

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель министра

Главный государственный

санитарный врач

Республики Беларусь



Нечай С.В.

« / »

2024 г.

Регистрационный № 018-0624

МЕТОД ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕОНКОЛОГИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ПРОЖИВАНИИ НА ЗАГРЯЗНЕННЫХ  
РАДИОНУКЛИДАМИ ТЕРРИТОРИЯХ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: учреждение образования «Белорусский  
государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: к.м.н., доцент Аветисов А.Р., к.м.н., доцент Шевчук Л.М.,  
м.н.с. Стаховская О.А.

Минск, 2024

Настоящая инструкция по применению (далее – Инструкция) определяет порядок анализа и оценки обусловленных облучением рисков развития неонкологических заболеваний с установленной зависимостью их от дозы облучения при проживании на загрязненных радионуклидами территориях с целью последующего принятия решений по минимизации последствий воздействия радиационного фактора, а также мониторинга эффективности профилактических мероприятий. В настоящей инструкции отражены основные методические подходы, принципы анализа и оценки обусловленного облучением риска развития неонкологических заболеваний.

Настоящая инструкция определяет процедуру и стадии оценки риска и рекомендована для использования специалистами центров гигиены и эпидемиологии, центральных районных больниц, расположенных на территориях, загрязненных основными дозообразующими радионуклидами, иных учреждений здравоохранения, изучающих воздействие радиационного фактора на здоровье населения вследствие аварии на Чернобыльской АЭС.

## **ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

1. Суммарная эффективная доза (СЭД) облучения – суммарная эффективная доза облучения индивидуума за время проживания на загрязненной радионуклидами территории.

2. Риск – вероятность развития заболевания в связи с полученной суммарной эффективной дозой облучения и принадлежности к определенной группе лиц, проживающих в данной местности.

3. ERR (Excess Relative risk) – избыточный относительный риск.

4. Ковариата - переменная, которая может повлиять на результат эксперимента или исследования.

5. Lrt (likelihood ratio test) – тест максимального правдоподобия, используемый в оценке результатов расчета риска.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Эпидемиологические исследования по идентификации рисков развития неонкологических заболеваний населения с повышенным вследствие постоянного проживания на загрязненных радионуклидами территориях в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Не допускается использование настоящей инструкции для оценки риска развития неонкологических заболеваний вследствие природного облучения.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ И ИСХОДНЫХ ДАННЫХ.**

Персональные компьютеры со специализированным программным обеспечением: пакет программ Microsoft Office, программа анализа и прогноза радиоэкологической обстановки Resrad Onsite (<https://resrad.evs.anl.gov/download>), программный пакет RStudio (<https://posit.co>) со средой статистического программирования R и статистическими библиотеками, находящимися в открытом доступе (<https://cran.r-project.org>);

Ретроспективные сведения Государственного учреждения «Республиканский центр по гидрометеорологии, контролю радиоактивного загрязнения и мониторингу окружающей среды» (Белгидромет) Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь о средних плотностях загрязнения территории населенных пунктов основными дозообразующими радионуклидами (по запросу);

Сведения о впервые выявленных случаях заболеваний в анализируемой когорте.

## **ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РАСЧЕТА И АНАЛИЗА РАДИАЦИОННОГО РИСКА**

В радиационной эпидемиологии традиционно используются 3 наиболее распространенных модели оценки риска в виде показателя избыточного относительного риска (Excess relative Risk, далее - ERR) для анализа зависимости «доза-эффект». Обычные подходы к анализу когортных данных и данных по определению риска развития события (заболевания) часто следуют из имеющейся достаточно большой (не менее тысяч наблюдений в течение длительного времени) выборки с набором рисков (случаев развития заболевания), где в каждый момент наступления события программно пересчитывается заново как очередной набор событий для расчета рисков. Подобные схемы (дизайн) расчета и анализа рисков обычно связаны с моделью пропорциональных рисков Кокса, которую можно представить в следующем обобщенном виде:

$$\Phi(z, \beta) = e^{\beta_1 \cdot z_1 + \dots + \beta_k \cdot z_k}, \quad (1)$$

где  $z_1 \dots z_k$  - векторы объясняющих переменных,  
 $\beta$  - коэффициенты регрессии.

Эта модель доступна в большинстве стандартных статистических пакетов, но ограничена лишь лог-линейной моделью, которая характерна для довольно узкого круга патологий.

Одной из моделей, представляющей повышенный интерес, особенно в радиационной эпидемиологии, является линейная модель ERR, которую можно представить следующей формулой:

$$\phi(d, \beta) = 1 + \beta \cdot d, \quad (2)$$

где  $\beta$  - коэффициент регрессии,  
 $d$  - доза облучения.

Оценка зависимости «доза-эффект» в рамках линейной модели предполагает, как и в случае стандартной регрессии Кокса, что на каждое увеличение дозы облучения на 1 единицу уровень эффекта изменяется аддитивным образом.

Модификацию эффекта воздействия в линейных моделях «доза-эффект» с помощью ковариаты  $z$  можно попытаться уточнить, включив лог-линейный подчлен для линейного уравнения, подразумевая модель вида:

$$\phi(z_1, \dots, z_k, d, \alpha_1, \dots, \alpha_k, \beta) = e^{\alpha_1 \cdot z_1 + \dots + \alpha_k \cdot z_k} (1 + \beta \cdot d), \quad (3)$$

где  $z$  – векторы ковариат,  
 $\alpha, \beta$  - коэффициенты регрессии,  
 $d$  - доза облучения.

Важной особенностью расчетов рисков развития неонкологических заболеваний вследствие облучения является реализация модели линейного избыточного относительного риска, позволяющая использовать не только зависящие от времени ковариаты и стратификацию рисков, но также и зависящие от времени наступления эффекта так называемые Lag-периоды в реализации эффектов облучения, которые отсутствуют во многих других моделях, но часто необходимы при изучении медицинских последствий облучения.

## ЭТАПЫ РАСЧЕТА И АНАЛИЗА РАДИАЦИОННОГО РИСКА

1. Сбор сведений о жителях региона (пациентах), который включает следующий минимально необходимый набор данных:

год (дата) рождения; пол; место жительства; данные о перенесенных заболеваниях.

Дополнительные сведения в базе данных могут быть использованы в качестве ковариат в оценке риска. При этом число анализируемых пациентов принципиально влияет на оценку риска, т.к. репрезентативность выборки в условиях оценки редких событий, характерных для распределения Пуассона и активно используемых в большинстве статистических моделей, как правило, требует наличия сведений о тысячах или более единиц наблюдения в популяции. В качестве базы данных необходимо использование любой системы управления базами данных: Oracle, Microsoft Access, MySQL и др.

2. Сбор сведений о радиоэкологической обстановке на момент времени максимально близкий, но не равный году радиационной аварии (данные Белгидромета), за 1988 - 1994 год.

Для пересчёта активности радионуклидов в каждом населенном пункте на момент аварии из более поздних данных на 1986 год необходимо воспользоваться производной формулы радиоактивного распада:

$$A_0 = A_t / e^{(-0.693t/T_{1/2})}, \quad (4)$$

где  $A_0$  – активность на момент аварии;

$A_t$  – активность на момент измерения;

$t$  – время прошедшее с момента аварии;

$T_{1/2}$  – период полураспада.

3. Расчет доз облучения за каждый год проживания в населенном пункте для каждого лица в каждом возрастном периоде в базе данных и для каждого из дозообразующих радионуклидов (Cs-134, Cs-137, Sr-90) проводится с помощью программы Resrad Onsite.

Для предварительных поисковых исследований большинство опций программы, за исключением плотности загрязнения территории и используемых таблиц дозовых коэффициентов для анализируемого возрастного периода согласно рекомендациям МКРЗ, можно не изменять. Для получения более точных результатов необходимо ввести сведения о потреблении основных типов продуктов питания в изучаемом регионе, плотности пахотных земель, факторах пребывания на открытой местности и некоторых других параметрах. При необходимости пересчета единиц измерения из площадной активности в удельную используется производная из формулы Гавшина (1994):

$$A = P / (D \cdot H), \quad (5)$$

где  $P$  – площадная активность (Бк/м<sup>2</sup>)  
 $A$  – удельная активность почвы, Бк/кг;  
 $D$  – плотность почвы, г/см<sup>3</sup>;  
 $H$  – глубина кернa, см (по умолчанию 20 см);

4. Формирование выборки для анализа радиационных рисков, которое включает следующие шаги:

формирование выборки из базы данных, включающую в себя уникальный номер пациента, наличие или отсутствие события (впервые выявленного заболевания), дата постановки диагноза;

включение данных в таблицу для последующего анализа в среде статистического программирования R.

5. Расчет радиационного риска в среде программирования R, который включает в себя шаги, представленные ниже.

Извлечение из пакета rERR статистической программы RStudio шаблона данных для заполнения необходимыми сведениями. Данный этап можно осуществить следующими тремя командами:

```
library("rERR")  
lazyLoad("Rdata")  
write.table(cohort_wf, file = "D:/cohort_wf.txt", fileEncoding = 'UTF-8',  
dec = ".", sep = "\t", row.names=F).
```

При этом будет создан текстовый файл для последующего редактирования в электронной таблице.

Заполнение до 80 полей данных на каждого пациента в зависимости от имеющихся сведений:

ID- номер пациента

Sex – пол пациента

YearInit – первый год облучения вследствие аварии

AgeAtEntry – возраст на момент первого облучения

AgeAtEvent – возраст на момент события или цензурирования

Outcome – наличие или отсутствие события (заболевания)

EndStatus – заболел, умер или здоров

Ses – социальный статус (ковариата)

Number\_of\_ct - число лет облучения

Stage1-stage35 – возраст на момент каждого года облучения

Dose1-dose35 – доза облучения за каждый год жизни

Country – место проживания (ковариата).

Названия полей, а также содержание ковариат допустимо изменять при условии использования соответствующих имен и значений в программном коде библиотеки rERR.

Расчет радиационных рисков с помощью библиотеки rERR, который проводится с использованием следующего программного кода:

```
library("rERR")
Data1 <- read.table(file = "Cor2.txt", header = TRUE)
Formula1 <- Surv(AgeAtEntry,age_at_event,outcome) ~
lin(dose_cum) + strata(sex)
Formula2 <- Surv(AgeAtEntry,age_at_event,outcome) ~
loglin(factor(covar)) + lin(dose_cum) + strata(sex)
Fit1 <- f_fit_linERR_wf(formula1,data = Data1, id_name = "id", doses
= Data1[,45:79], times = Data1[,10:44], covars =
Data1[,c("sex","covar")], lag = 2,exclusion_done = FALSE)
Fit2 <- f_fit_linERR_wf(formula2,data = Data1, id_name = "id", doses
= Data1[,45:79],times = Data1[,10:44], covars =
Data1[,c("sex","covar")],lag = 2, exclusion_done = FALSE)
summary(fit1)
summary(fit2)
confint(fit1)
confint(fit2)
f_lrt(fit1,fit2).
```

Получение результатов работы программы, включающее строки данных, содержащих итоги вычислений, например:

```
> summary(fit1)
Formula: Surv(AgeAtEntry, age_at_event, outcome) ~ lin(dose_cum)
+ strata(sex)
Linear Parameter Summary Table:
      coef      se(coef)    z      Pr(>|z|)
dose_cum 0.2936232 0.06352452 4.622203 3.796869e-06
AIC: 50228.74
Deviance: 50226.74
Number of risk sets: 2913
> confint(fit1)
Confidence intervals:
Linear Parameter - Likelihood ratio test ci:
      coef      lower .95  upper .95
dose_cum 0.2936232 0.1936654 0.4575233
> summary(fit2)
Formula: Surv(AgeAtEntry, age_at_event, outcome) ~
loglin(factor(covar)) +
lin(dose_cum) + strata(sex)
```

Linear Parameter Summary Table:

	coef	se(coef)	z	Pr(> z )
dose_cum	0.3631761	0.08716315	4.166624	3.091434e-05

Log Linear Parameter Summary Table:

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
covar_1	-1.2680399	0.2813826	0.4026492	-3.1492424	0.001636943
covar_2	-0.5217867	0.5934593	0.3864317	-1.3502688	0.176929770
covar_3	-0.2171762	0.8047882	0.3830518	-0.5669630	0.570739324
covar_4	-0.1930176	0.8244675	0.3816092	-0.5057991	0.612997674
covar_5	-0.5637658	0.5690620	0.3874995	-1.4548814	0.145702087

AIC: 50156.16

Deviance: 50144.16

Number of risk sets: 2913

> confint(fit2)

Confidence intervals:

Linear Parameter - Likelihood ratio test ci:

	coef	lower .95	upper .95
dose_cum	0.3631761	0.2359541	0.5840276

Log Linear Parameter - Wald ci:

	coef	exp(coef)	lower .95	upper .95
covar_1	-1.2680399	0.2813826	0.1278091	0.619488
covar_2	-0.5217867	0.5934593	0.2782657	1.265675
covar_3	-0.2171762	0.8047882	0.3798633	1.705045
covar_4	-0.1930176	0.8244675	0.3902538	1.741806
covar_5	-0.5637658	0.5690620	0.2662683	1.216185

> f\_lrt(fit1,fit2)

\$lrt (likelihood ratio test)

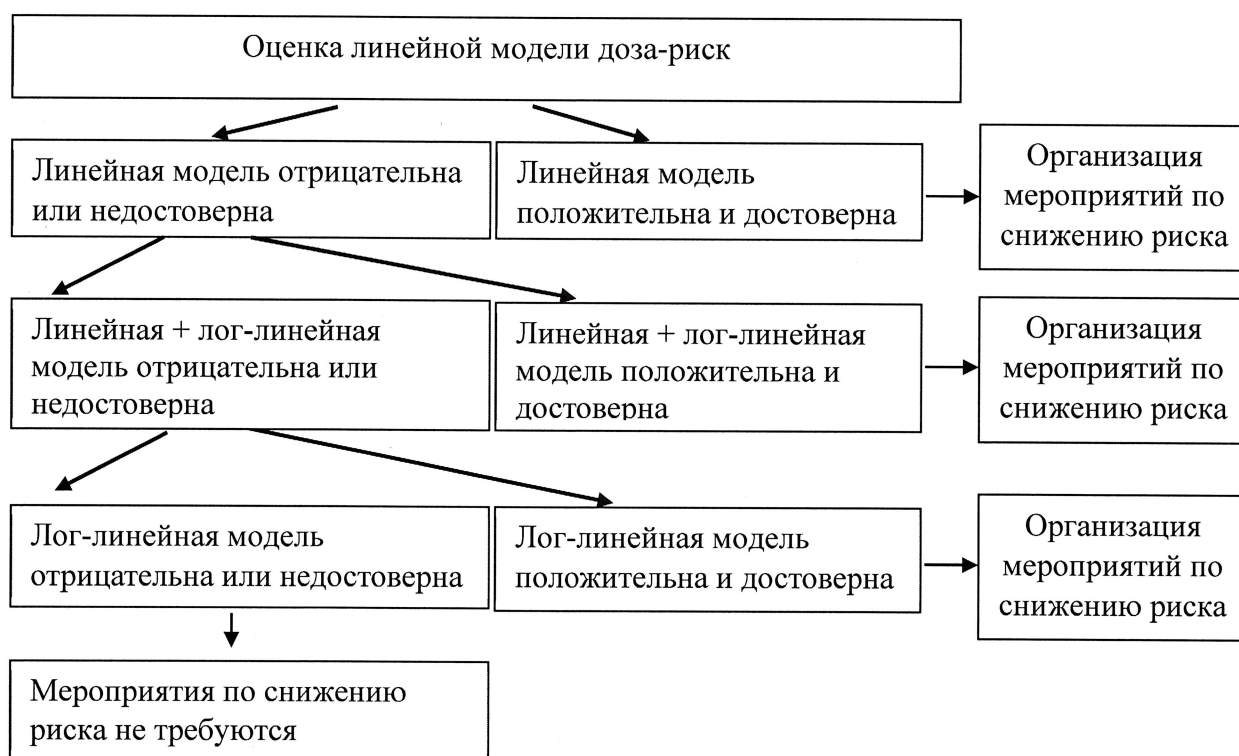
[1] 82.57406

\$lrt\_pval 1.172924e-18.

6. Анализ полученных результатов осуществляется в три этапа: анализ качества и достоверности линейной модели риска по стандартным оценкам аналогичных тестов, применяемых в статистике; анализ качества и достоверности линейной модели с лог-линейным компонентом по стандартным статистическим оценкам аналогичных тестов; сравнение качества двух моделей методом максимального правдоподобия с целью выбора наилучшей модели или отклонения обеих моделей и принятия или отклонения поиска альтернативных моделей.

7. В случае отклонения результатов при расчете рисков для обеих моделей, вычисленных с помощью статистического пакета rERR или его аналогов, например, пакета linERR для RStudio, коммерческой программы Epicure, потребуется проведение дополнительных вычислений с использованием модели пропорциональных рисков Кокса согласно формуле (1). Для этого необходимо воспользоваться программой RStudio для среды программирования R с использованием стандартных встроенных библиотек «stats4» и «survival», либо использовать известные программы статистической обработки данных, такие как IBM SPSS, Statsoft Statistica и др. Это позволит подтвердить или опровергнуть наличие исключительно лог-линейной зависимости риска от суммарной эффективной дозы облучения при использовании схожих параметров оценки качества и достоверности полученных результатов.

8. Оценка полученных результатов производится по логической блок-схеме следующего вида:



9. В случае невозможности выполнения всех предыдущих этапов расчета и анализа радиационного риска, необходимо использовать «Каталог средних годовых эффективных доз облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территории радиоактивного загрязнения Республики Беларусь» (далее - Каталог), основанном на данных о плотности загрязнения территории на 01.01.2021, по следующим этапам:

Расчет дозы облучения по формуле:

$$D = \sum_{i=0}^n D_0 / e^{-0.0231i}, \quad (6)$$

где D- суммарная эффективная доза облучения

n- общее число лет облучения;

D<sub>0</sub> – доза облучения согласно Каталогу

Определение величины β из таблицы:

Таблица - Параметр β для выявленных нозологических форм

Группы нозологических форм	Параметр β	Коды МКБ10
Гипертоническая болезнь	0.294	I10-I13
Ишемическая болезнь сердца	0.336	I20-I25
Болезни сердечно-сосудистой системы	0.398	I10-I13, I20-I25
Болезни сосудов головного мозга	0.267	I63, I64, G45

Расчет риска проводится по формуле (2)

Оценка риска по величине βD:

0 < βD ≤ 2 – радиационные риски минимальны;

2 < βD ≤ 6 – умеренные радиационные риски;

6 < βD ≤ 10 – повышенные радиационные риски;

βD > 10 – высокие радиационные риски.

### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

При точном соблюдении всех этапов оценки риска развития неонкологических заболеваний при проживании на загрязненных радионуклидами территориях ошибки исключены.