

ИЗУЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ РАДИАЦИОННЫХ СИТУАЦИЙ

УДК 612.014.482:539.1.047:623.454.8

УСЛОВНЫЙ ПОЖИЗНЕННЫЙ РАДИАЦИОННЫЙ РИСК В НЕОДНОРОДНОЙ КОГОРТЕ ХИБАКУСЯ

© 2022 г. В. Ф. Обеснюк^{1,*}

¹Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озерск, Россия

*E-mail: v-f-o@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2021 г.

После доработки 22.02.2022 г.

Принята к публикации 02.03.2022 г.

Предложен новый подход для ретроспективного группового анализа зависимости риска онкологической смертности от одновременного действия совокупности известных воздействующих факторов, включая ионизирующую радиацию. В отличие от сложившейся международной практики, когда для наблюдения используются годовые показатели интенсивности специфических событий, в качестве изучаемого показателя выбран условный пожизненный риск. Проверка работоспособности метода исследования выполнена на примере опубликованного регистра смерти жителей городов Хиросимы и Нагасаки, переживших атомную бомбардировку. Центральной идеей примененного способа анализа явился отказ от традиционных эвристических однофакторных моделей тренда показателей риска в пользу применения многофакторного анализа с использованием искусственных нейронных сетей в качестве автоматического генератора моделей риска. Достигнутое качество аппроксимации оказалось более высоким, что позволило идентифицировать значимые тренды, которые ранее были статистически неразличимы. По показателю пожизненного риска тренд “доза–риск” в неоднородной когорте лиц, переживших атомную бомбардировку, заметно отклоняется от линейной зависимости. Таким образом, линейный закон с единственным дозовым коэффициентом номинального риска может быть обоснован только при отказе от когортной парадигмы в пользу популяционных оценок в диапазоне сравнительно малых доз (примерно до 1000 мЗв) за счет усреднений по полу и возрасту на момент облучения. Как показано в исследовании, это вызвано влиянием конкурирующих неонкологических причин смерти с ростом дозы. По результатам наблюдения anomalously высоких спонтанных рисков онкологической смертности высказано предположение, что в опубликованных данных японского регистра учтены не все действовавшие в когорте факторы риска, что может быть причиной числового смещения оценок трендов.

Ключевые слова: риск, показатель, эпидемиология, фактор риска, конкуренция, косвенная оценка, смертность, нейросеть, когорта, страта, модель

DOI: 10.31857/S0869803122030080

В данной статье выполнен повторный ретроспективный анализ основных закономерностей изменения условного пожизненного риска онкологической смертности в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку в городах Хиросима и Нагасаки в 1945 г. Основной целью исследования является оценка избыточного радиационного дозового тренда онкологического риска на основе непосредственного описания счетных специфических событий с помощью нового статистического инструмента – искусственной нейронной сети (ИНС), в отличие от известных косвенных методов. Определение именно такого показателя лежит в основе действующих норм радиационной безопасности многих стран, участвующих в разработке регламентов работы с радиационно-опасными материалами в соответствии с рекомендациями Международной комиссии по

радиологической защите (МКРЗ) [1–3]. Этот же показатель является основным в действующих российских Нормах радиационной безопасности (НРБ) [4], в отличие от их старой редакции [5].

На первый взгляд постановка такой цели может показаться изрядно запоздавшей или оторванной от жизни, поскольку систематическое изучение вопросов действия ионизирующей радиации на биологические объекты ведется уже давно, по крайней мере, со второго Международного Конгресса по радиологии (с участием Рольфа Зиверта) в 1928 г. Кроме комиссии значительная часть экспертов с 1955 г. продуктивно работает под эгидой ООН в составе Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР), а также в составе специализированных институтов или подразделений национальных институтов

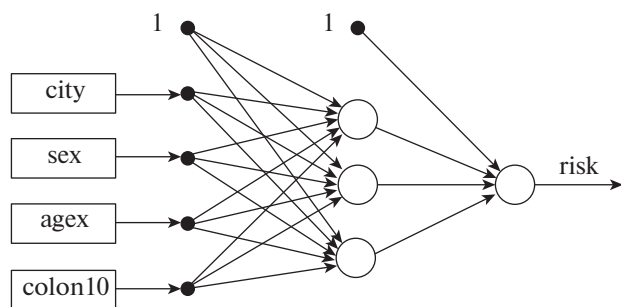


Рис. 1. Двухслойный перцептрон Румельхарта с “архитектурой 4+3+1” в качестве примера ИНС.

Fig. 1. Rumelhart’s two-layer perceptron with “4+3+1 architecture” as an ANN example.

разных стран. Результаты их деятельности, в основном, базируются на информации о последствиях облучения населения вследствие крупных радиационных катастроф, в частности, атомных бомбардировок японских городов Хиросима и Нагасаки. Содержательным мог бы также являться анализ последствий аварий и штатной работы на ПО “Маяк” (Челябинская область, Россия), Чернобыльской АЭС (Украина). Можно утверждать, что влияние радиации на онкологический риск изучалось гораздо более детально, чем влияние иных антропогенных воздействий, будь то химические вещества, биологические агенты или неионизирующая радиация. Однако МКРЗ вновь и вновь ставит задачу оценки атрибутивного (радиационного) тренда пожизненного риска [6, 7] в целях улучшения качества прогнозирования для различных условий облучения.

Причиной этого является сложившаяся неоднозначность толкования радиобиологических и социально-биологических понятий “риск”, “эффект”, “ущерб”, “вред”, “показатель риска”, “номинальный риск”, “абсолютный риск”, “относительный риск”, “индивидуальный риск” и т.п. Концептуальная путаница и смешение представлений о трендах “доза–риск” и “доза–эффект” отчетливо прослеживаются на протяжении всей радиобиологической науки.

С одной стороны, существует всем понятное определение риска как вероятности возникновения нежелательного события с учетом зависимости (модификации) величины от разных условий наблюдения [1], т.е. кумулятивной величины. С другой стороны, исторически сложилось так, что в качестве меры радиационного эффекта в эпидемиологии длительное время применялись иные показатели. Например, в основе российских НРБ [5] – сокращение продолжительности жизни онкологических больных, а в рекомендациях МКРЗ [2, 3] – избыточная (радиационно-обусловленная) годовая интенсивность онкологической смертности. Это ключевое понятие

Публикации 26 МКРЗ по странному стечению обстоятельств именовалось как риск, несмотря на то, что исчислялось как интенсивность риска – в долях за год. В тексте действующих российских НРБ (§ 2.3 [4]) годовой показатель риска также ошибочно назван пожизненным риском, и там же в одной фразе уравниваются понятия ущерба, эффектов и риска. На это же недвусмысленно указывают введение понятия верхнего допустимого предела годового риска (§ 30 [3]) и явное указание его величины 1:1000 в последующих разъяснениях (§§ С14, С16; рис. 2 в [2]), а также концепция коэффициента риска избыточной смертности, ошибочно поименованного в [3] как “risk factor”. Заметим, что авторы публикации [3] понимали, что интенсивность радиационно-онкологической смертности а) не поддается прямому наблюдению в силу морфологической неотличимости радиогенных раков от спонтанных; б) радиационные риски, как правило, не реализуются мгновенно, но возникают в виде отдаленных последствий, из-за чего избыточная интенсивность смертности выступает не просто как показатель (число), а как процесс. В этом случае эффект должен выражаться кумулятивно и исчисляться статистически, поэтому эксперты МКРЗ наряду с интенсивностью риска рассматривали понятие “total risk”, т.е. интегральный риск, а также связанное с ним кумулятивное по смыслу понятие ожидаемой эквивалентной дозы (§ 101, [3]) при внутреннем облучении от распада радионуклидов. Все это определенно указывает на намерения сформулировать нормы радиационной безопасности, в том числе, и для условий пролонгированного (в частности, профессионального) комбинированного радиационного облучения по результатам анализа последствий внешнего, однократного, равномерного и острого воздействия.

Таким образом, приблизительно с 1977 г. [3] в радиационной эпидемиологии возникла коллизия между исторически сложившейся практикой изучения текущих интенсивных показателей риска, используемых в ежегодных медицинских статистико-экономических отчетах, и требованием наблюдения истинного пожизненного риска для фундаментальной радиобиологии и защиты. Удивительно, но она до сих пор не получила своего прямого разрешения ни в Публикации-60 [2], ни в Публикации-103 МКРЗ [1]. Причина в том, что в настоящее время большинством исследователей все необходимые оценки пожизненного радиационного риска выполняются сугубо имитационными методами на основе численного расчета по эвристическим моделям [1, 2], не связанным прямо с биологическим механизмом канцерогенеза. Вычисления проводятся преимущественно в рамках линейной беспороговой гипотезы или в предположении о пропорциональности годовых показателей риска [8]. Создана

особая техника пересчета годовых показателей в показатель условного пожизненного риска [9–13] или в номинальный риск [1, 5]. В ее основе лежит интегральное соотношение [2, 10]:

$$LR(agex, D) = \int_{agex}^{\infty} h_c(a|agex, D)S(a|agex, D) da, \quad (1)$$

где $agex$ – возраст в момент острого однократного облучения; D – доза облучения; LR (lifetime risk) – пожизненный риск; h_c – годовой показатель смертности от рака в когортной возрастной группе a при условиях $agex, D$; $S(a|agex, D)$ – полная функция дожития в когортной страте $agex, D$ как функция возраста с условием наблюдения от момента $agex$ (т.е. с условием $S(agex|agex, D) = 1$). Очевидно, в случае принятия определения (1) радиационный риск представляет собой разность $ELR = LR(agex, D) - LR(agex, 0)$, т.е. является избытком над величиной спонтанного риска (excess lifetime risk). Отметим, что расчетные $LR(agex, D)$ и $ELR(agex, D)$ не являются в этом случае величинами, допускающими непосредственное наблюдение.

Важно, что прокрустов эвристический характер моделей $h_c(a|agex, D)$ и $S(a|agex, D)$ приводит к неконтролируемым систематическим смещениям в расчетах из-за применения гипотетических функций [5, 6, 11, 13]. Более того, иногда пересчет нацелен на определение других интегральных показателей – LAR (lifetime attributable risk), $REIC$, $REID$ (risk of exposure-induced cancer; risk of exposure-induced death), $RADS$ (risk of radiation-induced decrease of survival), которые (LAR , $REIC$, $REID$) не допускают прямого толкования или наблюдения. Подавляющее большинство статистических моделей, подробно описанных в публикациях экспертов НКДАР и МКРЗ, построено на предположении о том, что дозовый тренд годового показателя риска полностью идентичен дозовому тренду показателей условного пожизненного риска [8] (модель пропорциональных рисков [14]), несмотря на то, что первый по смыслу является “скользящей” оценкой по достигнутому возрасту, а вторые отнесены к объему выделенной субкогорты в начале периода наблюдения. Примечательно, что критика модельно-имитационного подхода периодически озвучивается самими экспертами [15]. В тексте основополагающего документа (§ 76, [2]) также имеется аналогичное указание: “... данные показывают, что ни мультипликативная модель радиационно-онкологической смертности, ни модель прогнозирования аддитивного риска не соответствуют адекватно структуре смертности после воздействия на маленьких детей”.

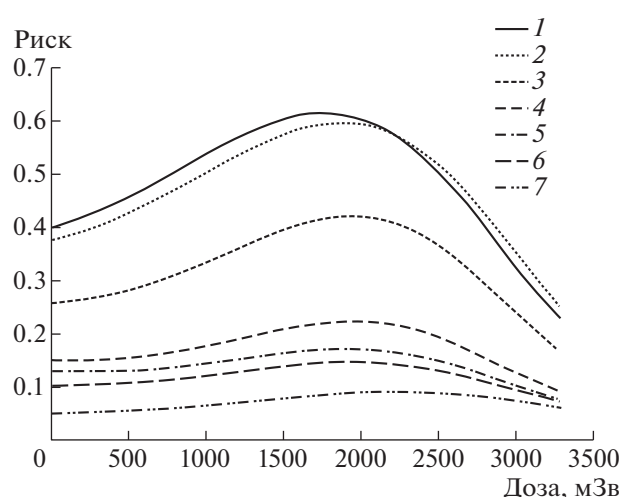


Рис. 2. Изменение риска смерти от солидного рака среди мужчин Нагасаки в интервале возрастов от $agex$ до 75 лет при изменении средневзвешенной эквивалентной дозы в стратах. Нумерация кривых соответствует следующим возрастам γ -нейтронного облучения: 1 – (0–5 лет); 2 – (10–15 лет); 3 – (20–25 лет); 4 – (30–35 лет); 5 – (40–45 лет); 6 – (50–55 лет); 7 – (60–65 лет).

Fig. 2. Change in the risk of death from solid cancer among Nagasaki men at the age range from $agex$ to 75 years with a change in the weighted average equivalent dose in strata. The numbering of the curves corresponds to the following ages of γ -neutron exposure: 1 – (0–5 years); 2 – (10–15 years); 3 – (20–25 years); 4 – (30–35 years); 5 – (40–45 years); 6 – (50–55 years); 7 – (60–65 years).

Между тем, условный пожизненный риск допускает практически прямую оценку, если для функции дожития подразумевается выполнение свойства $S(agex|agex, D) = 1$, т.е. риск рассматривается относительно выделенной субкогорты, привязанной к моменту острого радиационного воздействия (моменту начала наблюдения в когорте LSS). В этом случае его ближайшим аналогом является вполне наблюдаемый показатель распространенности изучаемого эффекта в однородной страте изучаемой когорты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Алгоритм статистического исследования. Фактически прямая статистическая оценка риска возникновения m случайных специфических событий за определенный период наблюдения в однородной выборке или субкогорте из n человек составляет $\tilde{\alpha} \approx m/n$, в то время как истинная величина α , по смыслу равная показателю условного пожизненного риска LR , является неизвестной. Равенства величин α и $\tilde{\alpha}$ при этом может и не наблюдаться, поскольку число реализаций бинарных специфических событий в однородной группе подчиняется биномиальному распределению.

нию с параметром α , что обычно вызывает значительный случайный разброс для m . Стохастические возмущения особенно мешают при изучении однократных выборок. Для редких событий они приводят к оценкам риска с относительной неопределенностью порядка $\varepsilon_\alpha \sim 2/\sqrt{m}$. Очевидно, чтобы получить оценку риска с неопределенностью около $\sim 10\%$, потребуется однородная выборка с 400 “случаями” и примерно 2000 наблюдениями. Собрать однородную выборку такого объема весьма затруднительно.

Отчасти эти трудности могут быть преодолены, если в нашем распоряжении имеется достаточно большая, пусть и неоднородная, выборка, состоящая из однородных страт, отличающихся друг от друга сочетанием определенных комбинаций факторов риска \mathbf{z} , которые детерминированно (в виде плавного тренда) влияли на фактический риск $\alpha = \alpha(\mathbf{z})$. Тогда можно попытаться отфильтровать независимые случайные возмущения в стратах, построив единую модель зависимости α от совокупности всех учтенных факторов риска. Разумеется, если факторов много, потребуется довольно сложная параметризованная модель $\tilde{\alpha} = \tilde{\alpha}(\mathbf{z}, \boldsymbol{\beta})$, у которой количество компонент в векторе параметров $\boldsymbol{\beta}$ будет сопоставимо или же будет превышать размерность вектора \mathbf{z} . Угадать такие модели эвристически довольно трудно, однако можно воспользоваться тем, что ожидаемые составляющие зависимости риска от факторов должны быть довольно хорошо предсказуемыми. Кроме того, при любых комбинациях факторов риска сам риск не может принимать отрицательных значений или превышать единицу. Указанным требованиям хорошо удовлетворяет логистическая функция и, соответственно, задача оценки функции $\tilde{\alpha} = \tilde{\alpha}(\mathbf{z}, \boldsymbol{\beta})$ становится похожа на логистическую регрессию риска по нескольким факторам. Этот подход может быть использован нами как прототип. Однако следует отказаться от традиционных лог-линейных моделей связи “факторы–риск” из-за их низкой адаптивности, а также в связи с невозможностью описания синергетических и антагонистических явлений в этом случае при одновременном действии разных факторов. В основе предложенного метода вместо указанных функций в качестве генератора моделей предлагается использовать ИНС типа “персептрон Румельхарта” [16], состоящую из формальных нейронов, с точки зрения системной техники представляющих собой адаптивные сумматоры, снабженные нелинейным (сигмоидным) звеном. Силы связей искусственных нейронов являются параметрами $\boldsymbol{\beta}$. Уже простейшая сеть из нескольких нейронов будет обладать более высокой адаптивностью по сравнению с лог-линейной моделью логистической регрессии при со-

хранении обобщающей способности. При этом применение сигмоидных функций активации нейронов позволяет автоматически ограничить риски на уровне $0 \leq \alpha(\mathbf{z}, \boldsymbol{\beta}) \leq 1$ на выходе сети. Установлено [17–19], что с помощью достаточно сложной ИНС можно сколь угодно точно вычислить любую непрерывную функцию векторного аргумента. Этот технический вывод базируется на строго доказанной возможности представления произвольной непрерывной функции нескольких переменных с помощью простых операций сложения, умножения и суперпозиции [18, 19]. В нашем случае при обработке стохастических наблюдений абсолютная точность, т.е. интерполяция наблюдений моделью, не только не нужна, но и вредна. Случайные возмущения должны быть отфильтрованы. Достаточно получить статистически значимую аппроксимацию основных трендов с помощью конечного числа операций, задаваемых структурой ИНС.

Описание источника данных. В качестве источника первичных данных использовался регистр когорты LSS (Life Span Study), т.е. когорты лиц, переживших атомную бомбардировку городов Хиросима и Нагасаки. Сгруппированная база данных о смертности находится в почти свободном доступе на сайте Института исследования радиационных эффектов в Японии – RERF (Radiation Effects Research Foundation, ранее известном как ABCC – Atomic Bomb Casualty Commission; <https://www.rerf.or.jp/en/library/data-en/>). В работе была использована последняя опубликованная версия регистра, хранящаяся в файле <lss14.zip>, на основе которой в 2012 г. был выполнен известный отчет “LSS Report 14” [20]. Упакованный файл содержит собственно регистр, каждая строка которого отвечала одной страте неклассической многофакторной таблицы сопряженности (версия с человеко-годами), командный скрипт для использования модулем AMFIT пакета программ эпидемиологического анализа EpiCure [21], а также лог-файл с результатом работы указанного скрипта. Поскольку целью исследования была оценка пожизненного риска, а не моделей показателя интенсивности онкологической смертности “hazard”, на оценку которых ориентирован модуль, в настоящем исследовании применялся только первый файл (база данных). Оценка показателей риска производилась до условного момента окончания наблюдения, определяемого возрастом 75 лет или возрастом смерти (для тех, кто умер раньше). Репер 75 лет выбран с целью сопоставимости наших расчетов с известными результатами исследования когорты LSS и с данными Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Особенностью структуризации информации в оригинальном регистре является группирование данных по восьми факторам, предположительно влияющим на оценки риска. Среди них – город

(*city*, две категории), пол (*sex*, две категории), расстояние до эпицентра (*gd3*, две категории), тип субкогорты (*ahs*, три категории), возрастная группа на момент острого облучения (*agex*, 15 категорий), достигнутый возраст (*age*, 21 категория), календарный период (*ctime*, 11 категорий), поглощенная доза на большинство эпидемиологически важных органов (*dose*, 22 категории). Итого 1829520 ячеек (страт), для которых можно было бы изучать наступление специфического исхода. Однако при общей численности когорты 86611 человек ясно, что большая часть страт многомерной таблицы не содержит ничего. Общее число ячеек с ненулевым числом человеко-лет наблюдения 53782. Из общего объема когорты к окончанию 2003 г. (календарный год окончания наблюдения) умерло 50349 человек. Из них часть наблюдений, связанная с событиями смерти и априорно не связанная с изменениями состояния здоровья, была нами исключена (так называемые внешние причины смерти — несчастные случаи, смерть от наводнений, убийств и т.п.). Оставшаяся субкогорта насчитывала 48118 умерших человек. Из них 6987 человек умерло от солидных раков в возрасте до 75 лет (около 14.5%). Всего же от того или иного солидного рака в выборке умерло 10889 человек (около 22.6%; онкологические причины смерти с кодами 140–199 по МКБ-9). Сводная информация об исследованной когорте дана в табл. 1.

В сформированной выборке при имеющемся количестве занятых ячеек большинство из них не содержит ни одного “случая”, что прямо указывает на избыточность стратификации. Очевидно, такой фактор, как *gd3*, грубо дублирующий поглощенную дозу, должен быть исключен. В случае анализа риска смерти от всех солидных раков также нет смысла рассматривать дозы на отдельные органы в силу относительно равномерного облучения жителей и строгой корреляции реконструированных органных доз. Кроме того, избыточная стратификация связана с учетом календарного периода внесения данных в объединенный регистр (*ctime*). Оправданным остается только различие страт по факторам *city*, *sex*, *agex*, *dose (colon10)* с учетом ограничения на предельный возраст наблюдения и достигнутый возраст смерти *age*. Анализ дозовой зависимости показателей смертности от всех солидных раков традиционно [21] производился по дозе *colon10* на толстую кишку в соответствии с дозиметрической системой реконструкции доз DS02. Укрупнение страт за счет исключения из описания ложных факторов позволило свести численность страт до 1193 шт., т.е. в среднем до 40–50 наблюдений и 7–10 “случаев” смерти от рака на одну страту. Даже при очень грубой относительной неопределенности для отдельных страт порядка ~100%, аналогичная величина неопределенности

Таблица 1. Основные характеристики рассматриваемой когорты
Table 1. The main characteristics of the cohort under consideration

Период наблюдения	с 01.10.1950 г. по 31.12.2003 г.
Коды онкозаболеваний как причины смерти (МКБ-9)	140–199
Событий смерти от всех причин (исключая внешние)	48188
Событий смерти с кодами 140–199 (солидный рак)	10889
Смерть от солидного рака до достижения 75 лет	6987
Диапазон возрастов дожития	от 3 нед до 88 лет
Соотношение числа наблюдений “Хиросима : Нагасаки”	33831 : 14357
Соотношение числа наблюдений “мужчины : женщины”	20930 : 27258
Эквивалентные дозы на толстую кишку	от 0 до 3280 мЗв

при идентификации обобщенных кривых “факторы–риск” ожидалась на уровне 5–6%.

Конструкция функционала оценки и особенности архитектуры ИНС. Для упрощения выполнения расчетов оптимальной модели байесовское правдоподобие $L(\beta|Data)$, трактуемое как плотность вероятности распределения оценок в пространстве параметров, связывалось с обобщенной девиацией $\Omega(\beta)$ удвоенным логарифмированием и обращением знака. С точностью до константы девиация имела три составляющих:

$$\Omega(\beta) = -2 \sum_i [m_i \ln(\tilde{\alpha}(z_i, \beta)) + (n_i - m_i) \ln(1 - \tilde{\alpha}(z_i, \beta))] + Bs(Data) + rSb(\beta), \quad (2)$$

где первое слагаемое — удвоенный логарифм фишеровского правдоподобия; i — индекс суммирования по стратам; $Bs(Data)$ — смещение первого слагаемого относительно точки насыщения девиации; r — параметр регуляризации/стабилизации; $Sb(\beta)$ — положительно определенная квадратичная функция параметров межнейронных связей модели, влияющая на априорное неинформативное их распределение, заданная до начала исследования и принимающая минимальное нулевое значение в рамках нулевой модели риска с постоянным значением последнего по всем 1193 стратам. Второе слагаемое определяется насыщенным значением первого слагаемого и на

Таблица 2. Селекция модельных ИНС при описании онкориска в когорте LSS в диапазоне возрастов от 0 до 75 лет

Table 2. Selection of ANN model in the description of oncological risk in the LSS cohort at the age range from 0 to 75 years

Число параметров	Архитектура	Минимальная девиация	AIC ¹
1	H0	5404.2	5405.2
19	4 + 3 + 1	1277.3	1315.3
25	4 + 4 + 1	1255.4	1305.4
31	4 + 5 + 1	1234.3	1296.3
37	4 + 6 + 1	1222.2²	1296.2
43	4 + 7 + 1	1220.6	1306.6
49	4 + 8 + 1	1216.1	1314.1
26	4 + 3 + 2 + 1	1247.1	1299.1
31	4 + 3 + 3 + 1	1245.4	1307.4
33	4 + 4 + 2 + 1	1230.6	1296.6
40	4 + 5 + 2 + 1	1224.1	1304.1

¹Критерий Акаике.

²По критерию Уилкса модель 4 + 6 + 1 статистически почти эквивалентна модели 4 + 5 + 1 ($p = 0.06$), но с несколько меньшей девиацией; ей отдано предпочтение.

положение экстремума в пространстве параметров не влияет:

$$Bs(Data) = 2 \sum_i [m_i \ln(m_i/n_i) + (n_i - m_i) \ln(1 - m_i/n_i)]. \quad (3)$$

Третье слагаемое должно быть достаточно малым, чтобы сохранить неинформативный характер априорного распределения параметров, однако оно не должно обращаться в ноль, чтобы сохранить влияние на ограничение величины параметров межнейронных связей, иначе возможно “застревание” алгоритма поиска минимума девиации в локальных экстремумах функционала. В этом случае компромисса удастся добиться интерактивно, подбирая параметр регуляризации r так, чтобы вклад третьего слагаемого в функционал оценки $\Omega(\beta)$ не превышал 1–2 единиц перед применением теста “ χ^2 ”, что соответствует примерно одной степени свободы. В случае описания больших массивов данных можно надеяться, что нормированное байесовское правдоподобие будет приближаться к нормальному многомерному распределению, по крайней мере, в окрестности максимума. Тогда экстремальные оценки девиации вблизи точки минимума будут обладать свойствами распределения “ χ^2 ”, что позволит применять тест отношения максимальных правдоподобий и производить селекцию моделей аппроксимации риска [22, 23].

Пример простой двухслойной ИНС показан на рис. 1. Нетрудно подсчитать, что количество параметров по числу отображенных настраиваемых связей составило здесь 19 шт. Несмотря на простоту изображенной архитектуры, для решения типовых задач регрессии такое количество параметров уже довольно велико. Отсюда должно быть ясно, почему различные ИНС несложной архитектуры могут быть весьма адаптивны в качестве инструмента аппроксимации. Данные, подаваемые на входные точки ветвления сети, предварительно центрировались и нормировались для каждого фактора риска по всей выборке из базы данных.

Поиск минимума функционала (2) выполнялся на ЭВМ интерактивно путем сочетания различных алгоритмов. Стартовые условия обеспечивались параметрами нулевой гипотезы H0 о постоянстве пожизненного риска с вычислением единственного ненулевого параметра смещения последнего нейрона на выходе сети. Дальнейшее улучшение решения (альтернатива H1) достигалось итеративно путем комбинации метода случайного поиска параметров силы связей в режиме “генетического алгоритма” на начальной стадии и метода сопряженных направлений на завершающей стадии. Возможность “застревания” в локальных минимумах контролировалась путем неоднократного перезапуска итерационного процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Можно видеть (см. табл. 2), что практически любая ИНС с числом слоев, начиная от 2, уверенно демонстрирует наличие статистически значимых трендов по совокупности четырех ранее указанных факторов онкологического риска. Это означает, что исходная нулевая гипотеза о постоянстве пожизненного онкологического риска в когорте LSS не выдерживает проверки на статистическую значимость. Доля объясненной девиации составляет 77.4%, что примерно соответствует коэффициенту множественной корреляции около 0.88. Столь существенная связь должна быть заметна на графиках практически без статистической обработки. Из всех рассмотренных архитектур в качестве оптимальной по обобщающей способности (критерий Акаике) и качеству аппроксимации данных (тест отношения максимальных правдоподобий) выбираем двухслойную сеть 4 + 6 + 1, с которой связываем гипотезу H1 о наличии факторных трендов.

В рамках H1 структура выбранной ИНС позволяет сделать оценку силы влияния каждого из факторов риска на качество аппроксимации путем поочередного исключения проверяемых факторов. Тогда каждая альтернативная нейросетевая модель получается вложенной в H1 (табл. 3),

Таблица 3. Проверка силы влияния факторов на качество аппроксимации
Table 3. Checking the strength of the factors influence on the approximation quality

Гипотеза	Описание	Число параметров	Минимальная девиация	Решение
H1	Основная (4 + 6 + 1)	37	1222.2	—
H11	H1 без “city”	31	1244.2	H11 отвергаем ($p = 0.0012$)
H12	H1 без “sex”	31	1384.2	H12 отвергаем ($p < 10^{-10}$)
H13	H1 без “agex”	31	5044.6	H13 отвергаем ($p < 10^{-10}$)
H14	H1 без “colon10”	31	1274.3	H14 отвергаем ($p < 10^{-8}$)

что позволяет применять тест Уилкса для их секции.

Нетрудно видеть, что более всего модель H1 может быть испорчена исключением переменной возраста на момент облучения. То есть самая тесная зависимость условного пожизненного риска связана с фактором *agex* (это можно было бы видеть уже из формулы (1)), а не с фактором дозы внешнего γ -нейтронного облучения, как можно ожидать, согласно утверждению § 38 публикации [3]: “... отклонения [риска] от среднего значения для всех возрастов и обоих полов не имеют большого значения”. В нашем исследовании подтвердилась также значимость известного учета фактора пола, характерная не только для радиогенных, но и для спонтанных рисков. Тенденция к усреднению показателей риска по полу и возрасту сохранилась в рекомендациях МКРЗ и до наших дней [1, 2], что может быть объяснено только стремлением МКРЗ построить систему радиационной защиты не применительно к индивидууму, но к аттестации рабочих мест, о которых заранее неизвестно, какого пола и возраста там окажется работник. Самая слабая, но все же статистически значимая связь ($p = 0.0012$) наблюдалась с фактором *city*. Напротив, несмотря на то, что учет этого фактора в стратификации базы данных RERF был заложен изначально, исследования показателей интенсивности риска [1–3, 24] ранее не выявило значимой зависимости от мест взрыва атомных бомб и их конструкции. Влиянием фактора *city* пренебрегали также и основоположники построения системы радиационной защиты на базе концепции пожизненного риска [2, 10] (см. формулу (1) данной статьи). Важно также отметить, что при числе степеней свободы $1156 = 1193 - 37$ минимальная остаточная девиация в случае сугубо случайного поведения стохастических остатков аппроксимации с вероятностью 90% должна была попасть приблизительно в диапазон от 1078.1 до 1236.2 (распределение “ χ^2 ”; крайние 5%-ные хвосты отсечены). Попадание минимальной девиации

практически на правую границу указывает на то, что в модели H1 список наиболее важных факторов представлен содержательно, но нельзя исключать также существования еще 2–3 факторов, не уступающих по важности величине “colon10” и не отраженных в рассмотренной базе данных RERF. Например, это мог быть фактор курения или жевания табака, влияние которого на канцерогенез в необлученной популяции общеизвестно. В когорте LSS массово курили не только мужчины, но и значительная часть женщин [24]. Нельзя исключать также погрешностей реконструкционной дозиметрии DS02, а также того факта, что группирование по дозовым категориям выполнено в базе данных RERF в одной дозиметрической системе (DS86), а сами средневзвешенные по страте дозы – указаны в другой.

На рис. 2–3 представлены результаты оценки собственно риска смерти от солидных раков $\tilde{\alpha} = \tilde{\alpha}(z, \beta)$ как функции четырех изученных факторов. В силу того, что это – гиперповерхность, которую невозможно целиком изобразить в виде плоского рисунка, вместо всей функции представлены только некоторые ее наиболее интересные сечения (полосы неопределенности не указаны).

ОБСУЖДЕНИЕ

Принципиальным отличием данного исследования является оценка группового риска, а не так называемого “индивидуального риска”, несмотря на требования публикаций МКРЗ 26 и 60 (§ 198, [2]), а также российских Норм радиационной безопасности [8]. Очевидная причина заключается в том, что использованная база данных RERF была изначально стратифицирована, т.е. разбита на предположительно однородные подгруппы. При этом групповой характер оценок риска сохранился бы даже в том случае, если бы регистр содержал индивидуальные данные, поскольку алгоритм биномиальной регрессии и его прототип – логистиче-

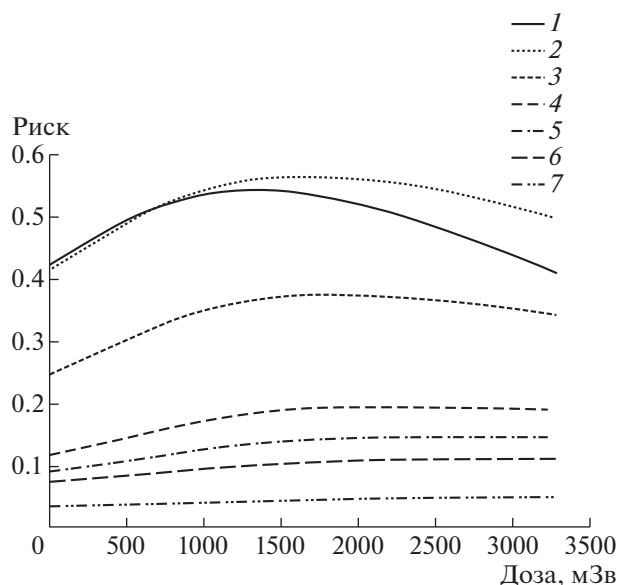


Рис. 3. Изменение риска смерти от солидного рака среди женщин Хиросимы в интервале возрастов от *ages* до 75 лет при изменении средневзвешенной эквивалентной дозы в стратах. Нумерация кривых соответствует следующим возрастам гамма-нейтронного облучения: 1 – (0–5 лет); 2 – (10–15 лет); 3 – (20–25 лет); 4 – (30–35 лет); 5 – (40–45 лет); 6 – (50–55 лет); 7 – (60–65 лет).

Fig. 3. Change in the risk of death from solid cancer among Hiroshima women at the age range from *ages* to 75 years with a change in the weighted average equivalent dose in strata. The numbering of the curves corresponds to the following ages of gamma-neutron exposure: 1 – (0–5 years); 2 – (10–15 years); 3 – (20–25 years); 4 – (30–35 years); 5 – (40–45 years); 6 – (50–55 years); 7 – (60–65 years).

ская регрессия – обладают свойством автогруппирования близких (в факторном пространстве) индивидуальных наблюдений. Кроме того, сама концепция оценки “индивидуального риска” при наблюдении солидных раков в когорте противоречит стохастической природе канцерогенеза, подразумевающей, что при одинаковом сочетании факторов риска в течение жизни у одного индивидуума рак может возникнуть, а у другого – нет. Благодаря этому экстремальное значение девиации (2) для любой модели с небольшим чис-

лом параметров не может достигать теоретически допустимого нулевого значения. Следовательно, если МКРЗ придерживается предположения о стохастическом характере канцерогенеза (§§ 21–23, 25, 27, 30; [2]), ее эксперты не имеют права на применение необоснованного понятия “индивидуальный риск”. Необходимо отметить, что такое требование почти соблюдается в Публикации 103 (§ 81, [1]): “...the policy of the Commission that its recommended ... risk coefficients should be applied to whole populations and not to individuals”. Однако оно до сих пор не изжито в российских НРБ (§ 2.3, [4]).

Индивидуально контролироваться могут только факторы риска. На качественном уровне – высокий/низкий – возможен также индивидуальный прогноз риска в зависимости от сочетания факторов в групповой модели, что позволяет оценить качество индивидуализированной классификации. Ее результаты показаны в табл. 4, из которой ясно, что, несмотря на хорошие групповые прогнозы, качество “индивидуального” прогнозирования не может быть лучше некоторых ограниченных значений.

Это никоим образом не характеризует рассмотренный алгоритм оценки с использованием искусственных нейронных сетей с негативной стороны. Действительной причиной этого является стохастическая природа развития смертельных онкологических заболеваний. Аналогичное качество индивидуальных прогнозов наблюдается и в нерадиационной медицине. Например, по утверждению президента Национального медицинского исследовательского центра А. Румянцева, до трети заключений о здоровье, типично наблюдаемых в практике индивидуального предсказания или диагностирования “средним” врачом [25], являются ложноположительными или ложноотрицательными. Выступая в 2006 г. в Москве на Национальном конгрессе терапевтов “Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации”, известный пульмонолог, акад. РАМН А.Г. Чучалин также заявлял, что “... в России практически каждый третий диагноз ставится врачами неверно”.

Таблица 4. Результат работы многофакторной регрессии в качестве классификатора
Table 4. The result of the multivariate regression as a classifier

Результат “индивидуального” прогнозирования	Факт смерти от солидного рака в интервале 0–75 лет	
	есть	нет
Выше $LR_{thr} = 0.128$	4552	14392
Ниже $LR_{thr} = 0.128$	2435	26809

Примечание. P-value $< 10^{-10}$ ($\chi^2 = 2286$); отношение шансов = 3.48 (95% ДИ: 3.30–3.67); чувствительность = 65% (“среднее качество”); специфичность = 65% (“среднее качество”); LR_{thr} – порог принятия решения о высоком риске.

Как можно видеть из рис. 2–3, вопреки концепции МКРЗ, при использовании предложенного статистического метода не наблюдается ожидаемый линейный или почти линейный дозовый тренд пожизненного радиационно-онкологического риска от дозы облучения с постоянным коэффициентом тренда, приблизительно одинаковым для групп лиц разного пола и возраста. В диапазоне доз до 1.0–1.5 Зв, существенном для обеспечения нормативов защиты, тренд почти линеен. Однако при более высоких кумулятивных дозах с их ростом может наблюдаться также и спад показателя риска, определенного в соответствии с представлениями о пожизненном онкологическом риске [1, 10]. Более того, как можно видеть на рис. 2, в стратах с дозами более 2.8 Зв (по данным дозиметрической системы DS02) у мужчин риск смерти от солидного рака может снижаться до значений ниже, чем в группе якобы необлученных лиц. Разумеется, здесь сразу же нужно отвергнуть фантастические объяснения о влиянии радиационного гормезиса [26] или даже эффекта выжигания стволовых клеток (“cell killing effect” – см. § B55 [2]). На самом деле снижение показателя условного пожизненного риска означает (см. табл. 5) снижение доли смертельных солидных раков, сопровождавшееся соответствующим увеличением дозозависимой доли случаев смерти от конкурирующих неонкологических причин, по каким-то обстоятельствам не связываемых МКРЗ и другими экспертными организациями с радиационным ущербом, и не отраженных явно на рис. 2–3. Данные о конкурирующих причинах смертности частично представлены в использованном регистре RERF. Качественный вывод о наличии конкуренции несложно сделать на основании разведочного анализа кумулятивных рисков (табл. 5). Можно видеть, что доля событий смерти от неонкологических причин, более половины которых связано с развитием патологии кровеносных сосудов, растет с дозой облучения по некому нелинейному закону с возможным порогом около 500 мЗв как для тканевого эффекта [1]. Установление более точной зависимости и наличия дозового порога требует отдельного исследования. Немонотонное поведение риска с ростом дозы на рис. 2–3, очевидно, может быть связано только с конкурирующим нелинейным дозовым трендом. Следует отметить, что российские НРБ-99 [5] первоначально отражали частичный вклад неонкологических заболеваний в радиационный риск, но в редакции НРБ-99/2009 [4] эти намеки были исключены.

Несмотря на наблюдаемое в настоящем анализе опровержение гипотезы о линейном росте фактического канцерогенного риска с дозой облучения, в целом выполненное исследование с определенными оговорками количественно не противоречит публикациям [1, 2], положенным в основу прин-

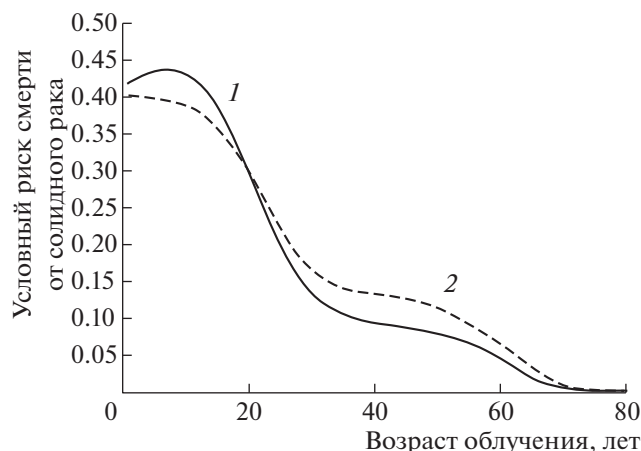


Рис. 4. Фоновый условный онкологический риск как функция возраста при облучении в разных подгруппах когорты LSS: 1 – женщины Хиросимы; 2 – мужчины Нагасаки.

Рис. 4. Background conditional cancer risk as a function of age at exposure in different subgroups of the LSS cohort: 1 – women of Hiroshima; 2 – men of Nagasaki.

ципов нормирования радиационного риска. Об этом можно судить по всей совокупности рис. 2–5. В частности, поведение радиочувствительности мужчин и женщин когорты Хиросимы и Нагасаки при учете всех видов солидного рака оказалось довольно близким (рис. 5). Если следовать рекомендациям [1] и провести популяционное усреднение по полу и возрасту для группы лиц, получивших одинаковую предельную эквивалентную дозу в 1 Зв равномерного облучения с понижающим фактором $DDREF = 2$, то мы действительно получим коэффициенты дозового тренда около $(4–5) \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$, близкие к известным номинальным коэффициентам риска [1]. В этом смысле следует признать, что рассмотренный алгоритм оценки условного пожизненного риска работоспособен, и главная цель публикации достигнута без применения имитационного моделирования динамики годовых показателей смертности от рака, т.е. непосредственно по первичным данным.

Как можно видеть, данный метод оценивания обладает преимуществами. Рисунки 2–5 демонстрируют явную (и нелинейную) зависимость коэффициентов риска и от возраста, и от пола, и от дозы, в то время как зависимость от пола и возраста экспертами пока еще дискутируется [6]. С учетом предпринимаемых усилий по совершенствованию концепции радиационного ущерба и повышению прозрачности методологии его расчета, отраженных в меморандуме МКРЗ [7], используя данный метод, можно получить и дополнительную информацию, которая ценнее вы-

Таблица 5. Сравнение конкурирующих трендов отношения рисков смерти (RR) за период наблюдения от 0 до 75 лет в подгруппах сильно-облученных и слабооблученных для трех классов причин смерти без учета возраста на момент облучения и пола

Table 5. Comparison of competing trends in the death risk ratio (RR) for the follow-up period from 0 to 75 years in the subgroups of highly-exposed and weakly-exposed for three classes of death causes without taking into account age at the time of exposure and gender

Граница доз D_{thr} , мЗв	Подгруппа $D > D_{thr}$		Подгруппа $D \leq D_{thr}$		RR	P -value
	умершие	“случаи”	умершие	“случаи”		
Смерть от солидного рака (коды 140–199 по МКБ-9)						
500	3462	690	44726	6297	1.42	$<10^{-10}$
750	2198	488	45990	6499	1.57	$<10^{-10}$
1000	1490	347	46698	6640	1.64	$<10^{-10}$
1500	718	184	47470	6803	1.79	$<10^{-10}$
2000	398	90	47790	6897	1.57	4×10^{-6}
2500	141	31	48047	6956	1.52	0.011
Смерть от рака системы кроветворения (коды 200–208 по МКБ-9)						
500	3462	100	44726	382	3.38	$<10^{-10}$
750	2198	80	45990	402	4.16	$<10^{-10}$
1000	1490	66	46698	416	4.97	$<10^{-10}$
1500	718	41	47470	441	6.15	$<10^{-10}$
2000	398	29	47790	453	7.69	$<10^{-10}$
2500	141	12	48047	470	8.70	$<10^{-10}$
Смерть от неонкологических причин (коды 280–289; 390–459; 460–608; 610–629; 001–139 по МКБ-9)						
500	3462	991	44726	12166	1.05	0.07
750	2198	623	45990	12534	1.04	0.26
1000	1490	426	46698	12731	1.05	0.26
1500	718	227	47470	12930	1.16	0.009
2000	398	134	47790	13023	1.24	0.004
2500	141	54	48047	13103	1.40	0.003

Примечание. Оценки относительного риска и достигнутого уровня статистической значимости даны в соответствии с традиционным тестом Пирсона, невзирая на его специфику толкования нулевой гипотезы.

вода о соответствии коэффициентов линейного дозового тренда.

Особенно важно отметить необычайно высокие значения якобы спонтанного риска (до 40–45% состава страт “необлученных”, рис. 3 и 4), что совершенно не согласуется с современными наблюдениями кумулятивного показателя риска заболеваемости солидными раками в диапазоне возрастов от 0 до 75 лет (по типу кумулятивного показателя Нельсона–Аалена (NA); см. табл. 6)

среди жителей префектуры Хиросима в Японии. Коды причин смерти – C00–75 с исключением немеланомных раков кожи (C44) по МКБ-10, что по видам солидного рака практически соответствует табл. 1. На примере женской части когорты Хиросимы в табл. 6 отчетливо видно, что наблюдается избыточный риск в отсутствие такого фактора, как действующее ионизирующее излучение. Для субкогорты Нагасаки оценки “спонтанного” онкологического риска тоже оказались необычно высокими как для мужчин (0.4013), так и для жен-

щин (0.3832). Это позволяет предположить, что указанные в базе данных RERF дозы описывают радиационное воздействие не исчерпывающим образом. Вероятнее всего, данный факт демонстрирует, что реконструкция доз в системе DS02 содержит систематические погрешности, либо имелось дополнительное радиационное воздействие, например, связанное с радионуклидным заражением местности или наведенной радиоактивностью. Случайные погрешности “измерения” индивидуальных доз в рамках DS86 и DS02 также оставляют желать лучшего – по оценкам авторов дозиметрических систем не менее 25–40% на уровне стандартного отклонения [27], т.е. почти до 100% расширенной неопределенности.

Вероятно, в табл. 6 мы наблюдаем разновидность статистического парадокса Симпсона [31], который несколько отличается от своего классического варианта. В классическом случае при наличии двух коррелирующих факторов, но фактическом отсутствии измерений для одного из них, весь наблюдаемый эффект ошибочно может быть приписан влиянию известного фактора. В нашем случае влияние отсутствующих в регистре измерений ошибочно приписано величине спонтанного риска. Тогда все результаты алгоритмической обработки будут иметь неконтролируемое числовое смещение, ставящее вопрос о доверии самому сгруппированному регистру из-за возможных ошибок стратификации (так называемая мисклассификация факторов риска). Что касается дополнительного радиационного воздействия, исторически, с самых первых дней после бомбардировки, этот фактор последовательно отвергался генералитетом армии США (L.R. Groves, генерал-лейтенант, руководитель Манхэттеского проекта в 1942–1947 гг.) и физиками-теоретиками (J.R. Oppenheimer, W. Lawgense) в силу воздушного характера взрывов и небольшой массы распавшегося материала [32, 33]. Считается, что

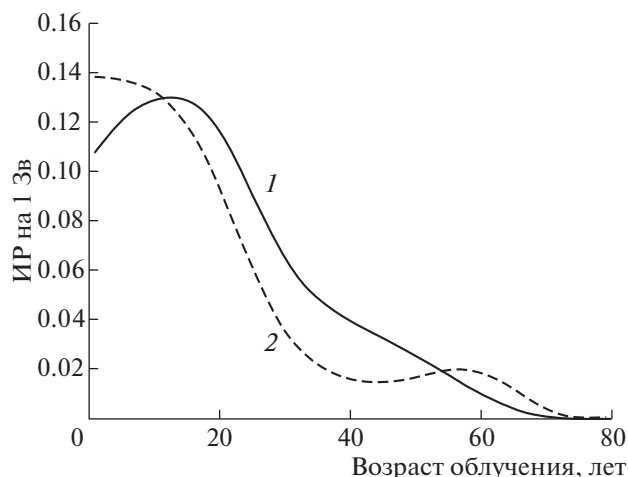


Рис. 5. Радиочувствительность разных подгрупп когорты LSS в виде непосредственного избыточного риска (ИР) у облученных в дозе 1000 мЗв по сравнению с необлученными при гамма-нейтронном воздействии: 1 – женщины Хиросимы; 2 – мужчины Нагасаки.

Fig. 5. Radio-sensitivity of different subgroups of the LSS cohort in the form of an immediate excess risk in those exposed at a dose of 1000 mSv compared to those not exposed with gamma-neutron impact: 1 – women of Hiroshima; 2 – men of Nagasaki.

над Хиросимой из 64 кг обогащенного урана-235 распалось только около 1%; над Нагасаки распалось около 20% из 6 кг плутония-239. Президент США Г. Трумэн полагал, что над Японией было использовано чистое оружие. Между тем генералу Гровсу еще до бомбардировки Японии – в период испытания первого атомного заряда на территории США близ Аламогордо – было прекрасно известно о возможных радиационных осадках. Об этом можно судить по готовности к эвакуации населения армией в период испытаний из районов потенциального заражения [33]. В дополне-

Таблица 6. Зарегистрированные величины кумулятивных показателей риска спонтанной смерти от солидного рака в префектуре Хиросима

Table 6. Registered values of cumulative risk rates for spontaneous death from solid cancer in Hiroshima Prefecture

Годы	Пол	Кумулятивный показатель (0–75 лет)			Источник
		NA	RADS	LR	
1950–2003	мужчины	–	–	0.3184	Ibid, LSS
	женщины	–	–	0.4106	
1991–1995	мужчины	0.4166	0.3407	–	[28]
	женщины	0.2255	0.2019	–	
1996–2000	мужчины	0.3902	0.3231	–	[29]
	женщины	0.2185	0.1963	–	
2008–2012	мужчины	0.3802	0.3163	–	[30]
	женщины	0.2243	0.2009	–	

ние к вопросу о сознательной дезинформации следует добавить малую изученность влияния радиационного заражения на здоровье, а также жесткую цензуру на изучение последствий бомбардировок в период 7-летней оккупации территории Японии. Вплоть до капитуляции цензуру о бомбардировках осуществляло даже правительство Японии. Важно также отметить, что эвакуация населения из районов бомбометания не производилась, а мужская его часть активно привлекалась к расчистке территории от завалов и к тушению пожаров в Хиросиме и Нагасаки, как после обычной бомбардировки. Что же касается доказательств наличия радионуклидного заражения, оно рассматривалось в небольшом количестве публикаций, библиография части которых приведена в книге [27], однако самая ранняя из них, касающаяся потенциального пролонгированного внутреннего облучения, относится к 1981 г. Очевидно, по столь запоздавшему наблюдению сколько-нибудь точное восстановление индивидуальных дозовых историй невозможно. В базу данных RERF эти сведения не были включены по причине слабой изученности заражения территории, пути поступления радионуклидов в организм и трудностей индивидуальной интерпретации полученной информации. Основная же масса экологических публикаций о Хиросиме и Нагасаки посвящена изучению характеристик внешнего облучения по результатам применения ретроспективной термомюлюминесцентной дозиметрии и нейтронно-активационного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опираясь на полученные результаты исследования с использованием новой предложенной нейросетевой методики, с высокой долей вероятности можно констатировать, что за прошедшие полвека совершенно не потеряла своей практической значимости задача изучения влияния комбинированного (внешнего, внутреннего) и пролонгированного воздействия ионизирующей радиации на здоровье человека. Выводы, полученные на основании анализа результатов наблюдений за когортой LSS, не достаточны для создания норм радиационной безопасности, пригодных для любой профессиональной деятельности. Основные причины этого — однократность воздействия, игнорирование многофакторной природы радиационного риска, отсутствие данных дозиметрии, связанной с распадом радионуклидов, нечеткое различение понятий риска и ущерба.

Применение описанной методики делает очевидной необходимость строить систему радиационной защиты не только на данных регистра LSS, но и на результатах наблюдения других когорт, в которых учтено многообразие детально описан-

ных факторов риска. К учету многофакторной природы радиационного риска призывает также и главный комитет МКРЗ в своем меморандуме, планируя деятельность на ближайшее десятилетие: “Что касается следующих общих рекомендаций ... конкретные оценки риска будут доступны для большего числа органов/тканей и типов рака. Также должна существовать возможность количественно оценить заболеваемость раком для разных возрастных групп и отдельно для мужчин и женщин ... а не при текущем использовании упрощенных усредненных по возрасту и полу коэффициентов... Помимо соображений, связанных с раком, необходимо оценить другие последствия ... , такие как помутнение хрусталика глаза и заболевания системы кровообращения, с точки зрения причинения вреда” (§ 5.7, [34]).

Декларация интересов. В публикации используются данные, предоставленные с разрешения частного некоммерческого фонда RERF (Хиросима и Нагасаки, Япония). Фонд финансируется Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии и Министерством энергетики США (через Национальную академию наук). Выводы, содержащиеся в статье, принадлежат автору и не отражают научного мнения RERF или финансирующих его агентств.

БЛАГОДАРНОСТИ

Разработка метода являлась частью исследований, финансируемых Федеральным медико-биологическим агентством РФ (гриф “Радиогенный риск – 2018”).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ): Пер с англ. / Под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. М.: ООО ПКФ “Алана”, 2009. 344 с. [ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Ann. ICRP 37 (2–4). 2007. 332 p.]
2. Рекомендации международной комиссии по радиологической защите 1990 года; Публикация 60, ч. 1 и 2. / Под ред. И.Б. Кеирим-Маркуса. М.: Энергоатомиздат, 1994. 200 с. [ICRP Publication 60. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Ann. ICRP 21 (1–3). 1991. 201 p.]
3. ICRP Publication 26. 1977 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Ann. ICRP 1 (3). 1977. 53 p.
4. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009) / Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы: СанПиН 2.6.1.2523-09 // М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с. [Normy radiacionnoj bezopasnosti (NRB-99/2009) / Sanitarno-epidemiologicheskie

- pravila i normativy: SanPiN 2.6.1.2523-09 // М.: Federal'nyj centr gigeny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2009. 100 с. (In Russ.)]
5. Нормы радиационной безопасности НРБ-99 СП 2.6.1.758-99 / Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации, 1999 г. 30 с. [Normy radiacionnoj bezopasnosti NRB-99 SP 2.6.1.758-99 / Utverzhdeny Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom Rossijskoj Federacii, 1999 g. 30 с. (In Russian)]
 6. The use of dose quantities in radiological protection: ICRP Publication 147. // Ann. ICRP. 2021. V. 50. № 1. 82 p.
 7. ICRP. Radiation Detriment Calculation Methodology: Draft report for public consultation [Electronic resource]. Mode of access: <https://icrp.org/page.asp?id=470>. Date of access: 18.06.2021.
 8. *Pierce D.A.* Statistical aspects on RERF cancer epidemiology // National Research Council. Effects of Ionizing Radiation: Atomic Bomb Survivors and Their Children (1945-1995). Washington, DC: The National Academies Press, 1998. 400 p.
 9. *Vaeth M., Pierce D.A.* Calculating excess lifetime risk in relative risk models // Environ. Health Perspect. 1990. V. 87. P. 83–94.
 10. *Thomas D., Darby S., Fagnani F. et al.* Definition and estimation of lifetime detriment from radiation exposures: principles and methods // Health Phys. 1992. 63. № 3. P. 259–272.
 11. *Kellerer A.M., Nekolla E.A., Walsh L.* On the conversion of solid cancer excess relative risk into lifetime attributable risk // Radiat. Environ. Biophys. 2001. 40. № 4. P. 249–257.
 12. *Ulanowski A., Kaiser J.C., Schneider U., Walsh L.* Lifetime radiation risk of stochastic effects – prospective evaluation for space flight or medicine // Ann. ICRP. 2020. Dec. 49 (1_suppl). P. 200–212.
 13. *Сокольников М.Э., Востротин В.В., Ефимов А.В. и др.* Пожизненный риск смерти от рака легкого при ингаляции плутония-239 // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 1. С. 27–31. [*Sokol'nikov M.E., Vostrotin V.V., Efimov A.V. et al.* Pozhiznennyj risk smerti ot raka legkogo pri ingalyacii plutoniya-239 // Medicinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2017. T. 62. № 1. С. 27–31. (In Russ.)]
 14. *Cox D.R.* The regression analysis of binary sequences // J. Royal Stat. Soc. Ser. B (Methodological). 1958. V. 20. № 2. P. 215–242.
 15. *Boice J.D.* Models, models everywhere – Is there a fit of lifetime risks? // J. Nat. Cancer Inst. 2010. 102. № 21. P. 1606–1609.
 16. *Rumelhart D.E., Hinton G.E., Williams R.J.* Learning representations of back-propagations errors // Nature (London). 1986. V. 323. P. 533–536.
 17. *Stone M.N.* The Generalized Weierstrass Approximation Theorem // Math. Mag. 1948. V. 21. P. 167–183, 237–254.
 18. *Колмогоров А.Н.* О представлении непрерывных функций нескольких переменных в виде суперпозиции непрерывных функций одного переменного // Докл. АН СССР. 1957. Т. 114. № 5. С. 953–956. [*Kolmogorov A.N.* O predstavlenii nepreryvnyh funkcij neskol'kih peremennyh v vide superpozicii nepreryvnyh funkcij odnogo peremennogo // Dokl. AN SSSR. 1957. T. 114. № 5. С. 953–956. (In Russ.)]
 19. *Арнольд В.И.* О представлении функций нескольких переменных в виде суперпозиции функций меньшего числа переменных // Мат. просвещение. 1958. Вып. 3. С. 41–61. [*Arnol'd V.I.* O predstavlenii funkcij neskol'kih peremennyh v vide superpozicii funkcij men'shego chisla peremennyh // Mat. prosveshchenie. 1958. Vyp. 3. S. 41–61. (In Russ.)]
 20. RERF. Life span study report 14. Cancer and noncancer disease mortality data, 1950–2003. [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.rerf.or.jp/en/library/data-en/>. Date of access: 18.06.2021.
 21. *Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A. et al.* Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: An overview of cancer and noncancer diseases // Radiat. Res. 2012. V 177. № 3. P. 229–243.
 22. *Wilks S.S.* The Large-Sample Distribution of the Likelihood Ratio for Testing Composite Hypotheses // Ann. Math. Stat. 1938. V. 9. P. 60–62.
 23. *Kullback S., Kupperman M., Ku H.H.* Tests for contingency tables and Markov chains // Technometrics, 1962. V. 4. № 4. P. 573–608.
 24. Radiation Effects Research Foundation. A Brief Description. / Hiroshima: RERF, 2016. 53 p.
 25. Треть онкологических диагнозов в регионах ошибочны // Независимое информационное агентство “Весьма”. 6 марта 2020. [Electronic resource]. Mode of access: <https://vesma.today/news/>. Date of access: 18.06.2021.
 26. *Булдаков Л.А., Калистратова В.С.* Радиационное воздействие на организм – положительные эффекты. М.: Информ-Атом, 2005. 246 с. [*Buldakov L.A., Kalistratova V.S.* Radiacionnoe vozdejstvie na organizm – polozhitel'nye efekty. М.: Inform-Atom, 2005. 246 s. (In Russ.)]
 27. National Research Council 2001. Status of Dosimetry for the Radiation Effects Research Foundation (DS86). Washington, DC: The National Academies Press, 2001. 210 p.
 28. Cancer Incidence in Five Continents. V. VIII. / Eds D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay, L. Teppo and D.B. Thomas. Lyon: IARC, 2002.
 29. Cancer Incidence in Five Continents. V. IX. / Eds M.P. Curado, B. Edwards, H.R. Shin, H. Storm, J. Ferlay, M. Heanue and P. Boyle. Lyon: IARC, 2007.
 30. Cancer Incidence in Five Continents. V. XI. / Eds F. Bray, M. Colombet, L. Mery, M. Pineros, A. Znaor, R. Zanetti and J. Ferlay. Lyon: IARC, 2021.
 31. *Reintjes R., de Boer A., van Pelt W., de Groot J.M.* Simpson's paradox: An example from hospital epidemiology // Epidemiology. 2000. V. 11. P. 81–83.
 32. *Lawrence W.* No radioactivity in Hiroshima ruin // The New York Times. 1945. September 13.
 33. *Гровс Л.* Теперь об этом можно рассказать. М.: Атомиздат, 1964. 232 с. [*Grows L.R.* Now it can be told: The story of Manhattan project. NY: Harper and Brothers, 1962]
 34. *Clement C., Rühm W., Harrison J. et al.* Keeping the ICRP Recommendations Fit for Purpose // J. Radiat. Prot. 2021. V. 41. № 4. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac1611>

Conditional Lifetime Radiation Risk in a Heterogeneous Hibakusha Cohort

V. F. Obesnyuk^{a,#}

^a*Southern Urals Biophysics Institute FMBA, Ozyorsk, Russia*

[#]*E-mail: v-f-o@mail.ru*

A new design of a retrospective group analysis of the dependence of the oncological death risk on the simultaneous action of a known influencing factors set, including ionizing radiation, is proposed. The conditional lifetime risk is chosen as the studied rate in contrast to the broad international practice, when the annual intensity rates of specific events are used for observation. The efficiency of the research method was tested on the example of the published death register of Hiroshima and Nagasaki residents, who survived after the atomic bombing. The central idea of the applied method of analysis was the rejection of traditional heuristic single-factor models of the risk rates in favor of the use of multi-factor artificial neural networks as an automatic generator of risk models. The achieved approximation quality turned out to be higher, which allowed us to identify any significant trends that were previously statistically indistinguishable. According to the indicator of lifetime risk rate, the “dose–risk” trend deviates significantly from a linear relationship in a heterogeneous cohort of people who survived the atomic bombing. The linear law with a single dose coefficient of nominal risk can be justified only if the cohort paradigm is abandoned in favor of population estimates in the range of relatively small doses (up to about 1000 mSv) due to averaging by sex and age at exposure. The main reason is the influence of competing non-oncological causes of death with increasing dose. Based on the observation of abnormally high spontaneous risks of cancer mortality, it is assumed that not all active risk factors are taken into account in the published Japanese register. This may be the reason for the mathematical bias of trend estimates. The conclusion is based on the observation of abnormally high spontaneous risks of cancer mortality.

Keywords: risk, rate, epidemiology, risk factor, competing risks, indirect estimation, mortality, neural network, cohort, stratum, model