Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт промышленной экологии
Уральского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

Онищенко Александра Дмитриевна

Учет неопределенностей исходных данных при оценке зависимости доза-эффект на примере воздействия радона

Специальность 03.01.01 — Радиобиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель
профессор, д. т. н.
Жуковский М. В.

Екатеринбург
2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
	ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1	ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ РАДОНА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ЛЕГКОГО	12
1.1	Общая характеристика проблем облучения населения радоном	12
1.2	Влияние погрешностей измерений на результаты оценки зависимости доза-эффект	16
1.3	Классификация погрешностей определения экспозиции по объемной активности (ОА) радона при проведении эпидемиологических исследований облучения радоном в жилищах	20
1.4	Методы коррекции влияния неопределенностей в эпидемиологических исследованиях облучения радоном в жилищах	26
1.5	Постановка задач диссертационной работы	30
Глава 2	МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОЦЕНКЕ ОСНОВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ИХ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ	34
2.1	Моделирование облучения населения радоном и заболеваемости раком легкого	34

2.2	Методика определения влияния временны́х вариаций уровней радона в помещении на оценку сезонных значений ОА радона	42
2.3	Методика определения индивидуальной экспозиции по ОА радона при смешанном производственно-бытовом облучении	46
Глава 3	ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КОРРЕКТНОСТЬ АНАЛИЗА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ	49
3.1	Выбор критериев разбиения выборки при расчете отношения шансов	49
3.2	Влияние подбора контрольной группы на наклон зависимости доза-эффект	59
Глава 4	ОЦЕНКА НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА ТОЧНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПОЗИЦИИ ПО ОА РАДОНА	67
4.1	Оценка погрешностей измерения ОА радона.	67
4.1.1	Оценка погрешностей долгосрочных интегральных измерений трековыми детекторами	71
4.1.2	Оценка погрешностей измерения ОА радона при использовании ретроспективных детекторов	79
4.2	Влияние временны́х вариаций уровней радона в помещении на оценку сезонных значений ОА радона	84
4.3	Влияние долговременных вариаций уровней радона в помещении на оценку экспозиции по ОА радона	97

4.4	Влияние облучения радоном в других местах пребывания индивида на неопределенность оценки экспозиции по ОА радона	103
4.5	Дополнительные источники неопределенностей	108
Глава 5	ВЛИЯНИЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ ОЦЕНКИ ОА РАДОНА НА ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-ЭФФЕКТ	112
5.1	Влияние неопределенности оценки среднего значения ОА радона на результаты эпидемиологических исследований	112
5.2	Коррекция влияния неопределенности оценки среднего значения ОА радона методом регрессионной калибровки	114
5.3	Коррекция влияния неопределенности оценки среднего значения ОА радона методом SIMEX	117
5.4	Влияние неопределенности оценки значения σ_{err} на результат коррекции.	119
	ВЫВОДЫ	123
	ЛИТЕРАТУРА	124

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДПР – дочерние продукты распада

МДОА – минимально детектируемая объемная активность

МКРЗ – Международная комиссия по радиологической защите

НКДАР ООН – Научный комитет по действию атомной радиации при Организации Объединенных Наций

ОА – объемная активность

РК – регрессионная калибровка

СГ – среднее геометрическое

СГО – стандартное геометрическое отклонение

ЭРОА – эквивалентная равновесная объемная активность

ФЦП – федеральная целевая программа

SIMEX (simulation and extrapolation) – метод графической экстраполяции для исключения влияния погрешностей при анализе исходных данных измерений

WL (working level) – рабочий уровень. Любая комбинация короткоживущих дочерних продуктов радона в одном кубометре воздуха, которая приводит к эмиссии $1{,}300 \cdot 10^{8}$ МэВ·м$^{-3}$ или потенциальной энергии альфа-излучения, которая приблизительно равна 2,08 10^{-5} Дж·м$^{-3}$.

WLM (working level month) – рабочий уровень за месяц. Кумулятивная экспозиция от вдыхания воздуха при концентрации 1 рабочий уровень за рабочий месяц длительностью 170 ч.

ВВЕДЕНИЕ

Фундаментальная задача радиобиологии – определение общих закономерностей биологического ответа на воздействие ионизирующего излучения, которые составляют научную основу гигиенической регламентации радиационного фактора [1, 2]. Самым сложным и актуальным вопросом на сегодняшний день остается влияние радиации в малых дозах. Несмотря на то, что уже накоплен значительный объем экспериментальных и эпидемиологических данных, интерпретация эффектов малых доз не всегда ясна [3]. Особую проблему представляет оценка доз облучения и радиационно-индуцированных биологических последствий при внутреннем облучении организма [4].

Облучение от природных источников излучения является хроническим воздействием ионизирующего излучения и лежит в области малых доз. Согласно данным Научного комитета по действию атомной радиации при Организации Объединенных Наций (НКДАР ООН) [5, 6] облучение от природных источников излучения является одним из основных факторов радиационного воздействия на человека. При этом за счет ингаляционного поступления радона и продуктов его распада создается около половины общей дозы облучения населения. В ряде случаев облучение радоном в жилищах приводит к годовым значениям эффективной дозы, превышающим предел дозы для лиц, профессионально работающих с ионизирующим излучением. В России радоновой проблемой занимаются давно [7, 8], были разработаны как средства измерения, так и методология проведения радоновых обследований территорий и защиты от радона [9–11]. В рамках ФЦП «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности» радону уделяется отдельное внимание: проведены мероприятия по обследованию уровней природного облучения населения регионов и отдельных территорий РФ, разработан ряд гигиенических нормативов и документов [12].

Оценки риска при облучении радоном, проведенные авторитетными международными группами экспертов [6, 13, 14], показали, что от 10 до 14% случаев рака легкого обусловлено облучением населения дочерними продуктами распада радона в жилищах. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала, что радон является второй после курения причиной возникновения рака легкого [13]. Важно, что сделанные оценки риска базируются на данных, полученных при выполнении эпидемиологических исследований. На начальных этапах эпидемиологических исследований по связи рака легкого и облучением радоном это были данные по заболеваемости шахтеров, работавших преимущественно на урановых шахтах [14–17]. Позднее были проведены многочисленные эпидемиологические исследования облучения радоном в жилищах по типу случай-контроль, результаты которых были проанализированы в трех объединенных исследованиях по Европе [18], США и Канаде [19] и Китаю [20]. Информация, полученная в объединенных исследованиях, свидетельствует об отсутствии порога по ОА, ниже которого облучение радоном и его дочерними продуктами распада (ДПР) не представляет никакой опасности.

Тем не менее, результаты объединенных исследований нельзя считать окончательными. При проведении таких исследований возникают неопределенности, обусловленные рядом причин: качеством стандартизации контрольной группы, отсутствием научно-обоснованных подходов к выбору подгруппы сравнения с минимальным уровнем воздействия, погрешностью методов измерения ОА радона, вариабельностью ОА радона во времени, неопределенностью длительности пребывания индивида в жилище, где проводятся измерения, облучением индивида в других местах и др. Все это оказывает значительное влияние на точность определения зависимости доза-эффект в эпидемиологических исследованиях по связи рака легкого и облучения радоном.

Необходимо отметить, что учет влияния неопределенностей на зависимость доза-эффект является важной задачей и для других радиобиологических исследований медицинского и профессионального облучения, а также исследований японской когорты лиц, выживших после атомных бомбардировок [21, 22].

На данный момент полный анализ источников и величин неопределенностей эпидемиологических исследований облучения радоном в жилищах и их влияния на интерпретацию результатов отсутствует. В связи с этим детальная оценка неопределенностей, возникающих при этих исследованиях, и их влияния на результат является актуальной задачей.

Цель исследования

Определить источники и величины неопределенностей, которые влияют на результаты эпидемиологических исследований случай-контроль по оценке зависимости доза-эффект между облучением радоном и раком легкого.

Основные задачи исследования

1. Обосновать критерии представительности подгруппы сравнения (группы с минимальным уровнем по ОА радона) для снижения неопределенности при оценке зависимости доза-эффект в исследованиях случай-контроль.
2. Изучить влияние метода подбора контрольной группы в исследовании случай-контроль, а также влияние дополнительных факторов, действующих по мультипликативной или аддитивной модели, на результаты исследования.
3. Рассчитать неопределенности, возникающие при оценке экспозиции по ОА радона.
4. Проанализировать влияние неопределенностей оценки экспозиции по ОА радона на определение зависимости доза-эффект и применимость методов коррекции данного влияния.

Практическая значимость

1. Обоснование критериев представительности подгруппы сравнения и стандартизации контрольной группы позволяет повысить точность оценки зависимости доза-эффект в исследовании случай-контроль в области воздействия как радиационных, так и химических или экологических факторов.

2. Разработанная методика моделирования эпидемиологических исследований может быть использована на этапе планирования и анализа результатов исследований по изучению зависимости доза-эффект.

3. Зарегистрирована программа для ЭВМ по расчету отношения шансов для анализа результатов исследований случай-контроль.

Научная новизна

1. Предложен подход к определению оптимальной величины подгруппы сравнения при эпидемиологических исследованиях случай-контроль.

2. Показано, что факторы риска, влияющие на заболеваемость раком легкого по мультипликативным и аддитивным моделям, должны по-разному учитываться при оценке зависимости доза-эффект.

3. Сделан комплексный анализ неопределенностей, возникающих при оценке экспозиции по ОА радона в эпидемиологических исследованиях случай-контроль.

4. Показано влияние смещенной оценки погрешности определения экспозиции по ОА радона («ошибки погрешности») на оценку зависимости доза-эффект при коррекции воздействия данной погрешности.

Положения, выносимые на защиту

1. Критерием представительности подгруппы сравнения в исследовании случай-контроль является отсутствие значимого изменения наклона зависимости доза-эффект при малых вариациях ее границ.

2. Факторы риска, не коррелирующие с ОА радона, действующие по мультипликативной модели, не требуют дополнительной стандартизации, в то

время как влияние факторов риска, действующих по аддитивной модели, не устраняется путем подбора контрольной группы.

3. Мультипликативная погрешность оценки индивидуальной экспозиции обусловлена совокупным влиянием долговременных вариаций ОА радона и различиями в уровнях радона в жилищах и остальных местах пребывания человека и в исследовании случай-контроль составляет значение 2,5 (одно стандартное отклонение).

4. Смещенная оценка погрешности («ошибка погрешности») определения экспозиции по ОА радона приводит к искажению оценки дополнительного относительного риска рака легкого до двух раз при коррекции влияния данной погрешности.

Достоверность полученных результатов

Достоверность результатов обеспечивается корректностью поставленных задач, использованием современных средств измерений высокой точности, большим массивом сгенерированных данных при моделировании и использованием современных методов математической статистики.

Апробация работы

Апробация проводилась на расширенном семинаре радиационной лаборатории ИПЭ УрО РАН 04 апреля 2017 г., заключение по диссертационной работе было утверждено Ученым советом ИПЭ УрО РАН (протокол № 3 от 11.04.2017 г.). Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих научных конференциях: 7th International Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurement Application (Prague, Czech Republic, 2008), 6th Conference on protection against radon at home and at work (Prague, Czech Republic, 2010), XIII Международный экологический симпозиум «Урал атомный, Урал промышленный» (Екатеринбург, 2012), 7th Conference on protection against radon at home and at work (Prague, Czech Republic, 2013), Third International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research «RAD 2015» (Budva, Montenegro, 2015), 8th Conference

on protection against radon at home and at work (Prague, Czech Republic, 2016), Third East-European Radon Symposium «TEERAS 2017» (Sofia, Bulgaria, 2017).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, включая 8 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка сокращений, списка литературы из 125 наименований. Работа изложена на 132 страницах, содержит 16 таблиц и 33 рисунка.

Глава 1 ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ РАДОНА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ЛЕГКОГО

1.1 Общая характеристика проблем облучения населения радоном

Радон – природный радиоактивный газ, который образуется в почве и материалах строительных конструкций зданий и накапливается в жилищах. В тех или иных количествах он неизбежно присутствует в воздухе любого помещения, так как ОА радона в атмосферном воздухе отлична от нуля и в среднем равна 10 Бк/м^3 [5]. Практически во всех зданиях эта величина значительно выше. Исследования, проведенные в последнее время в ряде стран, выявили большие колебания уровней радона в жилищах, перекрывающие диапазон от единиц до 10^5 Бк/м^3. По данным НКДАР ООН [5, 6] за счет радона создается около половины общей дозы облучения населения от природных источников ионизирующего излучения.

Короткоживущие ДПР радона (радиоактивные изотопы свинца, висмута, полония) при ингаляционном поступлении удерживаются в респираторном тракте и облучают его органы и ткани. Единственным доказанным эффектом воздействия радона и его ДПР на человека является возникновение радиационно-индуцированного рака легкого [4, 6, 13].

Традиционно в радиобиологии для оценки биологического действия ионизирующего излучения используется поглощенная доза, а для плотно ионизирующего излучения – взвешенная по ОБЭ доза. Воздействие радона на человека имеет свои особенности, при оценке вероятности радиационно-индуцированного рака легкого используется не дозиметрические характеристики, а экспозиция по ЭРОА радона. Это обусловлено тем, что экспозиция по ЭРОА радона может быть непосредственно измерена, в то время, как расчет поглощенных доз на отделы респираторного тракта требует использования дозиметрической модели, имеющей ряд допущений по механизмам отложения аэрозолей, кинетике их выведения и формирования

поглощенных доз на клетки-мишени от короткопробежного α-излучения [23]. Дополнительные неопределенности при расчете доз так же обусловлены тем, что оценки относительной биологической эффективности α-излучения при ингаляционном поступлении радионуклидов имеют значительный разброс [24–26].

Главным источником данных о вреде здоровью от облучения радоном до недавнего времени являлись результаты исследований когорт шахтеров урановых рудников [15–17, 27, 28]. Эта профессиональная группа, подвергавшаяся облучению при высоких уровнях накопления радона и его ДПР в шахтах, была первой, у которой обнаружили и изучили риск возникновения рака легкого при ингаляционном поступлении ДПР радона. Основываясь на данных по шахтерам, МКРЗ опубликовала Рекомендации «Защита от радона-222 в жилых зданиях и на рабочих местах» [29]. Более полный анализ, проведенный Комитетом по оценке риска здоровью при облучении радоном Национальной академии наук США (BEIR VI), показал, что от 10 до 14% случаев рака легкого обусловлено облучением населения ДПР радона в жилищах [14].

Однако применение моделей риска, разработанных на шахтерах, для оценки воздействия радона на население имеет ряд ограничений (когорты шахтеров состоят из лиц мужского пола, доля курящих значительно выше, ЭРОА радона в шахтах многократно превышает уровни в жилищах и др.). Поэтому во многих странах Европы, Северной Америки, Азии было инициировано проведение масштабных эпидемиологических исследований в жилищах для выявления связи между заболеваемостью раком легкого и облучением за счет ингаляционного поступления ДПР радона в организм [30–36]. Можно выделить три вида таких исследований: когортные, экологические (географически коррелированные) и исследования по типу случай-контроль [37].

- Когортные исследования основаны на сопоставлении смертности от рака легкого между различными группами профессиональных работников или

населения при известных индивидуальных дозах облучения или средних дозах облучения для каждой группы. Такие исследования преимущественно использовались при оценке радиационного риска для шахтеров урановых рудников. Для исследования облучения населения такой подход сложно реализовать.

- Экологические исследования основаны на сопоставлении смертности от рака легкого для разных территорий с различными средними значениями ОА радона в помещениях. Недостатком исследований такого типа является то, что влияние большого количества дополнительных факторов, как правило, не позволяет корректно оценивать их результаты.
- Исследования, выполняемые по типу случай-контроль, основаны на определении уровней облучения радоном в группе лиц с идентифицированными случаями рака легкого и сопоставлении этих уровней с уровнями облучения радоном для контрольной группы, совпадающей по своим параметрам (например, пол, возраст и др.) с основной группой. Данный вид исследований признан наиболее подходящим для эпидемиологических оценок при бытовом облучении радоном вследствие малой распространенности рака легкого.

При оценке риска от облучения радоном исследования по типу случай-контроль основываются на предположении о том, что если есть связь между случаями рака легкого и облучением радоном, то уровень облучения должен быть выше у пациентов с диагнозом «рак легкого», чем без него.

На настоящий момент в мире завершены три объединенных исследования по изучению радона в жилищах и его влияния на возникновение рака легкого. К ним относятся комбинированный анализ семи североамериканских исследований случай-контроль [19], тринадцати исследований в Европе [18, 38] и двух исследований в Китае [20]. Китайские исследования были исключены из дальнейшего рассмотрения в связи с тем, что имелись обоснованные сомнения по качеству проводимых измерений ОА радона. В частности, в ряде помещений, где проводились измерения, наблюдались высокие значения ОА

радона-220 (торона), которые повлияли на оценку уровней облучения от радона-222 [39]. В комбинированном анализе семи североамериканских исследований размеры объединенной выборки составили 3 662 случая и 4 966 контролей. При анализе было получено, что коэффициент наклона зависимости экспозиция-эффект соответствует значению 0,11 на 100 Бк/м^3 (ДИ 0,0–0,28). В дальнейшем для повышения точности оценок анализа в исследования были включены только те люди, которые проживали не более чем в двух разных домах, инструментальные оценки экспозиции радона при этом охватывали период более 25 лет. В результате выборки сократились до 1 910 случаев и 2 651 контролей, а коэффициент наклона увеличился до 0,18 (ДИ 0,02–0,43). Никакого дополнительного анализа влияния погрешностей измерений или неопределенностей оценки экспозиции в работе не проводилось. Фактически полученная зависимость экспозиция-эффект получена на основании наблюдаемых данных, хотя и достаточно надёжных (так называемая «наивная» оценка).

Наиболее авторитетное исследование случай-контроль – комбинированное из тринадцати европейских исследований, в котором общее число случаев рака легкого составило 7 148, контролей – 14 208 человек [18, 38]. Исследования проводились в 9 странах. Минимальным требованием для включения в исследование было наличие не менее 150 случаев и контролей, детальная информация по курению и измерение ОА радона в жилищах, где индивидуумы проживали последние 15 лет и больше. Среднее измеренное значение ОА радона в группе случай составляло 104 Бк/м^3, в группе контроль – 97 Бк/м^3. В результате оценка риска возникновения рака легкого по измеренным значениям ОА радона составила 0,084 на 100 Бк/м^3 (ДИ 0,003–0,158). В исследовании было отмечено, что влияние неопределенностей, возникающих при оценке экспозиции по радону, приводит к занижению коэффициента наклона зависимости доза-эффект. В связи с этим была проведена коррекция измеренных значений ОА радона для получения наиболее вероятных значений истинной ОА радона.

В [18, 38] было отмечено, что измерения радона, проводимые в одном и том же помещении в различные годы, показали выраженную вариабельность. Это приводит к возникновению неопределенностей в оценке средней ОА радона в помещении за период в несколько лет, если такая оценка базируется на измерениях, выполненных в течение одного года. Было указано [18, 38], что в дополнении к неопределенностям, которые возникают при измерениях радона, имеются неопределенности оценок взвешенных по времени значений ОА радона из-за того, что многие объекты исследований не были доступны, и ОА радона в жилищах, эксплуатируемых в течение 30- летнего периода, была оценена косвенными методами. Следует отметить, что в работах, вошедших в анализ объединенного европейского исследования, не были проведены прямые оценки неопределенностей, обусловленные долговременными вариациями. Оценки подобного рода были сделаны уже в процессе окончательного анализа с использованием результатов, выполненных другими исследователями и в другое время.

1.2 Влияние погрешностей измерений на результаты оценки зависимости доза-эффект

Многочисленные исследования, направленные на установление зависимости вероятности возникновения рака легкого от накопленной экспозиции по ДПР радона [14–17, 27, 28, 40] или от средней ОА радона в жилищах [18, 19, 20, 38], позволили выявить связь возникновения рака легкого с облучением радоном. Особенную роль в этом сыграли объединенные исследования, включающие в себя исходные данные нескольких исследований, выполненных локально [14, 15, 18, 19, 38]. Они позволили однозначно доказать прямую связь возникновения рака легкого с воздействием радона и его ДПР и определить численное значение коэффициента пропорциональности между дополнительным относительным риском или отношением шансов, и накопленной экспозицией по ДПР радона или средней ОА радона в жилищах.

Необходимо отметить, что все исходные данные по уровням профессиональной или бытовой экспозиции радоном и его ДПР в обязательном порядке подвержены влиянию случайных погрешностей измерений, а также различного рода неопределенностей, обусловленных долговременными вариациями ОА радона в жилищах, различиями в длительности пребывания людей в атмосфере с повышенными уровнями радона и т.д. Данные неопределенности неизбежно будут оказывать влияние на результаты оценки коэффициента, описывающего зависимость доза-эффект [41–44].

В связи с этим при планировании эпидемиологических исследований целесообразно провести предварительный анализ влияния неопределенностей на планируемые результаты измерений. Такой анализ был сделан в работе [45], опубликованной перед началом масштабных исследований по эпидемиологии радона в жилищах Северной Америки.

В [45] был сделан анализ влияния неопределенностей при оценке экспозиции по радону на результаты эпидемиологических исследований. Было принято, что в инициировании рака легкого при облучении радоном биологически значимым является период экспозиции продолжительностью 25 лет в интервале от 5 до 30 лет до момента оценки риска, таким образом, игнорируется облучение в течение последних пяти лет, поскольку маловероятно, что ближайшая экспозиция вызовет рак легкого. Указано, что очень важно делать различия между погрешностями измерения и неопределенностями в оценке индивидуальной экспозиции. Моделирование влияния погрешностей измерения ОА радона проводилось на примере данных по распределению ОА радона по территории США, были приняты параметры логнормального распределения со средним геометрическим (СГ) = 24,8 Бк/м^3 и стандартным геометрическим отклонением (СГО) = 3,11. Такие уровни радона соответствуют кумулятивной экспозиции радона в жилищах за период 25 лет с СГ = 3 WLM и СГО = 3,11. В работе отмечается важность оценки экспозиции по радону в предыдущих местах пребывания и указывается, что отсутствие полных данных может привести к ошибкам в оценке риска. Исследователям

доступно измерение только текущих значений ОА радона, которые могут сильно отличаться от значений 15-30-летней давности вследствие принятых мер по энергосбережению или другим модификациям здания при условии проживания в том же самом здании. При анализе было принято проживание человека в единственном жилище, через X было обозначено истинное, но не поддающееся измерению значение экспозиции по радону, величина ln(X) нормально распределена с математическим ожиданием μ и дисперсией σ^2. Распределение величины X по логнормальному закону с математическим ожиданием μ и дисперсией σ^2 запишем как $X \sim Ln[\mu, \sigma^2]$. Величина X не является случайной переменной, а представляет собой фиксированную экспозицию и ее «распределение» отражает диапазон значений ОА радона в популяции. Вследствие наличия погрешностей величина X не может быть напрямую измерена, вместо этого принимается, что наблюдается величина $Z=X \cdot U$, где U – мультипликативная погрешность. Принимается, что U подчиняется логнормальному распределению $U \sim Ln[0, \tau^2]$. Также предполагается, что U не зависит от X и статуса заболевания. В результате величина Z также распределена по логнормальному закону $Z \sim Ln[\mu, \sigma^2+\tau^2]$. Несмотря на то, что величины X и Z тесно связаны между собой, необходимо различать распределение истинного значения экспозиции при заданном наблюдаемом $(X|Z)$ и наблюдаемое значение при заданном истинном $(Z|X)$. При заданном значении истинной экспозиции $X=x$ наблюдаемые значения будут распределены по логнормальному закону $Z|X=x \sim Ln[\ln(x), \tau^2]$. При заданном значении наблюдаемой экспозиции $Z=z$, значения истинной экспозиции подчиняются логнормальному распределению $X|Z=z \sim Ln[\mu+(\ln(z)-\mu)/(1+\tau^2/\sigma^2), \sigma^2\tau^2/(\tau^2+\sigma^2)]$.

На логарифмической шкале значение СГ наблюдаемой величины не отличается от истинного значения, однако, на реальной шкале значений величины Z будут искажены из-за увеличения рассеяния наблюдаемых значений. Примеры распределений наблюдаемых значений для различных величин истинных значений и наоборот представлены на рис. 1.1.

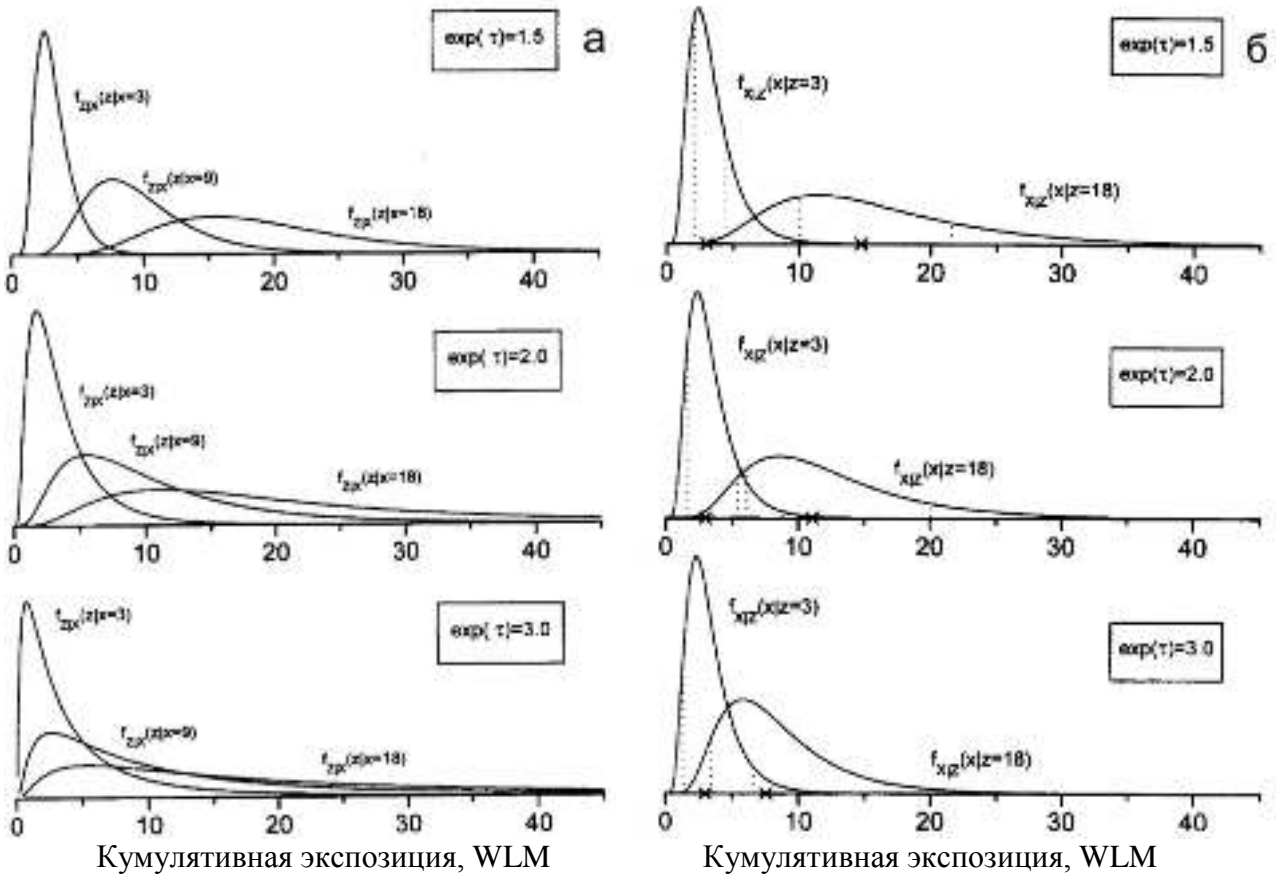


Рисунок 1.1 – Относительные распределения: а – наблюдаемой кумулятивной экспозиции по радону Z в зависимости от истинного значения X при значениях X, равных 3,9 и 18 WLM; б – истинного значения кумулятивной экспозиции по радону (X) от наблюдаемой величины (Z) при значениях Z, равных 3 и 18 WLM [45].

На рис. 1.1а приведено распределение наблюдаемой кумулятивной экспозиции по радону Z в зависимости от истинного значения X, обозначаемое как $f(Z|X)$, при принимаемых значениях X = 3, 9 и 18 WLM, которые соответствуют 25 годам облучения при 25, 74 и 148 Бк/м^3 соответственно. На рис. 1.1б можно видеть относительное распределение истинного значения кумулятивной экспозиции по радону (X) от наблюдаемой величины (Z), обозначаемое как $f(X|Z)$, при Z, принимающей значения 3 и 18 WLM, которые соответствуют 25 годам облучения при 24,8 и 148 Бк/м^3 соответственно. В [45] были представлены результаты компьютерного моделирования влияния ошибок при оценке экспозиции радона на результаты исследований случай-

контроль и рассчитана необходимая численность исследуемых групп для получения результата с 90% вероятностью отклонения от нулевой гипотезы. Для типичных значений exp(τ) = 2–3 требуется от 7 000 до 18 000 случаев при равном количестве контролей или 5 000–13 000 случаев при вдвое большем количестве контролей. Отмечается, что реальные исследования связи между радоном в жилищах и раком легкого более сложные, чем приведенное выше упрощенное компьютерное моделирование, которое базируется только на простой структуре ошибок.

1.3 Классификация погрешностей определения экспозиции по ОА радона при проведении эпидемиологических исследований облучения радоном в жилищах

Для описания зависимости наблюдаемого значения предиктора от его истинного значения целесообразно рассмотреть классификацию моделей погрешностей [43, 44, 46, 47]:

1. случайные и систематические;
2. классические и берксоновские;
3. аддитивные и мультипликативные.

Случайная погрешность – это составляющая погрешности измерения, изменяющаяся случайным образом при повторных измерениях одной и той же величины, т. е. это погрешность с нулевым математическим ожиданием. Систематическая погрешность имеет ненулевое значение своего математического ожидания.

В середине XX века было показано, что регрессионные модели относительно переменных с ошибкой могут различаться в зависимости от того, какая оценка используется в качестве переменной [48]. Это особенно важно при проведении исследований, связанных с воздействием ионизирующего излучения, поскольку дозы облучения, или экспозиция по ОА радона

используются в качестве переменных в моделях риска [49]. В [48] было предложено два типа модели ошибки:

- классическая модель ошибки – стандартная статистическая модель, где результат равен истинной величине плюс ошибка измерения (случайная величина, не зависящая от истинного значения, со средним значением, равным нулю);
- модель ошибки Берксона, предполагающая, что истинное значение равно оцененному значению плюс ошибка, являющаяся случайной величиной, статистически независимой от оценки.

Берксоновская ошибка возникает в случае, когда одно и то же значение (значение наблюдаемого предиктора) приписывается группе лиц, чьи индивидуальные истинные значения различаются. Если подобное наблюдение повторяется при тех же самых условиях и предположении об отсутствии ошибок классического типа, то результат наблюдения не изменяется. Ошибка берксоновского типа возникает, например, когда результаты группового радиационного мониторинга при контроле облучения на рабочем месте приписываются всем работникам, выполняющим свои действия в данных условиях вне зависимости от реального уровня индивидуальных доз. Большинство ошибок являются комбинациями обеих типов ошибок.

Аддитивные погрешности – это погрешности, изменяющие значения измеряемого предиктора на одинаковое значение вне зависимости от его истинного значения. Мультипликативные погрешности изменяют значения измеряемого предиктора в одинаковое количество раз вне зависимости от его истинного значения. В большинстве случаев полагают, что аддитивные погрешности распределены по нормальному закону, а мультипликативные – по логнормальному.

Соотношение между истинным и измеренным значениями предиктора при наличии классической аддитивной и мультипликативной погрешностей представлено на рис. 1.2 [43, 44].

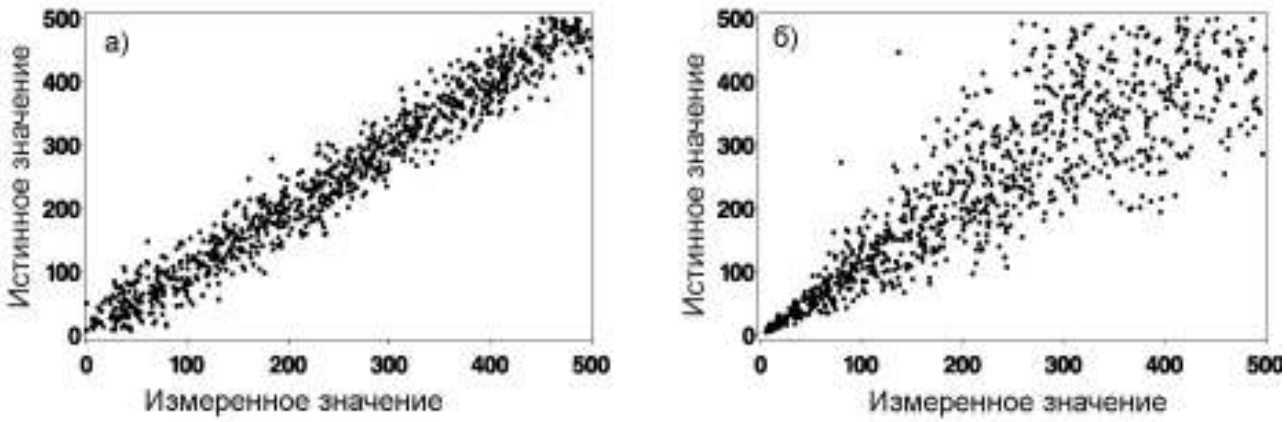


Рисунок 1.2 – Примеры влияния аддитивной (а) и мультипликативной (б) погрешностей на истинное значение изучаемого параметра

Оценка среднего значения ОА радона при эпидемиологических исследованиях подвержена влиянию целого ряда погрешностей. В [43, 44] сделан подробный анализ источников таких погрешностей и проведена их классификация.

1. Погрешности, влияющие на оценку среднего значения ОА радона в помещении за период экспонирования детектора

1.1 Погрешность, обусловленная вариабельностью показаний детектора, связана с влиянием целого ряда факторов:

- Влияние фоновой плотности треков (плотности треков для не экспонированного детектора). Данный фактор может оказывать влияние при низких уровнях экспонирования детектора.
- Случайная погрешность, обусловленная статистикой радиоактивного распада, подчиняющаяся закону Пуассона.
- Погрешность, обусловленная вариациями эффективности подсчета треков.
- Погрешность калибровки.
- Погрешность из-за недооценки высоких значений ОА радона вследствие близкого расположения треков на детекторе и невозможности их уверенного разрешения после травления.

1.2 Погрешности, обусловленные вариабельностью результатов измерений, выполненных различными лабораториями. По данным международных интеркалибровок расхождения в результатах измерений между различными лабораториями могут доходить до 15 %.

1.3 Погрешности, вызванные вариабельностью уровней ОА радона в различных частях одного и того же помещения.

1.4 Погрешности, обусловленные вариабельностью уровней объемной активности радона между различными комнатами одного и того же здания или квартиры. Возникновение данной погрешности связано с тем, что измерения, проведенные в одной из комнат, приписываются объемной активности радона во всем жилище в целом.

1.5 Погрешности, обусловленные неправильной идентификацией детектора. Они возникают, когда измерения радона проведены не в том помещении, которое было запланировано, или перепутан номер детектора. Представляют собой типичный пример грубой погрешности (промаха).

Погрешности, отнесенные к группам 1.1–1.3 и 1.5, являются погрешностями классического типа. Погрешность 1.4 следует отнести к берксоновской ошибке. Однако, учитывая то, что измерения ОА радона обычно проводятся в помещениях с максимальным временем пребывания (спальня, общая комната и т. д.), влияние данной ошибки незначительно.

2. Погрешности, влияющие на оценку среднегодового значения объемной активности радона

Имеется в виду неопределенность, обусловленная сезонными вариациями ОА радона, в случае, если измерения проводились не в течение всего года. Использование коэффициентов сезонных вариаций не позволяет полностью избавиться от данной погрешности. При использовании коэффициента сезонных вариаций данная погрешность заменяется погрешностью берксоновского типа, поскольку одно и то же значение коэффициента применяется ко всем помещениям данного типа и лицам, в них проживающим,

а также погрешностью классического типа, обусловленной неопределенностью численного значения коэффициента сезонных вариаций.

3. Погрешности, влияющие на оценку среднего значения объемной активности радона в предшествующие годы

3.1 Погрешности, обусловленные вариабельностью среднегодовых значений ОА радона в различные годы. В основном обусловлены вариабельностью среднегодовых и средних сезонных значений температуры наружного воздуха, атмосферного давления, скорости и направления ветра.

3.2 Погрешности, обусловленные изменением средних значений ОА радона после ремонта или перепланирования помещения (строительство или, наоборот, изоляция подвала, замена окон, изменение системы отопления и др.).

3.3 Погрешности, обусловленные изменением режима эксплуатации помещения в результате смены его владельца.

Погрешности, описанные в п. 3.1-3.3 являются погрешностями классического типа.

4. Погрешности, обусловленные использованием среднего значения ОА радона в предшествующие годы в качестве меры экспозиции по ОА радона в жилище.

4.1 Погрешности, обусловленные различиями в режимах проветривания в зависимости от конкретного помещения и времени суток. Хорошо известно, что ОА радона в помещении тесно связана с деятельностью находящихся в нем людей. При нахождении человека в помещении и выполнении им каких-либо действий ОА радона, как правило, снижается за счет открывания окон и дверей, использования вентиляции и т. д. При прекращении деятельности человека и покидании помещения ОА радона, как правило, увеличивается. Диапазон изменения пиковых значений ОА радона при переходе от активного режима эксплуатации помещения к стационарному состоянию может лежать в пределах 1,5–5 раз. Данный эффект наиболее ярко проявляется в жилищах, все обитатели которых отсутствуют в течение рабочего дня [50, 51]. Еще сильнее суточные вариации ОА радона заметны на рабочих местах офисного типа, в

образовательных учреждениях и т. д., где работы производятся преимущественно в одну смену. На таких рабочих местах ночные уровни ОА радона могут значимо превышать уровни, характерные для периода пребывания людей на рабочем месте [51, 52]. Суточные изменения температуры наружного воздуха также могут оказывать влияние на уровни ОА радона за счет изменения естественной кратности воздухообмена в здании, которая обусловлена стек-эффектом [53]. Подобные изменения ОА радона имеют место без участия человека.

4.2 Погрешность, обусловленная вариабельностью ОА радона в других местах, кроме основного помещения. При проведении исследований обычно не проводятся измерения ОА радона в других местах пребывания человека, кроме основного жилища, принимается, что в этих местах ОА радона соответствует среднему значению по жилищу. Если это не так, то возникает дополнительная случайная погрешность, величина которой будет определяться как различием в уровнях ОА радона, так и длительностью пребывания в этих помещениях. Необходимо отметить, что как в объединенном европейском исследовании [38], так и в отдельных исследованиях, входящих в него, полностью игнорировалась роль экспозиции по ОА радона, полученной вне жилища, в том числе и на рабочих местах, пусть и не относящихся к рабочим местам с повышенными уровнями радона.

4.3 Погрешность, обусловленная различиями в средних значениях ОА радона между жилищами, если для оценки облучения индивида радоном за заданный интервал времени используются измерения, выполненные только в одном из них. Ситуация типична для случаев, когда за рассматриваемый период (20–25 лет) человек проживал в нескольких местах, а измерения ОА радона были выполнены только в одном месте (чаще всего – на последнем место проживания), и полученное значение было приписано всем предыдущим местам обитания.

4.4 Погрешности, обусловленные вариациями длительности пребывания в жилище. Для оценки экспозиции обычно принимается заданное время

пребывания в жилище, одинаковое для всех (например, 7000 часов в год). В реальности длительность пребывания в жилище для активно работающих лиц и для домохозяек может заметно различаться. В Публикации 65 МКРЗ [29] предлагается использовать длительность пребывания в жилище в течение 7000 часов в год. В объединенном европейском исследовании [38] предлагается использовать коэффициент пребывания в жилище, равный 0,7, что соответствует годовому пребыванию в жилище в течение 6 166 часов. Как можно заметить, использование такого понятия, как средняя длительность пребывания человека в жилище, может привносить неопределенность в оценки экспозиции по ОА радона и, соответственно, эффективной дозы.

4.5 Погрешности, обусловленные значением коэффициента равновесия между радоном и его ДПР. Рекомендованным МКРЗ значением коэффициента равновесия является F=0,4. Реальное значение коэффициента равновесия в эксплуатируемых помещениях может отличаться от рекомендованного значения на величину порядка ±0,15.

Все рассмотренные типы погрешностей преимущественно относятся к мультипликативным случайным погрешностям [43, 44]. Из представленных данных следует, что основной вклад в погрешность вносят погрешности классического типа.

1.4 Методы коррекции влияния неопределенностей в эпидемиологических исследованиях облучения радоном в жилищах

Как уже отмечалось ранее, неопределенности оценки средних значений ОА радона при исследованиях случай-контроль приводят к занижению оценки зависимости доза-эффект. В связи с этим при расчетах вместо использования наблюдаемых значений воздействующего фактора («наивная» оценка) применяются различные подходы, позволяющие минимизировать или учесть влияние неопределенностей на результаты анализа.

Подробный анализ коррекции влияния неопределенностей, связанных с неверной оценкой индивидуальной экспозиции по ОА радона в объединенном европейском исследовании был сделан в [54]. Для учета влияния неопределенностей были рассмотрены два метода – метод интегрального условного правдоподобия и регрессионной калибровки.

В первом методе функция правдоподобия для неизвестного параметра θ может быть получена путем интегрирования по x функций вероятностей величин x, y, z:

$$p(y,z|\theta) = \int p(y|x,\theta)p(x|z)p(z)dx, \quad (1.1)$$

где x – истинная экспозиция радона, y – статус заболевания, z – измеренная экспозиция радона. Для анализа исследований случай-контроль выражение (1.1) заменяется на:

$$l(\beta,y,z) = \int l_c\,(\beta,y,z)p(x|z)dx, \quad (1.2)$$

где $l_c(\beta,y,z)$ – условное правдоподобие, x – истинная экспозиция, параметр θ в данном случае играет роль искомого коэффициента регрессии β в зависимости относительного риска от ОА радона. Далее с помощью метода Монте-Карло оценивается интегрированное условное правдоподобие через выражение (1.2). Интегрирование функции правдоподобия позволяет сделать корректный учет неопределенностей, возникающих в процессе измерения, и определить более реалистичные доверительные интервалы для коэффициента β. К недостаткам метода интегрального условного правдоподобия следует отнести необходимость большого объема вычислений, выполняемых методом Монте-Карло.

Метод регрессионной калибровки заключается в том, чтобы заменить ненаблюдаемое истинное значение переменной в регрессии на ожидаемое значение, полученное исходя из значения измеренной величины. Для оценки ожидаемого значения истинной величины x при наблюдаемом значении z используются выражения (1.3) и (1.4).

$$\mu_{x|z} = \left(\frac{1}{\sigma_m^2} + \frac{1}{\sigma_A^2}\right)^{-1}\left(\frac{z}{\sigma_m^2} + \frac{\mu_A}{\sigma_A^2}\right) \quad (1.3)$$

$$\sigma^2{}_{x|z} = \left(\frac{1}{\sigma_m^2} + \frac{1}{\sigma_A^2}\right)^{-1} \qquad (1.4)$$

где $\sigma^2{}_m$ – дисперсия погрешности определения ОА радона; $\sigma^2{}_A$ – скорректированное значение наблюдаемой дисперсии в выборке с учетом известной погрешности $\sigma^2{}_m$, μ_A – математическое ожидание уровней радона в выборке. Поскольку распределения радона являются логнормальными, а погрешности измерения мультипликативными, то при проведении подобной корректировки вместо обычных значений должны использоваться значения μ_A и $\sigma^2{}_A$, соответствующие нормальному распределению логарифмов ОА радона. Величины $exp(\mu_{x|z})$ и $exp(\sigma_{x|z})$ соответствуют среднему геометрическому и стандартному геометрическому отклонению логнормального распределения истинного значения ОА радона x при наблюдаемом значении z. Значения $\sigma^2{}_A$ и μ_A могут быть получены из данных по измерениям ОА радона в контрольной группе.

В [54] был сделан вывод о том, что оба метода оказали одинаковое влияние на результат, и скорректированное значение коэффициента наклона β составило 0,16 (ДИ 95%: 0,05–0,31) на 100 Бк/м^3. Анализ, выполненный для отдельных подгрупп, стратифицированных по статусу курения, уровням ОА радона в жилищах, социальному статусу и т. д., дал сопоставимый результат. Для коррекции наблюдаемых результатов на влияние погрешностей были использованы следующие значения $\sigma_m{}^2$:

- Чешская Республика 0,12;
- Финляндия 0,33;
- Италия 0,03;
- Швеция 0,14;
- Великобритания 0,20.

Для остальных исследований, вошедших в объединенное европейское исследование, использовалось медианное значение $\sigma_m{}^2 = 0{,}14$. Следует отметить значительную вариабельность дисперсий для разных стран. В данных исследованиях не учитывается то, что изменение ОА радона в течение

длительного времени может иметь направленный характер: постепенное увеличение или уменьшение.

В [38] было исследовано, насколько изменение σ_m^2 влияет на оценку коэффициента наклона β. Уменьшение σ^2_m на 30 % дало значение β=0,14 (ДИ 95 %: 0,05–0,27), увеличение на 30 % привело к оценке β=0,19 (ДИ 95 %: 0,06–0,41 %). Следует отметить, что данный диапазон изменений логарифмической дисперсии погрешности σ^2_m недостаточен и может не соответствовать отклонению реального значения дисперсии от значения, используемого в процедуре коррекции.

Отдельный интерес при анализе эпидемиологических данных, содержащих неопределенности, представляет метод SIMEX [55]. Отмечается, что метод является общим и может быть использован в ситуациях, когда рассматриваемая модель является новой и стандартные подходы к оценке влияния неопределенностей недостаточно изучены или разработаны. Авторы предлагают этот метод в ситуациях, когда пользователь, знакомый со стандартными статистическими методами, не чувствует себя комфортно со сложными техническими деталями подгонки моделей и сложной статистической теорией, которые, как правило, сопровождают практически все исследования.

Рассмотрим кратное описание предложенного метода. Сутью метода SIMEX являются оценки, полученные прибавлением дополнительной погрешности измерения к данным, и оценка тренда влияния дополнительно введенных погрешностей измерения на результаты, сделанные методом регрессии. Ключевая идея – влияние неопределенностей на искомую величину может быть определено путем моделирования. Предположим, что имеется «наивная» оценка величины β и имеется дополнительный набор данных с последовательно увеличенными дисперсиями погрешностей $(1+\lambda)\cdot\sigma_m^2$. При проведении анализа строится зависимость искомого параметра β от параметра λ. Искомое значение β_{true} получают путем экстраполяции полученной зависимости β от λ к значению $\lambda=-1$. Описанный метод экстраполяции

применяется, когда погрешность является аддитивной. Для мультипликативной погрешности используются логарифмические координаты (логарифмическая дисперсия). В [55] рассмотрены три варианта экстраполяции: двухточечная линейная экстраполяция, трехточечная квадратичная экстраполяция и многопараметрическая экстраполяция. В этой работе отмечается, что качество оценки исходного значения возрастает по мере перехода:

«наивная»→линейная→квадратичная→многопараметрическая.

При использовании данного метода необходимо учитывать, что моделирование влияния дополнительной случайной погрешности должно проводиться многократно для получения статистически значимой оценки ожидаемого значения.

1.5 Постановка задач диссертационной работы

Анализ литературных данных показывает, что проведенные на настоящее время объединенные эпидемиологические исследования случай-контроль [19, 38] позволяют получить только предварительную оценку зависимости связи облучения радоном в жилищах с радиационно-индуцированным раком легкого. Остался нераскрытым ряд вопросов, которые могут привести к пересмотру результатов объединенных исследований, и оказаться полезными при планировании новых широкомасштабных исследований случай-контроль. К таким вопросам относятся:

1. Ни в одном из объединенных исследований [19, 38], либо исследованиях, в них вошедших, не были подробно проанализированы возможные неопределенности оценки зависимости доза-эффект, обусловленные произвольным выбором количества диапазонов разбиения выборки по ОА радона и границ этих диапазонов, следовательно, произвольным выбором объема подгруппы сравнения (группы с минимальным уровнем по ОА радона).

2. Подбор контрольной группы является необходимым условием для получения адекватного результата при проведении исследований случай-

контроль [46]. Разнообразие коррелированных или некоррелированных факторов риска, потенциально способных повлиять на возникновение рака легкого, не позволяет полностью стандартизовать группы случай и контроль. Выявление наиболее значимых факторов, по которым стандартизация является принципиально важной, а также влияние неполной стандартизации контрольной группы на результаты анализа представляется важной и не до конца решенной задачей. Также недостаточно изученным является вопрос о том, влияет ли отличие в механизме действия фактора риска (аддитивный или мультипликативный характер действия фактора) на результаты оценки зависимости доза-эффект.

3. В [38] учет неопределенностей оценки экспозиции по ОА радона был основан на результатах исследований, касающихся исключительно долговременных вариаций ОА радона, неопубликованных в открытой печати. Оценка влияния других факторов, влияющих на точность определения экспозиции по ОА радона, отсутствовала. В [19] явный учет неопределенностей экспозиции по ОА радона не представлен вообще. В данном исследовании устранение влияния неопределенностей было выполнено путем простого исключения измерений, выполненных, с точки зрения авторов, недостаточно надежно. В связи с этим представляет интерес развернутый анализ величин неопределенностей оценки экспозиции по ОА радона, обусловленных такими факторами, как аппаратурные и методические погрешности измерений, облучение радоном в других местах кроме жилища, влияние кратковременных, средне- и долговременных вариаций ОА радона в жилище и др.

4. Большой интерес представляет анализ влияния неопределенностей оценки экспозиции по ОА радона на результаты исследований случай-контроль. При проведении измерений из-за наличия неопределенностей мы получаем смещенную выборку значений ОА радона, при прямом использовании которой («наивная» оценка) мы получаем смещенное значение наклона зависимости доза-эффект. При этом измеренная, искаженная неопределенностями выборка является единственной доступной

исследователю. В силу случайного характера влияния погрешностей совокупность измеренных значений и, соответственно, «наивная» оценка, сделанная на ее основе, будут подвержены случайным флуктуациям. Оценить, насколько «наивная» оценка наклона зависимости доза-эффект при наличии неопределенностей будет отличаться от среднего ожидаемого значения возможно только в результате специального моделирования.

5. Методы, снижающие влияние погрешностей измерений на результаты анализа зависимости кривой доза-эффект, достаточно широко описаны в литературе. Вместе с тем применимость каждого конкретного метода к корректировке результатов эпидемиологических исследований облучения радоном в жилищах далеко не очевидна. Качество восстановления исходных данных во многом будет определяться как используемым методом коррекции, так и величиной неопределенностей, влияющих на результаты оценки ОА радона. Дополнительного изучения требует вопрос влияния точности определения погрешности, используемой при коррекции наблюдаемых данных, на результат.

В связи с этим в настоящей диссертационной работе были определены следующие основные задачи исследований:

1. Обосновать критерии представительности подгруппы сравнения (группы с минимальным уровнем по ОА радона) для снижения неопределенности при оценке зависимости доза-эффект в исследованиях случай-контроль.

2. Изучить влияние метода подбора контрольной группы в исследовании случай-контроль, а также влияние дополнительных факторов, действующих по мультипликативной или аддитивной модели, на результаты исследования.

3. Рассчитать неопределенности, возникающие при оценке экспозиции по ОА радона.

4. Проанализировать влияние неопределенностей оценки экспозиции по ОА радона на определение зависимости доза-эффект и применимость методов коррекции данного влияния.

Глава 2 МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОЦЕНКЕ ОСНОВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ИХ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ

2.1 Моделирование облучения населения радоном и заболеваемости раком легкого

На первом этапе моделирования формировалась выборка значений ОА радона в заданной популяции. На основании многочисленных данных [56–60] было принято, что распределение ОА радона может с достаточной точностью быть описано логнормальным распределением. В связи с этим при моделировании задавались значения СГ и стандартного отклонения σ_{LN} логарифмов ОА радона. Среднее геометрическое ОА радона задавалось в интервале от 25 до 100 Бк/м^3, стандартное отклонение σ_{LN} в интервале от 0,8 до 1,2.

С использованием генератора случайных чисел в программе Excel при помощи функции НОРМ.ОБР были получены значения логарифмов ОА радона, распределенные по нормальному закону со средним значением ln (GM) и стандартным отклонением σ_{LN}. Далее из этого распределения были получены значения ОА радона, подчиняющиеся логнормальному распределению.

Для учета возможного влияния статуса курения на содержание радона в жилище [38] в ряде случаев было задано, что ОА радона в жилищах курильщиков в среднем на 10 % меньше:

$$OA_{Rn}^{sm} = OA_{Rn} \cdot (1 - RANDOM \cdot 0{,}2) \qquad (2.1)$$

Заболеваемость раком легкого в популяции моделировалась следующим образом [61]:

1. Выбиралось базовое значение спонтанной заболеваемости раком легкого. При использовании возраст-специфической заболеваемости $\lambda_0(t)$ было принято, что частота спонтанного возникновения рака легкого для некурящих мужчин и женщин практически не отличается (табл. 2.1) [38, 62]. Данные,

приведенные в табл. 2.1, были аппроксимированы подгоночной функцией, плавно зависящей от возраста t на момент оценки риска.

2. Возрастное распределение численности населения для t≥40 лет моделировалось спадающей функцией, соответствующей изменению вероятности дожития до определенного возраста [63]:

$$AGE=40+45\cdot ABS[НОРМ.ОБР(RANDOM;1;\sigma_{AGE})-1] \quad (2.2)$$

Для мужчин стандартное отклонение принималось равным σ_{AGE}=0,35, для женщин σ_{AGE}=0,40. Моделируемое распределение численности населения по возрасту представлено на рис. 2.1. Лица в возрасте до 40 лет не рассматривались в силу низкой вероятности спонтанного возникновения рака легкого.

Таблица 2.1 – Вероятность спонтанного возникновения рака легкого у никогда не куривших мужчин и женщин, 10^{-5} год$^{-1}$

Возраст, лет	Мужчины	Женщины
35–39	2	2
40–44	3	3
45–49	5	4
50–54	7	7
55–59	10	10
60–64	14	14
65–69	20	19
70–74	27	26
75–79	35	34
≥ 80	46	44

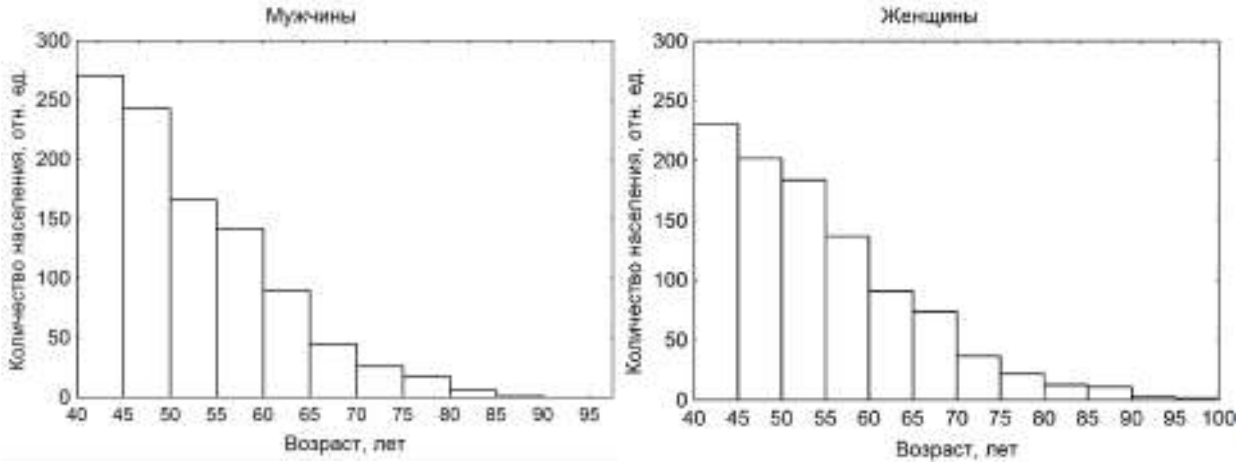


Рисунок 2.1 – Моделируемое распределение численности населения по возрасту

Для каждого члена популяции случайным образом разыгрывалось его отношение к курению. Было принято, что для мужчин доля курящих либо когда-либо куривших составляет 60 %, для женщин – 30 % [64, 65]. Следует отметить, что для отдельных стран доля курящих может заметно отличаться от принятых значений. Затем возраст-специфическая вероятность спонтанного возникновения рака легкого $\lambda_0(t)$ умножалась на коэффициент относительного риска для соответствующей группы курящих. Типы групп по отношению к курению и значения относительного риска были выбраны в соответствии с данными работы [38] (табл. 2.2). Принятое в данной работе распределение курящих среди мужчин и женщин было задано согласно приведенному в объединенном европейском исследовании [38] и представлено на рис. 2.2.

3. Для учета дополнительных факторов риска, влияющих на заболеваемость раком легкого, вводились мультипликативные коэффициенты и аддитивные слагаемые, приводящие к увеличению риска заболевания, но не зависящие от частоты спонтанного возникновения рака легкого. Введение действия факторов риска проводилось случайным образом.

Таблица 2.2 – Относительный риск возникновения рака легкого в зависимости от интенсивности курения [38]

Интенсивность курения	Мужчины	Женщины
Никогда не курившие (некурящие)	1,0	1,0
Курят в настоящее время:		
< 15 сигарет в день (курящие 1)	13,2	5,8
15–24 сигареты в день (курящие 2)	25,8	11,4
≥ 25 сигарет в день (курящие 3)	39,5	17,4
Бросившие курить:		
< 10 лет (бросившие 1)	20,8	5,5
≥ 10 лет (бросившие 2)	5,0	1,3
Курящие от случая к случаю, курящие только трубки или сигары (другие)	8,3	1,5

Примечание: достаточно высокий относительный риск для лиц, недавно бросивших курить, может объясняться тем, что причиной прекращения курения послужило наступившее ухудшение здоровья.

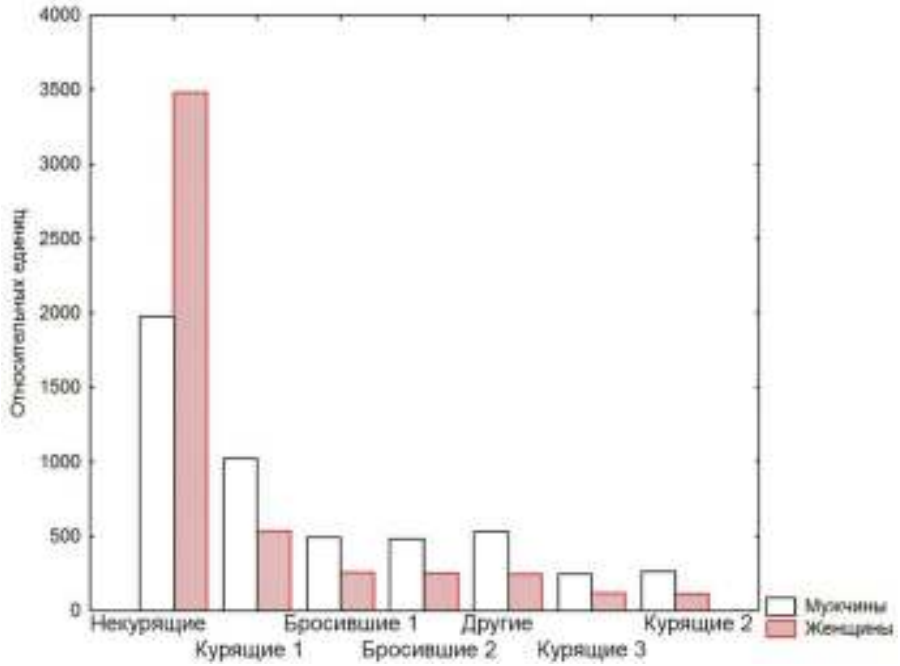


Рисунок 2.2 – Распределение курящих мужчин и женщин по группам

4. Вероятность заболевания раком легкого в результате совместного действия радона и курения рассчитывалась как

$$P(t, smoking, Rn, F_i) = \lambda_0(t) \cdot RR_{sm}(1 + OA_{Rn} \cdot ERR_{Rn}) \cdot F_m + F_a, \quad (2.3)$$

где RR_{sm} – относительный риск возникновения рака легкого за счет курения (табл. 2.3); ERR_{Rn} – дополнительный относительный риск возникновения рака легкого при воздействии радона (в среднем 0,16 на 100 Бк/м^3 [38]); OA_{Rn} – объемная активность радона, воздействующая на заданного индивидуума; F_m –фактор риска, действующий по мультипликативной модели; F_a – фактор риска, действующий по аддитивной модели. Коэффициент F_m мог задаваться как больше, так и меньше единицы. При отсутствии дополнительных факторов риска его значение принималось равным единице. Соответственно, фактор F_a, действующий по аддитивной модели, при наличии риска был отличен от нуля, а при отсутствии риска принимался равным нулю.

При установлении величины дополнительного относительного риска возникновения рака легкого при облучении радоном ERR_{Rn} использовалась модель, разработанная в [17] на основании анализа эпидемиологических данных по французско-чешской когорте шахтеров урановых рудников. Особенностью данной модели является наличие зависимости относительного риска как от возраста на момент радиационного воздействия, так и от времени, прошедшего с момента облучения. Дополнительный относительный риск рассчитывался как

$$ERR_{Rn}(t) = \sum_{t_e=1}^{t-5} \beta \cdot W(t_e) \cdot exp[\alpha(t_e - 30) + \theta(t - t_e - 20], \quad (2.4)$$

где t – возраст на момент оценки риска (достигнутый возраст); t_e – возраст на момент радиационного воздействия; $W(t_e)$ – экспозиция по ЭРОА радона, рассчитываемая как $W(t_e)=OA_{Rn} \cdot F \cdot 6132$ Бк·ч/м^3 (F – коэффициент равновесия, 6132 – средняя длительность пребывания человека в жилище [66]); β – коэффициент пропорциональности; α=–0,0776 год$^{-1}$, θ=–0,0673 год$^{-1}$ – коэффициенты, учитывающие изменение дополнительного относительного риска с возрастом на момент облучения и с временем, прошедшим с момента

облучения. При расчетах принималось значение минимального латентного периода τ=5 лет.

Для большей согласованности данной модели с результатами объединенного эпидемиологического исследования [38] коэффициент пропорциональности данной модели был перенормирован так, чтобы при пожизненном равномерном радиационном воздействии коэффициент дополнительного относительного риска также был равен 0,16 на 100 Бк/м^3 [66]. Зависимость дополнительного относительного риска для достигнутого возраста старше 40 лет при постоянном уровне радона в жилищах, равном 100 Бк/м^3 показан на рис. 2.3.

5. При помощи генератора случайных чисел разыгрывалось число, равномерно распределенное на интервале от 0 до 1. Если выполнялось условие RANDOM$\leq P(t, smoking, Rn, F_i)$, то считалось, что заболевание раком легкого реализовано, и рассматриваемый объект относится к группе случай (основная группа). В противном случае заболевания не было, и объект относился к группе контроль. Для заданных значений среднего геометрического ОА радона и стандартного отклонения σ_{LN} логарифмов ОА радона разыгрывалось 10^6 историй (табл. 2.3). Принималось одинаковое количество мужчин и женщин в популяции.

6. При формировании групп в методе случай – контроль задавалось постоянное соотношение 1:2 между количеством членов основной и контрольной групп.

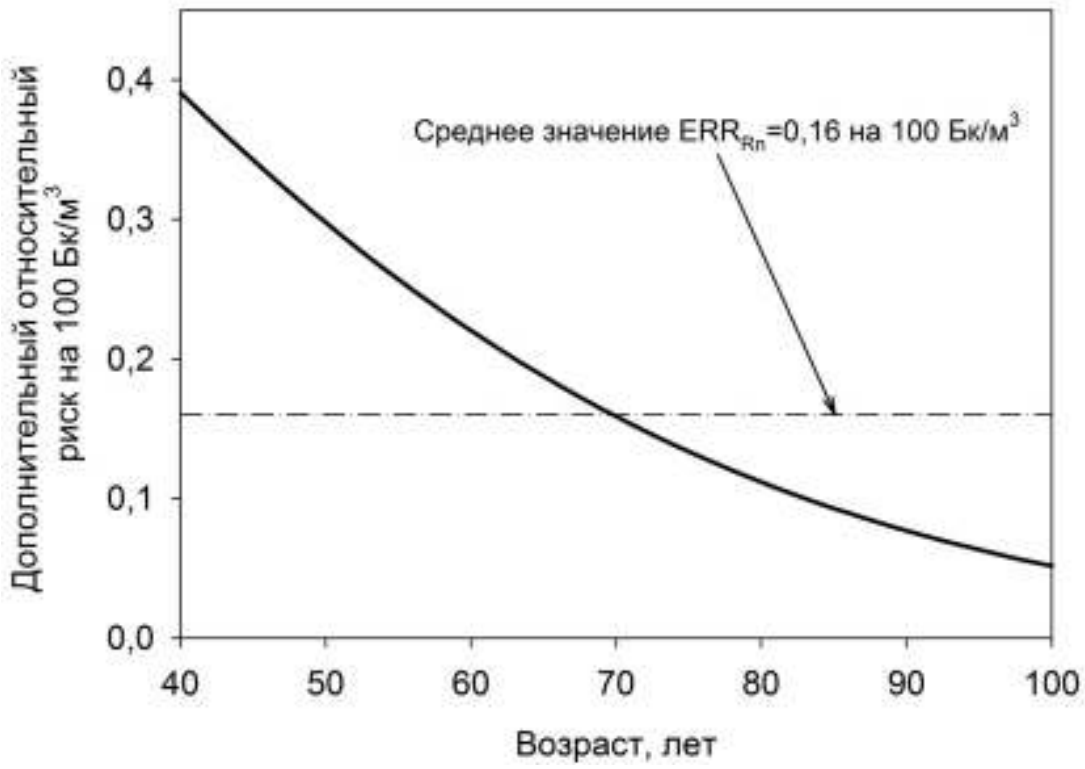


Рис. 2.3 – Зависимость дополнительного относительного риска для достигнутого возраста старше 40 лет при постоянном уровне радона в жилищах, равном 100 Бк/м^3

Таблица 2.3 – Характеристики выборок

№ выборки	Среднее геометрическое ОА радона, Бк/м^3	Геометрическое стандартное отклонение
1	25	2,23
2	35	2,72
3	46	2,23
4	46	2,72
5	46	3,32
6	60	2,72
7	75	2,72
8	100	2,46

Таким образом, было выполнено моделирование исследований, проведенных на различных территориях с отличающимися условиями воздействия радона на население. Для каждой из восьми выборок по различным критериям подбирались контрольные группы, и формировалась объединенная выборка. С учетом применения различных условий (наличие или отсутствие корреляции ОА радона и курения) и дополнительных факторов риска было получено шесть объединенных выборок. Объем каждой из объединенных выборок составил около 7 900 случаев и 15 800 контролей. Характеристики объединенных выборок представлены в табл. 2.4.

Таблица 2.4 – Характеристика выборок, моделируемых для оценки влияния радона на заболеваемость раком легкого (в качестве условных названий указаны рабочие обозначения выборок, полученные и используемые в процессе моделирования и анализа)

Условное название	Значения факторов, действующих по мультипликативной модели	Значения фактора, действующего по аддитивной модели	Корреляция курения с ОА радона
М-1	-	$F_a = 0{,}005$	–10%
М-2	-	-	–10%
М-2а	-	-	–10%
М-3	$F_m = 8$	-	–10%
М-4			Корреляция отсутствует
М-5			Корреляция отсутствует

При оценке влияния неопределенностей на результаты зависимости заболеваемости раком легкого от уровня ОА радона в жилище было сделано предположение, что доминирующим типом неопределенностей являются

мультипликативные погрешности, подчиняющиеся логнормальному закону распределения [18, 41, 42, 44, 45]. Было принято, что величины мультипликативной погрешности калибровки детекторов, неопределенность, связанная с сезонными вариациями ОА радона, а также неопределенность, связанная с переходом от текущих значений ОА к средневзвешенным значениям за длительный период, являются постоянными во всем диапазоне изменения ОА радона. Величина «измеренного» значения ОА радона, искаженная погрешностью измерений, была смоделирована как

$$OA_{Rn}^{meas} = \exp\left[ln\left(OA_{Rn}^{real}\right) + \text{НОРМ. ОБР}(RANDOM; 0; \sigma_{err})\right], \qquad (2.5)$$

где σ_{err} – стандартное отклонение логарифма мультипликативной погрешности. Значение σ_{err} варьировалось в диапазоне от 0,2 до 1,5.

2.2 Методика определения влияния временны́х вариаций уровней радона в помещении на оценку сезонных значений ОА радона

Корректное определение экспозиции по ОА радона и тем более по ЭРОА радона представляет определенные сложности как технического, так и методического плана.

Одна из проблем заключается в том, что ОА радона в помещении подвергается значительным суточным, кратковременным (3–7 суток), сезонным (~ 6 месяцев) и долговременным (от 2–3 до 20–30 лет) вариациям [38, 17, 41, 42, 44, 66]. Поэтому разовый (инспекционный) замер или даже кратковременное (3–7 суток) интегрирующее измерение не позволяют сделать корректную оценку среднего сезонного значения ОА радона, не говоря уже о среднегодовой или долгосрочной оценке [67].

Цель настоящего раздела – разработка подходов к оценке точности определения среднего сезонного значения ОА радона различными методами (инспекционные замеры, угольные адсорберы, трековые детекторы).

Для оценки динамики изменения ОА радона была выполнена серия длительных (~ 6 месяцев) измерений ОА радона в различных жилых и офисных помещениях городского типа. Никаких дополнительных ограничений на эксплуатацию помещений не налагалось. По возможности выбирались помещения, расположенные в зданиях, построенных в различное время и по различным технологиям. Измерения проводились при помощи радон-мониторов AlphaGUARD PQ2000PRO (SAPHYMO GmbH, Германия). Одновременно с измерением ОА радона монитор AlphaGUARD регистрирует температуру, относительную влажность воздуха и атмосферное давление. Он может работать в 10-минутном активном режиме прокачки, а также 10- либо 60- минутном диффузионном режиме пассивного отбора. В нашем эксперименте интервал измерений составлял 1 час в диффузионном режиме.

В процессе измерений дополнительно фиксировались такие параметры, как температура и влажность в помещении, а также атмосферное давление. Температура наружного воздуха, как правило, оценивалась по данным ближайшей метеорологической станции, получаемым на сайте rp5.ru. Реальное значение температуры наружного воздуха в пункте измерения и данные метеостанции отличались не более чем на 2–3 °C. Анализ влияния разницы температур между помещением и наружным воздухом на процессы воздухообмена в помещении и удельную скорость поступления радона детально рассмотрены в работе [68].

Пример временной зависимости ОА радона в помещении представлен на рис. 2.4. На графике видны влияние случайных погрешностей измерений, обусловленных статистикой счета импульсов, и отклик на изменение режимов эксплуатации помещения в пределах суток.

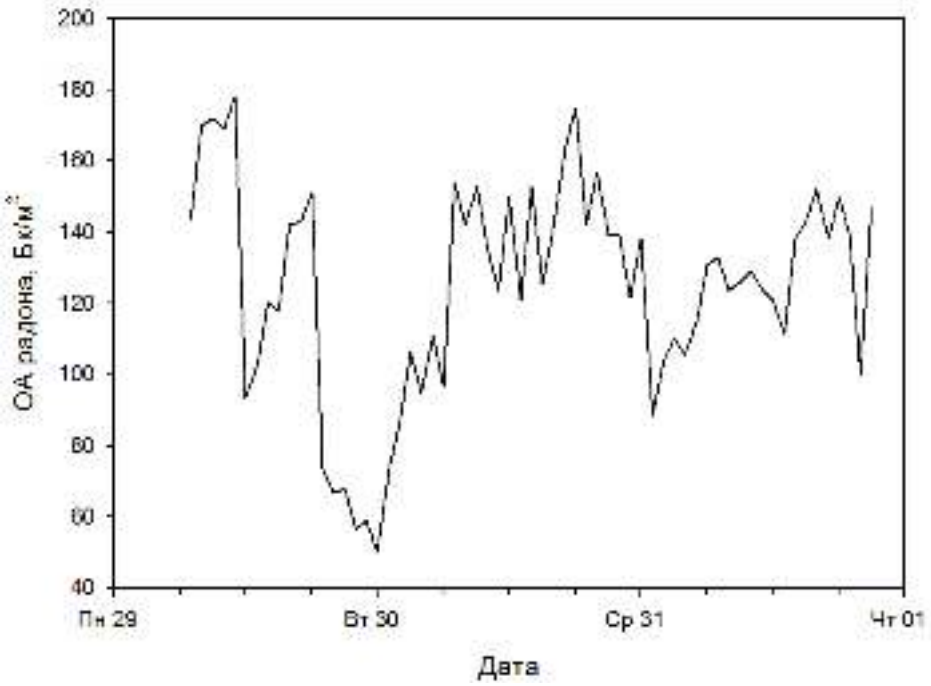


Рисунок 2.4 – Пример суточных вариаций ОА радона в помещении

На начальном этапе анализа полученные временные ряды условно разделялись на теплый (с 1 мая по 30 сентября) и холодный (с 1 октября по 30 апреля) сезоны. Границы теплого и холодного сезонов были выбраны применительно к Уральскому региону и примерно соответствуют началу и окончанию отопительного сезона.

Далее проводился компьютерный эксперимент на основе реально измеренных значения ОА радона: при помощи специально разработанной программы для ЭВМ моделировалось проведение измерений ОА радона (инспекционных, кратко- и долгосрочных интегрирующих) по различным протоколам. Внешний вид интерфейса программы представлен на рис. 2.5.

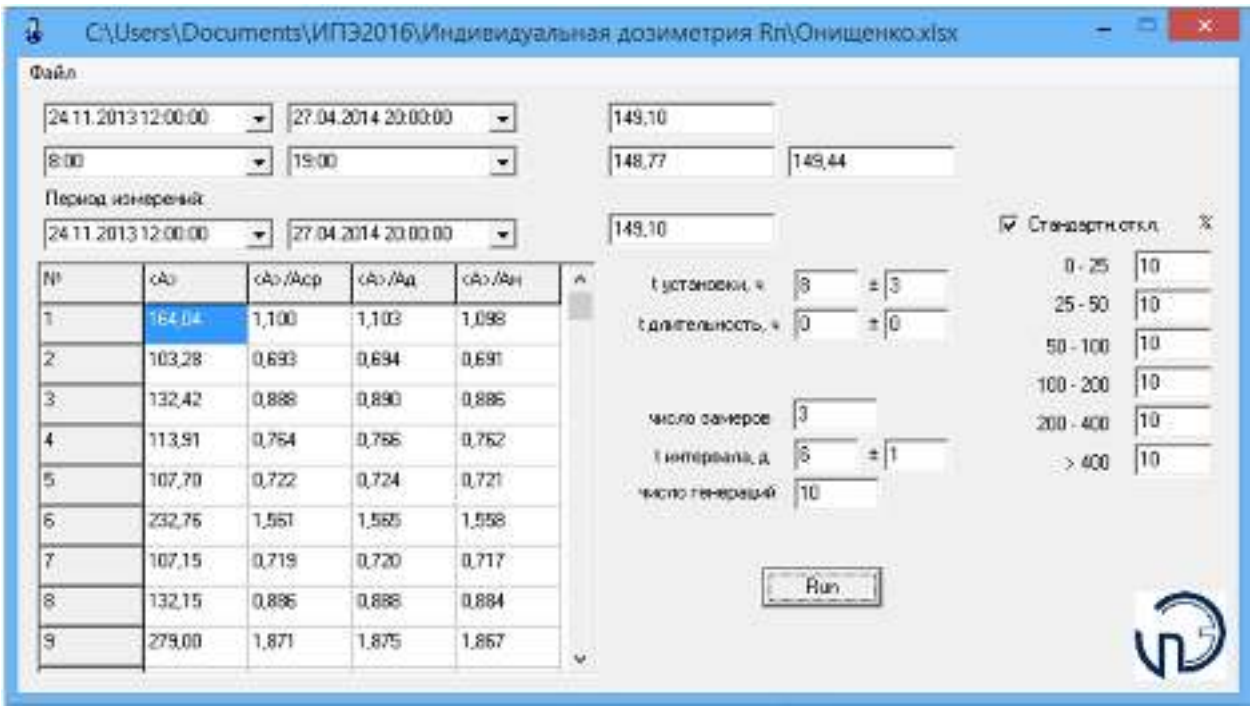


Рисунок 2.5 – Внешний вид интерфейса программы для моделирования измерений ОА радона, проводимых по различным протоколам

Эксперимент проводился по следующей схеме:

1. Выбор в пределах одного (теплого или холодного) сезона временного интервала 90 суток.

2. Моделирование проведения инспекционных замеров путем случайной выборки единичных значений ОА радона из всего временного ряда. Количество замеров в пределах выбранного интервала: 1–5. Интервал между замерами 21±7 суток. Для большого количества замеров интервал между замерами сокращался. За измеренное значение принималось среднее значение ОА радона по серии инспекционных измерений.

3. Моделирование проведения квазиинтегральных замеров при помощи угольных адсорберов. Количество замеров в пределах выбранного интервала: 1-3, 5. Длительность экспонирования 5±1 сут, интервалы между измерениями такие же, как и для инспекционных замеров. За измеренное значение принималось среднее значение ОА радона за интервал моделируемого измерения.

4. Моделирование проведения интегральных замеров при помощи трековых детекторов – 1 замер. Время экспонирования 60±14 суток. За

измеренное значение принималось среднее значение ОА радона за интервал моделируемого измерения.

5. Время проведения инспекционных замеров и установки интегрирующих детекторов выбиралось в дневное время – 14±3 часа.

6. Для каждого моделируемого протокола измерений случайным образом 1000 раз разыгрывались дата и время установки детектора, интервал между повторными замерами и длительность интегрирующего измерения.

7. После проведения моделирования выборочные средние значения ОА радона, полученные по единичному измерению или серии повторных измерений, сопоставлялись со средним значением ОА радона по всей сезонной серии измерений (генеральным средним).

8. Для оценки суммарного эффекта вариабельности ОА радона и погрешностей средств измерений в программе была предусмотрена возможность варьирования по нормальному закону случайным образом результатов разовых замеров с заранее заданной погрешностью, зависящей от уровня ОА радона. Тем самым имитировалось дополнительное влияние погрешностей средств измерений на результаты оценок средних сезонных значений ОА радона. Численные значения погрешностей измерений для различных детекторов были взяты из оценок, сделанных в работе [69].

2.3 Методика определения индивидуальной экспозиции по ОА радона при смешанном производственно-бытовом облучении

Для проведения исследований по определению индивидуальной экспозиции по ОА радона была привлечена группа добровольцев в составе 35 человек. Все участники эксперимента – это активная работающая часть населения (возраст от 25 до 60 лет), преимущественно с одним постоянным местом работы офисного типа. Эксперимент по определению индивидуальной экспозиции проводился в период со 2 ноября 2015 г. по 31 января 2016 г. То, что в период эксперимента попали новогодние и рождественские каникулы, не

рассматривался как мешающий фактор, поскольку при оценке среднегодового индивидуального облучения радоном влияние отпуска или командировок имеет сопоставимое влияние.

Каждому участнику было выдано 5 радиометров радона на основе трековых детекторов CR-39. Задания для участников проекта были следующие:

- два радиометра радона установить на рабочем месте;
- два радиометра радона установить в жилище;
- один радиометр радона постоянно носить при себе;
- ежедневно отмечать в анкете количество часов, проведенных в жилище и на рабочем месте.

Участники проекта расставляли радиометры, предназначенные для измерения ОА радона в жилище, по возможности в различных комнатах (например, в гостиной и спальне). Радиометры, используемые для контроля облучения радоном на рабочих местах, располагались, как правило, в одном помещении. Однако в нескольких ситуациях, когда у участника было два места работы, радиометры были размещены в различных местах при раздельной фиксации времени пребывания в каждом из помещений. При выезде участника проекта в командировку или отпуск индивидуальный радиометр радона брался с собой, а в анкете делалась соответствующая отметка.

В качестве средства измерения, используемого в исследовании по определению индивидуальной экспозиции по ОА радона при смешанном облучении, были выбраны интегрирующие радиометры радона типа RSKS на основе трекового детектора CR-39 производства фирмы RadoSys, Венгрия. Химическая обработка детекторов после экспонирования и считывание показаний осуществлялись в радиационной лаборатории Института промышленной экологии УрО РАН на автоматическом оборудовании фирмы RadoSys.

Дополнительно были использованы данные по непрерывным измерениям ОА радона, выполненные при помощи радон-монитора AlphaGUARD. Непосредственно в ходе эксперимента при помощи радон-монитора

проводились измерения ОА радона на двух рабочих местах, расположенных в Институте промышленной экологии УрО РАН. Кроме того, в ходе эксперимента были задействованы еще два рабочих места и два жилых помещения, в которых ранее были проведены длительные измерения ОА радона при помощи радон-монитора в холодный сезон года [50]. Для трех участников проекта были доступны не только результаты измерений, выполненные при помощи интегральных радиометров радона, но и временные серии измерений радон-монитором AlphaGUARD, проведенные в холодный период как на рабочем месте, так и в жилище.

Для исследования влияния способа ношения индивидуального радиометра радона (в кармане одежды или в сумке) на его показания был поставлен специальный эксперимент. По два радиометра были помещены в карманы пиджака и в сумку, которые в течение всего срока экспонирования находились на одном из рабочих мест – в кабинете в Институте промышленной экологии УрО РАН. Одновременно в этом кабинете производилось измерение ОА радона интегральными радиометрами радона и радон-монитором AlphaGUARD.

Глава 3 ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КОРРЕКТНОСТЬ АНАЛИЗА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

На корректность анализа эпидемиологических данных, полученных при когортных исследованиях или исследованиях случай-контроль, может влиять целый ряд различных факторов. При этом часть факторов может исказить результаты анализа даже в таком идеальном случае, когда уровни радиационного воздействия известны в точности, без влияния дополнительных случайных погрешностей.

3.1 Выбор критериев разбиения выборки при расчете отношения шансов

Рассмотрим методику определения риска возникновения радиационно-индуцированного рака легкого при использовании метода случай-контроль. Количественная оценка связи между воздействием фактора риска и развитием болезни в исследовании типа случай-контроль производится путем определения отношения шансов (или odds ratio – OR), которое обычно, при малой распространенности заболевания, по величине очень близко к относительному риску. При этом весь диапазон ОА радона разбивается на интервалы, и для каждого из них рассчитывается отношение шансов (относительно начального интервала). При изучении эффекта воздействия радона учитывается, что нет таких членов популяции, которые не подвергались бы облучению при ингаляционном поступлении ДПР радона, отношение шансов рассчитывается относительно некоторого наименьшего (первого) диапазона воздействия.

В методе случай-контроль отношение шансов определяется как шанс наличия воздействия в основной группе, деленный на шанс наличия воздействия в контрольной группе [70]. Значения отношения шансов от 0 до 1 соответствуют снижению риска заболевания при воздействии фактора, более 1 – его увеличению. Отношение шансов, равное 1, означает отсутствие эффекта.

Расчет отношения шансов производится по формуле:

$$OR = \frac{A}{B} / \frac{C}{D} \quad , \tag{3.1}$$

где A – число членов основной группы, подвергшихся воздействию, B – число членов основной группы, не подвергшихся воздействию, C – число членов контрольной группы, подвергшихся воздействию, D – число членов контрольной группы, не подвергшихся воздействию. 90 % доверительные интервалы для значения отношения шансов рассчитываются по формуле [71]:

$$OR_{min,max} = exp\left[\ln(OR) \pm 1{,}64 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}\right]. \tag{3.2}$$

Зависимость доза-эффект (зависимость отношения шансов от ОА радона) представляется в виде:

$$OR(C_{Rn}) = 1 + \beta_{OR} \cdot (C_{Rn} - C_{Rn1}), \tag{3.3}$$

где C_{Rn} – значение ОА радона в анализируемой группе; C_{Rn1} – ОА радона в первой группе (группе сравнения) с минимальным значением ОА радона (группы *B* и *D*), β_{OR} – коэффициент наклона зависимости доза-эффект.

Расчет отношения шансов для различных вариантов разбиений производился при помощи специализированной программы, разработанной в Институте промышленной экологии УрО РАН [72, 73]. Взвешивающие коэффициенты при расчетах могли быть приняты исходя из количества членов основной группы или суммарного количества членов основной и контрольной групп в каждом диапазоне разбиения.

Оценка неопределенности коэффициента наклона зависимости доза-эффект в ситуациях, когда отношение шансов в каждом из поддиапазонов разбиения имеет собственный несимметричный доверительный интервал, является нетривиальной задачей. Для ее решения был использован численный метод: генерировался набор отношений шансов для всех интервалов разбиения с учетом их неопределенностей и закона распределения методом Монте-Карло, затем вычислялся коэффициент наклона. Всего проводилось не менее 1000 итераций. По результатам расчетов для всех итераций рассчитывались

доверительные интервалы для коэффициента наклона зависимости доза-эффект. Внешний вид интерфейса программы представлен на рис. 3.1.

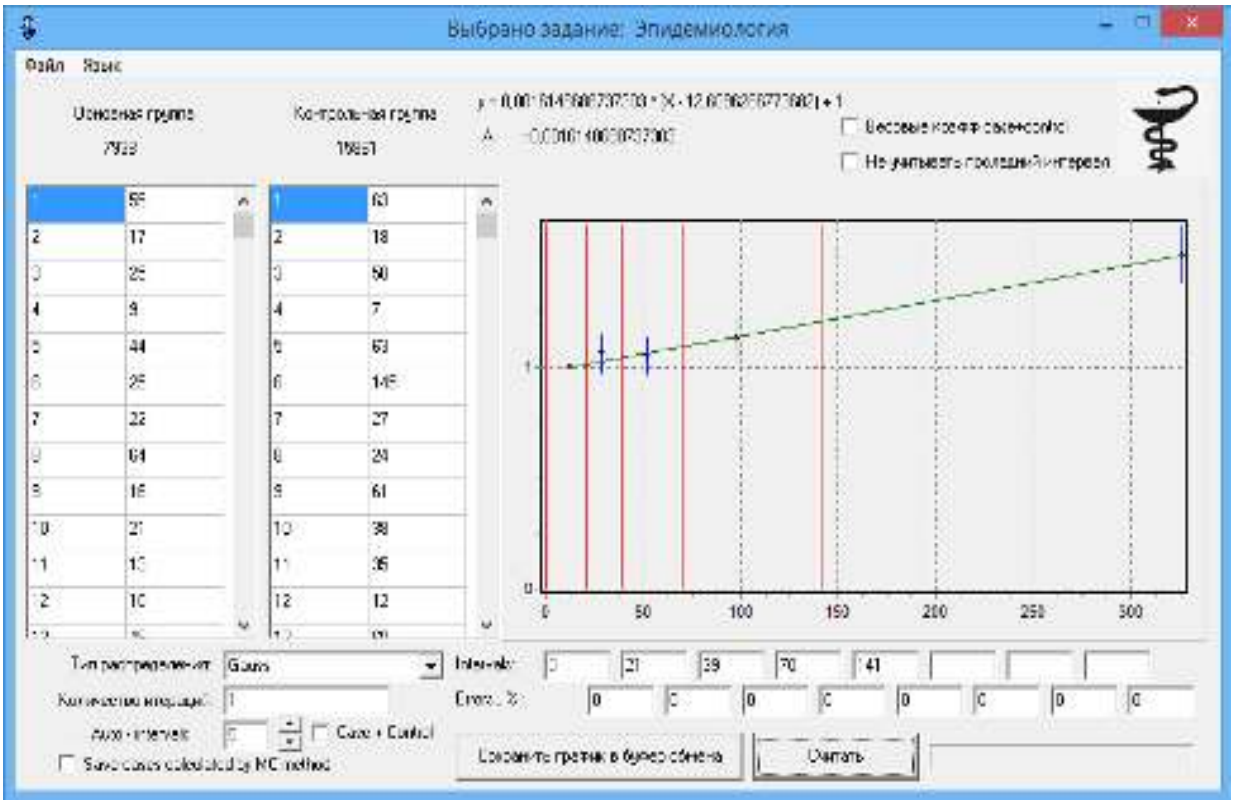


Рисунок 3.1 – Внешний вид интерфейса программы для расчета отношения шансов и коэффициента наклона зависимости доза-эффект

Для проверки влияния диапазонов разбиения на коэффициент наклона зависимости доза-эффект были попарно проанализированы сгенерированные выборки (табл. 2.4):

- при отсутствии корреляции между курением и ОА (выборки М-4 и М-5);
- с отрицательной корреляцией между курением и ОА радона (–10%) (выборки М-2 и М-2а);

Контрольная группа для каждой выборки была стандартизована по полу, возрасту и статусу курения с основной группой (подбор копия-пара). Объем каждой из выборок составил около 7 900 случаев и 15 800 контролей, что соответствует по объему объединенному европейскому исследованию [38]. Для данных выборок были рассчитаны коэффициенты наклона зависимости доза-эффект для различных вариантов разбиения диапазонов ОА радона:

- одинаковое количество членов основной группы в каждом из интервалов;
- одинаковое суммарное количество членов основной и контрольной групп в каждом из интервалов;
- ручное разбиение интервалов экспозиции исходя из некоторой экспертной оценки анализируемых данных.

Количество интервалов автоматического разбиения выбиралось от 3 до 8. В результате были получены следующие значения (табл. 3.1).

При анализе полученный набор данных по коэффициентам наклона зависимости доза-эффект радона для каждой из выборок рассматривался как некий набор результатов измерений, подверженный некоторому случайному (точнее, псевдослучайному) разбросу. Из приведенных данных видно, что средние значения коэффициентов наклона β_{OR} в ряде случаев не соответствуют начально заданному значению 0,16 на 100 Бк/м^3 даже с учетом доверительных интервалов, эта разница составляет до 1,5 раз. Кроме того, несмотря на то, что выборки генерировались абсолютно идентично и объем выборок весьма значителен, различия в средних коэффициентах наклона зависимости доза-эффект, приведенные в табл. 3.1, являются в половине случаев статистически значимыми.

Детальный анализ наблюдаемой зависимости выявил ряд принципиально важных фактов. При автоматическом разбиении общей выборки в первой подгруппе (подгруппа сравнения) верхнее значение ОА радона лежит в интервале от 35 Бк/м^3 для разбиения на 3 группы и до 15 Бк/м^3 для разбиения на 8 групп. Несмотря на то, что в каждой из подгрупп находится значительное количество членов как основной, так и контрольной группы, возникла необходимость проверки представительности подгруппы сравнения.

Для этого была построена зависимость отношения количества случаев к количеству контролей в подгруппе сравнения («шанса» или отношения B/D в уравнении 3.1) от верхней границы по ОА радона для данной подгруппы.

Таблица 3.1 – Расчет коэффициента наклона зависимости доза-эффект (β_{OR}) для различных вариантов автоматического разбиения выборок

Количество интервалов разбиения	Способ разбиения	β_{OR}, на 100 Бк/м^3			
		Выборка М-2	Выборка М-2а	Выборка М-4	Выборка М-5
3	одинаковое количество членов основной группы	0,13	0,10	0,14	0,15
4		0,14	0,11	0,14	0,14
5		0,16	0,11	0,12	0,15
6		0,18	0,12	0,11	0,13
7		0,16	0,12	0,11	0,13
8		0,17	0,13	0,11	0,14
3	одинаковое количество членов основной и контрольной групп	0,13	0,093	0,13	0,14
4		0,14	0,11	0,14	0,14
5		0,16	0,11	0,13	0,14
6		0,16	0,12	0,11	0,14
7		0,15	0,13	0,10	0,14
8		0,17	0,13	0,11	0,14
Среднее ± 95% ДИ		0,15±0,03	0,12±0,03	0,12±0,03	0,14±0,01

Результаты приведены на рис. 3.2. Из данных, приведенных на рисунке 3.2, видно, что отношение $N_{случай}/N_{контроль}$ при относительно небольших изменениях в значении верхней границы по ОА радона в подгруппе сравнения может заметно изменяться. Относительно плавное изменение отношения $N_{случай}/N_{контроль}$ начинает проявляться при значениях ОА радона, превышающих

40–50 Бк/м^3. Более наглядно это проявляется при анализе производной от «шанса» по ОА радона (рис. 3.3).

Был сделан вывод, что при автоматическом разбиении основной выборки величина подгруппы сравнения не являлась достаточно представительной. Как следствие расчет коэффициента наклона зависимости доза-эффект для каждой из рассматриваемых выборок был отягощен неопределенностью, обусловленной неверной оценкой значения «шанса» для подгруппы сравнения. Исходя из данных, приведенных на рис. 3.2 и 3.3, было принято, что для рассматриваемых выборок представительность отношения $N_{случай}/N_{контроль}$ может быть обеспечена только при значении границы по ОА радона для подгруппы сравнения не менее 40–50 Бк/м^3.

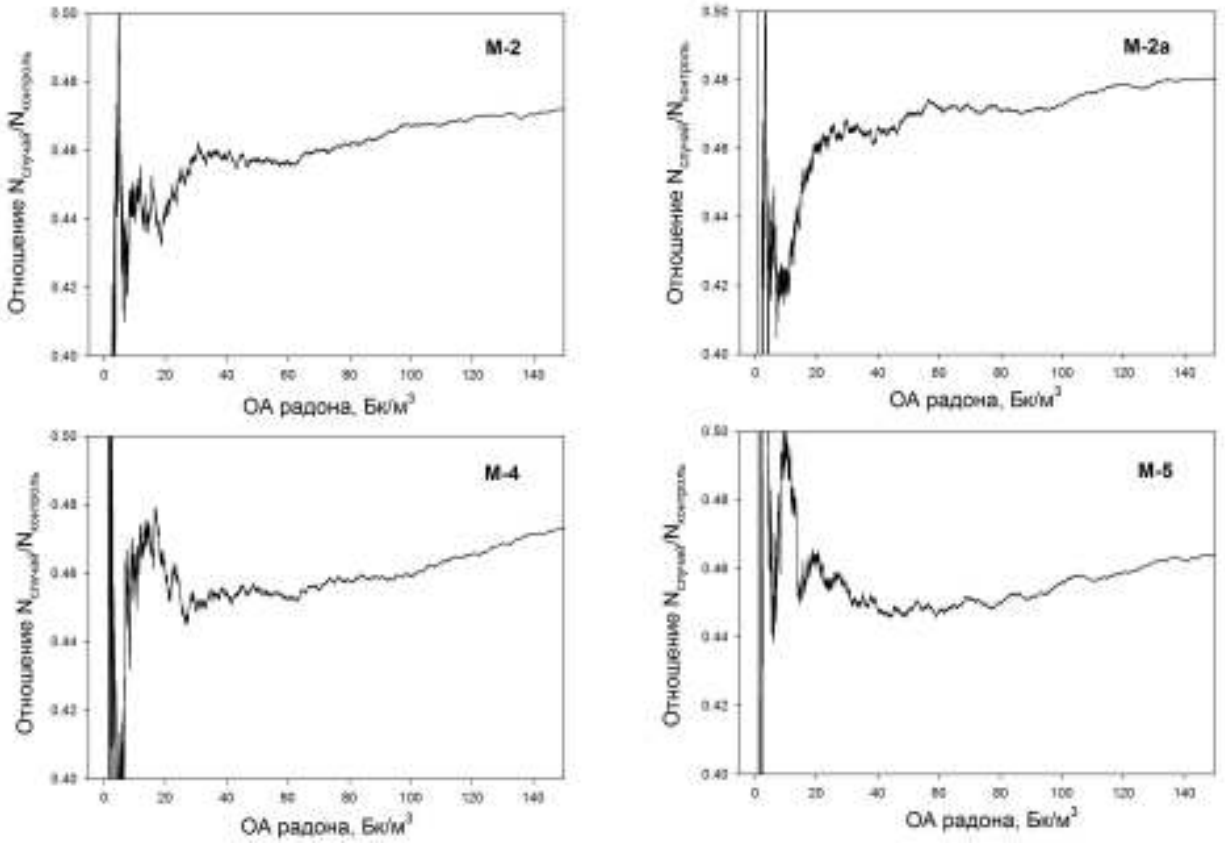


Рисунок 3.2 – Отношение количества случаев к количеству контролей в подгруппе сравнения в зависимости от верхней границы по ОА радона для данной подгруппы

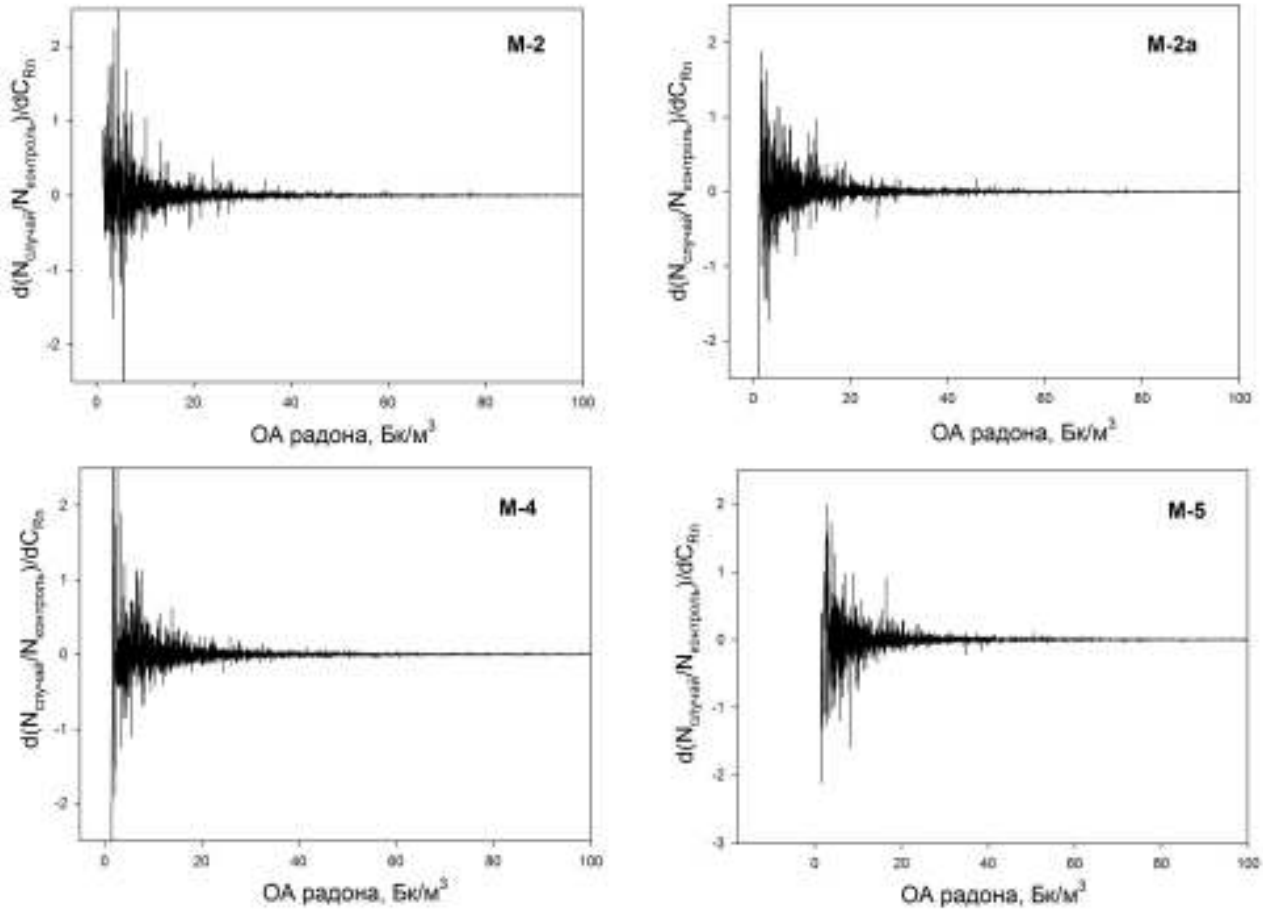


Рисунок 3.3 – Производная от «шанса» по ОА радона в зависимости от верхней границы по ОА радона для подгруппы сравнения

Для оценки корректности данного предположения были проведены расчеты β_{OR} для ручного разбиения выборки на подгруппы: 0–40; 40–80; 80–150; 150–300; 300–600; >600 Бк/м^3.

Результаты расчетов представлены в табл. 3.2. Полученные данные демонстрируют, что выбранный вариант разбиения «стандартной» выборки позволяет получить начально заданное значение β_{OR} (0,16 на 100 Бк/м^3). В дальнейшем все расчеты были проведены по описанной выше схеме с проверкой влияния выбора диапазона ОА радона для подгруппы сравнения. Указанные границы подгруппы сравнения соответствуют ~40 % объема общей выборки. Следует отметить, что в объединенном европейском исследовании [38] объем подгруппы сравнения составлял 7,9 % для группы случай и 10,4 % для группы контроль.

Таблица 3.2 – Расчет коэффициента наклона зависимости доза-эффект для ручного разбиения выборок (в скобках указаны 90 % доверительные интервалы)

	Выборка М-2	Выборка М-2а	Выборка М-4	Выборка М-5
β_{OR}, на 100 Бк/м^3	0,17 (0,16–0,19)	0,14 (0,13–0,16)	0,15 (0,14–0,16)	0,16 (0,15–0,17)

Дополнительно был проведен подобный анализ для выборок, имеющих различные средние уровни ОА радона. Для этого из сгенерированных выборок (см. главу 2) были сформированы выборки с различными уровнями СГ ОА радона. Объемы выборок соответствовали 7 750–9 570 объектам в группе случай и 15 500–19 100 объектам в группе контроль в зависимости от СГ ОА радона. Примеры зависимостей отношения количества случаев к количеству контролей и производной от «шанса» по ОА радона в зависимости от верхней границы по ОА радона для подгруппы сравнения приведены на рис. 3.4 и 3.5.

Анализ приведенных данных показал, что для выборок со значениями СГ ОА радона 25–35 Бк/м^3 верхняя граница подгруппы сравнения по ОА радона может быть установлена на уровне 0,8·СГ. При дальнейшем увеличении СГ выборки адекватные результаты оценки коэффициента наклона зависимости доза-эффект были получены при значении верхней границы группы сравнения по ОА радона, не превышающей 40 Бк/м^3.

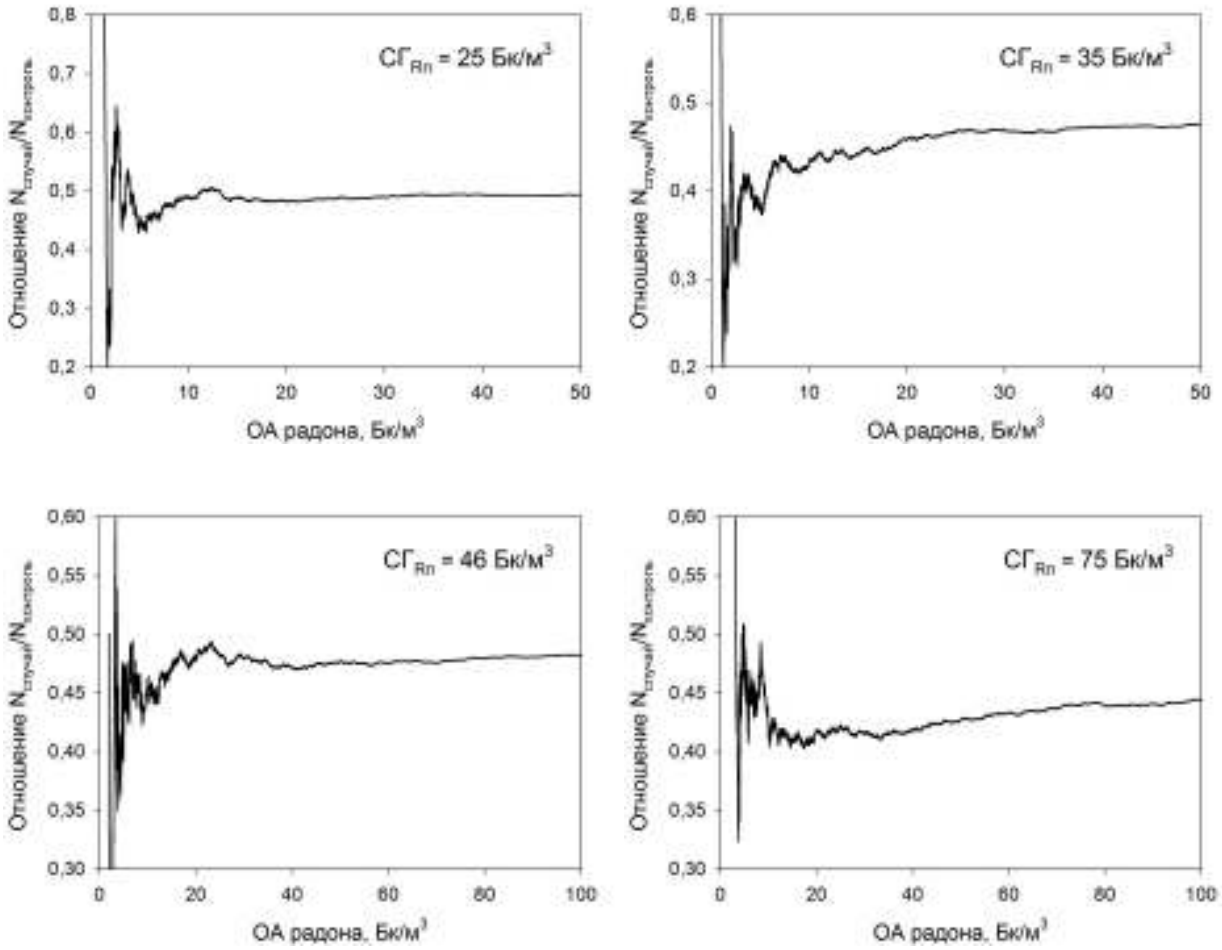


Рисунок 3.4 – Отношение количества случаев к количеству контролей в подгруппе сравнения в зависимости от верхней границы по ОА радона для выборок с различными значениями СГ ОА радона

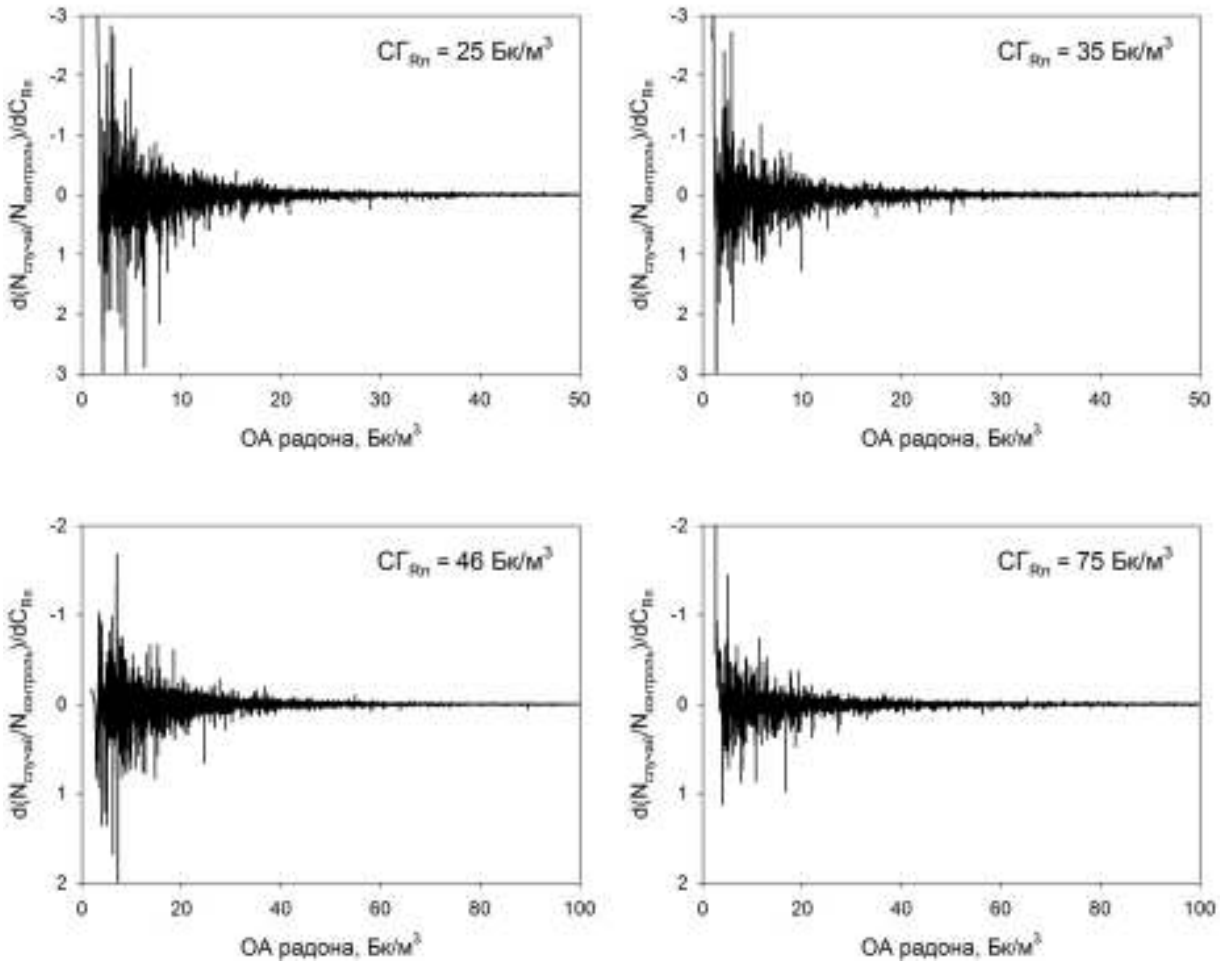


Рисунок 3.5 – Производная от «шанса» по ОА радона в зависимости от верхней границы по ОА радона для подгруппы сравнения для выборок с различными значениями СГ ОА радона

Полученные результаты позволяют сформулировать первое положение, выносимое на защиту:

<u>Критерием представительности подгруппы сравнения в исследовании случай-контроль является отсутствие значимого изменения наклона зависимости доза-эффект при малых вариациях ее границ.</u>

3.2 Влияние подбора контрольной группы на наклон зависимости доза-эффект

При эпидемиологических исследованиях ошибку в интерпретацию результатов анализа может внести недостаточно корректно подобранная контрольная группа. Для оценки влияния данного фактора при имитационном моделировании были рассмотрены четыре различных варианта подбора контрольных групп:

- контрольная группа соответствует среднему распределению по полу, возрасту и статусу курения в общей популяции, подвергшейся воздействию радона (популяционный контроль);
- контрольная группа выровнена с основной группой по соотношению мужчин и женщин, остальные факторы (возраст и курение) не стандартизованы и соответствуют распределению в общей популяции (стандартизация по полу);
- контрольная группа выровнена с основной группой по полу и возрасту, статус по курению не выравнивался (стандартизация по полу и возрасту);
- для каждого члена основной группы подобраны пары, в точности соответствующие по полу, возрасту и статусу курения (стандартизация типа копия-пара).

Для того, чтобы в дальнейшем различать разные влияющие воздействия, введем следующие определения:

- фактор риска – особенности организма или воздействие, увеличивающее вероятность возникновения рака легкого (по мультипликативной или аддитивной модели), но не оказывающее статистически значимого влияния на величину ОА радона;
- мешающий фактор (или конфаундер) – воздействие, одновременно влияющее как на вероятность возникновения рака легкого, так и на величину ОА радона [46].

В нашем случае возраст является фактором риска, а курение, оказывающее влияние как на заболеваемость раком легкого, так и на уровни ОА радона, является мешающим фактором. Пол формально не является мешающим фактором, но он настолько тесно связан как с частотой курения, так и с уровнями относительного риска для одинаковых категорий курильщиков, что его целесообразно рассматривать как некий суррогат мешающего фактора.

Для изучения влияния размеров выборки, способа подбора контрольной группы и средних уровней ОА радона в выборке на результаты эпидемиологического исследования анализ наклона зависимости доза-эффект проводился для исходно сгенерированных значений ОА радона, не искаженных неопределенностями.

Анализ величин коэффициента наклона зависимости доза-эффект позволил выявить важную закономерность. При отсутствии корреляции между статусом курильщика и ОА радона для различных вариантов подбора контрольной группы (популяционный контроль, стандартизация по полу, стандартизация по полу и возрасту, подбор копия-пара) различия в значениях параметра β_{OR} практически всегда были статистически незначимыми (табл. 3.3). Данный результат является вполне закономерным. Поскольку на исходные значения ОА радона не оказывают влияния никакие дополнительные факторы, то распределения ОА радона в контрольных группах не зависят от типа стандартизации контрольной группы. По сути это означает, что при отсутствии корреляции между ОА радона в жилищах и факторов, влияющих на заболеваемость раком легкого (пол, возраст, курение), мы не должны наблюдать изменений в наклоне зависимости доза-эффект при любом способе подбора контрольной группы. Это обусловлено тем, что выборка значений ОА радона в контрольной группе является выборочной совокупностью, полученной случайным образом из общей генеральной совокупности.

Таблица 3.3 – Коэффициент наклона зависимости доза-эффект при отсутствии корреляции между статусом курильщика и ОА радона (в скобках указаны 90 % доверительные интервалы)

Вид стандартизации	β_{OR}, на 100 Бк/м^3		
	Выборка М-1	Выборка М-4	Выборка М-5
Популяционный контроль	0,17 (0,16–0,18)	0,16 (0,15–0,16)	0,17 (0,16–0,18)
Стандартизация по полу	0,17 (0,16–0,18)	0,16 (0,15–0,17)	0,16 (0,15–0,17)
Стандартизация по полу и возрасту	0,18 (0,17–0,19)	0,14 (0,13–0,16)	0,17 (0,16–0,18)
Стандартизация копия-пара	0,17 (0,16–0,18)	0,15 (0,14–0,16)	0,16 (0,15–0,17)

Необходимо учитывать, что такие факторы риска, как пол, возраст или курение, в явном или опосредованном виде действуют по мультипликативной модели. Так, например, от возраста зависит спонтанная частота возникновения рака легкого $\lambda_0(t)$, входящая как сомножитель в выражение (2.3) для расчета вероятности возникновения радиационно-индуцированного рака легкого. То же самое относится и к коэффициенту относительного риска возникновения рака легкого за счет курения RR_{sm}.

В связи с этим продемонстрируем более подробно влияние факторов риска, действующих по мультипликативной модели, на результаты расчета отношения шансов. В случае отсутствия дополнительных факторов риска можно записать следующее выражение для расчета отношения шансов в i-том поддиапазоне (для простоты примем, что для первой подгруппы разбиения

выборки по ОА радона наличием радиационно-индуцированных случаев рака можно пренебречь):

$$OR_i = \left(\frac{N_i^{case}}{N_1^{case}}\right) \Big/ \left(\frac{N_i^{cont}}{N_1^{cont}}\right) = \left(\frac{N_{i,spont}^{case} + N_{i,rad}^{case}}{N_{1,spont}^{case}}\right) \Big/ \left(\frac{N_i^{cont}}{N_1^{cont}}\right), \quad (3.4)$$

где индексы *case* и *cont* обозначают группы случай и контроль, а индексы *spont* и *rad* обозначают соответственно спонтанно возникшие и радиационно-индуцированные случаи рака легкого. При воздействии фактора риска, действующего по мультипликативной модели, не коррелированного с ОА радона как спонтанная, так и радиационно-индуцированная заболеваемость увеличиваются в одинаковое количество раз F_m. Поэтому в такое же количество раз понадобится увеличить и контрольную группу, однако относительное распределение количества членов контрольной группы по подгруппам разбиения выборки по ОА радона останется неизменным. В таком случае можно будет записать:

$$OR_i = \left(\frac{N_i^{case} \cdot F_m}{N_1^{case} \cdot F_m}\right) \Big/ \left(\frac{N_i^{cont} \cdot F_m}{N_1^{cont} \cdot F_m}\right) = \left(\frac{N_i^{case}}{N_1^{case}}\right) \Big/ \left(\frac{N_i^{cont}}{N_1^{cont}}\right). \quad (3.5)$$

Как можно видеть, наличие фактора риска, действующего по мультипликативной модели и не коррелирующего с ОА радона, не приводит к изменению значения отношения шансов. Таким образом, можно сделать заключение, что:

В выборке, где отсутствует корреляция между факторами риска и ОА радона (т. е. при отсутствии мешающих факторов), отсутствуют и статистически значимые различия между коэффициентами наклона зависимости доза-эффект, рассчитанными для различных способов подбора контрольной группы.

Иная ситуация наблюдается в случае, когда в соответствии с данными [38, 74, 75] было принято, что в жилищах курящих ОА радона в среднем на 10 % ниже, чем в аналогичных жилищах у некурящих. В данном случае курение из фактора риска превращается в мешающий фактор. Анализ проводился для

сгенерированных выборок М-2 и М-2а. Было обнаружено, что величина β_{OR} зависит от выбора контрольной группы (табл. 3.4).

Таблица 3.4 – Коэффициент наклона зависимости доза-эффект при наличии отрицательной (среднее снижение ОА радона на 10%) корреляции между курением и ОА радона в жилище (в скобках указаны 90 % доверительные интервалы)

Вид стандартизации	β_{OR}, на 100 Бк/м^3	
	Выборка М-2	Выборка М-2а
Популяционный контроль	0,11 (0,10–0,13)	0,10 (0,09–0,11)
Стандартизация по полу	0,11 (0,10–0,12)	0,12 (0,11–0,13)
Стандартизация по полу и возрасту	0,11 (0,10–0,12)	0,10 (0,09–0,11)
Стандартизация копия-пара	0,17 (0,16–0,19)	0,15 (0,13–0,16)

Как видно из табл. 3.4, чем полнее сделана стандартизация контрольной группы, тем полученный в результате наклон зависимости доза-эффект ближе к изначально заданному при моделировании значению.

Рассмотрим, может ли дополнительный фактор риска, действующий по мультипликативной модели, сказаться на результатах моделирования зависимости доза-эффект при наличии корреляции ОА радона с другими факторами риска. Для этого воспользуемся ранее сгенерированной выборкой М-3, в которой на популяцию влиял такой сильный фактор (F_m-фактор), увеличивающий вероятность возникновения рака легкого в 8 раз. Встречаемость фактора была задана равной 10 %, корреляция с ОА радона отсутствовала. Было принято, что в домах курильщиков ОА радона в среднем,

при прочих равных условиях, на 10 % ниже, чем в домах у некурящих. Для выборки были подобраны три типа контрольной группы: популяционный контроль, контроль по полу, возрасту и курению и копия-пара (включая фактор F_m).

После того как выборка была стандартизована по основным мешающим факторам – полу и курению, полученное значение коэффициента наклона зависимости доза-эффект стало близко к исходно заданному значению (табл. 3.5).

Таблица 3.5 – Коэффициент наклона зависимости доза-эффект при наличии дополнительного фактора риска, действующего по мультипликативной модели, F_m=8 (выборка М-3)

Способ выбора контрольной группы	β_{OR}, на 100 Бк/м^3 (90 % ДИ)
Популяционный контроль	0,11 (0,10–0,13)
Стандартизация по полу, возрасту и курению	0,16 (0,15–0,17)
Стандартизация копия-пара, включая фактор F_m	0,16 (0,15–0,17)

Из табл. 3.5 видно, что факторы риска, действующие по мультипликативной модели и не коррелирующие с ОА радона, не оказывают влияния на коэффициент наклона зависимости доза-эффект. В результате проделанного анализа можно прийти к заключению:

При наличии мешающих факторов (пол, курение и т. д.), одновременно воздействующих как на заболеваемость раком легкого, так и на уровни ОА радона, необходима полная стандартизация по таким факторам. Популяционный контроль и контроль, стандартизованный только по полу и возрасту, приводит к недооценке коэффициента наклона зависимости доза-эффект ~ 35 %.

Наличие подобного эффекта приводит к необходимости, во-первых, определять мешающие факторы, во-вторых, оценить силу их влияния и, в-третьих, разработать методы учета их влияния. Решение данных задач может являться темой отдельного исследования.

Рассмотрим теперь действие фактора риска, действующего по аддитивной модели и не коррелирующего с ОА радона. В результате его влияния во всех подгруппах по ОА радона появятся дополнительные случаи возникновения рака легкого, не имеющие корреляции ни со спонтанно возникшими случаями рака, ни с радиационно-индуцированными. По отношению к ОА радона распределение заболеваемости от данного фактора будет независимым. Для подвыборки с каким-то заданным диапазоном ОА радона количество спонтанных случаев возникновения рака и количество случаев, обусловленных действием фактора по аддитивной модели, будет пропорционально общему количеству членов популяции, проживающей в жилищах с заданным диапазоном ОА радона. Следовательно, между количеством спонтанных раков и раков, связанных с действием такого фактора, должна существовать прямая пропорциональность с коэффициентом k_{add}.

В результате воздействия фактора риска по аддитивной модели общее количество рака легкого увеличится в k раз, поэтому размер контрольной группы будет увеличен соответственно в такое же количество раз. Как и в случае действия фактора по мультипликативной модели, относительное распределение контрольной группы по ОА радона остается неизменным. Выражение для отношения шансов может быть представлено как

$$OR_i = \left(\frac{N_{i,spont}^{case}\cdot(1+k_{add})+N_{i,rad}^{case}}{N_{1,spont}^{case}\cdot(1+k_{add})}\right)\Big/\left(\frac{N_i^{cont}\cdot k}{N_1^{cont}\cdot k}\right) = \left(\frac{N_{i,spont}^{case}\cdot(1+k_{add})+N_{i,rad}^{case}}{N_{1,spont}^{case}\cdot(1+k_{add})}\right)\Big/\left(\frac{N_i^{cont}}{N_1^{cont}}\right). \quad (3.6)$$

Из анализа уравнения (3.6) видно, что знаменатель отношения $\left(\frac{N_{i,spont}^{case}\cdot(1+k_{add})+N_{i,rad}^{case}}{N_{1,spont}^{case}\cdot(1+k_{add})}\right)$ в результате действия данного фактора претерпевает относительное увеличение большее, чем числитель. В результате значение OR_i

будет меньше, чем при отсутствии фактора, действующего по аддитивной модели. Следует отметить, что при отсутствии корреляции данного параметра с ОА радона стандартизация по фактору риска, который действует по аддитивной модели, не повлияет на оценку истинного значения отношения шансов.

Влияние фактора риска (F_a-фактора), действующего по аддитивной модели, увеличивающего абсолютную заболеваемость раком легкого на 0,005, было проанализировано так же, как и рассмотренного выше фактора F_m, действующего по мультипликативной модели. Результаты представлены в табл. 3.6.

Таблица 3.6 – Коэффициент наклона зависимости доза-эффект при наличии дополнительного фактора риска, действующего по аддитивной модели F_a =0,005 (выборка М-1)

Способ выбора контрольной группы	β_{OR}, на 100 Бк/м^3 (90 % ДИ)
Популяционный контроль	0,07 (0,05–0,08)
Стандартизация по полу, возрасту и курению	0,11 (0,10–0,13)
Стандартизация копия-пара, включая фактор F_a	0,11 (0,10–0,12)

При наличии фактора риска, действующего по аддитивной модели, даже полная стандартизация по всем факторам не приводит к получению исходно заданного коэффициента наклона зависимости доза-эффект.

Из полученных данных может быть сформулировано второе положение, выносимое на защиту:

Факторы риска, не коррелирующие с ОА радона, действующие по мультипликативной модели, не требуют дополнительной стандартизации, в то время как влияние факторов риска, действующих по аддитивной модели, не устраняется путем подбора контрольной группы.

Глава 4 ОЦЕНКА НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА ТОЧНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПОЗИЦИИ ПО ОБЪЕМНОЙ АКТИВНОСТИ РАДОНА

В объединенных исследованиях [19, 38] в качестве основного параметра, считающегося причиной возникновения радиационно-индуцированного рака легкого, в явном или неявном виде рассматривалась ОА радона в жилищах, усредненная за достаточно длительный (~25 лет) период экспозиции. Реальным фактором, влияющим на возникновение радиационно-индуцированного рака легкого, при анализе влияния неопределенностей на оценку зависимости относительного риска возникновения рака легкого от уровней облучения радоном является экспозиция по ЭРОА радона [76], она может быть определена как:

$$P = \int_0^T C\,(t) \cdot F(t)dt = \bar{C} \cdot \bar{F} \cdot T\,, \qquad (4.1)$$

где *C(t)* – ОА радона, *F(t)* – коэффициент равновесия между ОА и ЭРОА радона, T – время воздействия, $\bar{C}$ – среднее значение ОА радона за время воздействия, $\bar{F}$ – среднее значение коэффициента равновесия.

Поэтому среднее значение ОА радона в жилищах – это некий суррогат для оценки истинного уровня радиационного воздействия. На точность оценки экспозиции по ЭРОА радона, помимо точности определения среднего значения ОА радона в жилищах, будут влиять такие факторы, как неопределенность среднего времени пребывания в жилищах, точность оценки коэффициента равновесия между ОА и ЭРОА радона, облучение радоном на рабочих местах и иных местах пребывания человека и др. Таким образом, задача оценки влияния неопределенностей на точность результатов эпидемиологических исследований облучения радоном в жилищах усложняется.

4.1 Оценка погрешностей измерения ОА радона

Источники погрешностей для всех инструментальных методов измерения ОА радона можно разделить на две группы: погрешности калибровки и

погрешности измерений. Их структура представлена на рис. 4.1. Различные требования к измерениям ОА радона требуют широкий диапазон средств измерений. Общая классификация методов измерения ОА радона представлена на рис. 4.2.

Рисунок 4.1 – Структура погрешностей при измерении ОА радона

Рисунок 4.2. – Классификация методов и средств измерения ОА радона

При любых измерениях ионизирующего излучения присутствует случайная погрешность, обусловленная статистическим характером закона радиоактивного распада, называемая пуассоновской погрешностью. Величина погрешности зависит от числа регистрируемых детектором импульсов *N* за промежуток времени *t*. Для выявления погрешностей, не связанных со статистическим характером радиоактивного распада, необходимо определить, подчиняются ли результаты измерений закону Пуассона. Распределение Пуассона имеет следующий вид:

$$P(N) = \frac{\mu^N e^{-\mu}}{N!}, \tag{4.2}$$

где μ – среднее значение случайной величины. Дисперсия распределения Пуассона также равна μ:

$$\sigma^2 = \mu . \tag{4.3}$$

Если рассеяние результатов измерений вызвано лишь статистическим характером радиоактивного распада, то вероятность *P(N)* того, что за выбранный промежуток времени будет зарегистрировано *N* импульсов, равна:

$$P(N) = \frac{\bar{N}^m e^{-\bar{N}}}{N!}, \tag{4.4}$$

где $\bar{N}$ – среднее число импульсов. В этом случае дисперсии количества зарегистрированных импульсов или скорости счета равны:

$$\sigma^2_{\text{пуасс}}(N) = \bar{N} \text{ или } \sigma^2_{\text{пуасс}}(I) = \frac{\bar{I}}{t}, \tag{4.5}$$

где $\bar{I}$ – зарегистрированная средняя скорость счета, t – время, за которое была измерена скорость счета.

При наличии собственного фона прибора необходимо учитывать то, что количество и скорость счета фоновых импульсов также подчиняются закону Пуассона. Поскольку интересующий исследователя сигнал является разностью между общим количеством набранных импульсов или скоростью счета и фоновым сигналом, то относительные пуассоновские погрешности (коэффициент вариации) при наличии собственного фона средств измерений можно представить, как

$$\delta_{\text{пуасс}}(N) = \frac{\sqrt{N_c + N_\text{ф}}}{N_c - N_\text{ф}} \text{ или } \delta_{\text{пуасс}}(I) = \frac{\sqrt{\frac{\bar{I}_c}{t_\text{с}} + \frac{\bar{I}_\text{ф}}{t_\text{ф}}}}{\frac{\bar{I}_c}{t_\text{с}} - \frac{\bar{I}_\text{ф}}{t_\text{ф}}}, \tag{4.6}$$

где N_c и $N_ф$ – количество импульсов, зарегистрированных в процессе измерения и количество фоновых импульсов, зарегистрированных за тот же интервал времени; $\bar{I}_c$ и $\bar{I}_\text{ф}$ – средние скорости счета препарата и фона за время измерения t_c и $t_ф$ соответственно.

При оценке погрешностей измерения ОА радона необходимо принимать во внимание как пуассоновские погрешности, доминирующие при измерении малых значений ОА радона, так и случайные и систематические погрешности, связанные со спецификой использования тех или иных средств измерения ОА радона. Другие случайные погрешности, возникающие в процессе измерения ОА радона и не обусловленные радиоактивным распадом, в дальнейшем будут называться непуассоновскими случайными погрешностями.

4.1.1 Оценка погрешностей долгосрочных интегральных измерений трековыми детекторами

Наибольшее распространение в практике эпидемиологических исследований облучения радоном в жилищах получили интегрирующие методы измерения ОА радона с использованием твердотельных трековых детекторов альфа-частиц. Важными достоинствами таких методов измерения являются:

- высокая чувствительность к α-излучению,
- удобство в применении, относительно невысокая стоимость,
- возможность использования для долгосрочных интегрирующих измерений,
- нечувствительность к сопутствующему γ- и β-излучению,
- способность к длительному хранению информации.

Благодаря этим достоинствам трековые детекторы позволяют проводить массовые обследования уровней накопления радона в помещениях. Этот метод измерения составляет основу большинства национальных и региональных радоновых обследований территорий.

Определение ОА радона при помощи трековых детекторов основано на следующем принципе. Заряженные α-частицы, проходя через детектирующий материал (диэлектрик), производят радиационные нарушения в веществе. Для регистрации α-частиц применяются специальные материалы: нитроцеллюлозная пленка (LR-115) и пластик (CR-39). В результате вдоль траектории частицы образуется область с измененной структурой вещества, которая называется треком. После обработки материала трекового детектора в растворе щелочи за счет ускоренного травления в области трека следы α-частиц становятся видимыми. Количество треков может быть подсчитано вручную с использованием микроскопа, с применением цифровых систем распознавания изображений, а также других автоматизированных систем (например, электроискрового счетчика).

Для проведения измерений трековый детектор помещается внутрь специальной камеры. Внутреннее пространство камеры отделяется от атмосферы диффузионной мембраной. Характеристики диффузионной мембраны подбираются таким образом, чтобы исключить поступление внутрь пыли и аэрозолей из наружной атмосферы. С другой стороны, для свободного поступления радона в камеру время диффузионного переноса газообразного радона через мембрану должно быть много меньше периода полураспада радона. В этом случае плотность треков, образующихся в веществе чувствительного объема трекового детектора, пропорциональна средней ОА радона с учетом продолжительности экспонирования.

В России был разработан и выпускается целый ряд радиометров радона на основе материала LR-115 [77] (рис. 4.3). Этот материал фирмы Kodak (Франция) представляет собой нитроцеллюлозную тонкую пленку на подложке. Для проведения измерений пленка отделяется от подложки, разрезается и крепится в специальные пяльцы с рабочей площадью ~1 см^2.

Рисунок 4.3 – Внешний вид интегрирующих трековых радиометров радона с LR-115, разработанных различными организациями: 1 – детектор Санкт-Петербургского института радиационной гигиены; 2 – детектор Радиевого института им. В. Г. Хлопина; 3, 4 – детекторы, разработанные в ЗАО «Радиационные и экологические исследования», Москва

В исследованиях, проводимых в России, в настоящее время в основном используются интегральные трековые радиометры радона РЭИ-4. Они состоят из цилиндрического корпуса с навинчивающейся крышкой, внутри которого находится держатель для пялец. Резьба между корпусом и крышкой служит диффузионной мембраной. После экспонирования пяльцы с LR-115 проходят процедуру травления на травильном устройстве с водяным термостатом в течение 2,5 часа. Держатель с пяльцами помещается в 6N-раствор NaOH, нагретый до 50 °С. После промывки в дистиллированной воде и сушки проводят подсчет треков на автоматическом искровом счетчике «АИСТ-2» [78, 79]. Среднее значение ОА радона в воздухе C_{Rn}, Бк/м^3, рассчитывается по формуле:

$$C_{Rn} = \frac{(N - N_{ф}) \cdot 0{,}789}{\varepsilon \cdot t_{экс}}, \quad (4.7)$$

где N – количество треков; $N_ф$ – количество треков на фоновых пяльцах; ε – коэффициент чувствительности (трек·м^3)/(Бк·сут); $t_{экс}$ – время экспонирования, суток.

Трековые детекторы на основе пластика CR-39 широко используются при радоновых обследованиях во всем мире. К сожалению, в России такие детекторы официально не занесены в Государственный реестр средств измерений. В Институте промышленной экологии УрО РАН в научных исследованиях для измерения ОА радона используется система Radometer 2000 фирмы Radosys, Венгрия.

Компоненты системы:

- Детекторы радона типа RSKS (рис. 4.4).
- Автоматический микроскоп для считывания треков с чипов в комплекте с камерой и управляющим компьютером.
- Устройство для автоматического травления чипов CR-39 с необходимыми аксессуарами (одновременно до 432 штук). Раствор для травления: NaOH, температура травления: 90 °С, время травления: 4,5 часа.
- Программное обеспечение для распознавания и счета треков.

Рисунок 4.4 – Радиометры радона типа RSKS на основе CR-39

Принцип измерения детекторами RSKS схож с описанным выше принципом для детекторов РЭИ-4. Отличиями от детекторов РЭИ-4 являются другие режим травления и оптический принцип распознавания и счета треков. Коэффициент чувствительности на каждую партию детекторов (чипов CR-39) определяется производителем.

Погрешность измерения ОА радона детекторами на основе материала LR-115. Для определения коэффициента чувствительности было проведено несколько калибровок трековых детекторов. В специальном боксе при высокой ОА радона (2000÷9000 Бк/м^3) одновременно экспонировалось несколько десятков радиометров радона РЭИ-4 и радон-монитор AlphaGUARD PQ 2000, работающий в диффузионном режиме с регистрацией ОА радона каждый час. Время экспонирования составило от 5 до 8 суток. Коэффициент чувствительности трековых детекторов рассчитывался как

$$\varepsilon = \frac{(N - N_{\text{ф}}) \cdot 0{,}789}{C \cdot t_{\text{экс}}}, \tag{4.8}$$

где N – среднее число треков, $N_{ф}$ – число треков неэкспонированных детекторов, C – средняя за время экспонирования ОА радона, измеренная радон-монитором, $t_{экс}$ – время экспонирования. Результаты калибровки трековых детекторов РЭИ-4 представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1 – Результаты калибровки радиометров радона РЭИ-4

Дата калибровки	Количество радиометров РЭИ-4	Чувствительность ε (трек·м^3)/(Бк·сут)	Среднее количество треков
апрель 2003	13	0,0196	603
октябрь 2007	18	0,0210	1533
декабрь 2007	17	0,0194	683
ноябрь 2014	40	0,0194	466

Случайная пуассоновская погрешность во время калибровки для одного трекового детектора составляла 5–9 % (P=0,95). Тем не менее, наблюдаемая дисперсия значительно превышала значение, ожидаемое для пуассоновского распределения. Относительная случайная погрешность для одного детектора составила 25–35 % (P=0,95) в разных калибровочных сериях. При этом в одной калибровочной серии было возможно наблюдать 1–2 детектора с количеством треков, превышающих интервал ±3σ. Такие значения были исключены из анализа.

Представленные данные позволили сделать вывод о том, что наиболее вероятными источниками случайных непуассоновских погрешностей являются:

- процесс травления, то есть разница в толщине протравливаемого слоя [80];
- неоднородность эффективности пробоя на электроискровом счетчике недостаточно протравленных участков детектора при критических значениях угла падения или энергии α-частицы;
- небольшая разница в геометрии экспонирования трекового детектора внутри радиометра;
- вариабельность диффузионного барьера отдельных радиометров радона.

Для оценки влияния процесса травления на величину непуассоновской случайной погрешности была проведена серия специальных экспериментов. Пленка LR-115 заряжалась в пяльцы, а затем каждое пяльце облучалось на источнике α-частиц ^{239}Pu одинаковое время. Также было оставлено несколько фоновых пялец. Затем пяльцы делились на две группы и обрабатывались в разных партиях травления. Было проведено три серии таких экспериментов, время облучения варьировалось от 50 до 100 секунд. Погрешность за счет неравномерного облучения на источнике не превышала 1 %. Результаты представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2 – Результаты экспериментов по облучению материала трековых детекторов LR-115 на α-источнике

Номер эксперимента	1		2		3	
Номер партии	1	2	1	2	1	2
Количество пялец	25	25	18	20	24	23
Среднее значение треков	2268	1543	637	621	544	659
Пуассоновская погрешность	0,041	0,050	0,077	0,079	0,084	0,076
Непуассоновская погрешность	0,47	0,24	0,41	0,48	0,63	0,45

Среднее значение случайной непуассоновской погрешности оказалось равно 45 % (P=0,95). Увеличение непуассоновской погрешности при облучении на α-источнике по сравнению с облучением радиометров в атмосфере радона может быть объяснено тем, что при облучении на источнике значительное количество α-частиц падает на поверхность детектора под большим углом к нормали и на выявление подобных наклонных треков существенно влияют толщина стравливаемого слоя и условия пробоя на электроискровом счетчике. Данный факт означает, что процесс травления является основным источником случайной непуассоновской погрешности для трековых детекторов LR-115.

Такая погрешность детекторов радона на основе материала LR-115 не является характерной только для радиационной лаборатории ИПЭ УрО РАН.

На среднее значение стандартного отклонения 25 % для детекторов на основе LR-115 было указано и в [81].

Проведенный анализ показал (сравнение по критерию Стьюдента), что средние значения количества треков между партиями травления статистически значимо отличаются в экспериментах 1 и 3. В эксперименте 2 средние значения между партиями травления различаются статистически незначимо (P=0,95).

Таким образом, суммарная погрешность определения коэффициента чувствительности для серии из 15–20 детекторов лежит в пределах 11–13 %.

Случайная пуассоновская погрешность трековых детекторов во время измерений зависит от уровня ОА радона, длительности экспозиции и среднего значения фона. Для типичных уровней измерения ОА радона пуассоновская погрешность может быть оценена в 15–20 % (P=0,95), но для детекторов, экспонируемых при низких ОА радона, эта погрешность может превышать 30 %. Можно предположить, что процесс травления вносит такую же погрешность, как при калибровке, так и при полевых измерениях. Таким образом, суммарная погрешность единичного измерения ОА радона для детекторов РЭИ-4 на основе LR-115 составляет 35–45 % (P=0,95) [69]. Логарифмическая дисперсия погрешности единичного измерения, выполненного при помощи радиометра радона с трековым детектором LR-115, с учетом мультипликативного взаимодействия всех погрешностей составляет $\sigma_{LR\text{-}115}^2 = 0{,}049$ или $\sigma_{LR\text{-}115} = 0{,}22$.

Погрешность измерения ОА радона детекторами на основе поликарбонатного материала CR-39. Погрешности измерений наиболее используемых в Европе радиометров радона, которые выпускают фирмы NRPB и RadoSys (рис. 4.5), оценивались на основе отчетов о результатах международных интеркалибровок, проводимых в 2000–2011 гг. [82–90]. Во всех рассмотренных случаях наблюдаемую погрешность было нельзя объяснить только случайным разбросом количества треков в детекторе, описываемым законом Пуассона. Поэтому для оценки непуассоновской составляющей погрешности из наблюдаемой дисперсии результатов измерений

была вычтена дисперсия, обусловленная законом Пуассона и определяемая средним количеством зарегистрированных детектором треков от α-частиц. По многочисленным сериям калибровок непуассоновская погрешность для детекторов конструкций NRPB и RadoSys в среднем составила 6 % (P=0,95).

Рисунок 4.5 – Внешний вид радиометров радона, выпускаемых фирмами NRPB и RadoSys, на основе поликарбонатного материала CR-39

Проведенные нами исследования по экспонированию детекторов типа RSKS (рис. 4.4), выпускаемых фирмой RadoSys, в атмосфере с контролируемым значением ОА радона продемонстрировали, что случайный непуассоновский разброс показаний детекторов составляет 5,6 % (доверительная вероятность P=0,95), что хорошо согласуется с результатами, полученными при анализе отчетов о международных интеркалибровках [91]. Принимая во внимание пуассоновскую погрешность для типичных уровней ОА радона, можно рассчитать общую погрешность единичного измерения, выполненного радиометром радона на основе CR-39: $\sigma_{CR\text{-}39} = 0{,}11$.

В результате можно сделать вывод, что использование детекторов на основе материала CR-39 с оптическим методом считывания обеспечивает лучшую точность измерений ОА радона, чем при использовании детекторов на основе пленки из нитроцеллюлозы LR-115 с электроискровым методом считывания. По-видимому, худшее качество измерений детекторами на основе нитроцеллюлозы LR-115 обусловлено как проблемами с химическим

травлением детектора, так и со считыванием количества образовавшихся треков при помощи электроискрового счетчика.

4.1.2 Оценка погрешностей измерения ОА радона при использовании ретроспективных детекторов

В последнее время большое внимание уделяется ретроспективным методам оценки ОА радона, которые позволяют получить информацию об уровнях радона за интервал 15–30 лет, в том числе и в помещениях, прекративших существовать. Принцип метода основан на том, что образующийся в цепочке распада радона ^{210}Pb, имеющий период полураспада 22,3 года, может накапливаться на поверхности или в объеме предметов обстановки или мебели длительное время. Измерив активность в объекте ^{210}Pb по его дочернему α-излучающему радионуклиду ^{210}Po и используя модели поведения радона и его ДПР в различных условиях, можно оценить среднюю ОА радона в помещении за время нахождения в нем изучаемого объекта. В литературе описано два метода ретроспективного измерения ОА радона.

Метод объемных ловушек. Объемными ловушками называют пористые материалы, такие как, например, матрасы или мягкая мебель, которые всегда можно найти в жилищах. Газообразный радон может свободно диффундировать в пористой среде и впоследствии распадаться. Образуемые продукты распада оседают на поверхностях пор, содержание накопленного ^{210}Pb, находящегося в равновесии с дочерним ^{210}Po, может быть измерено радиохимическими методами [92]. Преимуществом этого метода является то, что содержание накопленного полония не зависит от концентрации аэрозолей в воздухе и других параметров помещения, влияющих на процессы оседания ДПР радона на поверхностях. Регистрируемая активность ^{210}Po напрямую зависит от объемной активности газообразного радона, а не от его продуктов распада. Практическое использование данного метода описано в работе [93]. Несмотря на имеющиеся преимущества, широкомасштабное использование

данного метода в российских условиях проблематично в связи с тем, что отбор проб связан с порчей или уничтожением объекта, как правило, не потерявшего своих потребительских качеств. Кроме того, загрязнение обивки мебели пылью, содержащей в том числе природные радионуклиды уранового ряда, приводит к существенным неопределенностям данного метода, вследствие чего он не получил широкого распространения.

Метод поверхностных ловушек. Вскоре после открытия радия было замечено, что изотопы эманации радия (названные позднее радоном) могут формировать устойчивые радиоактивные отложения на некоторых поверхностях, таких как стекло. Особенности процесса заключаются в том, что при α-распаде осевших на поверхность короткоживущих ДПР радона ядро отдачи получает достаточную энергию для имплантации внутрь объекта. В [94] было предложено использовать стеклянную поверхность объектов в помещениях в качестве ретроспективного монитора экспозиции по радону с применением в качестве информационного сигнала поверхностной активности α-излучающего ^{210}Po.

Выбор стеклянных объектов (зеркала, стёкла мебели, остекление фотографий и картин) в качестве естественного монитора радона не случаен. Как правило, их возраст и история перемещений хорошо известны. Ровная и гладкая поверхность стекла позволяет хорошо моделировать приграничные процессы и с высокой точностью измерять поверхностную активность. Все это делает стекло удобным материалом для интегрального измерения ретроспективных уровней содержания ДПР радона в воздухе помещений. В рамках совместного проекта RARE (Retrospective Assessment of Radon Exposure – ретроспективная оценка экспозиции по радону) было разработано и испытано несколько методик [95]. В наиболее используемом на практике методе в паре с детектором CR-39 ставится детектор другого типа – LR-115, имеющий узкий энергетический диапазон (1,2 ÷ 4,8 МэВ). Если детектор CR - 39 регистрирует все излучение, то отклик детектора LR-115 целиком определяется фоном

стекла. Поверхностная активность ^{210}Po (Бк/м^2) рассчитывается по эмпирической формуле:

$$A_S^{Po} = \frac{N_{CR} - N_{LR} \cdot R}{S}, \quad (4.9)$$

где N_{CR} и N_{LR} – плотность треков, полученных за час облучения детекторов с вычетом фоновых значений (трек/см^2·ч), R – отношение откликов разных материалов к фоновому воздействию (1,97 ± 0,02), S – чувствительность материала CR-39 к поверхностному ^{210}Po (0,081 ± 0,01 трек/см^2 при единичной активности 1 Бк/м^2). Как в Европе [96], так и в США [97] была осуществлена интеркалибровка разных типов ретроспективных детекторов, которая показала хорошую согласованность результатов измерений разными типами детекторов.

В Уральском государственном техническом университете были проведены работы по разработке многослойных ретроспективных детекторов с одним трековым материалом LR-115, устанавливаемым в многослойной конфигурации (рис. 4.6). Это позволило не только выделить излучение от ^{210}Po из общего спектра, но и оценить радионуклидный состав фонового излучения [98]. В данном детекторе принцип идентификации треков, формируемых поверхностно-имплантированным ^{210}Po в стекле, и дискриминации треков от фоновых радионуклидов стекла заключается в установке нескольких слоев трекового материала на исследуемых образцах. Для данного детектора каждый из слоев нитроцеллюлозы играет две роли:

- детектирующего материала, чувствительного к ограниченному диапазону энергий и углов падения α-частиц;
- материала, снижающего энергию α-частицы.

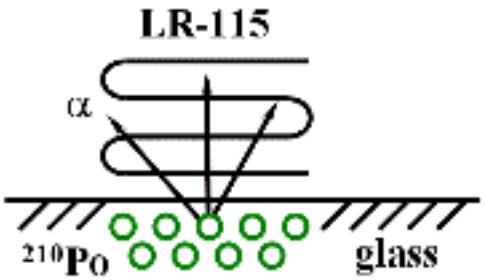


Рисунок 4.6 – Схематичное изображение многослойного трекового детектора на основе материала LR-115 [98]

Удельная активность ^{210}Po (мБк/см^2), имплантированного в приповерхностный слой стеклянного объекта, рассчитывалась по формуле

$$A_S^{Po} = \frac{6{,}09 \cdot 10^{-2}}{T \cdot S}(N_2 - 0{,}60 N_1), \quad (4.10)$$

где T – длительность экспозиции детектора (сут), S – площадь рабочей поверхности детектора (см^2), N_1 и N_2 – количество треков, зарегистрированных в первом и втором слоях детектора.

Связь средней ОА радона C_0 (Бк/м^3) в помещении за время экспонирования стеклянного объекта T с измеренной поверхностной активностью полония в стекле A_S^{Po} (мБк/см^2) описывается выражением:

$$C_0 = \frac{245 \cdot A_S^{Po}}{1 - \exp(-\lambda_{Pb-210} \cdot T)}. \quad (4.11)$$

В дальнейшем все оценки погрешностей ретроспективных методов измерения ОА радона будут приведены преимущественно для описанного типа детектора.

Основные оценки неопределенностей и их источников ретро измерений ОА радона сделаны в [69, 98, 99] и указаны в настоящем разделе как необходимая информация, дополняющая предыдущие разделы. Дополнительные исследования погрешностей многослойных трековых детекторов, в частности, возникающих при травлении материала LR-115, были проведены совместно и представлены в [100].

Было показано, что для типичных параметров экспозиции (100 Бк/м^3 в течение 20 лет и удельной α-активности стекла 100 мБк/г) основными источниками неопределенностей являются (P=0,95):

- случайная погрешность, возникающая вследствие стохастического характера процесса распада, ~5 %.
- неисключенная систематическая погрешность, вносимая неточностью подгонки функции чувствительности детектора под набор исходных точек, ~10 %.
- неисключенная систематическая погрешность, обусловленная сдвигом равновесия между ураном и радием, ~ 5 %.
- погрешность конверсии от поверхностной активности ^{210}Po к средней ОА радона в пределах 40–60 %. При использовании дополнительной информации о характеристиках аэрозолей в помещении, геометрии помещения и скорости воздухообмена значение этой погрешности может быть уменьшено до 30 %.

С учетом определенной ранее случайной непуассоновской погрешности, возникающей вследствие влияния процесса травления пленки LR-115 при измерении активности ^{210}Po ~ 45 % (P=0,95), можно оценить суммарную погрешность. Общая погрешность метода поверхностных ловушек ретроспективного определения экспозиции по ОА радона трехслойными детекторами при типовых условиях экспонирования стекла может быть описана мультипликативным действием перечисленных выше источников неопределенностей. Было получено, что логарифмическая дисперсия метода поверхностных ловушек ретроспективного определения экспозиции по ОА радона многослойными детекторами составляет $\sigma_{ретр}^2 = 0{,}22$ или $\sigma_{ретр} = 0{,}47$.

4.2 Влияние временны́х вариаций уровней радона в помещении на оценку сезонных значений ОА радона

Методика проведения оценки влияния вариаций уровней радона в помещении на оценку сезонных значений ОА радона подробно изложена в разделе 2.2. Всего было проведено 8 длительных (~ 6 месяцев) измерений ОА радона в жилых помещениях, расположенных на разных этажах (с 1 по 14) в многоквартирных домах с различными характеристиками (год постройки, строительные материалы), и 4 таких же измерений в помещениях офисного типа. Основные результаты данного раздела изложены в [50].

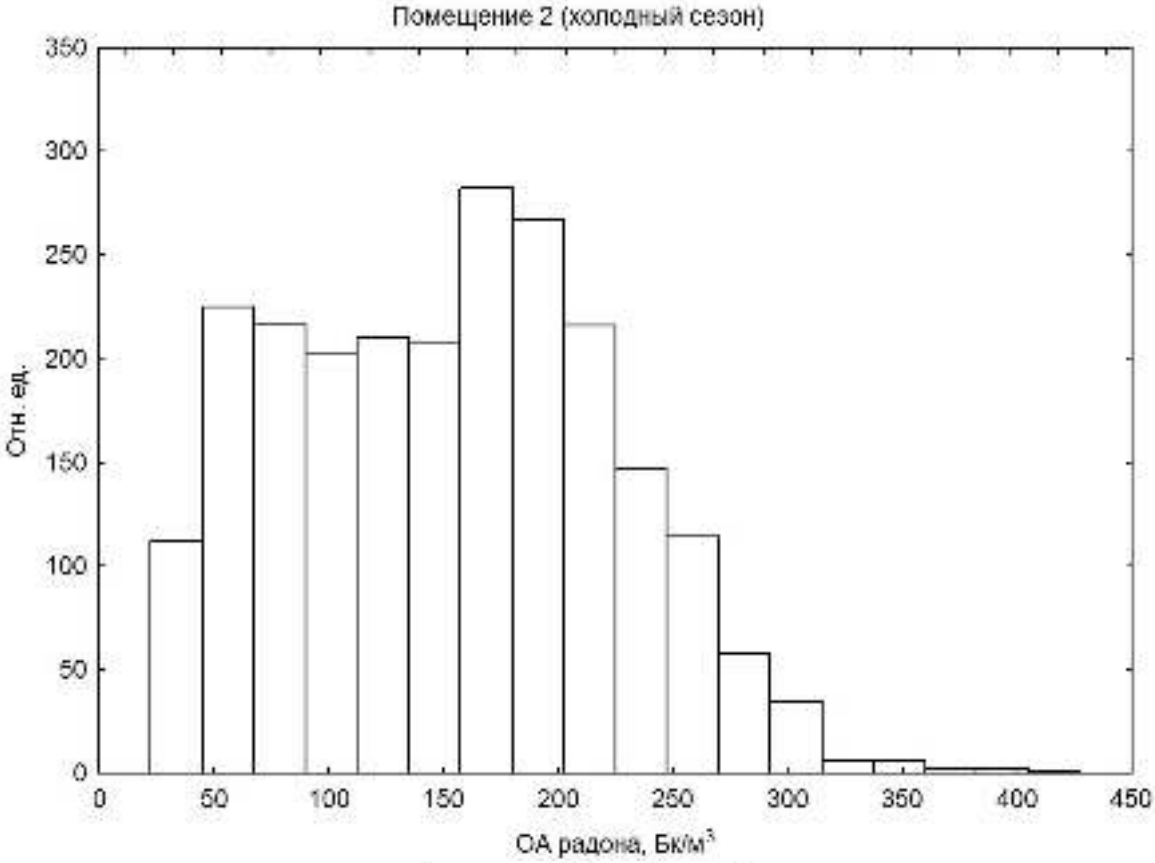
Общий вид распределения ОА радона. При анализе длительных серий измерений ОА радона в помещениях было отмечено, что в пределах сезона данная величина претерпевает изменения, превышающие один порядок. В ряде случаев распределение ОА радона имеет бимодальный характер, отражающий различные режимы содержания помещений: период активной эксплуатации и стационарное состояние без выраженной активности его обитателей. Вид распределения ОА радона для одного и того же помещения отличается для теплого и холодного сезонов. Типичные распределения ОА радона в теплый и холодный периоды для разных типов помещений представлены на рис. 4.7 и 4.8.

Суточные и сезонные вариации ОА радона. Обобщенные результаты серий измерений ОА радона представлены в табл. 4.3. Исходя из представленных данных видно, что для помещений с относительно высокими уровнями ОА радона и явно выраженной суточной периодичностью использования наблюдаются различия между средними дневными и средними ночными значениями ОА радона (помещения 2 и 11). Для помещений с относительно невысокими уровнями радона суточная периодичность их использования не приводит к заметным различиям между дневными и ночными значениями ОА радона (помещения 9 и 10). Постоянное пребывание людей в жилом помещении также не приводит к большим отличиям между дневными и

ночными уровнями радона даже при достаточно высоких средних значениях ОА радона (помещения 1 и 3).

При интерпретации результатов одно- или многократных инспекционных измерений, проводимых, как правило, в период активного использования помещений в первую очередь необходимо учитывать наблюдаемый характер суточных вариаций ОА радона.

Анализ сезонных вариаций ОА радона позволил выявить следующую закономерность: для всех жилых помещений средние значения ОА радона в холодный период года выше, чем в теплый период $ОА_{хол}/ОА_{тепл}=1,43\pm0,24$, разброс соответствует одному стандартному отклонению; для всех помещений офисного типа наблюдается обратная картина: $ОА_{хол}/ОА_{тепл}=0,62\pm0,22$.



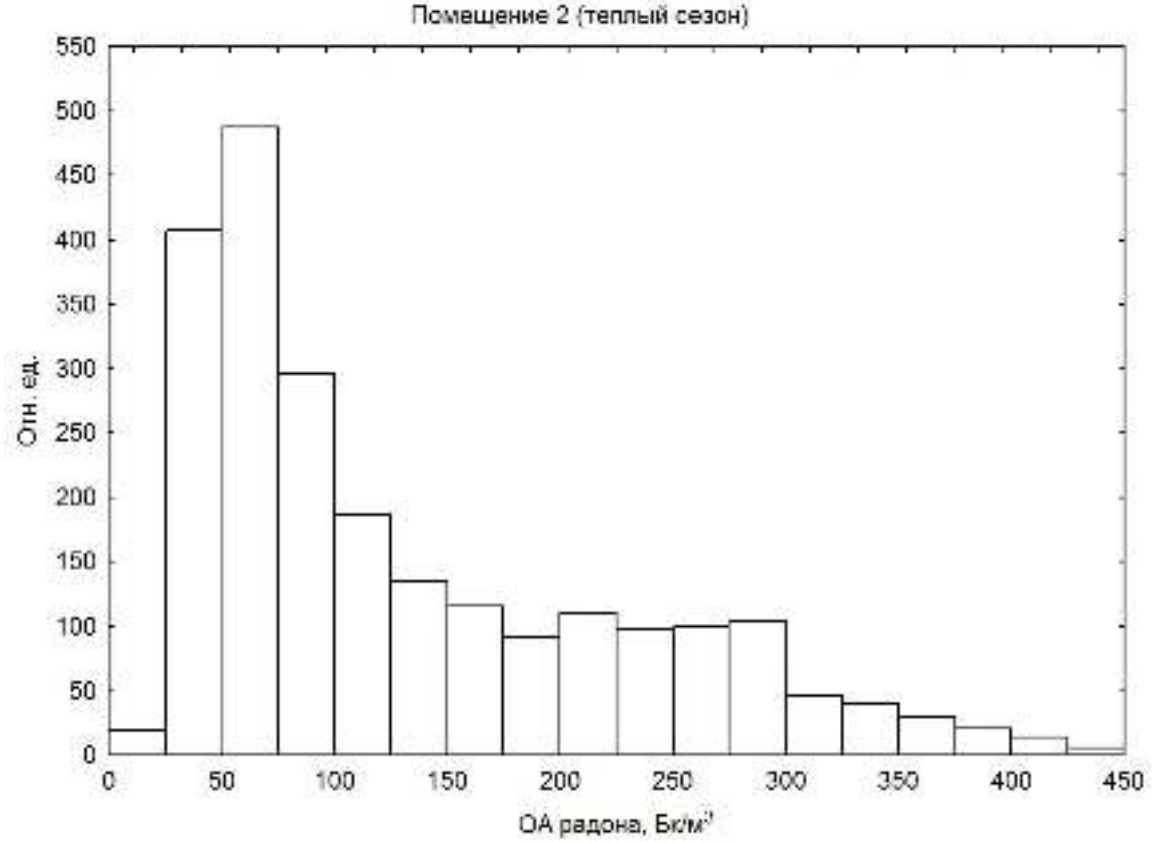
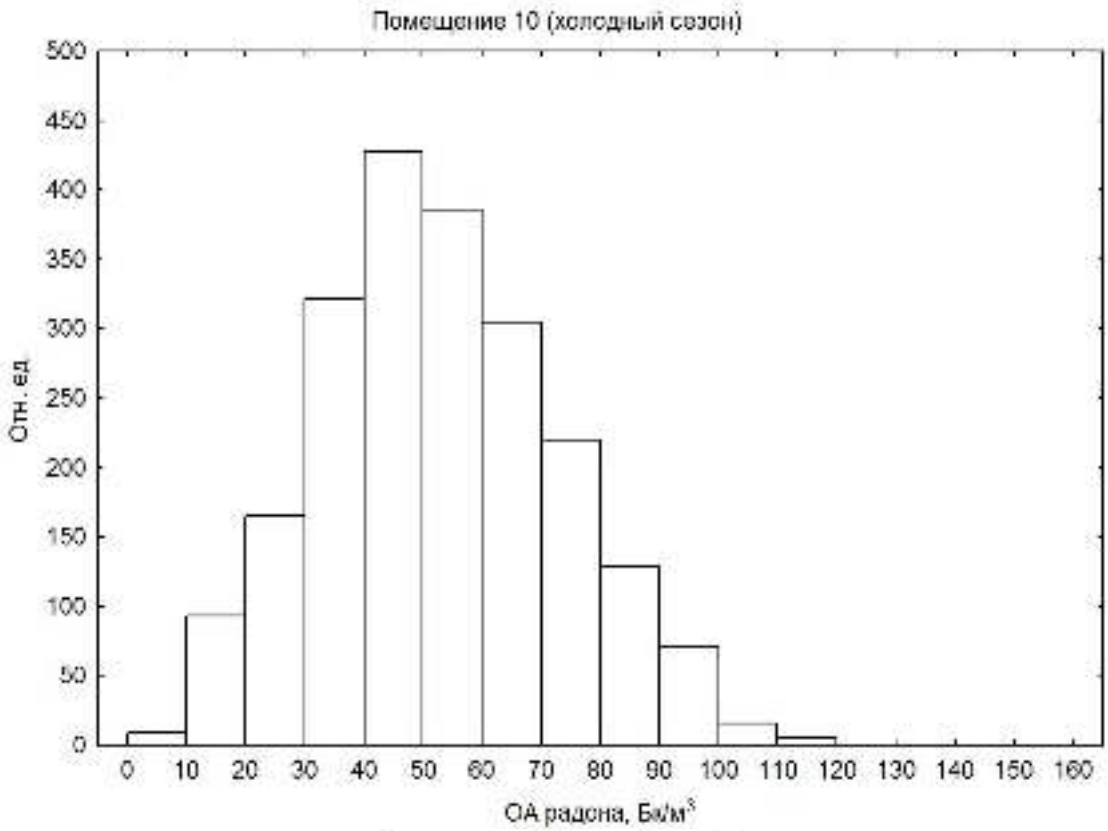


Рисунок 4.7 – Пример распределения ОА радона для жилого помещения



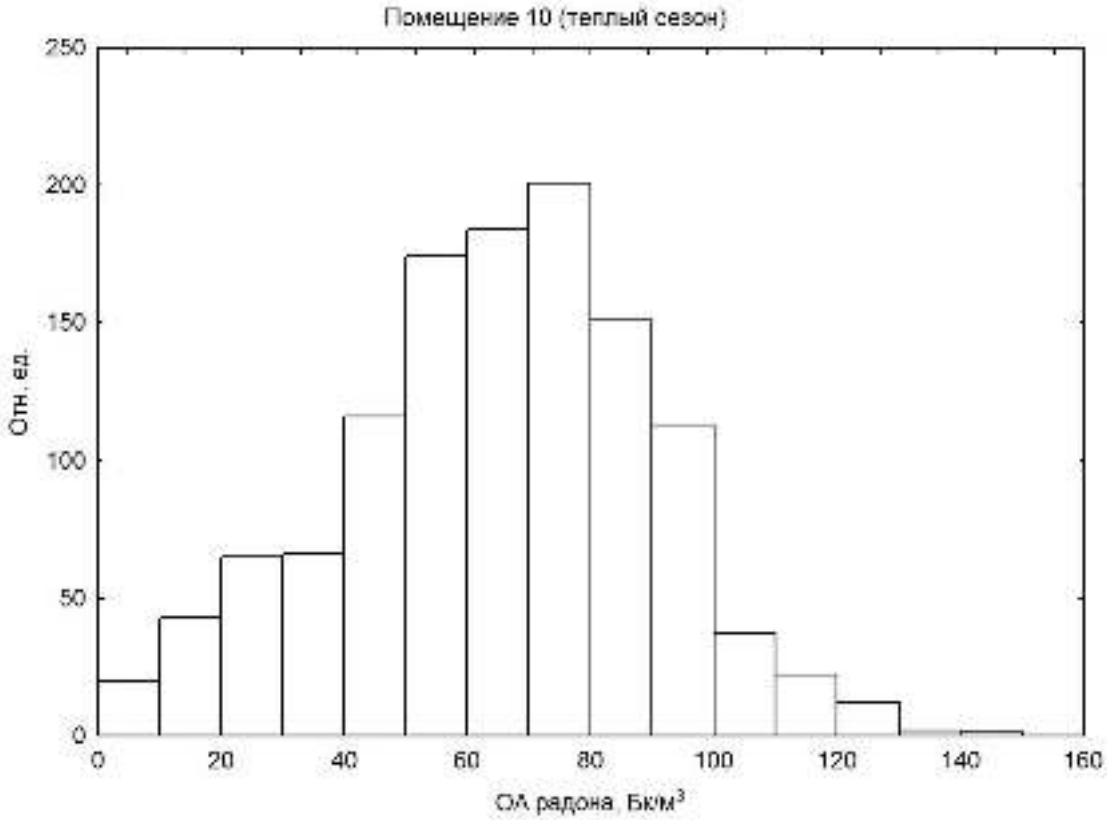


Рисунок 4.8 – Пример распределения ОА радона для офисного помещения

Таблица 4.3 – Результаты непрерывных измерений ОА радона при помощи радон-монитора AlphaGUARD, Бк/^{3}

№	Период измерений	Среднее значение в серии	Среднее дневное значение (с 8:00 до 20:00)	Среднее ночное значение (с 20:00 до 8:00)
Жилые помещения				
1	холодный сезон	211,2	210,8	212,0
	теплый сезон	150,6	156,6	143,6
2	холодный сезон	153,8	169,8	134,9
	теплый сезон	120,7	131,8	107,8
3	холодный сезон	123,7	126,6	120,0
	теплый сезон	115,9	119,0	112,4
4	холодный сезон	58,1	58,8	57,3
	теплый сезон	38,4	37,0	40,0
5	холодный сезон	74,1	72,3	76,2
	май	43,3	44,9	41,3
6	холодный сезон	17,1	16,6	17,7
	май	10,5	9,1	11,7
7	март-апрель	50,3	51,2	49,4

№	Период измерений	Среднее значение в серии	Среднее дневное значение (с 8:00 до 20:00)	Среднее ночное значение (с 20:00 до 8:00)
8	март-май	24,0	23,3	24,8
Помещения офисного типа				
9	холодный сезон	63,9	62,0	66,1
	август–сентябрь	95,6	88,2	104,4
10	холодный сезон	52,8	50,5	55,6
	август–сентябрь	65,1	63,3	67,3
11	холодный сезон	116,4	109,0	125,2
	теплый сезон	312,9	288,6	341,3
12	холодный сезон	108,0	105,2	111,3
	август–сентябрь	107,0	99,6	115,7

Примечание: термины «теплый сезон», «холодный сезон» означают, что измерения проводились в соответствующий период не менее 90 суток

Вариации оценок сезонных значений ОА радона в зависимости от протокола измерений. При моделировании проведения измерений ОА радона по различным протоколам был получен ряд закономерностей:

1. Для одинаковых протоколов измерений стандартное отклонение величины $ОА_{изм}/ОА_{ср}$ ($ОА_{изм}$ – результат моделирования измерения, $ОА_{ср}$ – среднее значение ОА радона за рассматриваемый интервал) зависит от режима эксплуатации помещения, для разных помещений могут наблюдаться заметные различия в значениях данной величины (табл. 4.4).

2. По мере увеличения количества инспекционных или краткосрочных интегрирующих измерений точность оценки сезонных значений ОА радона возрастает, а распределение величины $ОА_{изм}/ОА_{ср}$ принимает симметричный вид, отличающийся тем не менее от распределения Гаусса (рис. 4.9).

3. Как и следовало ожидать, максимальную точность определения сезонных значений ОА радона обеспечивают интегрирующие измерения, проводимые с помощью трековых детекторов (табл. 4.4).

4. Для холодного периода года при моделировании измерений любого типа характерен меньший разброс значений величины $ОА_{изм}/ОА_{ср}$, что, по-видимому, обусловлено более стабильным режимом содержания помещений (отсутствие интенсивного проветривания помещений за счет открывания окон, типичного для теплого сезона).

Представленные на рис. 4.9 и 4.10 распределения величины $ОА_{изм}/ОА_{ср}$ для инспекционных замеров и замеров угольными адсорберами демонстрируют, что при многократном повторении замеров, в принципе, возможно получить достаточно точные оценки сезонных значений. При этом неопределенность в оценке сезонного значения ОА радона остается обусловленной, в основном, временны́ми вариациями ОА радона. Однако реальное применение подобных подходов при проведении масштабных исследований практически невозможно, и данные методы могут быть реализованы только в индивидуальных частных случаях. Однократный инспекционный замер не позволяет оценить сезонное значение ОА радона.

Таблица 4.4 – Неопределенности оценки сезонного значения ОА радона, обусловленные временными вариациями ОА радона

Протокол замера	Среднее значение стандартного отклонения $ОА_{изм}/ОА_{ср}$	Мультипли-кативная погрешность, σ	Среднее значение стандартного отклонения $ОА_{изм}/ОА_{ср}$	Мультиплика-тивная погрешность, σ
	Холодный период		Теплый период	
Однократный инспекционный замер	0,40	0,45	0,57	0,58
Двукратный инспекционный замер	0,28	0,29	0,40	0,42
Трехкратный инспекционный замер	0,23	0,24	0,31	0,32
Пятикратный инспекционный замер	0,18	0,19	0,25	0,25
Однократный замер угольным адсорбером	0,23	0,23	0,31	0,32
Двукратный замер угольным адсорбером	0,13	0,13	0,19	0,20
Трехкратный замер угольным адсорбером	0,11	0,10	0,14	0,14

Протокол замера	Среднее значение стандартного отклонения $ОА_{изм}/ОА_{ср}$	Мультипли-кативная погрешность, σ	Среднее значение стандартного отклонения $ОА_{изм}/ОА_{ср}$	Мультиплика-тивная погрешность, σ
	Холодный период		Теплый период	
Пятикратный замер угольным адсорбером	0,072	0,074	0,097	0,10
Однократный замер трековым детектором	0,058	0,059	0,052	0,053

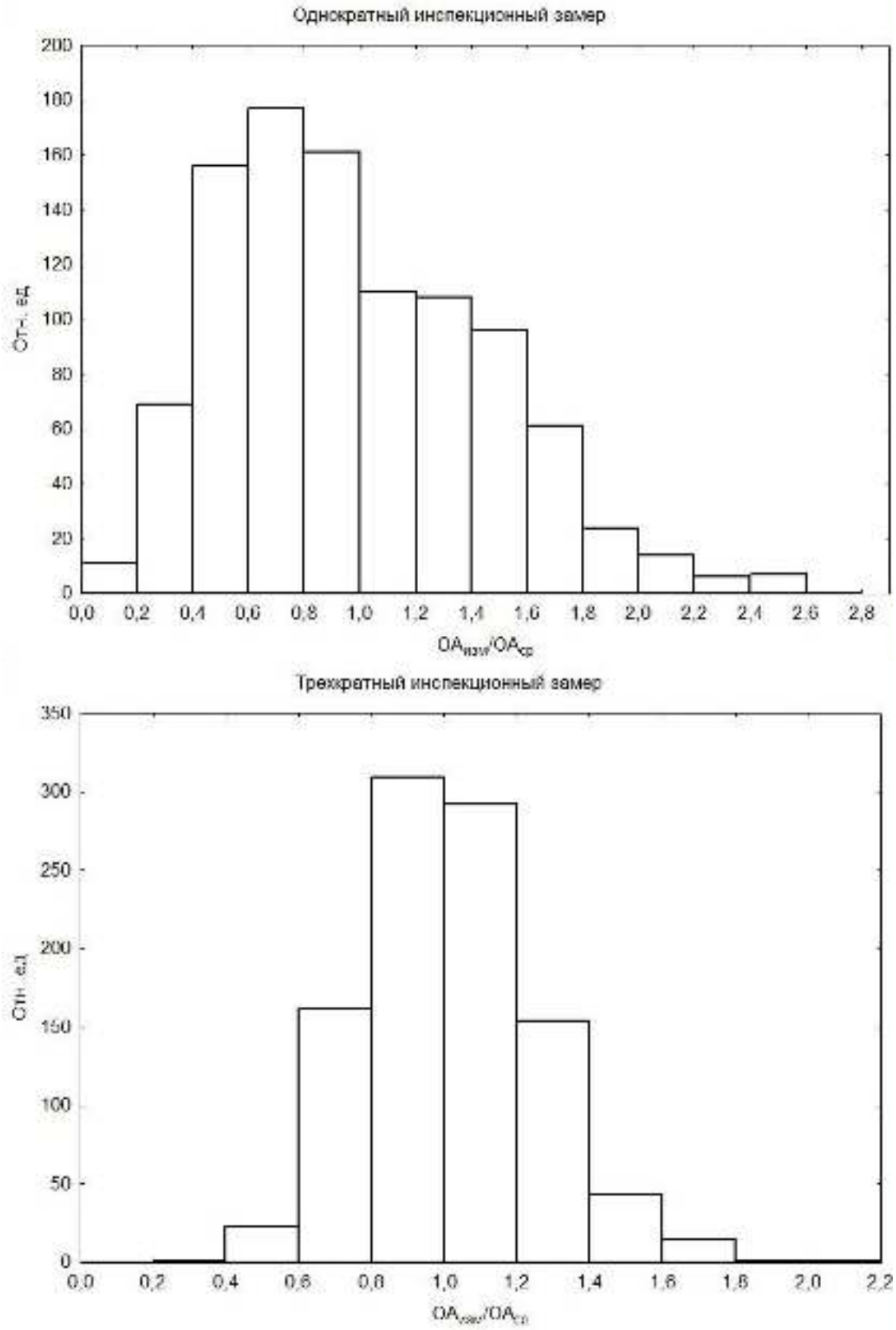
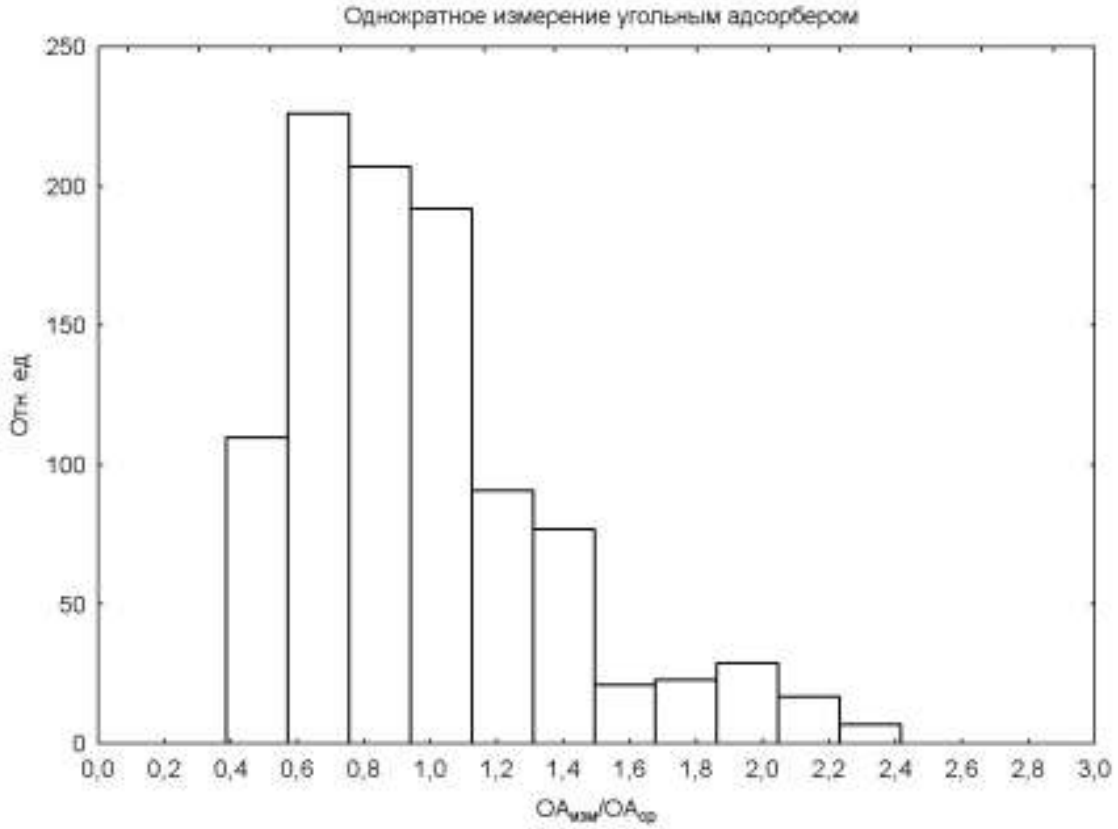


Рисунок 4.9 – Пример распределения величины $ОА_{изм}/ОА_{ср}$ для инспекционных замеров (помещение 6, холодный период)



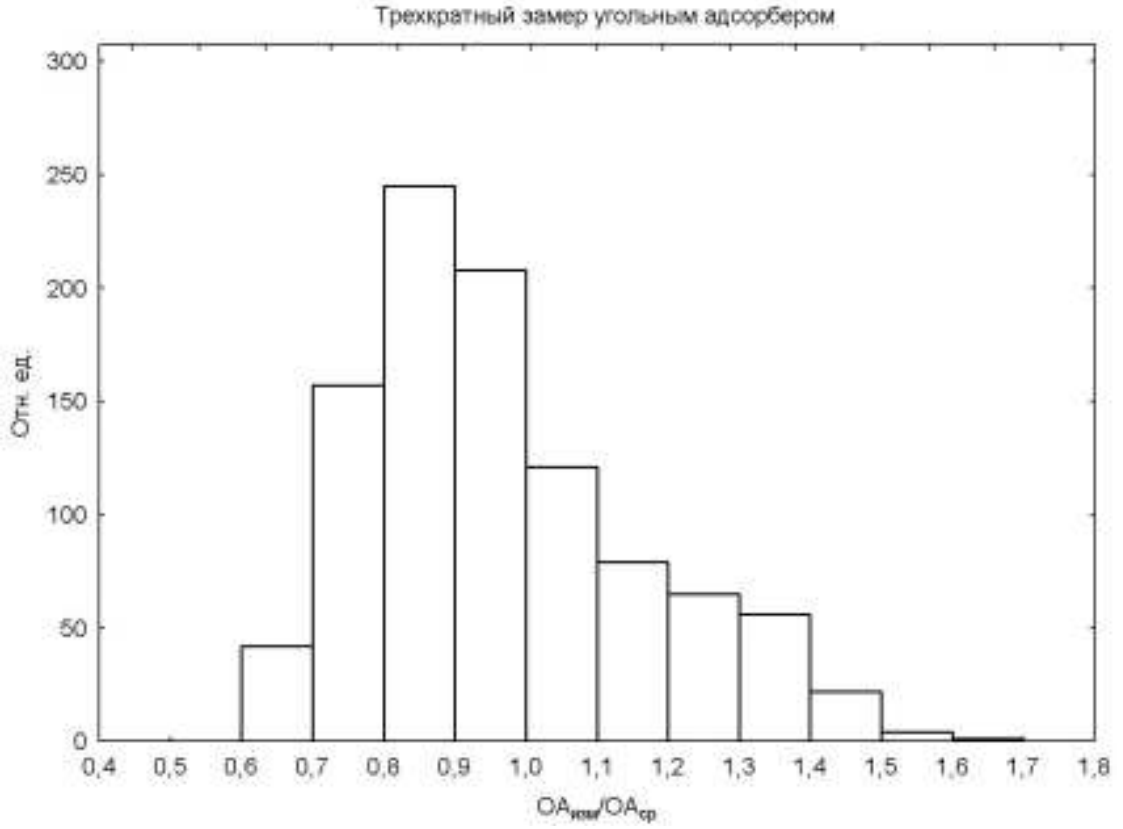


Рисунок 4.10 – Пример распределения величины $ОА_{изм}/ОА_{ср}$ для краткосрочных измерений угольным адсорбером (помещение 2, теплый период)

Следует отметить, что инспекционные методы измерений ОА радона в практике масштабных эпидемиологических исследований случай-контроль не применяются. Их использование, как правило, ограничивается радиационно-гигиеническими обследованиями, на основании которых впоследствии проводятся более детальные исследования. В ряде случаев, особенно при так называемых обсервационных исследованиях, исследователи вынуждены пользоваться теми данными, которые имеются на момент анализа. Как правило, дополнительные измерения в таких исследованиях исключены по техническим или организационным причинам. В качестве примера можно назвать анализ средней заболеваемости раком легкого в Российской Федерации в зависимости от среднего значения ОА радона по субъектам Федерации [101], в котором средние значения ОА радона, включенные в государственную систему ДОЗ-4, преимущественно были получены на основании инспекционных замеров. Другим примером может являться исследование связи заболеваемости раком легкого с производственным и бытовым облучением радоном в г. Лермонтове [102, 103], где подавляющее большинство измерений ОА радона были выполнены при помощи угольных адсорберов. В таких исследованиях учет неопределенностей оценок ОА радона за счет краткосрочных вариаций может существенно повлиять на результаты анализа. В связи с этим данные по оценке величины таких неопределенностей были включены в настоящую работу.

Наибольший практический интерес представляет оценка сезонных значений, выполненная при помощи трековых детекторов (рис. 4.11). Как видно из рис. 4.11, диапазон изменения величины $ОА_{изм}/ОА_{ср}$ для трековых детекторов значительно меньше, чем для других способов измерения ОА радона, и находится в интервале от 0,8 до 1,15.

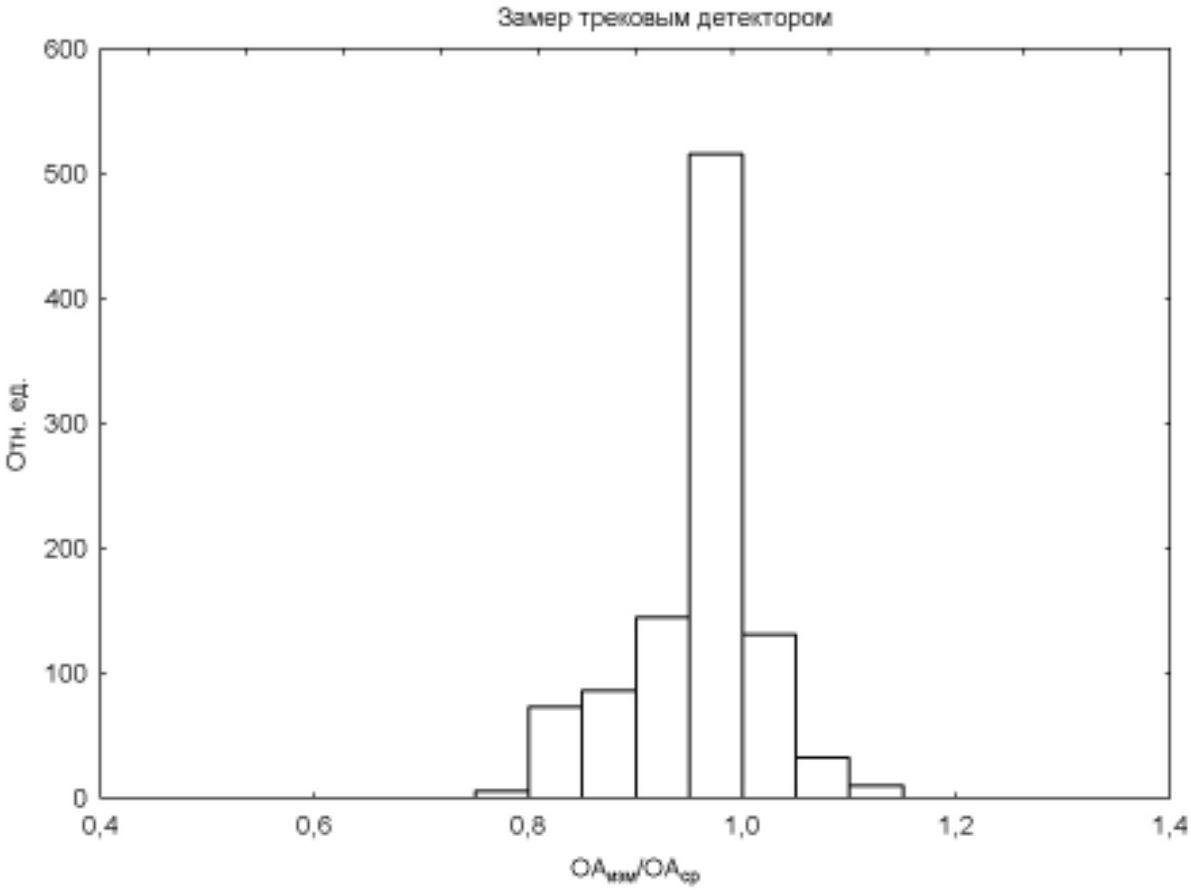


Рисунок 4.11 – Пример распределения величины $ОА_{изм}/ОА_{ср}$ для измерений, выполненных при помощи трековых детекторов (помещение 2, теплый период)

Фактически можно сказать, что *при использовании трековых детекторов с длительностью экспонирования два и более месяца неопределенность оценки сезонного значения ОА радона обусловлена преимущественно погрешностью самих детекторов, а не краткосрочными вариациями ОА радона*.

В данной работе не рассматриваются неопределенности, связанные с сезонными вариациями радона, так как считается, что для оценки среднегодового значения радона в эпидемиологических исследованиях используются либо длительные измерения (больше полугода), захватывающие несколько сезонов, либо проводятся два измерения в теплый и холодный сезоны.

4.3 Влияние долговременных вариаций уровней радона в помещении на оценку экспозиции по ОА радона

В [38] влияние долговременных вариаций ОА радона в обследуемом помещении рассматривалось как практически единственный фактор, приводящий к неопределенностям оценки средневзвешенного значения ОА радона. Для различных стран величина стандартной ошибки логнормального распределения σ_m варьировалась от 0,17 до 0,57. Для стран, в которых подобные исследования не проводились, было использовано средневзвешеное значение σ_m = 0,37. Как было указано ранее, большинство данных, использованных в работе [38], представляли собой неопубликованные результаты, полученные различными исследователями. Исключение составили только данные по Великобритании [104, 105].

В связи с этим представляет интерес анализ данных по долговременным вариациям ОА радона в жилищах. Подобные вариации в основном могут быть обусловлены двумя причинами: Во-первых, вариациями среднегодовых погодных условий (температура, скорость и доминирующее направление ветра и др.) или изменением поведения жильцов, не приводящих к изменениям в конструкции здания. Во-вторых, изменениями в конструкции здания, как единовременными (ремонт, установка пластиковых окон, изменение системы вентиляции и отопления и т. д.), так и постепенными (появление трещин, высыхание грунта под зданием, постепенное ухудшение герметизации вводов коммуникаций, повреждения антирадоновой мембраны и др.).

Принципиально можно выделить два различных метода оценки долговременных вариаций – повторные измерения ОА радона в течение нескольких лет и измерения текущего уровня ОА радона в сочетании с ретроспективными детекторами. На настоящее время работы по повторным измерениям ОА радона в зданиях опубликованы для Великобритании [104, 105], США [106–109], Италии [110] и Ирландии [111]. В основном результаты исследований были представлены в виде оценок средних значений

коэффициента вариации ОА радона. Для работы [111], где измерения, выполненные в одних и тех же зданиях с интервалом в 12 лет были представлены в виде графика, для статистической обработки данных была выполнена оцифровка значений при помощи программы GetData Graph Digitizer 2.26. Величина стандартной ошибки логнормального распределения $\sigma_{дв}$ для повторных измерений ОА радона в одних и тех же зданиях изменялась от 0,15 [110] до 0,84 [111]. Таким образом, оценки $\sigma_{дв}$, используемые в работе [38], в целом соответствуют более поздним опубликованным данным.

Сопоставление текущих значений ОА радона с уровнями, измеренными ретроспективными детекторами, были выполнены в Норвегии [112], Италии [113], Ирландии [111], Швеции [114, 115], Румынии [116], Индии [117, 118], США [119]. При необходимости данные, представленные в перечисленных работах, также подвергались оцифровке.

Далеко не все представленные результаты можно рассматривать как удовлетворительные. Так, например, по данным работ [117, 118], средние значения ОА радона, измеренные ретроспективными детекторами, были в 3,4 раза выше текущих значений. В [116] наблюдалась обратная зависимость – в среднем ретроспективные измерения показали в 2,9 раза меньшие значения, чем современные значения. Подобные существенные различия могут быть обусловлены недостаточным учетом факторов, влияющих на связь среднего значения ОА радона с поверхностной активностью ^{210}Po на поверхности стеклянного объекта [120].

Минимальное значение погрешности $\sigma_{дв}$ = 0,25 при использовании ретроспективных детекторов отмечается в работе [119]. Указывается, что это значение сопоставимо с погрешностями измерений, проводимых при помощи стандартных трековых детекторов в течение длительного периода времени. Необходимо, однако, учитывать, что в данной работе калибровка трековых детекторов производилась именно в тех домах, в которых в течение около 20 лет проводились ежегодные измерения ОА радона. Применимость данных условий калибровки к другим зданиям остается открытой. Для остальных

перечисленных исследований наблюдаемая величина $\sigma_{дв}$ лежала в пределах от 0,63 [116] до 0,93 [112]. Наблюдаемое значение ошибки, кроме реальных долговременных вариаций ОА радона, может быть обусловлено такими факторами, как вариабельность концентрации аэрозолей в различных жилищах, погрешностью измерения поверхностной активности ^{210}Po вследствие различного содержания нуклидов уранового и ториевого рядов в стекле, неравномерностью оседания ДПР радона на поверхность стеклянных объектов. Последний фактор был исследован в работе [112] и было показано, что за счет неравномерного распределения имплантированного ^{210}Po возможна неопределенность $\sigma_{Po210} \approx 0{,}18$. Учет данных факторов на реальное значение неопределенности, обусловленной долговременными вариациями, будет рассмотрен ниже.

Исследователями Института промышленной экологии УрО РАН совместно с Институтом ядерных исследований Винча (Сербия) были проведены измерения ретроспективных значений ОА радона в домах сельского типа. Исследования включали в себя полносезонные измерения ОА радона в жилищах при помощи трековых детекторов и ретроспективную оценку средних значений ОА радона в жилищах, выполненную при помощи описанного ранее метода поверхностных ловушек [96]. Измерения проводились в населенных пунктах: Кальна, Ужице и Горна Стубла (Сербия) [121]. Позже аналогичные работы были проведены в населенном пункте Нишка Баня (Сербия), для которого характерны высокие уровни ОА радона в жилищах [75]. На основании сопоставления современных и ретроспективных уровней ОА радона, а также возраста объекта, используемого для ретроспективных оценок, в работе [121] были рассчитаны коэффициенты изменения ОА радона в жилищах в течение одного года k_1. Авторами работ были предоставлены исходные данные по расчетам коэффициентов k_1. Для оценки изменения ОА радона за период 20 лет, особенно значимый с точки зрения эпидемиологических исследований, рассчитывался коэффициент, показывающий кратность изменения ОА радона в жилище в течение 20 лет $k_{20} = k_1^{20}$. На основании экспертных оценок из

рассмотрения были исключены значения коэффициентов k_{20} с аномально большими и малыми значениями (k_{20}≥8 и k_{20}<0,05), обусловленными, по-видимому, ошибками измерения ретроспективных значений ОА радона. Общее количество рассмотренных случаев по работе [121] составило 36. Распределение коэффициентов k_{20} хорошо описывается логнормальным распределением (p = 0,32) с параметрами:

- среднее геометрическое СГ=0,526;
- логарифмическая дисперсия $\sigma_{\text{дв_набл}}^2 = 1{,}15$.

Отдельно был проведен анализ результатов измерений текущих и ретроспективных значений ОА радона по населенному пункту Нишка Баня и рассчитаны значения коэффициента k_{10}, соответствующие кратности изменения ОА радона в жилище в течение 10 лет [122]. Соответственно, в настоящей работе при анализе были использованы коэффициенты $k_{20}=k_{10}^2$. При анализе также были исключены значения коэффициентов k_{20} с аномальными значениями (k_{20}≥8 и k_{20}<0,05). В результате количество жилищ, используемых в анализе, составило 40 объектов. Наблюдаемое распределение коэффициентов k_{20} также хорошо описывается логнормальной зависимостью (p=0,51) со следующими параметрами:

- среднее геометрическое СГ=0,662;
- логарифмическая дисперсия $\sigma_{\text{дв_набл}}^2 = 0{,}91$.

Обращает на себя внимание тот факт, что среднее значение коэффициента k_{20} в обеих выборках практически равно единице, что свидетельствует о том, что для обследованной группы жилых помещений как увеличение ОА радона, так и ее уменьшение со временем является равновероятным. Это согласуется с выводами работы [122], в которой было показано, что для жилищ курящих лиц среднее значение коэффициента k_{20} статистически значимо больше 1, а для жилищ, где проживают некурящие, среднее значение коэффициента k_{20} меньше 1.

Рассмотренные выборки коэффициентов k_{20} для сельских населенных пунктов Сербии были объединены в единую выборку, содержащую 76 объектов. Объединенная выборка также хорошо описывается логнормальным распределением (p = 0,70) с параметрами:

- среднее геометрическое СГ=0,593;
- логарифмическая дисперсия $\sigma_{\text{дв_набл}}^2 = 1{,}05$.

Общий вид распределения коэффициентов k_{20} представлен на рис. 4.12.

Необходимо учитывать, что наблюдаемое значение $\sigma_{\text{дв_набл}}^2$ обусловлено не только вариациями ОА радона, но и влиянием погрешностей измерений как текущего, так и ретроспективного значения ОА радона. При дальнейшем анализе было принято во внимание, что коэффициенты k_{20} были получены на основе анализа отношений текущих и ретроспективных значений ОА радона. На основании данных по используемым типам детекторов для погрешностей трековых детекторов было принято экспертное значение логарифмической дисперсии погрешности измерения ОА радона $\sigma_{трек}^2 = 0{,}033$.

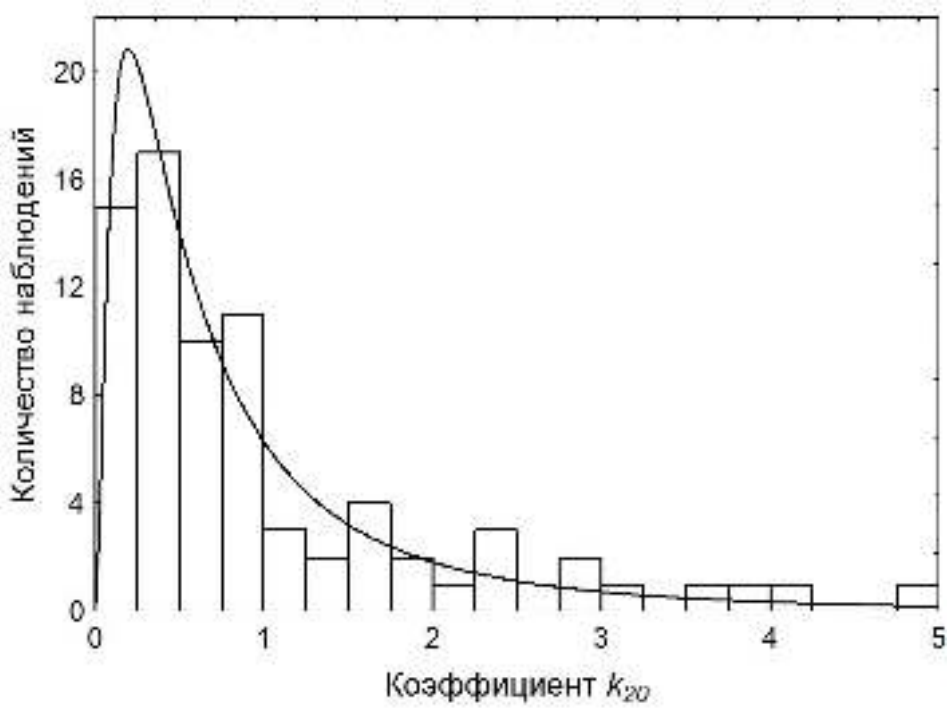


Рисунок 4.12 – Распределение коэффициентов k_{20}, показывающих относительное изменение ОА радона в сельских жилищах Сербии за интервал времени 20 лет

На основе описанных ранее (раздел 4.1.4) оценок погрешностей измерений ретроспективными методами было получено, что логарифмическая дисперсия погрешности метода поверхностных ловушек составляет $\sigma_{ретр}^2$=0,22. Как было отмечено выше, неоднородность распределения имплантированного ^{210}Po по поверхности исследуемого объекта [112] является дополнительным источником неопределенности с σ_{Po210}^2=0,032. В результате было получено, что логарифмическая дисперсия, обусловленная погрешностями измерений коэффициента k_{20}, составляет $\sigma_{изм}^2$ =0,28. Таким образом, логарифмическая дисперсия оценки длительной экспозиции по ОА радона, обусловленная долговременными вариациями уровней радона в помещении, составила $\sigma^2_{дв} = \sigma_{дв_набл}^2 - \sigma_{изм}^2 = 0{,}78$ или $\sigma_{дв} = 0{,}88$. Данная величина заметно превышает значения $\sigma_{дв}^2$, приведенные в [38].

Наблюдаемые значения $\sigma_{дв_набл}^2$, полученные в [111–118], были подвергнуты аналогичной процедуре учета погрешностей ретроспективных измерений. В результате было получено, что диапазон значений $\sigma^2_{дв}$ составляет от 0,34 до 0,81, что в целом согласуется с оценками, полученными методом последовательных измерений [104–111].

Полученное в данной работе значение $\sigma_{дв}$ может отражать специфику исследуемых регионов Сербии и не быть характерным для других типов зданий и территорий. В любом случае при анализе необходимо учитывать, что неопределенность, обусловленная долговременными вариациями ОА радона, может принимать значительную величину, и результаты серий последовательных измерений, как правило, дают меньшее значение неопределенности, обусловленной долговременными вариациями, чем исследования, выполненные при помощи ретроспективных методов. В качестве наиболее представительной величины неопределенности, обусловленной долговременными вариациями ОА радона, в настоящей работе было предложено значение $\sigma_{дв} = 0{,}5 \pm 0{,}15$.

4.4 Влияние облучения радоном в других местах пребывания индивида на неопределенность оценки экспозиции по ОА радона

На первом этапе эксперимента была сделана оценка минимально детектируемой объемной активности (МДОА) радона на основе данных по уровню фона неэкспонированных детекторов, находящихся в заводской упаковке, и длительности экспонирования рабочих детекторов [123]. Данная величина составила 20 Бк/м^3. В силу случайной пуассоновской погрешности показания некоторых детекторов лежали ниже этой величины. Длительные измерения ОА радона в наружном атмосферном воздухе, проведенные в ИПЭ УрО РАН при помощи радон-монитора AlphaGUARD, показали, что среднее значение ОА в атмосферном воздухе для г. Екатеринбурга составляет 8,9±0,2 Бк/м^3. Соответственно, ОА радона в обычных помещениях, к которым относятся все обследованные нами жилища и рабочие места, не может быть ниже данной величины. В связи с этим для всех детекторов, показания которых были меньше МДОА, принято значение ОА радона равное 15 Бк/м^3.

В пределах общей погрешности измерений показания детекторов RSKS, экспонированных в помещениях, где в предыдущие периоды либо во время проекта проводились непрерывные измерения ОА радона при помощи радон-монитора AlphaGUARD, совпали со средним значением ОА радона по результатам этих замеров. Также не было выявлено статистически значимых различий между показаниями детекторов, экспонированных в карманах одежды или в сумке и открыто установленных детекторов. Учитывая, что контрольный эксперимент проводился в помещении, где средний уровень ОА радона составлял 160 Бк/м^3 и общая погрешность измерений не превышала 13 %, был сделан вывод, что способ ношения детектора для оценки индивидуальной экспозиции по ОА радона не влияет на результаты измерений.

В результате измерений были получены три отдельные выборки средних значений ОА радона:

- в жилищах;

- на рабочих местах;
- в месте нахождения участника проекта («индивидуальная» ОА радона).

Анализ показал, что все три выборки могут быть описаны логнормальным распределением [91]. Параметры данных распределений приведены в табл. 4.5, а пример распределения ОА радона, измеренной индивидуальными детекторами, представлен на рис. 4.13.

Данные временно́го анализа показали, что для задействованной в исследовании группы добровольцев (работающих и ведущих активный образ жизни) средняя доля времени, проводимого в жилище, равная 0,56, заметно меньше, чем величины, рекомендованные Публикацией 65 МКРЗ [29] – 0,8 и работой [38] – 0,7. Данный факт демонстрирует, что корректная оценка времени, проводимого в жилищах, может повысить точность определения экспозиции по ОА радона.

Исходя из доли времени, проводимого на рабочем месте, и уровней ОА радона на рабочих местах была сделана оценка вклада производственного облучения в общую экспозицию по ОА радона (рис. 4.14).

Таблица 4.5 – Параметры распределения выборок ОА радона

Место измерения	Среднее арифметическое, Бк/м^3	Среднее геометрическое, Бк/м^3	Стандартное геометрическое отклонение
Жилища	58,3	42,8	2,17
Рабочие места	75,0	56,7	2,22
Индивидуальные детекторы	51,5	40,4	2,01

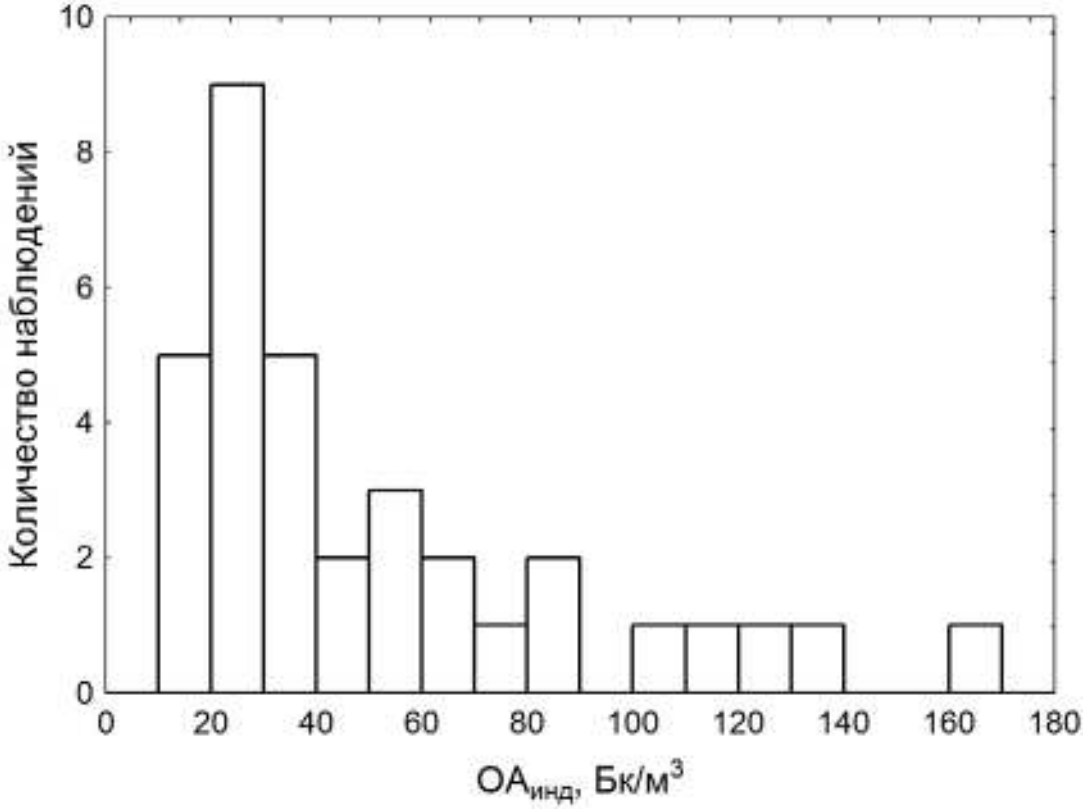


Рисунок 4.13 – Распределение ОА радона, измеренной индивидуальными детекторами

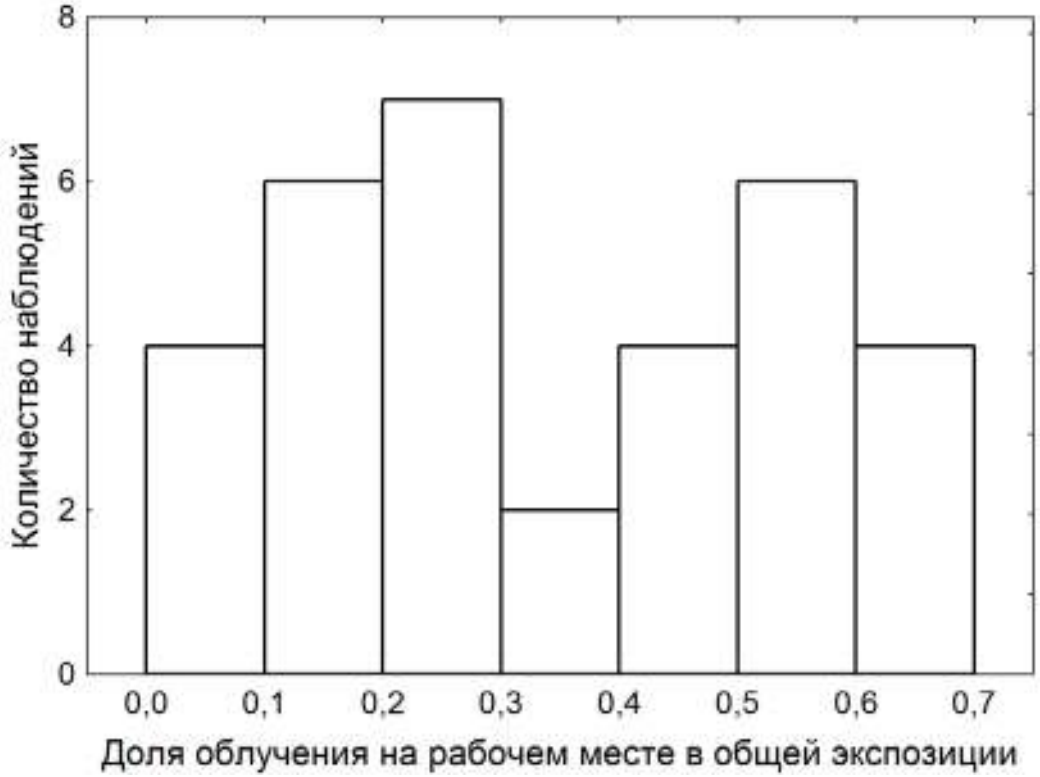


Рисунок 4.14 – Вклад производственного облучения в общую экспозицию по ОА радона

Данная выборка разделилась на две примерно одинаковые по величине подгруппы. В одной подгруппе вклад облучения радоном на рабочих местах примерно соответствует средней доли времени, проводимого на рабочих местах, ~20 %. Во второй подгруппе вклад облучения на рабочих местах в среднем составляет около 60 % от общей экспозиции. Этот факт объясняется тем, что в части обследованных рабочих мест ОА радона превышала иногда в несколько раз ОА радона в жилищах. Это еще раз показывает, что при проведении эпидемиологических исследований случай-контроль по изучению радиационного риска при облучении населения радоном в жилищах нельзя пренебрегать производственным облучением на обычных рабочих местах.

Большой интерес представляет сопоставление ОА радона в жилищах с данными, полученными при помощи индивидуальных детекторов (рис. 4.15).

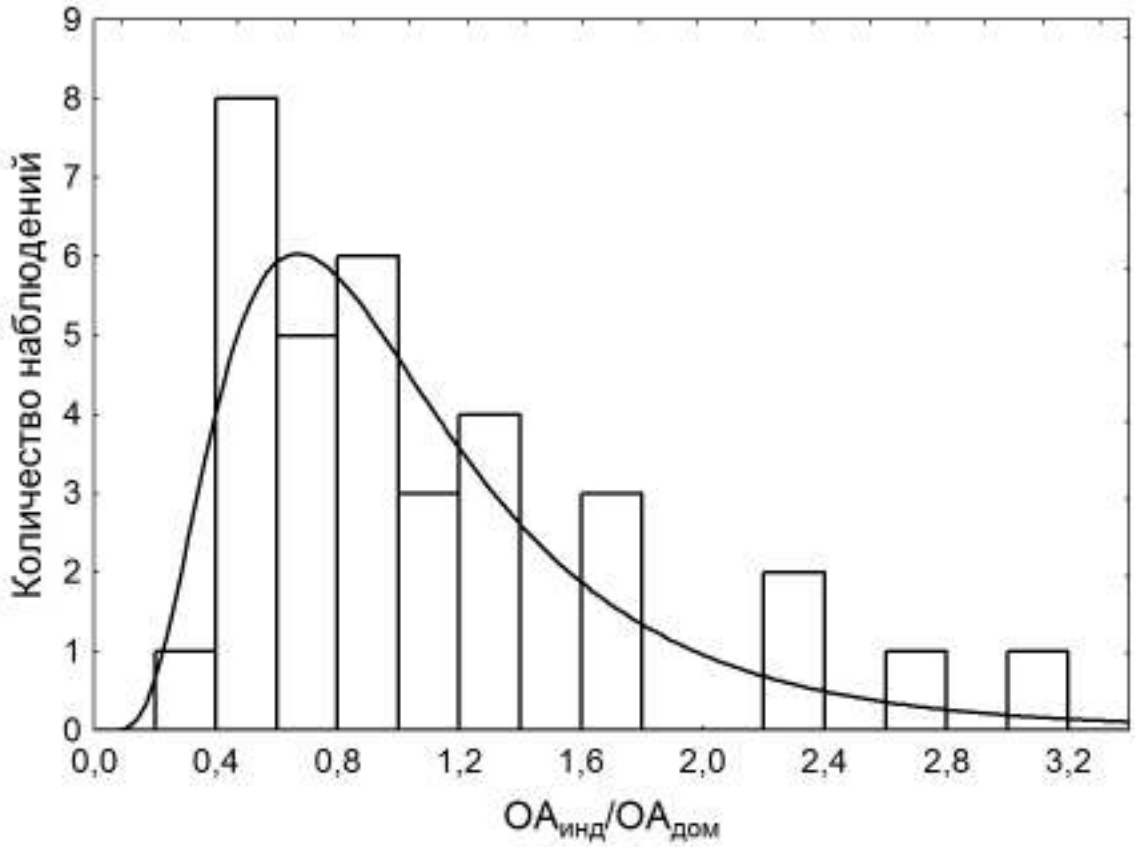


Рисунок 4.15 – Сопоставление ОА радона в жилищах с данными, полученными при помощи индивидуальных детекторов

Отношение ОА$_{инд}$/ОА$_{дом}$ хорошо описывается логнормальным распределением (p=0,727 по критерию χ^2) со средним арифметическим 1,09,

средним геометрическим 0,93 и стандартным геометрическим отклонением 1,77. Из представленных данных видно, что измерения, выполненные исключительно в жилищах, не позволяют получить полную картину облучения населения радоном. За счет присутствия дополнительных источников облучения радоном на рабочих местах и в остальных местах пребывания человека средневзвешенная «индивидуальная» ОА радона может значительно отличаться от ОА радона, измеренной в жилище. Наблюдаемое значение СГО = 1,77 соответствует величине наблюдаемой мультипликативной погрешности $\sigma^2_{\text{инд_набл}}$ = 0,57. При этом необходимо учитывать, что на величину данной неопределенности оказывают влияние случайные пуассоновские погрешности, обусловленные статистикой счета трековых детекторов. Для средних уровней ОА радона, наблюдаемых в исследовании, уровень мультипликативной погрешности, обусловленной пуассоновской погрешностью может быть оценен как $\sigma_{m_пуасс}$ = 0,14. В результате мультипликативная погрешность оценки экспозиции по ОА радона, обусловленная дополнительной экспозицией на рабочем месте и в других местах пребывания человека, определяется как $\sigma_{\text{инд}}$ = 0,55.

Доверительные интервалы для $\sigma_{m_набл}$ рассчитываются по формуле:

$$\frac{\sqrt{n-1}}{\sqrt{\chi^2_{2,5}}} \cdot S_{\text{инд_набл}} \leq \sigma_{\text{инд_набл}} \leq \frac{\sqrt{n-1}}{\sqrt{\chi^2_{97,5}}} \cdot S_{\text{инд_набл}} \quad (4.12)$$

Получаем: $0{,}45 \leq \sigma_{\text{инд_набл}} \leq 0{,}75$, а с учетом влияния пуассоновской погрешности $0{,}43 \leq \sigma_{\text{инд}} \leq 0{,}74$.

4.5 Дополнительные источники неопределенностей

В основном численные значения источников и величин неопределенностей были рассмотрены в предыдущих разделах. Исключение составили неопределенности значения коэффициента равновесия F и неопределенности, обусловленные систематическими погрешностями калибровки трековых детекторов, которые используют различные группы

исследователей. Необходимость учета неопределенности значения коэффициента равновесия F обусловлена тем, что экспозиция по ОА радона является неким суррогатом облучения легочной ткани, поскольку поглощенная доза в легких будет пропорциональна экспозиции по ЭРОА радона. Как уже указывалось выше, значение коэффициента равновесия F в эксплуатируемых помещениях может варьироваться. Анализ различных данных, представленных в Докладе МКРЕ 88 [124], показывает, что усредненное значение коэффициента вариации для параметра F составляет 0,27 при явно несимметричном распределении данной величины. Оцененное значение мультипликативной погрешности, обусловленной вариациями коэффициента равновесия, составило 0,24.

При проведении измерений ОА радона на результат измерений, кроме случайной погрешности, будет влиять систематическая погрешность калибровки трековых детекторов. Но в ситуации, когда измерения проводятся различными группами исследователей, различными типами трековых детекторов, откалиброванных в различных метрологических центрах, а затем результаты сводятся в единую базу данных, систематическая погрешность калибровки переходит в случайную. Оценка разброса систематических погрешностей калибровки трековых детекторов была выполнена с использованием протоколов международных интеркалибровок, выполненных в 2000–2005 гг. в Health Protection Agency (Великобритания) [85–90]. Было установлено, что распределение систематических погрешностей калибровки трековых детекторов описывается логнормальным распределением (p=0,23) с параметрами:

- среднее геометрическое СГ=0,10;
- стандартное геометрическое отклонение СГО=2,39.

Оцененное значение мультипликативной погрешности, обусловленной погрешностью калибровки трековых детекторов, составило 0,14.

Сводные данные по оценке неопределенностей, влияющих на определение средней ОА радона (экспозиции по ОА радона) в исследованиях случай-контроль, представлены в табл. 4.6.

Таблица 4.6 – Оценка неопределенностей, влияющих на определение среднего значения ОА радона в исследованиях случай-контроль

Источник неопределенности	Мультипликативная погрешность, σ
Неопределенности, возникающие при измерении сезонного значения ОА радона в жилище	
Погрешности средств измерений: Измерение ОА радона единичным трековым детектором • на основе LR-115 • на основе CR-39	 0,22 0,11
Влияние суточных и сезонных вариаций ОА радона при измерении трековыми детекторами	0,053–0,058
Неопределенности, возникающие при оценке экспозиции по ОА радона за длительный период	
Влияние долговременных вариаций ОА радона • метод последовательных измерений • метод ретроспективных измерений	 от 0,15 до 0,84 от 0,25 до 0,80
Облучением радоном в других местах пребывания индивида	0,55 (ДИ 0,43–0,74)
Неопределенность значения коэффициента равновесия F	0,24
Разброс калибровки трековых детекторов	0,14

Общая неопределенность, возникающая в процессе оценки экспозиции по ОА радона в эпидемиологическом исследовании, вычисляется по формуле:

$$\sigma_{err} = \sqrt{\sigma_{\text{трек}}^2 + \sigma_{\text{дв}}^2 + \sigma_{\text{инд}}^2 + \sigma_F^2 + \sigma_{\text{к}}^2}, \qquad (4.13)$$

где $\sigma_{\text{трек}}$ – погрешность трековых детекторов, $\sigma_{\text{дв}}$ – неопределенность, обусловленная долговременными вариациями ОА радона, $\sigma_{\text{инд}}$ – неопределенность, обусловленная облучением радоном в других местах, σ_{F} – неопределенность значения коэффициента равновесия F, $\sigma_{\text{к}}$ – неопределенность, обусловленная разбросом калибровки трековых детекторов различными лабораториями.

В формуле (4.13) самые большие и варьируемые параметры – это $\sigma_{\text{дв}}$ и $\sigma_{\text{инд}}$. При изменении поочередно этих двух величин мы получили итоговую неопределенность σ_{err} от 0,7 до 0,9. Это соответствует СГО 2,5, то есть варьированию измеряемого значения в линейном масштабе относительно истинного в 2,5 раза.

В результате анализа, представленного в главе 4, можно сделать следующие выводы:

1. При использовании интегрирующих трековых детекторов неопределенность оценки сезонных значений ОА радона определяется преимущественно погрешностями используемых детекторов ($\sigma_{трек}$ = 0,22 для детекторов на основе LR-115 и $\sigma_{трек}$ = 0,11 для детекторов на основе CR-39).

2. Неопределенность оценки среднего значения ОА радона за период 20–30 лет, обусловленная долговременными вариациями ОА радона, для различных исследований может лежать в интервале от $\sigma_{дв}$ = 0,15 до $\sigma_{дв}$ = 0,90. Это указывает на необходимость оценки долговременных вариаций ОА радона непосредственно в ходе проведения исследования случай-контроль.

3. Доля времени, проводимого населением в жилищах, должна быть дополнительно оценена. Облучение радоном на рабочих местах и в других местах пребывания приводит к появлению мультипликативной погрешности при оценке индивидуальной экспозиции по ОА радона $\sigma_{инд}$ = 0,55.

Проведенный анализ источников неопределенностей оценки экспозиции по ОА радона позволяет сформулировать третье положение, выносимое на защиту:

Мультипликативная погрешность оценки индивидуальной экспозиции обусловлена совокупным влиянием долговременных вариаций ОА радона и различиями в уровнях радона в жилищах и остальных местах пребывания человека и в исследовании случай-контроль составляет значение 2,5 (одно стандартное отклонение).

Глава 5 ВЛИЯНИЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ ОЦЕНКИ ОА РАДОНА НА ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-ЭФФЕКТ

5.1 Влияние неопределенности оценки среднего значения ОА радона на результаты эпидемиологических исследований

Для изучения влияния неопределенностей оценки среднего значения ОА радона на результаты эпидемиологических исследований по методике, изложенной в главе 2, в значения ОА радона вносилась дополнительная неопределенность. Было принято, что дополнительная неопределенность является мультипликативной и подчиняется логнормальному распределению (главы 1 и 4). Численные значения стандартного отклонения σ_{err} логнормального распределения неопределенности оценки среднего значения ОА радона были заданы в диапазоне от σ_{err}=0,2 до σ_{err}=1,5. Влияние неопределенностей было проанализировано для объединенной выборки М-2 плюс М-2а. Результаты влияния неопределенностей оценки среднего значения ОА радона на значение β_{OR} представлены на рис. 5.1 [125].

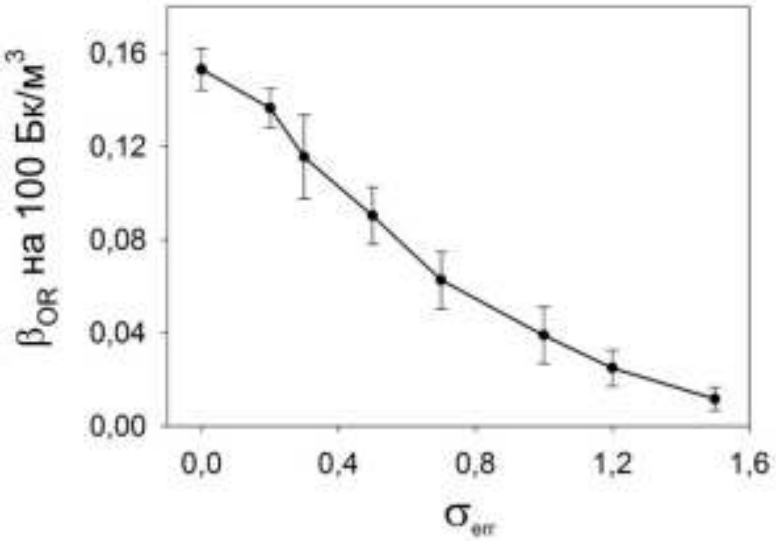


Рисунок 5.1 – Влияние неопределенности оценки значения ОА радона σ_{err} на коэффициент наклона зависимости доза-эффект β_{OR} (95% ДИ).

Как видно из рис. 5.1, оцененное в главе 4 значение σ_{err}=0,7–0,9 приводит к занижению наблюдаемого наклона зависимости доза-эффект в 2,5–3 раза по сравнению с истинным значением.

Для проверки воспроизводимости влияния неопределенности σ_{err} на β_{OR} были проведены параллельные серии расчетов для величин σ_{err} в диапазоне от 0,2 до 1,2. Результаты расчетов представлены на рис. 5.2. Из приведенных данных видно, что в каждом отдельном случае результат моделирования может отличаться от среднего значения в серии, что необходимо учитывать при анализе эпидемиологических данных. При значении σ_{err}≥0,5 наблюдаемое значение β_{OR} может значимо отличаться от среднего значения, характерного для заданного уровня неопределенности σ_{err}.

Наблюдаемое единичное значение β_{OR} при наличии неопределенностей не обязательно соответствует среднему значению, которое можно было бы получить при многократном повторении исследований. Следовательно, в процессе корректировки результатов «наивной» оценки зависимости доза-эффект необходимо принимать во внимание, что мы имеем дело с единичным случайным значением из некой генеральной совокупности, точные характеристики которой нам неизвестны.

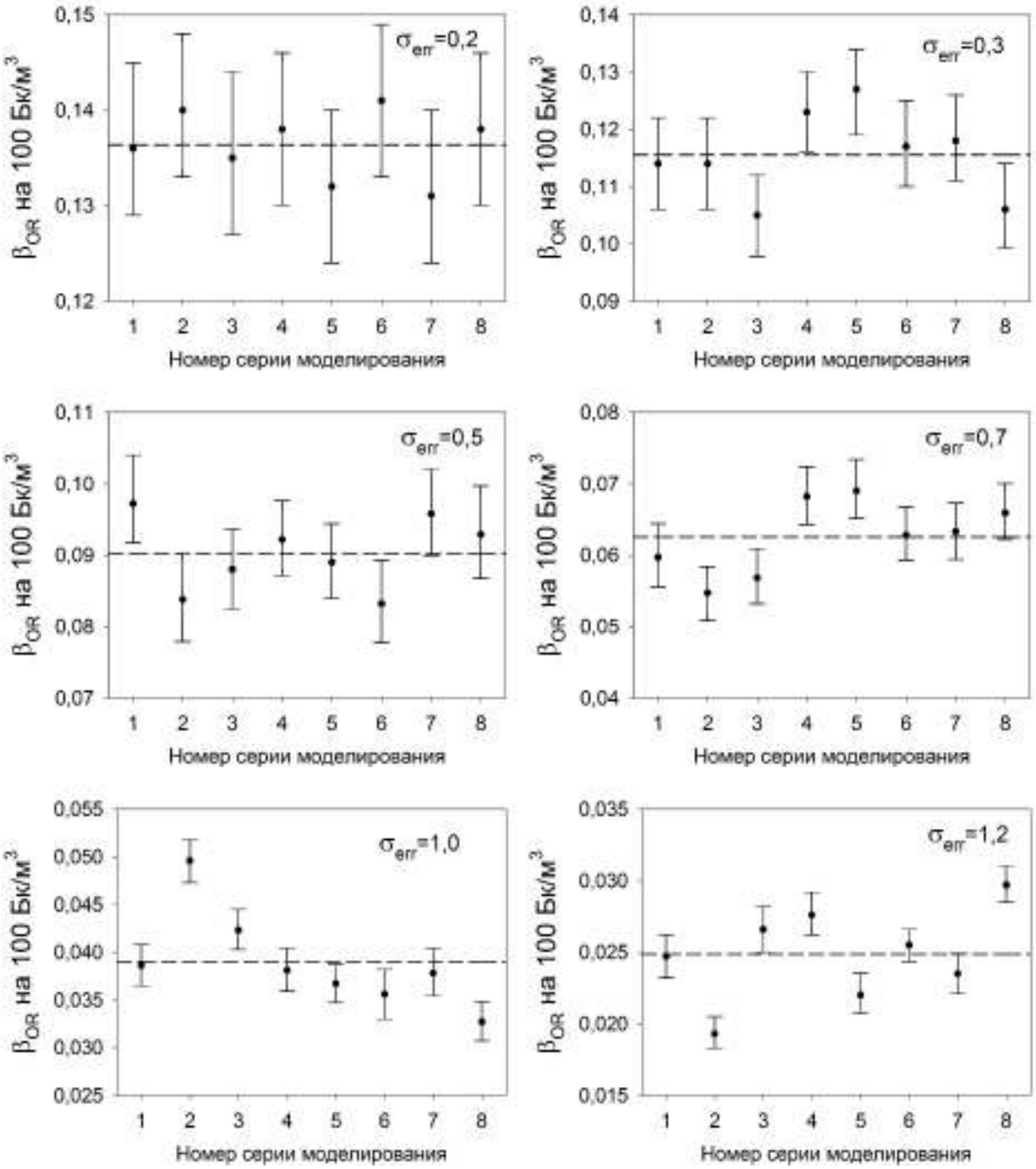


Рисунок 5.2 – Результаты параллельных серий расчетов влияния неопределенности σ_{err} на значение β_{OR} (– – – средние значения)

5.2 Коррекция влияния неопределенности оценки среднего значения ОА радона методом регрессионной калибровки

Коррекция влияния неопределенности определения ОА радона на наклон зависимости доза-эффект β_{OR} была выполнена методом регрессионной калибровки (РК) в соответствии с методикой, изложенной в работе [54].

Поскольку мы имеем дело с мультипликативными погрешностями, то вместо абсолютных значений ОА радона были рассмотрены логарифмы данной величины. Соответственно, средние значения и дисперсии распределения были рассчитаны для логарифмов ОА радона. Для оценки ожидаемого значения истинной ОА радона x при наблюдаемом z было использовано выражение

$$\mu_{x|z} = \left(\frac{1}{\sigma_{err}^2} + \frac{1}{\sigma_A^2}\right)^{-1} \left(\frac{z}{\sigma_{err}^2} + \frac{\mu_A}{\sigma_A^2}\right) \quad (5.1)$$

$$\sigma^2{}_{x|z} = \left(\frac{1}{\sigma_{err}^2} + \frac{1}{\sigma_A^2}\right)^{-1}, \quad (5.2)$$

где $\sigma^2{}_{err}$ – дисперсия неопределенности, $\sigma^2{}_A = \sigma^2{}_{obs} - \sigma^2{}_{err}$ – скорректированное значение наблюдаемой дисперсии с учетом известной неопределенности измерения; μ_A – математическое ожидание логарифмов ОА радона в выборке контроля; $\sigma^2{}_{obs}$ – наблюдаемая дисперсия в выборке контроля. Значения $\sigma^2{}_{obs}$ и μ_A были получены исходя из данных по значениям ОА радона в контрольной группе [54]. Метод РК позволяет сделать единичное обратное преобразование от набора наблюдаемых значений ОА радона к ожидаемым значениям. Для выявления закономерностей использования метода РК было проведено такое обратное преобразование для всех случаев, рассмотренных в предыдущем параграфе. Математическое ожидание реального индивидуального значения ОА радона рассчитывалось как

$$C_{Rn}(z) = \exp(\mu_{x|z} + 0{,}5\sigma_{x|z}^2) \ . \quad (5.3)$$

Результаты оценок скорректированного значения β_{OR} после обратного преобразования от наблюдаемых значений ОА радона к ожидаемым значениям представлены на рис. 5.3 [125].

Из представленных данных видно, что *для оцененного в данной работе уровня значений $\sigma_{err} \leq 1{,}0$ метод регрессионной калибровки позволяет получить хорошие результаты коррекции влияния неопределенностей. Для $\sigma_{err} > 1{,}0$ полной коррекции добиться не удается.*

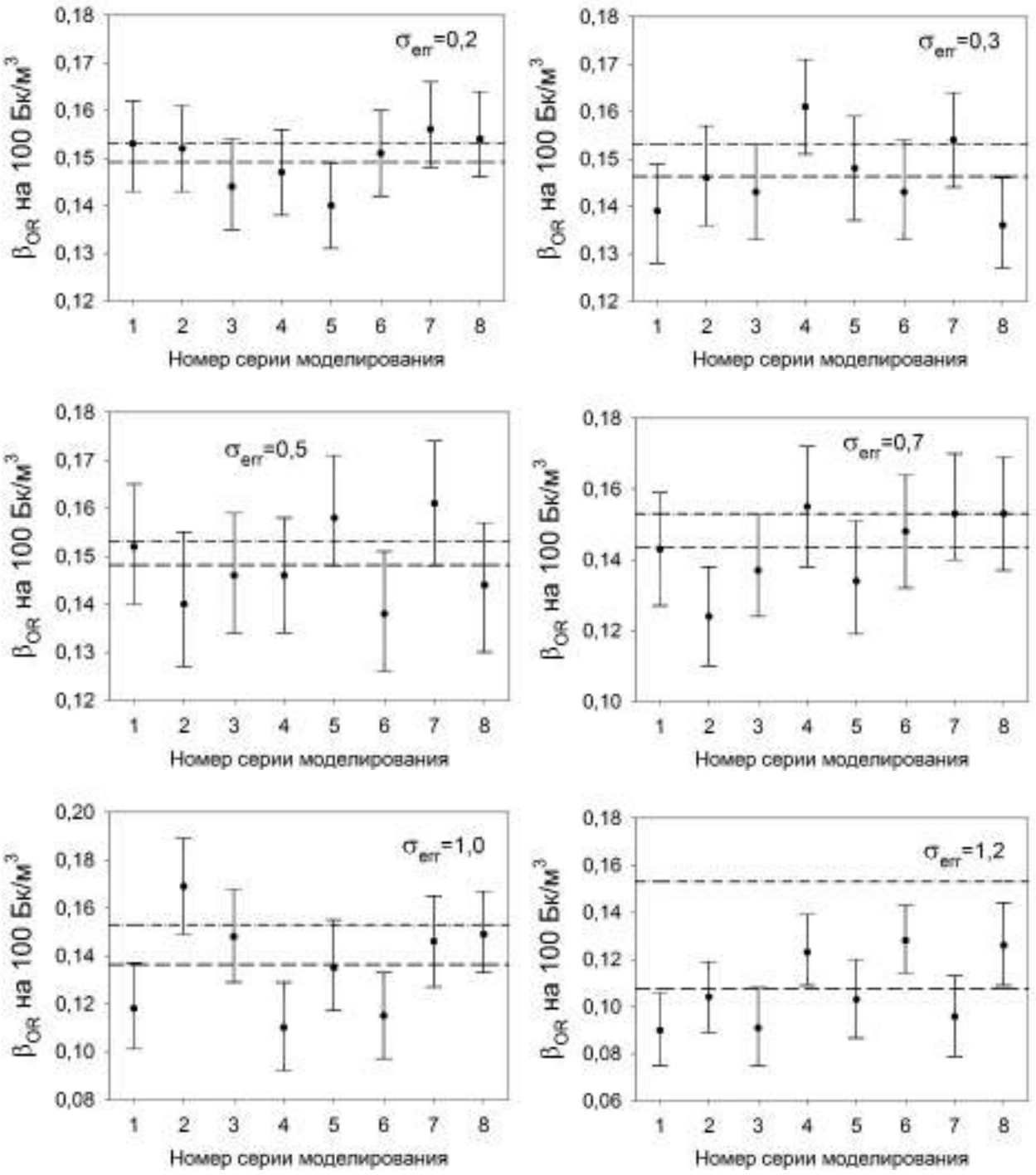


Рисунок 5.3 – Результаты оценок скорректированного значения β_{OR} после обратного преобразования от наблюдаемых значений ОА радона к ожидаемым значениям (– – – средние значения; – · – · – значение β_{OR} при отсутствии неопределенностей)

5.3 Коррекция влияния неопределенности оценки среднего значения ОА радона методом SIMEX

При анализе возможности использования метода SIMEX [55] для коррекции результатов определения наклона зависимости доза-эффект были использованы выборки, рассмотренные разделе 5.2. Учитывая трудоемкость метода, на первом этапе исследования были рассмотрены искаженные погрешностями выборки, для которых значение β_{OR} было максимально близко к среднему значению в серии из восьми независимых испытаний (рис. 5.2).

При проведении моделирования к серии измерений добавлялась дополнительная неопределенность. В результате каждое значение ОА радона в серии приобретало новое значение:

$$OA_i^{mod} = exp\left[\ln\left(OA_i^{obs}\right) + \text{НОРМ.ОБР}(RANDOM; 0; \sqrt{\lambda \cdot \sigma_{err}^2})\right], \quad (5.4)$$

где σ^2_{err} – дисперсия неопределенности оценки ОА радона для рассматриваемой выборки.

Параметр λ варьировался в диапазоне от 0,3 до 3. Всего было задано 7 значений данного параметра. Для каждого значения параметра λ генерировалось 10 независимых модифицированных выборок. Для каждой модифицированной выборки рассчитывалось значение β_{ORi}, а затем определялось его среднее значение. Далее строился график зависимости β_{OR} от значения параметра λ. Для λ=0 выбиралось значение коэффициента для выборки, подверженной влиянию только σ_{err}, без влияния дополнительно искусственно вводимых ошибок. На следующем этапе анализа наблюдаемая зависимость β_{OR} от λ экстраполировалась до значения λ= –1, соответствующего значению β_{OR} при σ^2_{err}=0. Полученная величина должна соответствовать истинному значению наклона зависимости доза-эффект, свободному от влияния ошибок определения ОА радона. Примеры использования метода SIMEX для корректировки результатов исследований с различными уровнями σ_{err} приведены на рис. 5.4. Видно, что случайный характер исследуемых процессов

не позволяет дать однозначные рекомендации по оптимальным способам экстраполяции.

Для серий значений β_{OR} с σ_{err}=0,5 дополнительно были проведены расчеты для оценки влияния случайного отклонения β_{OR} от ожидаемого среднего значения. Для этого были выполнены расчеты для выборок с максимальным отклонением значений β_{OR} от среднего значения, полученного при серии повторных моделирований влияния неопределенности (рис. 5.2). Результаты для различных аппроксимаций представлены на рис. 5.5.

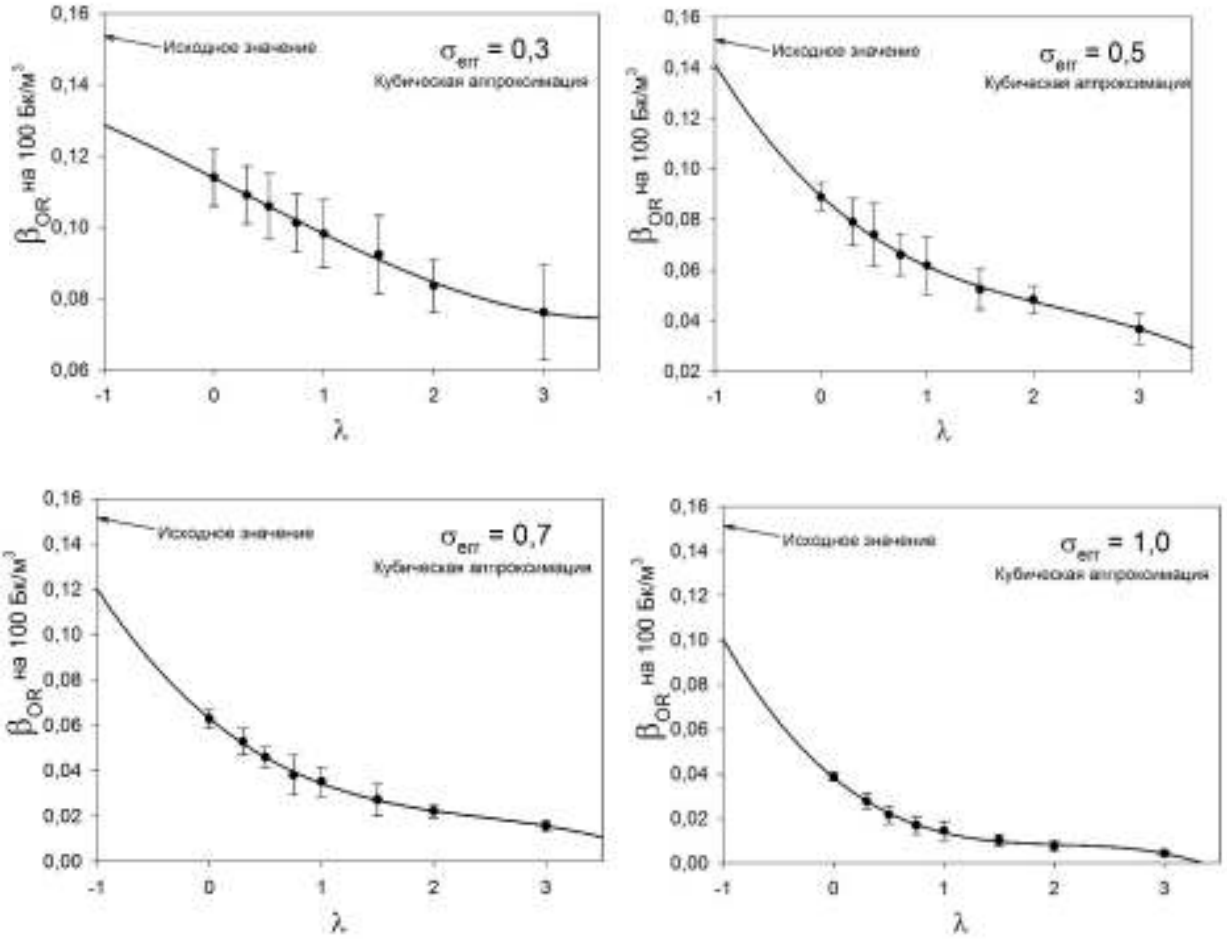


Рисунок 5.4 – Примеры использования метода SIMEX для корректировки результатов исследований с различными уровнями σ_{err}

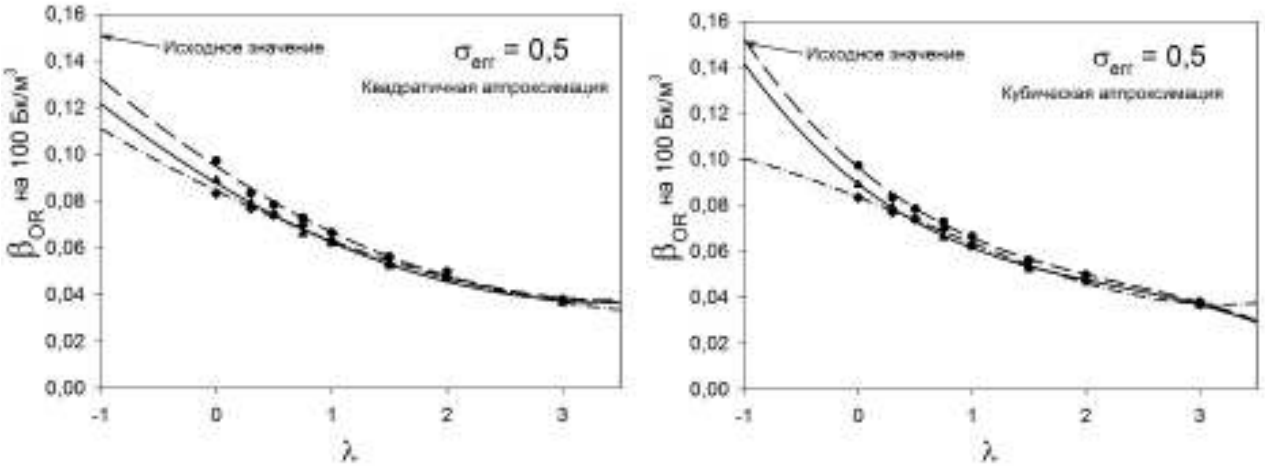


Рисунок 5.5 – Оценка влияния случайного отклонения β_{OR} с σ_{err}=0,5 от ожидаемого среднего значения при использовании метода SIMEX

Представленные на рис. 5.4 и 5.5 данные позволяют судить о применимости метода SIMEX к коррекции влияния неопределенностей в оценке ОА радона на наклон зависимости доза-эффект:

1. На результат применения метода SIMEX заметно влияет случайный характер действия неопределенности σ_{err}, приводящий к тому, что разовый результат коррекции значения коэффициента β_{OR} по единичному распределению ОА радона может отличаться от среднего значения в серии повторного моделирования влияния неопределенности σ_{err}.

2. Метод SIMEX имеет тенденцию к занижению значений скорректированного результата по сравнению с исходным значением.

5.4 Влияние неопределенности оценки значения σ_{err} на результаты коррекции

При использовании рассмотренных выше методов коррекции влияния неопределенностей (метод регрессионной калибровки и метод SIMEX) необходимо учитывать, что на величину скорректированного значения будут оказывать влияние не только недостатки, присущие данным методам, но и неопределенность оценки численного значения параметра σ_{err}, используемого

при расчетах скорректированного значения β_{OR}. В силу влияния целого ряда факторов, рассмотренных в предыдущих главах (погрешность средств измерений, долговременные вариации ОА радона, неопределенность времени, проводимого в жилище, влияние облучения радоном и его ДПР на обычных рабочих местах и в других местах пребывания человека и др.), неопределенность оценки численного значения σ_{err} может быть достаточно велика.

Для оценки влияния данной неопределенности был произведен расчет скорректированных значений β_{OR} при использовании значения $\sigma_{err}^{corr} \neq \sigma_{err}$ [125]. В качестве «правильных» значений были выбраны наиболее вероятные с нашей точки зрения (см. глава 4) величины σ_{err}=0,5, σ_{err}=0,7 и σ_{err}=1,0. Диапазон изменения величины σ_{err}^{corr} был выбран от 0,2 до 1,2. Результаты оценок скорректированных значений β_{OR} при различных значениях σ_{err}^{corr} представлены на рис. 5.6.

Результаты, представленные на рис. 5.6, показывают, что использование при корректировке методом РК ошибочных значений σ_{err}^{corr} приводит к значительной неопределенности в оценке значения β_{OR}. Так, например, использование значения σ_{err}^{corr} =0,3 при истинном значении σ_{err}=0,7 приводит к занижению величины β_{OR} в 2 раза. Существенные отклонения от истинного значения β_{OR} наблюдаются и в случае, когда $\sigma_{err}^{corr} > \sigma_{err}$, при этом значение β_{OR} может быть завышено.

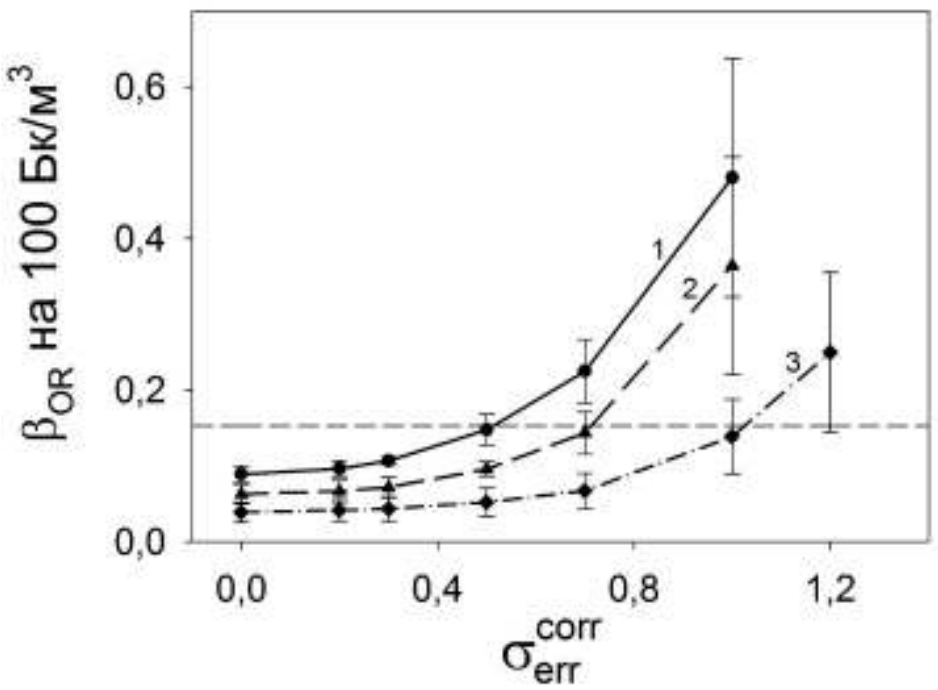


Рисунок 5.6 – Скорректированные значения β_{OR} в зависимости от значений σ_{err}^{corr}, используемых в методе РК (– – – значение β_{OR} при отсутствии неопределенностей; 1 – σ_{err}=0,5; 2 – σ_{err}=0,7; 3 – σ_{err}=1,0).

Полученные результаты важны для интерпретации эпидемиологических исследований, выполненных по типу случай-контроль. Как было указано ранее, в самом крупном на сегодняшний день объединенном европейском исследовании облучения радоном в жилищах [18, 38] величина неопределенности σ_{err}, используемая при коррекции данных, оценивалась только на основании повторных измерений ОА радона в жилищах, а остальные факторы не учитывались. При этом значения σ_{err} лежали в диапазоне от 0,17 до 0,57. Для стран, где оценки вариабельности ОА радона отсутствовали, использовалось медианное значение σ_{err}=0,37. С учетом влияния неопределенности времени, проводимого в жилище, влияние облучения радоном и его ДПР на обычных рабочих местах и в других местах пребывания человека и при учете долговременных вариаций ОА радона оцененное минимальное значение σ_{err} должно иметь величину 0,7. При таком значении неопределенности σ_{err} применение неправильного значения σ_{err}^{corr} =0,4 в методе РК, использованного в [38], должно приводить к недооценке наклона

зависимости доза-эффект β_{OR}=0,16 на 100 Бк/м^3, полученного в объединенном европейском исследовании [18, 38], примерно в 1,5 раза.

Проведенный анализ методов учета неопределенностей оценки ОА радона в исследованиях случай-контроль позволяет сформулировать четвертое положение, выносимое на защиту:

Смещенная оценка погрешности («ошибка погрешности») определения экспозиции по ОА радона приводит к искажению оценки дополнительного относительного риска рака легкого до двух раз при коррекции влияния данной погрешности.

ВЫВОДЫ

1. Отсутствие значимого изменения наклона зависимости доза-эффект при малых вариациях границ подгруппы сравнения служит критерием ее представительности. Недостаточный объем подгруппы сравнения в исследованиях случай-контроль искажает наклон зависимости доза-эффект до 1,5 раз.

2. При отсутствии корреляции между факторами риска и ОА радона тип стандартизации контрольной группы (популяционный контроль, контроль по полу, контроль по полу и возрасту, контроль типа копия-пара) не влияет на оценку зависимости доза-эффект. При наличии корреляции с ОА радона факторов (пол, курение и т. д.), действующих по мультипликативной модели риска, необходима полная стандартизация по таким факторам.

3. Основными источниками неопределенностей оценки экспозиции по ОА радона являются: случайная погрешность используемых трековых детекторов ($\sigma_{трек}$=0,11–0,22); систематическая погрешность калибровки детекторов ($\sigma_{к}$=0,14); облучение радоном на рабочих местах и в других местах пребывания ($\sigma_{инд}$=0,55); долговременные вариации ОА радона ($\sigma_{дв}$=0,15–0,90); и неопределенность оценки коэффициента равновесия (σ_{F}=0,24).

4. Неопределенность оценки экспозиции по ОА радона σ_{err}=0,7–0,9 приводит к занижению наблюдаемого наклона зависимости доза-эффект в 2,5–3 раза по сравнению с истинным значением.

5. Для значений $\sigma_{err} \leq 1{,}0$ метод регрессионной калибровки позволяет скорректировать влияние неопределенностей. Для $\sigma_{err} > 1{,}0$ полной коррекции добиться не удается. Метод SIMEX имеет тенденцию к занижению значений скорректированного результата по сравнению с истинным значением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон. – М.: Высшая школа, 2004. – 549 с.
2. Гребенюк А. Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины / А. Н. Гребенюк, О. Ю. Стрелова, В. И. Легеза, Е. Н. Степанова. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2012. – 232 с.
3. Котеров А.Н. Малые дозы радиации: факты и мифы. Книга первая. Основные понятия и нестабильность генома / А. Н. Котеров. – М.: Изд-во «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», 2010 – 283 с.
4. Калистратова В. С., Беляев И. К., Жорова Е. С., Парфенова И. М., Тищенко Г.С. «Радиобиология инкорпорированных радионуклидов». Под ред. В.С. Калистратовой. Изд. 2-е, переработанное. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, 2016 – 556 с.
5. Источники, эффекты и опасность ионизирующей радиации: доклад НКДАР ООН за 1988 г.: в 2 т. – М. : Мир, 1992.
6. UNSCEAR, 2009. United Scientific Committee on the Effects of Atomic radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2006 Report: Annexe E: Source-to-effects assessment for radon in homes and workplaces. – N. Y.: United Nations, 2009.
7. Крисюк, Э. М. Радиационный фон помещений / Э. М. Крисюк. – М. : Энергоатомиздат, 1989.
8. Крисюк, Э. М. Проблема радона – ведущая проблема обеспечения радиационной безопасности населения / Э. М. Крисюк // АНРИ. – 1996/97. – № 3(9). – С.13–16.
9. Крисюк, Э. М. Организация и проведение выборочного обследования уровней облучения населения за счет радона в жилых домах / Э. М. Крисюк, И. П. Стамат // АНРИ. – 1996/97. – №3(9). – С.25–30.
10. Павлов, И. В. Задачи и методы радиационного контроля при строительстве зданий / И. В. Павлов, Гулабянц Л. А., Иванов С. И. и др. // АНРИ. – № 3. – 2003. – С. 2–12.
11. Гулабянц, Л. А. Рекомендации по проектированию противорадоновой защиты жилых и общественных зданий / Л. А. Гулабянц // АНРИ. – 1996/97. – № 5(11). – С.58–67.
12. Организация и проведение мероприятий по снижению содержания изотопов радона в помещениях жилых и общественных зданий и сооружений // Методические Рекомендации. МР 35-14 от 20.03.2014. Утверждены ФМБА России. – М. – 2014.
13. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective // World Health Organization. – 2009. – 108 pp.
14. NRC, 1998. Committee on Health Risks of Exposure to Radon. Board on Radiation Effects Research. Health effects of exposure to radon. BEIR VI report. National Academy Press, Washington, D.C., National Research Council.
15. Lubin, J. Radon and Lung Cancer Risk: A Joint Analysis of 11 Underground Miner Studies. / J. Lubin, J. D. Boice, J. C. Edling, et al. // Publication № 94–3644. US National Institutes of Health, Bethesda, MD – 1994.

16. Grosche, B. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998 / B. Grosche, M. Kreuzer, M Kreisheimer et al. // British J. of Cancer. – 2006. – Vol. 95. – P. 1280–1287.
17. Tomasek, L. Lung Cancer in French and Czech Uranium Miners: Radon–Associated Risk at Low Exposure Rates and Modifying Effects of Time since Exposure and Age at Exposure / L. Tomasek, A. Rogel, M. Tirmarche et al. // Radiation Research. –2008. –Vol. 169, № 2. – P.125–137.
18. Darby, S. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies / S. Darby, D. Hill, A. Auvinen et al. // BMJ. – 2005. – Vol. 330(7485). – P. 223–227.
19. Krewski, D. Residential Radon and Risk of Lung Cancer: A Combined Analysis of 7 North American Case-Control Studies / D. Krewski, J. H. Lubin, J. M. Zielinski et al. // Epidemiology. – 2005. – Vol. 16. – P. 137–145.
20. Lubin, J. H. Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies / J. H. Lubin, Z. Y. Wang, J. D. Boice et al. // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 109. – P. 132–137.
21. Gilbert, E. S. Ionising radiation and cancer risk: What have we learned from epidemiology? / E. S. Gilbert // Int. J. Radiat. Biol. – 2009 – Vol. 85. – P. 467–482.
22. Little, M. P. New models for evaluation of radiation-induced lifetime cancer risk and its uncertainty employed in the UNSCEAR 2006 report / M. P. Little, D. G. Hoel, J. Molitor et al. // Radiation Research. –2008. –Vol. 169. – P.660–676.
23. Human respiratory tract model for radiological protection. Annals of the ICRP 24(1-3). ICRP publication 66 // ICRP. – Oxford: Pergamon Press. – 1994.
24. Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (wR). ICRP Publication 92. Ann. ICRP 33(4) // ICRP. – Oxford: Pergamon Press. – 2003.
25. Gilbert, E. S. Lung cancer risks from plutonium: an updated analysis of data from the Mayak worker cohort / E. S. Gilbert , M. E. Sokolnikov , D. L. Preston et al. // Rad. Research – 2013. – Vol. 179. – P. 332–342.
26. Zhukovsky, M. Relative biological effectiveness of alpha particles at radon exposure / M. Zhukovsky, N. Bastrikova, A. Vasilyev // Radiat. Prot. Dosimetry. – 2015. – Vol. 164(4). – P. 467–470.
27. Howe, G. R. Updated Analysis of the Eldorado Uranium Miner's Cohort: Part I of the Saskatchewan Uranium Miner's Cohort Study. RSP-0205. Columbia University, N. Y., 2006.
28. L'Abbé, K. A. Radon exposure, cigarette smoking, and other mining experience in the Beaverlodge uranium miners cohort/ K. A. L'Abbé, , G. R. Howe, J. D. Burch et al. // Health. Phys. – 1991. – Vol. 60. – P. 489–495.
29. Защита от радона-222 в жилых зданиях и на рабочих местах. Публикация 65 МКРЗ. М. : Энергоатомиздат, 1995. – 78 с.
30. Auvinen, A. Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland / A. Auvinen, I. Makelainen, M. Hakama et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 1996. –Vol. 88. – P. 966–972.

31. Wang, Z. Residential radon and lung cancer risk in a high-exposure area of Gansu Province, China / Z. Wang, J. H. Lubin, L. Wang et al. // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 155. – P. 554–564.
32. Kirdin, I.A. Radon and lung cancer case-control study in Middle Ural / I.A. Kirdin, V. L. Lezhnin, I. V. Yarmoshenko et al. // Proceedings of the IRPA Regional Congress on Radiation Protection in Central Europe «Radiation Protection And Health». – Zagreb, 2002. – 1 электрон, опт. диск (CD-ROM).
33. Letourneau, E.G. Case-control study of residential radon and lung cancer in Winnipeg, Manitoba, Canada / E. G. Letourneau, D. Krewski, N.W. Choi et al. // Am. J. Epidemiol. – 1994. – Vol. 140. – P. 310–322.
34. Alavanja, M.C. Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri / M. C. Alavanja, J. H .Lubin, J. A. Mahaffey et al. // Americ. J. of Public Health. – 1999.– Vol. 89. – P. 1042–1047.
35. Baysson, H. Study of Indoor Radon and Lung Cancer in France / H. Baysson, F. Jourdain, D. Laurier et al. // VII International Symposium Natural Radiation Environment. Book of Abstract. – Rhodes, Greece, 2002. – P. 280–281.
36. Lagarde, F. Residential radon and lung cancer among never-smokers in Sweden / F. Lagarde, G. Axelsson, L. Damber et al. // Epidemiology. – 2001. – Vol. 12. – P. 396–404.
37. Жуковский, М. В. Радон: измерение, дозы, оценка риска / М. В. Жуковский, И. В. Ярмошенко. – Екатеринбург : УрО РАН, 1997. – 231 с.
38. Darby, S. Residential radon and lung cancer: detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 subjects with lung cancer and 14208 subjects without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe / S. Darby, D. Hill, A. Auvinen et al. // Scand J. Work Environ. Health. – 2006. – 32 Suppl 1. – P.1–83.
39. Yamada, Y. Radon–Thoron Discriminative Measurements in Gansu Province, China, and their Implication for Dose Estimates./ Y. Yamada, Q. Sun, S. Tokonami et al. // J. Toxicol. Environ. Health. – 2006. – Part A. – Vol. 69. – P. 723–734.
40. Yao, S. X. Exposure to radon progeny, tobacco use and lung cancer in a case–control study in southern China / S. X. Yao, , J. H. Lubin, Y. L. Qiao et al. // Radiat. Res. – 1994. –Vol. 138. – P. 326–336.
41. Muirhead, C. R. Exposure Assessment: Implications for Epidemiological Studies of Ionizing Radiation/ C. R. Muirhead // Radiat. Prot. Dosimetry. – 2008. – Vol. 132(2). – P. 134–138.
42. Масюк, С.В. Влияние неопределенностей в дозах на оценку радиационных рисков / С. В. Масюк, С. В. Шкляр, А. Г. Кукуш и др. // Радиация и риск. – 2008. – №3. – С. 64–75.
43. Heid, I. M. Measurement Error in Exposure Assessment: An Error Model and its Impact on Studies on Lung Cancer and Residential Radon Exposure in Germany. Thesis in fulfilment of the requirements for the degree Doktor der Humanbiologie. – Munich, Germany, 2002.

44. Heid, I. M. On the potential of measurement error to induce differential bias on odds ratio estimates: an example from radon epidemiology / I. M. Heid, H. Kuchenhoff, J. Wellmann et al. // Statist. Med. –2002. –Vol. 21. – P.3261–3278.
45. Lubin, J. H. Errors in exposure assessment, statistical power and the interpretation of residential radon studies / J. H. Lubin, J. D. Jr. Boice, J. M. Samet // Radiation Research. – 1995. – Vol. 144. – P. 329–341.
46. Биглхол, Р. Основы эпидемиологии / Р. Биглхол, Р. Бонита, Т. Кьельстрем. – М. : Медицина, 1994. – 258с.
47. Шишкина, Е. А. Терминология, связанная с оцениванием неопределенности в контексте дозиметрии и радиационной защиты / Е. А. Шишкина // АНРИ. – 2013. – №2 (73). – С. 2–13.
48. Berkson, J. Are there two regressions? / J. Berkson // J. Amer. Stat. Ass. – 1950. – Vol. 45. – P. 164–180.
49. Armstrong, B. G. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures / B. G. Armstrong // Occup. Environ. Med. –1998. – Vol. 55. – P. 651–656.
50. Онищенко, А. Д. Влияние временных вариаций уровней радона и погрешностей измерений на оценку средних сезонных значений объемной активности радона в помещении / А. Д. Онищенко, М. В. Жуковский, Васильев А. В. // АНРИ. – 2013. – №3 (74). – С. 2–12.
51. Васильев, А. В. Характер и периодичность изменения объемной активности радона в помещении / А. В. Васильев, М. В. Жуковский // АНРИ. – 2015. – № 2 (81). – С. 42–47.
52. Onishchenko, A. Radon Measurements in Kindergartens in Ural Radon Prone Areas / A. Onishchenko, G. Malinovsky, A. Vasiliev // Proc. Third Intern. Conf. on Radiation and Applications in Various Fields of Research, June 8–12, 2015. – Budva, Montenegro. – P. 353–356.
53. Жуковский, М. В. Радоновая безопасность зданий / М. В. Жуковский, А. В. Кружалов, В. Б. Гурвич и др. – Екатеринбург : УрО РАН, 2000. – 180 с.
54. Fearn, T. Measurement Error in the Explanatory Variable of a Binary Regression: Regression Calibration and Integrated Conditional Likelihood in Studies of Residential Radon and Lung Cancer / T. Fearn, D. C. Hill, S. C. Darby // Statist. Med. – 2008. – Vol. 27. – P. 2159–2176.
55. Cook, J. R. Simulation-Extrapolation Simulation in Parametric Measurement Error Models / J. R. Cook, L. A. Stefanski // J. Amer. Stat. Ass. – 1994. – Vol. 89 (428). – P. 1314–1328.
56. Bossew, P. Radon: exploring the log-normal mystery / P. Bossew // J. Environ. Radioact. – 2010. – Vol. 101. – P. 826–834.
57. Daraktchieva, Z. Radon, the lognormal distribution and deviation from it / Z. Daraktchieva, J. C. H. Miles, N. McColl // J. Radiol. Prot. – 2014. – Vol. 34. – P. 183–190.
58. Murphy, P. A comparative study of lognormal, gamma and beta modeling in radon mapping with recommendations regarding bias, sample size and treatment of outliers / P. Murphy, C. Organo // J. Radiol. Prot. – 2008. – Vol. 28. – P. 293– 302.

59. Cinelli, G. Log-normality of indoor radon data in the Walloon region of Belgium / G. Cinelli, F. Tondeur // J. Environ. Radioact. – 2015. – Vol. 143. – P. 100–109.
60. Yarmoshenko, I. Variance of indoor radon concentration: Major influencing factors / I. Yarmoshenko, A. Vasilyev, G. Malinovsky et al. // Science of the Total Environment. – 2016. – Vol. 541, № 1. – P. 155–160.
61. Onishchenko, A. Error assessment on the planning stage of national radon case-control study / A. Onishchenko, A. Varaksin, I. Yarmoshenko et al. // Radiation and Application. – 2016. – Vol. 1. – P. 81–87.
62. Peto, R. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics / R. Peto, A. Lopez, J. Boreham et al. // Lancet. –1992. –Vol. 339. – P. 1268–1278.
63. European Detailed Mortality Database (DMDB). World Health Organization Regional Office for Europe. – 2016. – Режим доступа: http://data.euro.who.int/dmdb/.
64. Graham, H. Smoking prevalence among women in the European community 1950-1990 / H. Graham // Soc. Sci. Med. –1996. – Vol. 43, № 2. – P. 243–254.
65. Zatoński, W. Tobacco smoking in countries of the European Union / W. Zatoński, K. Przewoźniak, U. Sulkowska et al. // Annals of Agricultural and Environ. Med. –2012. –Vol. 19, № 2. – P. 181–192.
66. Zhukovsky, M. Radon Exposure and Dose Calculation: Problems of Choice / M. Zhukovsky, I. Yarmoshenko // Proc. Third Intern. Conf. on Radiation and Applications in Various Fields of Research, June 8–12, 2015. – Budva, Montenegro. – P. 343–348.
67. Miles, J. C. H. Temporal variation of radon levels in houses and implications for radon measurement strategies / J. C. H. Miles // Rad. Prot. Dosimetry. – 2001. –Vol. 93, №. 4. – P. 369–375.
68. Жуковский М. В. Определение механизмов и параметров поступления радона в помещение / М. В. Жуковский, А. В. Васильев // АНРИ. – 2012. – №1 (68). – С. 5–14.
69. Zhukovsky, M. Radon measurements – discussion of error estimates for selected methods / M. Zhukovsky, A. Onischenko, V. Bastrikov // Applied Radiation and Isotopes. – 2010. –Vol. 68. – P. 816–820.
70. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. – М. : Медиа сфера, 1998. – 352 с.
71. Schechtman, E. Odds ratio, Relative Risk, Absolute Risk Reduction, and the Number Needed to Treat - Which of These Should We Use? / E. Schechtman // Value in health. – 2002. – Vol. 5. – P. 430–435.
72. Zhukovsky, M. The Influence of Radon Measurement Errors on the Uncertainties of Epidemiological Case–Control Studies / M. Zhukovsky, A. Onishchenko, A. Varaksin et al. // Radiat. Prot. Dosimetry – 2011. – Vol. 145 (2–3). – P.243–247.

73. Васильев, А. В. Программа для эпидемиологических исследований случай–контроль с использованием метода Монте–Карло / А. В. Васильев, М. В. Жуковский, А. Д. Онищенко // Роспатент. Свидетельство о госрегистрации программы для ЭВМ № 2011618525 от 31.10.2011.
74. Cohen, B. S. Variation of radon levels in U.S. homes correlated with house characteristics, location, and socioeconomic factors / B. S. Cohen // Health Phys. – 1991. –Vol. 60, № 5. – P.631–642.
75. Zunic, Z. S. Radon survey in the high natural radiation region of Niska Banja, Serbia / Z. S. Zunic, I. V. Yarmoshenko, A. Birovljev et al. // J. of Environ. Radioactivity. – 2007. – Vol. 92, – P. 165–174.
76. Риск возникновения рака легкого при облучении радоном и продуктами его распада. Заявление по радону. Публикация 115 МКРЗ / пер. М. В. Жуковский, И. В. Ярмошенко, А. Д. Онищенко. – М : Изд. «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России», 2013. – 92 с.
77. МВИ «Радон. Измерение объемной активности в воздухе помещений интегральным трековым методом». Свидетельство об аттестации методики радиационнго контроля № 40090.2И385.
78. Nikolaev, V. A. Application of the track method for radon measurement in Ukraine / V. A. Nikolaev, M. G. Buzynniy, I. B. Vorobiev et al // Nucl. Tracs Radiat. Meas. – 1993. –Vol. 21, № 3. – P. 433–436.
79. Nikolaev, V. A. Track Methods of Measurements in the Environment Developed in the Khlopin Radium Institute / V. A. Nikolaev // Radionuclides and Heavy Metals in Environment. – 2001. –Vol. 5 of the series NATO Science Series. – P. 349–360.
80. Leung, S. S. Y. Sensitivity of LR-115 SSNTD in a diffusion chamber / S. S. Y. Leung, D. Nikezic, J. K. C. Leung et al. // Nuclear Instruments and Methods In Physics Research B. – 2007. –Vol. 236. – P. 306–310.
81. Николаев, В. А. Твердотельные трековые детекторы в радиационных исследованиях / В. А. Николаев. – СПб. : Изд-во Политехн. ун-та., 2012.– 283 с.
82. Howarth C. B. Results of the 2006 Health Protection Agency Intercomparison of Passive Radon Detectors. HPA–RPD–053. Health Protection Agency. – Chilton. – 2007.
83. Howarth C. B. Results of the 2007 Health Protection Agency Intercomparison of Passive Radon Detectors. HPA–RPD–060. Health Protection Agency. – Chilton. – 2009.
84. Daraktchieva Z., Howarth C. B., Algar R. Results of the 2011 HPA Intercomparison of Passive Radon Detectors. HPA–CRCE–033. Health Protection Agency. – Chilton. –2012.
85. Howarth, C. B., Miles, J. C. H. Results of the 2000 NRPB Intercomparison of Passive Radon Detectors. NRPB – W6. National Radiation Protection Board. – Chilton. – 2001.

86. Howarth, C. B., Miles, J. C. H. Results of the 2001 NRPB Intercomparison of Passive Radon Detectors. NRPB – W21. National Radiation Protection Board. – Chilton. – 2002.
87. Howarth, C. B., Miles, J. C. H. Results of the 2002 NRPB Intercomparison of Passive Radon Detectors. NRPB – W44. National Radiation Protection Board. – Chilton. – 2003.
88. Howarth, C. B., Miles, J. C. H. Results of the 2003 NRPB Intercomparison of Passive Radon Detectors. HPA-RPD-027. Health Protection Agency. – Chilton. – 2004.
89. Howarth, C. B. Results of the 2004 NRPB Intercomparison of Passive Radon Detectors. HPA-RPD-028. Health Protection Agency. – Chilton. – 2005.
90. Howarth, C. B. Results of the 2005 Health Protection Agency Intercomparison of Passive Radon Detectors. HPA-RPD-035. Health Protection Agency. – Chilton. – 2006.
91. Онищенко, А. Д. Определение индивидуальной экспозиции по объемной активности радона при смешанном производственно-бытовом облучении / А. Д. Онищенко, М. В. Жуковский // АНРИ. – 2016. –№ 3. – С. 2–8.
92. Oberstedt, S. Volume traps – a new retrospective radon monitor / S. Oberstedt, H. Vanmarcke // Health Physics. – 1996. – Vol. 70 (2). – P. 222–226.
93. Paridaens, J. Field experience with volume traps for assessing retrospective radon exposures / J. Paridaens, H. Vanmarcke, Z. S. Zunic et al. // Science of the Total Environment. – 2001. – Vol. 272. – P. 295–302.
94. Samuelsson, C. Retrospective determination of radon in houses / C. Samuelsson // Nature. – 1988. – Vol. 334. – P. 338–340.
95. Falk, R. Retrospective assessment of radon exposure by measurements of 210-Po implanted in surfaces using an alpha track detector technique / R. Falk, H. Mellander, L. Nyblom et al. // Environmental International. – 1996. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. S857–S861.
96. Birovljev, A. Retrospective assessment of historic radon concentrations in Norwegian dwellings by measuring glass implanted Po-210 – an international field intercomparison / A. Birovljev, R. Falk, C. Walsh et al. // Science of the Total Environment. – 2001. – Vol. 272. – P. 181–188.
97. Field, R.W. Intercomparison of retrospective radon detectors / R. W. Field, D. J. Steck, M. A. Parkhurst et al. // Environmental Health Perspectives. – 1999. – Vol. 107. – P. 905–910.
98. Бастриков, В. В. Многослойные трековые детекторы для ретроспективной дозиметрии облучения дочерними продуктами распада радона / В. В. Бастриков, М. В. Жуковский, А. В. Кружалов // Вестник УГТУ–УПИ. – №5 (35), ч. 2. «Современные технологии: проблемы и решения». – Екатеринбург. – 2004. – С. 79–87.
99. Жуковский, М. В. Метод ретроспективного определения объемной активности радона в помещении / М. В. Жуковский, В. В. Бастриков, А. В. Кружалов // АНРИ. – 2005. – №4. – С. 2–10.

100. Бастриков, В. В. Многослойные трековые детекторы в задачах радиационного мониторинга альфа-излучающих радионуклидов / В. В. Бастриков, А. Д. Онищенко, М. В. Жуковский // Вопросы радиационной безопасности. –2010. – №2 (58). – С. 10–23.
101. Ярмошенко, И. В. Восстановление формы и параметров распределения объемной активности радона в жилищах России на основе данных 4-ДОЗ / И. В. Ярмошенко, Г. П. Малиновский, А. В. Васильев и др. // АНРИ. – 2015. – № 3. – С. 41–46.
102. Пахолкина, О.А. Исследование связи рака легкого с профессионально-бытовым облучением радоном в городе Лермонтов по принципу случай-контроль / О. А. Пахолкина, М. В. Жуковский, И. В. Ярмошенко и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2011. –Т.51, №6. – С.705–714.
103. Zhukovsky, M. Statistical analysis of observational study of the influence of radon and other risk factors on lung cancer incidence / M. Zhukovsky, A. Varaksin, Pakholkina O. // Radiation Protection Dosimetry. – 2014. – Vol. 160, № 1–3. – P. 108–111.
104. Lomas, P.R. Temporal variations of radon levels in dwellings / P. R. Lomas, B. M. R. Green // Radiat. Prot. Dosim. –1994. – Vol. 56. – P.323–325.
105. Hunter, N. Year-to-year variations in radon levels in a sample of UK houses with the same occupants / N. Hunter, C. B. Howarth, J. C. H. Miles et al. // Radioactivity in the Environment. – 2005. – Vol. 7. – P. 438–447.
106. Martz, D. E. Year-to-year variations in annual average indoor 222Rn concentrations / D. E. Martz, A. S. Rood, J. L. George // Health Phys. – 1991. – Vol. 61, № 3. – P. 409–413.
107. Steck, D. J. Year-to-year indoor radon variation / D. J. Steck // Proceedings Of the 2007 AARST International Symposium Jacksonville. – FL. – 2008. – P. 1–11.
108. Zugui, Zhang. Variation in yearly residential radon concentrations in the upper Midwest / Zugui Zhang, B. Smith, D. J. Steck, // Health Phys. – 2007. – Vol. 93, № 4. – P. 288–297.
109. Steck, D. J. Annual average indoor radon variations over two decades / D. J. Steck // Health Phys. – 2009. –Vol. 96, № 1. – P. 37–47.
110. Bochicchio, F. Results of the first 5 years of a study on year-to-year variations of radon concentration in Italian dwellings / F. Bochicchio, M. Ampollini, S. Antignani et al. // Radiation Measurements. – 2009. – Vol. 44. – P. 1064–1068.
111. Kelleher, K. A comparison of contemporary and retrospective radon gas measurements in high radon dwellings in Ireland / Kelleher K., McLaughlin J. P., Fenton D., et al. // Proc. of 2-nd European IRPA congress on radiation protection. – Paris. – 2006. – 1 электрон, опт. диск (CD-ROM).
112. Birovljev, A. Retrospective assessment of historic radon concentrations in Norwegian dwellings by measuring glass implanted Po-210 – an international

field intercomparison / A. Birovljev, R. Falk, C. Walsh et al. // Proc. Radon in the Living Environment. – 1999. – Athens, Greece. – P. 817–827.
113. Bochicchio, F. Comparison of radon exposure assessment results: 210Po surface activity on glass objects vs. contemporary air radon concentration / F. Bochicchio, J. P. McLaughlin, C. Walsh // Radiation Measurements. – 2003. – Vol. 36. – P. 211 – 215.
114. Falk, R. Experience from retrospective radon exposure estimations for individuals in a radon epidemiological study using solid-state nuclear track detectors / R. Falk, K. Almren, I. Ostergren // The Science of the Total Environment. – 2001. – Vol. 272. – P. 61 – 66.
115. Lagarde, F. Glass-based radon-exposure assessment and lung cancer risk / F. Lagarde, R. Falk, K. Almren et al. // J. of Exposure Analysis and Environ. Epidemiology. – 2002. – Vol. 12. – P. 344–354.
116. Dicu, T. Retrospective dosimetry of radon gas based on the activity of 210Po in glass objects / T. Dicu, S. E. Armencea (Mutoiu), B. Burghele et al. // Rom. Journ. Phys. – 2014. – Vol. 59, № 9–10. – P. 1067–1073.
117. Ramola, R. C. Retrospective assessment of indoor radon exposure by measurements of embedded 210Po activity in glass objects/ R. C. Ramola, G. S. Gusain, G. Prasad // Atmospheric Environment. – 2008. – Vol. 42. – P. 9123–9127.
118. Gusain, G. S. Estimation of past radon exposure to indoor radon from embedded 210Po in household glass / G. S. Gusain, B. S. Rautela, R. C. Ramola // Radiation Protection Dosimetry. – 2012. – Vol. 152, № 1–3. – P. 46–50.
119. Steck, D. J. 210Po implanted in glass surfaces by long term exposure to indoor radon / D. J. Steck, M. C. R. Alavanja, R. W. Field et al. // Health Physics. – 2002. –Vol. 83, № 2. – P. 261–271.
120. Weinberg, C. R. Potential for Bias in Epidemiologic Studies That Rely on Glass-Based Retrospective Assessment of Radon / C. R. Weinberg // Environ. Health Perspectives. – 1995. – Vol. 103, № 11. – P. 1042–1046.
121. Yarmoshenko, I.V. Indoor radon long-term variation assessment / I. V. Yarmoshenko, I. A. Kirdin, Z. S. Zunic et al. // Radioactivity in the Environment. – 2005. – Vol. 7. – P. 726–730.
122. Zunić, Z. S. Comparison of retrospective and contemporary indoor radon measurements in a high-radon area of Serbia / Z. S. Zunić, I. V. Yarmoshenko, K. Kelleher et al. // Science of the Total Environment. – 2007, – Vol. 387. – P 269–275.
123. Minimum Detectable Concentrations with Typical Radiation Survey Instruments for Various Contaminants and Field Conditions. Report NUREG-1507 US Nuclear Regulatory Commission. – 1998.
124. ICRU Report 88. Measurement and reporting of radon exposures // J. of ICRU. – 2012. –Vol. 12, № 2.
125. Онищенко А. Д. Роль искажающих факторов в радоновом эпидемиологическом исследовании / А. Д. Онищенко, М. В. Жуковский // Радиационная гигиена. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 65–75.