобие (7.2) по β , сравниваем его величину с логарифмом правдоподобия для модели, в которой относительный риск RR одинаков для всех членов выборки и равен единице, $RR=1$. Если в первом случае правдоподобие существенно больше, чем во втором, делаем вывод о значимости дозового фактора. Суще-

ственность улучшения правдоподобия при этом определяется критерием отношения правдоподобий или разности их логарифмов (девиацией) и выражается в терминах вероятности наблюдаемого, или еще больших увеличений правдоподобия при переходе от модели риска без дозовой зависимости к модели с дозовой зависимостью. Разность девиаций здесь считается обусловленной чисто случайными причинами. Поэтому большая вероятность свидетельствует о том, что наблюдаемое улучшение правдоподобия нельзя считать систематическим - оно могло получиться больше случайным образом. Наоборот, малость вероятности наблюдаемого увеличения правдоподобия свидетельствует о не случайности, значимости дозовой зависимости риска.

Таблица 7.14. Доза на щитовидную железу для всех обследованных методом случай-контроль.

Случай-контроль	Доза, мГр	Число обследованных	Стандартное отклонение
Узловые заболевания	41,3	141	72,1
Контроли	41,9	264	67,0

Таблица 7.15. Доза от ^{137}Cs на все тело в 1986 г.

Случай-контроль	Доза, мЗв	Число обследованных	Стандартное отклонение
Узловые заболевания	1,38	141	1,28
Контроли	1,44	264	1,57

Ниже, в таблицах с оценками относительного риска, в левой верхней клетке приведена значимость модели (7.1) с зависимостью относительного риска от изучаемого фактора по сравнению с моделью с относительным риском, тождественно равным единице. В тех случаях, когда модель (7.1) не значима, оцененные в рамках этой модели количественные значения риска, вообще говоря, смысла не имеют, так как нет причин считать относительный риск отличным от единицы.

В таблице 7.16 показано, что оценка относительного риска (**RR**) по дозовому фактору для всех обследованных в четырех районах Орловской области практически равна единице, т.е. в среднем на всей выборке эффект дозы не обнаруживается.

Для дозы на ЩЖ, как фактора риска, выделяется группа жителей сельских администраций, которым в 1986 г., когда формировалась доза на ЩЖ, было до 10 лет. Таблицы 7.17-7.20 показывают, что для этих лиц все средние дозы по случаям в два раза превышают средние дозы по контролям, а случай-контроль исследование дает значимую зависимость заболеваний от дозы на ЩЖ. Значимость также получается и для дозы на все тело, но результаты не приводятся, так как доза на все тело сильно коррелирована с дозой на ЩЖ.

Как показывает таблица 7.19, для этой группы риска в качестве пороговой дозы на ЩЖ, начиная с которой дозовый фактор можно считать существенным, можно выбрать значение в 15 мГр. Средний относительный риск выше 15 мГр равен 2, с верхней доверительной границей больше 4.

Таблицы 7.21-7.23 дают средние дозы и значения относительного риска для сельских детей до 5 лет на момент аварии. Средний риск для 100 мГр здесь примерно такой же, как и для возрастной группы до 10 лет ($RR=2,3$), но верхняя доверительная граница равна не 6, а 13, т.е консервативные оценки более пессимистичны, чем для группы 10 лет.

Таблица 7.16. Оценка относительного риска (RR) по дозовому фактору (на щитовидную железу) для всех обследованных в четырех районах Орловской области.

Модель (7.1) не значима $p=0,83$	Параметр риска (β)	Относительный риск (RR) для 1 мГр
Оценка	- 0,00041	0,9996
Стандартная ошибка	0,00189	
95% нижняя граница	- 0,37113E-02	0,9963
95% верхняя граница	0,26434E-02	1,0026

Таблица 7.17. Доза на щитовидную железу для сельских жителей, бывших детьми (до 10 лет) на момент аварии.

Случай-контроль	Доза, мГр	Число обследованных	Стандартное отклонение
Узловые заболевания	57,15	45	105,15
Контроли	32,96	88	41,57

Таблица 7.18. Доза от ^{137}Cs на все тело в 1986 г. для сельских жителей, бывших детьми (до 10 лет) на момент аварии.

Случай-контроль	Доза, мЗв	Число обследованных	Стандартное отклонение
Узловые заболевания	1,43	45	1,59
Контроли	0,98	88	0,97

Таблица 7.19. Оценка относительного риска (RR) для доз на щитовидную железу > 15 мГр для сельских жителей, бывших детьми (до 10 лет) на момент аварии.

Модель (7.1) значима $p=0,08$	Параметр риска (β)	Относительный риск (RR) для доз > 15 мГр
Оценка	0,7161	2,046
Стандартная ошибка	0,4152	
95% нижняя граница	0,44165E-01	1,045
95% верхняя граница	1,4209	4,141

Таблица 7.20. Оценка относительного риска (RR) по дозовому фактору (на щитовидную железу) для сельских жителей, бывших детьми (до 10 лет) на момент аварии.

Модель (7.1) значима $p=0,03$	Параметр риска (β)	Относительный риск (RR) для 1 мГр	Относительный риск (RR) для 10 мГр	Относительный риск (RR) для 100 мГр
Оценка	0,00817	1,008	1,085	2,264
Стандартная ошибка	0,00500			
95% нижняя граница	0,00153	1,002	1,015	1,165
95% верхняя граница	0,01784	1,018	1,195	5,955

Таблица 7.21. Доза на щитовидную железу для сельских жителей, бывших детьми до 5 лет на момент аварии.

Случай-контроль	Доза, мГр	Число обследованных	Стандартное отклонение
Узловые заболевания	156,16	9	204,25
Контроли	63,21	16	53,41

Таблица 7.22. Доза от ^{137}Cs на все тело в 1986 г. для сельских жителей, бывших детьми до 5 лет на момент аварии.

Случай-контроль	Доза, мЗв	Число обследованных	Стандартное отклонение
Узловые заболевания	2,64	9	2,72
Контроли	1,18	16	1,03

Таблица 7.23. Оценка относительного риска (RR) по дозовому фактору (на щитовидную железу) для сельских жителей, бывших детьми (до 5 лет) на момент аварии.

Модель (7.1) значима $p=0,07$	Параметр риска (β)	Относительный риск (RR) для 1 мГр	Относительный риск (RR) для 10 мГр	Относительный риск (RR) для 100 мГр
Оценка	0,00851	1,009	1,089	2,342
Стандартная ошибка	0,00698	-	-	-
95% нижняя граница	0,00068	1,001	1,007	1,071
95% верхняя граница	0,02583	1,026	1,295	13,234

Результаты статистического анализа недозовых факторов

Как и при исследовании дозового фактора, зависимость относительного риска от частоты мутаций, аберраций и содержания йода в моче представляли экспоненциальными регрессиями вида (7.1):

$$RR = \exp(\beta \cdot \text{частота_мутаций}), \quad (7.3)$$

$$RR = \exp(\beta \cdot \text{концентрация_йода_в_моче}), \quad (7.4)$$

$$RR = \exp(\beta \cdot \text{частота_аббераций}). \quad (7.5)$$

Прежде всего, исследовали группу со значимыми радиационными рисками - сельских жителей, до 10 лет на момент аварии. Таблицы 7.24 и 7.25 показывают, что генные мутации по локусу Т-клеточного рецептора (TCR) значимо статистически связаны с узловыми образованиями ЩЖ.

Данные мутации являются короткоживущими - около 2-х лет от момента воздействия и могут быть связаны не только с радиационным повреждающим фактором, но и с факторами не-радиационной (например, химической) природы. На момент обследования в 2002 г. прошло 16 лет после чернобыльской аварии. Следовательно, влияние выпавшего и распавшегося в 1986 г. радиоактивного йода можно практически исключить, если только небольшая часть обнаруженных в 2002 г. узлов образовалась в 1986-1988 гг. Из радиационных факторов остается только ^{137}Cs , который и в 2002 г. продолжает давать вклад в дозу на все тело.

В группе риска (сельские жители, до 10 лет на момент аварии) узловая патология статистически связана с дозой на ЩЖ, с дозой на все тело от ^{137}Cs и с TCR-мутациями. Поэтому можно заключить, что не только доза от радиоактивного йода на ЩЖ, но и выпадения радиоактивного цезия, а так же другие (неизвестные) факторы нерадиационной природы вносят вклад в заболеваемость ЩЖ.

Мутации по локусу гликофорина А (GPA) считаются долгоживущими и, возможно, обусловленными радиационным воздействием. Таблицы 7.26 и 7.27 показывают, что на изучаемой группе риска связь мутаций по локусу гликофорина А (GPA) у лиц, бывших детьми (до 10 лет) на момент аварии, с узловой патологией не значима. Этот результат может быть обусловлен малой численностью выборки, поскольку данные GPA-мутаций по биологическим причинам можно изучать только у половины от исходной выборки. В данном случае из 208 образцов крови, в которых определяли TCR-мутации, для GPA-мутаций можно было использовать только 96 образцов крови. Хотя, как показывает таблица 7.26, частота GPA-мутаций для случаев узловой патологии все-таки больше частоты мутаций у контролей (48×10^{-6} против 35×10^{-6}).

Как показывают таблицы 7.28-7.33, связи между узловой патологией и такими показателями, как концентрация стабильного йода в моче, хромосомными и хроматидными абберациями, не обнаружено.

Таблица 7.24. Генные мутации по локусу Т-клеточного рецептора (TCR) у лиц, бывших детьми (до 10 лет) на момент аварии.

Случай-контроль	Частота мутаций $\times 10^{-4}$	Число обследованных	Стандартное отклонение
Узловые заболевания	4,47	103	3,08
Контроли	3,66	105	1,83

Таблица 7.25. Риск узловых заболеваний у лиц, бывших детьми (до 10 лет) на момент аварии, по фактору генных мутаций в локусе Т-клеточного рецептора (TCR).

Модель (7.3) значима $p=0,1$	Параметр риска (β)	Относительный риск (RR) для частоты 1×10^{-4}
Оценка	0,1056	1,1
Стандартная ошибка	0,0707	
95% нижняя граница	- 0,24057E-02	1,0
95% верхняя граница	0,2323	1,3

Таблица 7.26. Генные мутации по локусу гликофорина А (GPA) у лиц, бывших детьми (до 10 лет) на момент аварии.

Случай-контроль	Частота мутаций $\times 10^{-6}$	Число обследованных	Стандартное отклонение
Узловые заболевания	48,28	43	35,94
Контроли	35,65	53	27,51

Таблица 7.27. Риск узловых заболеваний у лиц, бывших детьми (до 10 лет) на момент аварии, по фактору генных мутаций в локусе гликофорина А (GPA).

Модель (7.3) не значима $p=0,46$	Параметр риска (β)	Относительный риск (RR) для частоты 1×10^{-6}
Оценка	0,01006	1,010
Стандартная ошибка	0,01397	
95% нижняя граница	- 0,12004E-01	0,988
95% верхняя граница	0,36284E-01	1,037

Таблица 7.28. Содержание йода в моче для всех обследованных в четырех районах Орловской области.

Случай-контроль	Концентрация йода мкг/л	Число обследованных	Стандартное отклонение
Узловые заболевания	99,5	109	70,1
Контроли	100,2	180	152,1

Таблица 7.29. Оценка относительного риска (RR) по содержанию йода в моче для всех обследованных в четырех районах Орловской области.

Модель (7.4) не значима $p=0,5$	Параметр риска (β)	Относительный риск (RR) для 1 мкг/л
Оценка	- 0,00004	1,0
Стандартная ошибка	0,001	
95% нижняя граница	- 0,0017	0,998
95% верхняя граница	0,0015	1,002

Таблица 7.30. Частота хромосомных aberrаций - радиационных маркеров для всех обследованных.

Случай-контроль	Частота aberrаций $\times 100$ клеток	Число обследованных	Стандартное отклонение
Узловые заболевания	0,177	47	0,244
Контроли	0,174	51	0,235

Таблица 7.31. Оценка относительного риска (RR) по частоте хромосомных aberrаций - радиационных маркеров для всех обследованных.

Модель (7.5) не значима $p=0,5$	Параметр риска (β)	Относительный риск (RR) для частоты 1×100 клеток
Оценка	0,05	1,05
Стандартная ошибка	0,25	
95% нижняя граница	- 1,36	0,25
95% верхняя граница	1,46	4,32

Таблица 7.32. Частота хроматидных aberrаций для всех обследованных.

Случай-контроль	Частота aberrаций $\times 100$ клеток	Число обследованных	Стандартное отклонение
Узловые заболевания	0,414	47	0,303
Контроли	0,410	51	0,316

Таблица 7.33. Оценка относительного риска (*RR*) по частоте хроматидных aberrаций для всех обследованных.

Модель (7.5) не значима $p=0,5$	Параметр риска (β)	Относительный риск (<i>RR</i>) для частоты 1×100 клеток
Оценка	0,044	1,045
Стандартная ошибка	0,66	
95% нижняя граница	- 1,048	0,35
95% верхняя граница	1,13	3,11

Выводы по результатам статистического анализа

1. Группой риска по заболеваниям ЩЖ являются жители Орловской области, бывшие детьми до 10 лет на момент чернобыльской аварии, проживавшие в сельской местности. У них обнаружены значимые радиационные риски узловых образований ЩЖ.

2. Существенный относительный риск, в среднем равный 2, определен для лиц из группы риска, получивших дозу на ЩЖ более 15 мГр. Численность этой группы для всей Орловской области около 50 тыс. человек.

3. Узловая патология в группе риска связана, помимо йодной дозы на ЩЖ, с неизвестными факторами нерадиационной природы, проявляющимися в генетических мутациях соматических клеток (TCR-мутациях).

4. Влияния фактора йододефицита на узловую патологию ЩЖ не выявлено. Это связано с большим статистическим разбросом показателя при недостаточно полной информации о структуре почв в изучавшихся районах.

5. Статистической связи хромосомных и хроматидных aberrаций с узловой патологией ЩЖ не выявлено. Однако и для случаев, и для контролей Орловской области, частота aberrаций значимо превышает все известные данные по спонтанному уровню aberrаций.

Практические рекомендации по результатам статистического анализа

Практическим итогом статистического исследования явилась возможность расчета радиационных рисков для узловой патологии ЩЖ по всей территории Орловской области. Оценки получены на ограниченном контингенте из 4-х районов Орловской области, но результаты, в силу их статистической достоверности, применимы ко всем районам области.

Показано, что величина риска зависит от радиационной дозы на ЩЖ, возраста на момент облучения и места жительства. Радиационные риски в любом районе Орловской области могут быть рассчитаны на основе детальных демографических данных и известных на сегодняшний день повозрастных доз на ЩЖ в населенных пунктах. Это позволяет определить численность групп с различными уровнями риска для каждого района.

Результаты расчета дают возможность планировать и оптимизировать распределение средств на здравоохранение в разрезе районов. Дополнительные средства должны быть выделены на медицинское обслуживание групп существенного риска. Если размер средств ограничен, по величине наибольшего риска можно выделить группы приоритетной адресной помощи.

Пример расчета численности групп существенного риска

Выделив группу существенного риска, а именно детей до 10 лет на момент чернобыльской аварии, проживавших в сельской местности (вне районных центров) и получивших дозу на ЩЖ (от радиоактивного йода) больше 15 мГр, можно определить приблизительную численность этой группы в каждом районе Орловской области.

Для этого используют демографические данные за разные годы, с 1986 по 1998. Как показал опыт анкетирования в четырех районах Орловской области, процессы миграции между районами для лиц, проживающих в селах и деревнях, не являются слишком интенсивными. Таблица 7.34 и рис. 7.15 дают порайонную оценку численности группы существенного риска, общий размер которой оценивается в 50 тыс. человек.

Таблица 7.34. Численность группы существенного риска по районам Орловской области.

Район	Максимальный возраст в 1986 г., лет	Численность группы существенного риска
КОРСАКОВСКИЙ	10	528
БОЛХОВСКИЙ	10	1574
ВЕРХОВСКИЙ	10	2529
ГЛАЗУНОВСКИЙ	10	1679
ДМИТРОВСКИЙ	10	1609
ДОЛЖАНСКИЙ	10	1203
ЗАЛЕГОЩЕНСКИЙ	10	1869
ЗНАМЕНСКИЙ	10	888
КОЛПНЯНСКИЙ	10	2459
КРАСНОЗОРЕНСКИЙ	10	1272
КРОМСКИЙ	10	2133
ЛИВЕНСКИЙ	10	5350
МАЛОАРХАНГЕЛЬСКИЙ	10	1715
МЦЕНСКИЙ	10	2822
НОВОДЕРЕВЕНЬКОВСКИЙ	10	1530
НОВОСИЛЬСКИЙ	10	1128
ОРЛОВСКИЙ	10	8077
ПОКРОВСКИЙ	10	2567
СВЕРДЛОВСКИЙ	10	1992
СОСКОВСКИЙ	10	1304
ТРОСНЯНСКИЙ	10	1914
УРИЦКИЙ	10	1573
ХОТЫНЕЦКИЙ	10	1208
ШАБЛЫКИНСКИЙ	10	1031
ВСЕГО		49954

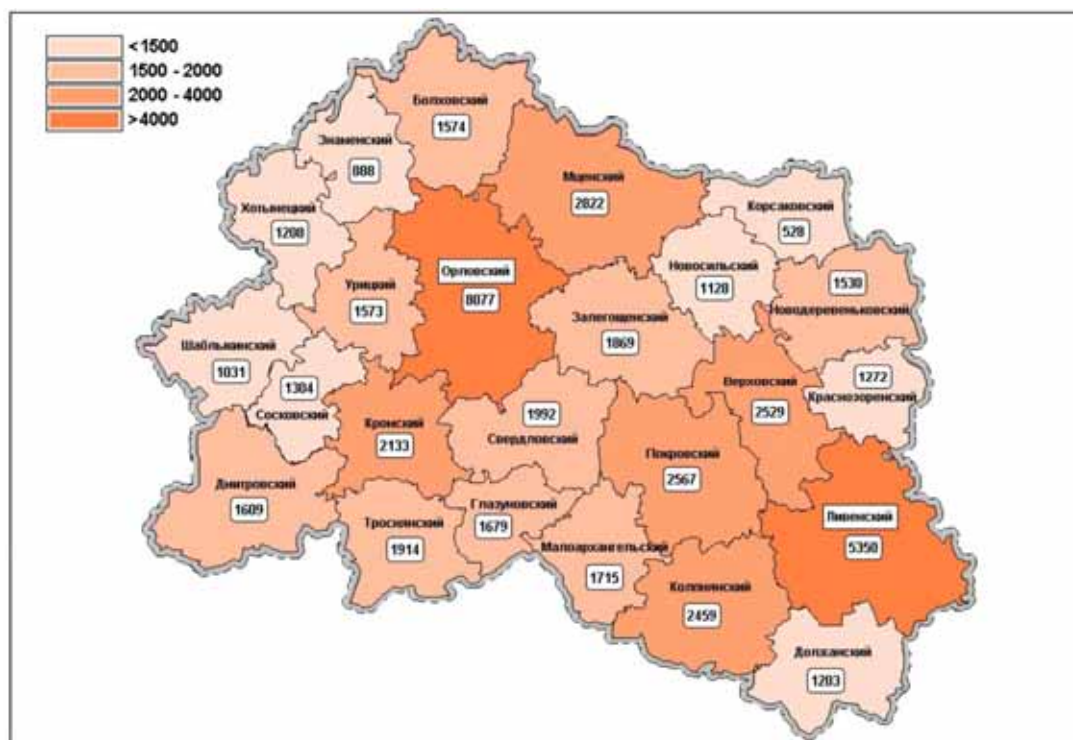


Рис. 7.15. Количество лиц, принадлежащих к группе радиационного риска по узловым образованиям щитовидной железы, по районам Орловской области.

Литература

1. Материалы Российского государственного медико-дозиметрического регистра //Радиация и Риск. - 1996. - Вып. 7. - С. 25-38.
2. **Рамзаев П.В., Балонов М.И., Звонова И.А., Братилова А.А., Цыб А.Ф., Власов В.К., Питкевич В.А., Степаненко В.Ф., Шишканов Н.Г., Ильин Л.А., Гаврилин Ю.И.** Реконструкция средней дозы излучения радиоизотопов йода в щитовидной железе жителей населенных пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году: Методические указания, МУ2.6.1.1000-00. - М.: Минздрав России, 2001.
3. **Иванов В.К., Цыб А.Ф.** Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков. - М.: Медицина, 2002.
4. **Балонов М.И., Звонова И.А., Братилова А.А., Жеско Т.В., Власов О.К., Шишканов Н.Г., Щукина Н.В.** Средние дозы облучения щитовидной железы жителей разного возраста, проживавших в 1986 году в населенных пунктах Брянской, Тульской, Орловской и Калужской областях, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС //Радиация и Риск. - 2002. - Спец. выпуск.
5. Данные по радиоактивному загрязнению территории населенных пунктов Российской Федерации ^{137}Cs , ^{90}Sr и $^{239+240}\text{Pu}$: Справочник. - Обнинск: НПО "Тайфун", 2000.
6. **Nagataki S., Shibata Y., Inoue S., Yokoyama N., Izumi M., Shimaoka K.** Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki //JAMA. - 1994. - V. 272. - P. 364-370.
7. **Breslow N.E., Day N.E.** Statistical Methods in Cancer Research. Vol. I. - The Analysis of Case-Control Studies. IARC Scientific Publication No. 32. - Lyon: IARC, 1980.
8. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE User's Guide. - Seattle: Hirosoft International Corp., 1992.