DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-3-76-89
УДК: 614.876:546.296:616-006

Анализ подходов к формированию контрольной группы в радоновых эпидемиологических исследованиях по типу случай – контроль

А.Д. Онищенко, А.Н. Вараксин, М.В. Жуковский

Институт промышленной экологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия

Цель: изучить влияние метода подбора контрольной группы в радоновом исследовании случай – контроль, а также влияние дополнительных аддитивных или мультипликативных факторов риска на результаты исследования. Материалы и методы: моделирование масштабного радонового эпидемиологического исследования по типу случай – контроль. Изучение влияния представительности величины подгруппы сравнения на результаты расчета отношения шансов возникновения радиационно-индуцированного рака легкого. Анализ различных вариантов стандартизации контрольной группы на корректность оценки зависимости доза – эффект. Разработка методов выявления факторов риска, влияющих на возникновение рака легкого, и определения механизма их влияния (аддитивный или мультипликативный). Результаты: показано, что недостаточная представительность подгруппы сравнения, используемой при расчете отношения шансов, может существенно исказить оценки зависимости доза – эффект. При наличии факторов (пол, курение и т. д.), коррелирующих как с заболеваемостью раком легкого, так и с объемной активностью радона (конфаундеров), необходима полная стандартизация по таким конфаундерам. Мультипликативные факторы риска, не являющиеся конфаундерами, не требуют дополнительной стандартизации при подборе контрольной группы. Расчет отношения шансов для различных факторов риска в подгруппах, различающихся уровнями спонтанной онкологической заболеваемости, позволяет выявить значимость данного фактора для возникновения рака легкого, и установить преимущественный механизм действия данного фактора (мультипликативный или аддитивный). Выводы: при проведении радонового исследования по типу случай – контроль необходимо выявление факторов риска, коррелирующих как с заболеваемостью раком легкого, так и с объемной активностью радона, оценка механизма действия данных факторов и полная стандартизация контрольной группы по ним.

Ключевые слова: *радон, рак легкого, эпидемиология, исследования случай – контроль.*

Введение

Оценки риска при облучении радоном показали, что от 10 до 14% случаев рака легкого обусловлены облучением населения дочерними продуктами распада радона в жилищах [1–3]. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала, что радон является второй после курения причиной возникновения рака легкого [2]. Важно, что сделанные оценки риска базируются не на косвенных данных или данных лабораторных исследований, а на результатах, полученных при проведении эпидемиологических исследований. На начальных этапах радоновых исследований это были данные по заболеваемости шахтеров, работавших преимущественно на урановых шахтах [3–6]. Позднее были проведены многочисленные исследования по связи рака легкого с облучением радоном в жилищах, результаты которых были проанализированы в трех объединенных исследованиях по Европе [7], США и Канаде [8] и Китаю [9]. Исследования по связи рака легкого с облучением радоном в жилищах [7–9] были выполнены по типу случай – контроль.

Количественная оценка связи между воздействием фактора риска и развитием болезни в исследовании типа случай – контроль производится путем определения отношения шансов (ОШ или OR – odds ratio), 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, ОШ рассчитывается относительно некоторого наименьшего (первого) диапазона воздействия.

Онищенко Александра Дмитриевна
Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук.
Адрес для переписки: 620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 20. E-mail: onischenko@ecko.uran.ru

В методе случай – контроль отношение шансов определяется как шанс наличия воздействия в основной группе, деленный на шанс наличия воздействия в контрольной группе [10]. Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска заболевания при воздействии фактора, более 1 – его увеличению, ОШ, равное 1, означает отсутствие эффекта. Расчет ОШ производится по формуле:

$$\text{ОШ} = \frac{A}{B} \Big/ \frac{C}{D} \quad (1)$$

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 ОШ рассчитываются по формуле [11]:

$$\text{ОШ}_{min,max} = exp\left[ln(\text{ОШ}) \pm 1{,}64 \cdot \sqrt{\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}} \right], \quad (2)$$

Зависимость ОШ от ОА радона представляется в виде

$$\text{ОШ}(C_{Rn}) = 1 + \beta_{OR} \times (C_{Rn} - C_{Rn1}), \quad (3)$$

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*).

При измерении ОА радона в жилищах и оценке индивидуальной экспозиции возникают неопределенности, обусловленные рядом причин: погрешностью методов измерения, вариабельностью ОА радона во времени, неопределенностью длительности пребывания индивида в жилище, где проводятся измерения, облучением индивида в других местах его пребывания и др. Оценка влияния погрешностей на результаты эпидемиологических исследований по связи рака легкого с облучением радоном в жилищах была сделана в работах [12, 13].

Ни в одном из объединенных исследований [7, 8] либо исследованиях, вошедших в объединенные анализы, не были подробно проанализированы возможные неопределенности оценки ОШ, обусловленные произвольностью выбора количества диапазонов разбиения анализируемой выборки по ОА радона и границ этих диапазонов. Обычно весь диапазон ОА радона разбивался на 4–6 поддиапазонов с увеличением каждого последующего поддиапазона примерно вдвое по сравнению с предыдущим [7, 8].

Правильный подбор контрольной группы является необходимым условием для получения адекватного результата при проведении исследований случай – контроль [14]. Разнообразие коррелированных или некоррелированных факторов риска, потенциально способных повлиять на возникновение рака легкого, не всегда 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 ОШ от ОА радона.

Как можно заметить, на корректность анализа эпидемиологических данных, полученных при исследованиях случай – контроль, может влиять целый ряд факторов. При этом часть факторов может существенно исказить результаты анализа даже в таком идеальном случае, когда уровни радиационного воздействия известны в точности, без влияния дополнительных случайных погрешностей.

Цель исследования – изучить влияние метода подбора контрольной группы в радоновом исследовании случай – контроль, а также влияние дополнительных аддитивных или мультипликативных факторов риска на результаты исследования.

Задачи исследования

1. Моделировать заболеваемость раком легкого в популяции, подверженной воздействию радона, а также дополнительных канцерогенных факторов риска.
2. Обосновать необходимый объем группы сравнения.
3. Проанализировать влияние различных типов стандартизации контрольной группы при наличии дополнительных факторов риска на оценку зависимости доза – эффект.
4. Разработать подходы к определению механизмов действия факторов риска (аддитивный или мультипликативный)

Материалы и методы

Моделирование возникновения рака легкого в популяции, на которую воздействуют такие факторы как радон и курение, подробно описано в работе [13]. Вероятность возникновения рака легкого при наличии дополнительных факторов риска рассчитывалась как

$$P(t, smoking, Rn, F_i) = \lambda_0 \cdot RR_{sm}\left(1 + OA_{Rn} \cdot ERR_{Rn}\right) \cdot F_m + F_a, \quad (4)$$

где $\lambda_0(t)$ – спонтанная частота возникновения рака легкого в возрасте *t* у некурящих; RR_{sm} – относительный риск возникновения рака легкого за счет курения для различных категорий (табл. 1); распределение курящих среди мужчин и женщин задано согласно [7]; ERR_{Rn} – дополнительный относительный риск возникновения рака легкого при воздействии радона; OA_{Rn} – объемная активность радона, воздействующая на заданного индивидуума; F_m, – фактор риска, действующий по мультипликативному механизму; F_a – фактор риска, действующий по аддитивному механизму (вероятность возникновения заболевания, обусловленного данным фактором, не зависит от $\lambda_0(t)$). При отсутствии дополнительных факторов риска значение коэффициента F_m принималось равным единице. Соответственно, фактор F_a при отсутствии риска принимался равным нулю.

При помощи генератора случайных чисел разыгрывалось число, равномерно распределенное на интервале от 0 до 1. Если выполнялось условие RANDOM $P(t,smoking,Rn,F_i)$, то считалось, что заболевание раком легкого реализовано и рассматриваемый объект относился к группе случай (основная группа).

При установлении величины дополнительного относительного риска возникновения рака легкого при облучении радоном ERR_{Rn} было использовано два подхода. В первом подходе для всех возрастов воздействия и достигнутых возрастов использовался постоянный коэффициент дополнительного относительного риска, равный

0,16 на 100 Бк/м^3 [7]. Во втором подходе в качестве модели радиационного риска использовалась модель, разработанная в [6] 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. Для большей согласованности данной модели с результатами объединенного эпидемиологического исследования [7] коэффициент пропорциональности данной модели был нормирован так, чтобы при пожизненном равномерном радиационном воздействии коэффициент дополнительного относительного риска также был равен 0,16 на 100 Бк/м^3 [15].

Таблица 1

Относительный риск возникновения рака легкого в зависимости от интенсивности курения [7]

[Table 1

The relative risk of lung cancer, depending on the intensity of smoking [7]]

Интенсивность курения [Smoking intensity]	Мужчины [Males]	Женщины [Females]
Никогда не курившие (некурящие) [Non smokers]	1,0	1,0
Курят в настоящее время [Smokers] :		
< 15 сигарет в день (курящие 1) [< 15 cigarettes/day (smokers 1)]	13,2	5,8
15–24 сигареты в день (курящие 2) [15–24 cigarettes/day (smokers 2)]	25,8	11,4
≥ 25 сигарет в день (курящие 3) [≥ 25 cigarettes/day (smokers 3)]	39,5	17,4
Бросившие курить: [Ex-smokers]:		
< 10 лет (бросившие 1) [ex-smokers 1]	20,8	5,5
≥ 10 лет (бросившие 2) [ex-smokers 2]	5,0	1,3
Курящие от случая к случаю, курящие только трубки или сигары (другие) [Smokers on a case-by-case basis, smoking only tubes or cigars (others)]	8,3	1,5

Достаточно высокий относительный риск для лиц, недавно бросивших курить, может объясняться тем, что причиной прекращения курения послужило наступившее ухудшение здоровья. [A comparatively high relative risk for people who recently quit smoking can be explained by the fact that the cause of cessation of smoking was the deterioration of health].

В ряде исследований было показано, что наблюдается корреляция между уровнями радона в жилищах и фактом курения его обитателей. В среднем ОА радона в домах у курящих ниже, чем у некурящих [7, 16, 17]. Данный факт может быть объяснен как более частым проветриванием помещений, так и различиями в социальном статусе людей, поскольку известно, что процент курящих среди лиц, занимающих более высокие позиции в обществе, ниже. В связи с этим было сгенерировано два типа выборок:

– с отсутствием корреляции между курением и ОА радона;

– с уменьшением сгенерированного значения ОА радона в среднем на 10% для курящих членов моделируемой популяции.

Расчет отношения шансов для различных вариантов разбиений диапазона по ОА радона на поддиапазоны производился при помощи специализированной программы, разработанной в Институте промышленной экологии УрО РАН [12, 18]. 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 ОШ от ОА радона 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: методом Монте-Карло генерировался набор отношений шансов для всех интервалов разбиения с учетом их неопределенностей и закона распределения, 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.

Результаты и обсуждение

1. Влияние объема подгруппы сравнения на результаты исследований случай – контроль

Для проверки влияния поддиапазонов разбиения по ОА радона на оценку зависимости ОШ от ОА радона были попарно проанализированы выборки, сгенерированные по одним и тем же критериям (здесь и далее приводится нумерация выборок, изначально принятая при моделировании.):

– возрастно-зависимая модель относительного риска при отсутствии корреляции между курением и ОА (выборки М-10 и М-11);

– возрастно-зависимая модель относительного риска с отрицательной корреляцией (–10%) между курением и ОА радона (выборки М-8 и М-8а);

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 7900 случаев и 15 800 контролей, что соответствует объединенному европейскому исследованию [7]. Значение среднего геометрического (СГ) ОА радона в выборках составляло 49 Бк/м^3, стандартного геометрического отклонения (СГО) – 2,95. Для данных выборок были рассчитаны зависимости ОШ от ОА радона 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. 2).

Таблица 2

Расчет зависимости ОШ от ОА радона (коэффициент β_{OR} в уравнении 3) для различных вариантов автоматического разбиения выборок

[Table 2

Calculation of the dependence of odds ratio on radon concentration (coefficient β_{OR} in equation 3) for various variants of automatic division of samples]

Количество интервалов [Number of intervals]	Способ разбиения [Method of division]	β_{OR}, на 100 Бк/м^3 [β_{OR}, per 100 Bq/m^3]			
		Выборка М-8 [Sample M-8]	Выборка М-8а [Sample M-8a]	Выборка М-10 [Sample M-10]	Выборка М-11 [Sample M-11]
3	Одинаковое количество членов основной группы [The same number of members of the case group]	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 [The same number of members of the case and control group]	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 [Average ± 95% CI]		0,15±0,03	0,12±0,03	0,12±0,03	0,14±0,01

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. Несмотря на то, что выборки генерировались абсолютно идентично и объем выборок весьма значителен, различия в средних зависимостях ОШ от ОА радона, приведенные в таблице 2, 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 36 Бк/м^3 при разбиении на 3 группы до 15 Бк/м^3 при разбиении 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 $N_{случай}/N_{контроль}$ («шанса» или отношения B/D в уравнении 1) от верхней границы по ОА радона для данной подгруппы. Результаты приведены на рисунке 1. Из приведенных данных видно, что отношение $N_{случай}/N_{контроль}$ при относительно небольших изменениях значения верхней границы по ОА радона в подгруппе сравнения может заметно изменяться. Относительно устойчивое увеличение 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. 2).

Был сделан вывод, что при автоматическом разбиении основной выборки величина подгруппы сравнения не являлась достаточно представительной. Резкие и непрогнозируемые изменения отношения $N_{случай}/N_{контроль}$ в подгруппе сравнения при незначительном изменении ее границ по ОА радона являются причиной различных значений коэффициента β_{OR} при недостаточном размере данной подгруппы (см. табл. 2). Как следствие, расчет зависимости ОШ от ОА радона для каждой из рассматриваемых выборок отягощен неопределенностью, обусловленной неверной оценкой значения «шанса» для подгруппы сравнения. Исходя из данных, приведенных на рисунках 1 и 2, было принято, что для рассматриваемых выборок представительность отношения B/D может быть обеспечена только при значении границы по ОА радона для подгруппы сравнения не менее 40–50 Бк/м^3.

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 таблице 3. Полученные данные демонстрируют, что выбранный вариант разбиения «стандартной» выборки позволяет получить начально заданное значение β_{OR} (0,16 на 100 Бк/м^3). Отметим, что в указанные границы подгруппы сравнения (40–50 Бк/м^3) попадает около 40% объема общей выборки. В то же время в объединенном европейском исследовании [7] объем подгруппы сравнения составлял 7,9% для группы случай и 10,4% для группы контроль.

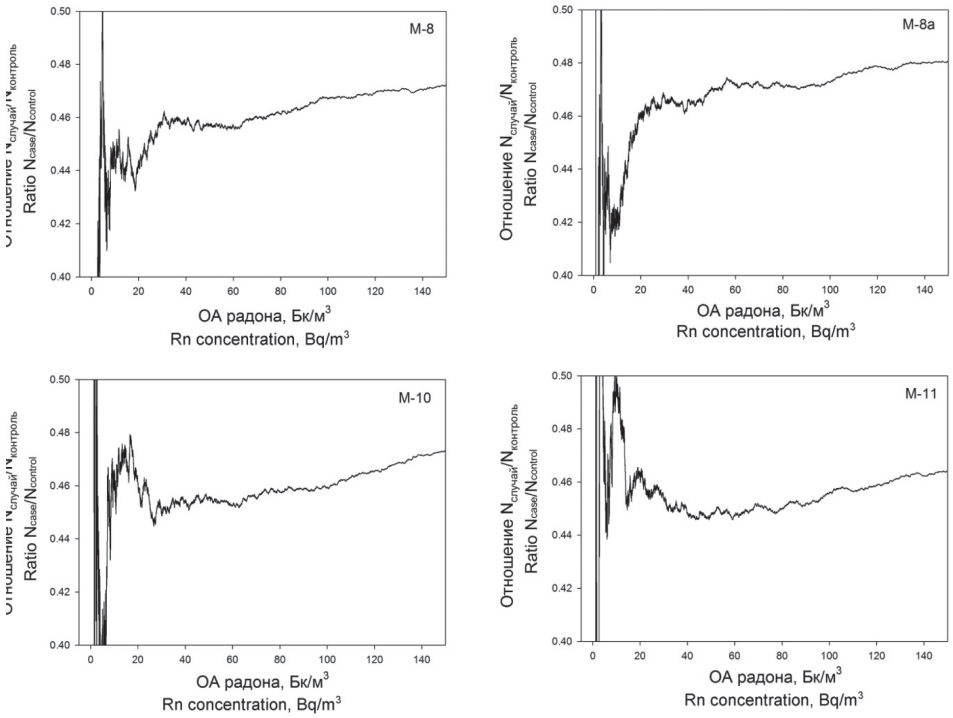

Рис. 1. Отношение количества случаев к количеству контролей в подгруппе сравнения в зависимости от верхней границы по ОА радона для данной подгруппы
[**Fig. 1.** The ratio of the number of cases to the number of controls in the comparison subgroup, depending on the upper limit for radon concentration for a given subgroup]

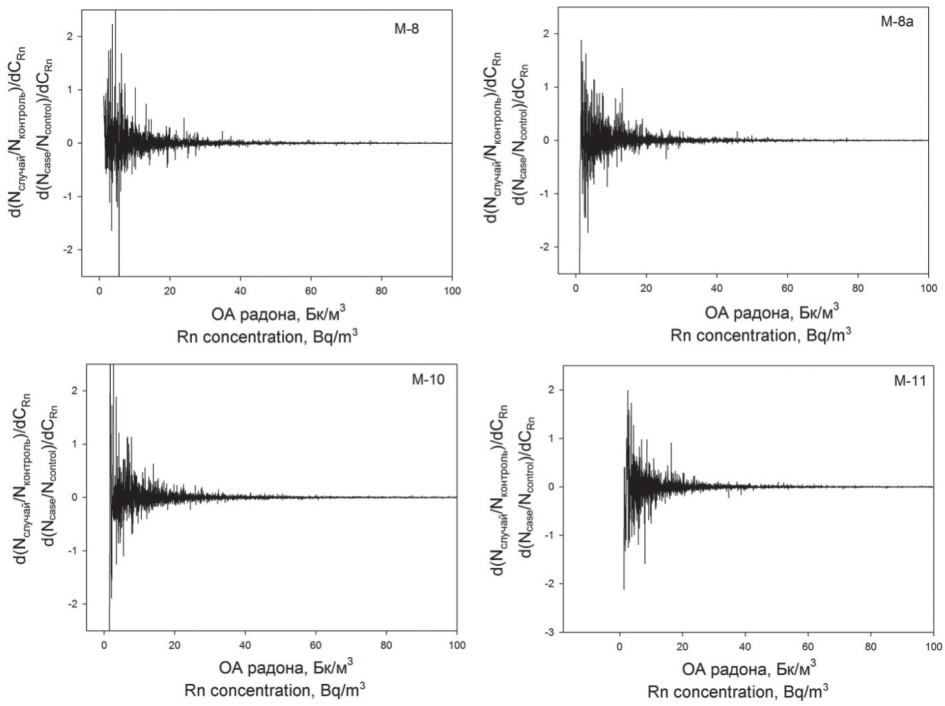

Рис. 2. Производная от «шанса» по ОА радона в зависимости от верхней границы по ОА радона для подгруппы сравнения
[**Fig. 2.** The derivative by radon concentration of the “chance” as a function of the upper limit for radon concentration for the comparison subgroup]

Таблица 3

Расчет зависимости ОШ от ОА радона при ручном разбиении выборок (в скобках указаны 90% доверительные интервалы)

[Table 3

Calculation of the dependence of odds ratio on radon concentration in manual sample division (90% confidence intervals are indicated in brackets)]

Показатель [Index]	Выборка М-8 [Sample M-8]	Выборка М-8а [Sample M-8a]	Выборка М-10 [Sample M-10]	Выборка М-11 [Sample M-11]
β_{OR}, на 100 Бк/м^3 [β_{OR}, per 100 Bq/m^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 были сформированы выборки с различными уровнями среднего геометрического значения (СГ) ОА радона и значением геометрического стандартного отклонения 2,95. Объемы выборок соответствовали 7750–9570 объектам в группе случай и 15 500–19 100 объектам в группе контроль в зависимости от СГ ОА радона.

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 зависимости ОШ от ОА радона были получены при значении верхней границы группы сравнения по ОА радона, не превышающей 40 Бк/м^3.

2. Влияние подбора контрольной группы на зависимость ОШ от ОА радона

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 распределению по полу, возрасту и статусу курения в общей популяции, подвергшейся воздействию радона (популяционный контроль);

– контрольная группа выровнена с основной группой по полу, 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, статусу курения и дополнительным факторам риска (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 мультипликативному или аддитивному закону), но не оказывающее статистически значимого влияния на величину ОА радона;

– конфаундер – воздействие, одновременно влияющее как на вероятность возникновения рака легкого, так и на величину ОА радона [14].

В нашем случае возраст является фактором риска, а курение, коррелирующее как с заболеваемостью раком легкого, так и с уровнями ОА радона, является типичным конфаундером. Пол формально не является конфаундером, 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 конфаундера.

Для изучения влияния размеров выборки, способа подбора контрольной группы и средних уровней ОА радона в выборке на результаты эпидемиологического исследования анализ отношения шансов проводился для исходно сгенерированных значений ОА радона, не искаженных неопределенностями измерений.

Анализ зависимости ОШ от ОА радона как для модели постоянного риска, так и для модели возрастно-зависимого риска 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} были статистически незначимыми (табл. 4).

Таблица 4

Зависимость ОШ от ОА радона при отсутствии корреляции между статусом курильщика и ОА радона (указаны 90% доверительные интервалы)

[Table 4

Dependence of odds ratio on radon concentration in the absence of correlation between smoker status and radon concentration (90% confidence intervals are indicated)]

Вид стандартизации [Type of standardization]	β_{OR}, на 100 Бк/м^3, [β_{OR}, per 100 Bq/m^3]		
	Выборка М-1 [Sample M-1]	Выборка М-10 [Sample M-10]	Выборка М-11 [Sample M-11]
Популяционный контроль [Population control]	0,17 (0,16–0,18)	0,16 (0,15–0,16)	0,17 (0,16–0,18)
Стандартизация по полу [Standardization by sex]	0,17 (0,16–0,18)	0,16 (0,15–0,17)	0,16 (0,15–0,17)

Окончание таблицы 4

Вид стандартизации [Type of standardization]	β_{OR}, на 100 Бк/м³, [β_{OR}, per 100 Bq/m³]		
	Выборка М-1 [Sample M-1]	Выборка М-10 [Sample M-10]	Выборка М-11 [Sample M-11]
Стандартизация по полу и возрасту [Standardization by sex and age]	0,18 (0,17–0,19)	0,14 (0,13–0,16)	0,17 (0,16–0,18)
Стандартизация копия – пара [Standardization of copy – pair]	0,17 (0,16–0,18)	0,15 (0,14–0,16)	0,16 (0,15–0,17)

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.

Необходимо учитывать, что действие таких факторов риска, как пол, возраст или курение, в явном или опосредованном виде является мультипликативным. Так, например, от возраста зависит спонтанная частота возникновения рака легкого $\lambda_0(t)$, входящая как сомножитель в выражение (4) 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 мультипликативному механизму, на результаты расчета ОШ. В случае отсутствия дополнительных факторов риска можно записать следующее выражение для расчета ОШ в *i*-м поддиапазоне:

$$\text{ОШ}_i = \left(\frac{N_i^{case}}{N_1^{case}}\right) \Big/ \left(\frac{N_i^{cont}}{N_1^{cont}}\right) = \left(\frac{N_{i,spont}^{case} + N_{i,rad}^{case}}{N_{1,spont}^{case}}\right) \Big/ \frac{N_i^{cont}}{N_1^{cont}}, \quad (5)$$

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. Для простоты примем, что для первой подгруппы разбиения выборки по ОА радона наличием радиационно-индуцированных случаев рака можно пренебречь и $N_{1,rad}^{case} = 0$. При воздействии фактора риска, не коррелирующего 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

$$\text{ОШ}_i = \left(\frac{N_i^{case} \cdot F_m}{N_1^{case} \cdot F_m}\right) \Big/ \left(\frac{N_i^{cont} \cdot F_m}{N_1^{cont} \cdot F_m}\right) = \left(\frac{N_i^{case}}{N_1^{case}}\right) \Big/ \left(\frac{N_i^{cont}}{N_1^{cont}}\right), \quad (6)$$

Как можно видеть, наличие фактора риска, действующего по мультипликативному механизму и не коррелирующего с ОА радона, не приводит к изменению оценки ОШ. Таким образом, может быть сделан вывод, что в выборке, где отсутствует корреляция между факторами риска и ОА радона (т. е. при отсутствии конфаундеров), отсутствуют и статистически значимые различия между коэффициентами наклона ОШ от ОА радона, рассчитанными для различных способов подбора контрольной группы.

Иная ситуация наблюдается в случае, когда в соответствии с данными [7, 16, 17] 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 конфаундер. Анализ проводился для рассмотренных ранее выборок, сгенерированных для возрастно-зависимой модели относительного риска. При анализе было обнаружено, что величина β_{OR} зависит от вида стандартизации контрольной группы (табл. 5). Как видно из таблицы 5, чем полнее сделана стандартизация контрольной группы, тем полученный в результате наклон зависимости ОШ от ОА радона ближе к начально заданному при моделировании значению β_{OR}=0,16 на 100 Бк/м³.

Таблица 5

Зависимость ОШ от ОА радона при наличии отрицательной (среднее снижение ОА радона на 10%) корреляции между курением и ОА радона в жилище (в скобках указаны 90% доверительные интервалы)

[Table 5

Dependence of odds ratio on radon concentration in the presence of negative (an average reduction of radon concentration by 10%) correlation between smoking and radon concentration in the dwelling (90% confidence intervals are indicated in parentheses)]

Вид стандартизации [Type of standardization]	β_{OR}, на 100 Бк/м³, [β_{OR}, per 100 Bq/m³]	
	Выборка М-8 [Sample M-8]	Выборка М-8а [Sample M-8a]
Популяционный контроль [Population control]	0,11 (0,10–0,13)	0,10 (0,09–0,11)
Стандартизация по полу [Standardization by sex]	0,11 (0,10–0,12)	0,12 (0,11–0,13)
Стандартизация по полу и возрасту [Standardization by sex and age]	0,11 (0,10–0,12)	0,10 (0,09–0,11)
Стандартизация копия – пара [Standardization of copy-pair]	0,17 (0,16–0,19)	0,15 (0,13–0,16)

Рассмотрим, может ли дополнительный фактор риска, действующий по мультипликативному механизму, сказаться на результатах моделирования зависимости ОШ от ОА радона при наличии корреляции ОА радона с

другими факторами риска. Для этого воспользуемся выборкой, в которой на популяцию влиял сильный мультипликативный фактор F_m, увеличивающий вероятность возникновения рака легкого при наличии данного фактора в 8 раз. Встречаемость фактора была задана равной 10%, корреляция с ОА радона отсутствовала. Для описания канцерогенного действия радона была использована модель переменного относительного риска. 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;
– копия – пара (включая фактор F_m).

После того как выборка была стандартизована по основным конфаундерам – полу и курению, полученное значение ОШ стало близко к исходно заданному значению (табл. 6).

Таблица 6

Зависимость ОШ от ОА радона при наличии дополнительного мультипликативно действующего фактора риска F_m=8

[Table 6

The dependence of odds ratio on radon concentration in the presence of the additional multiplicatively acting risk factor F_m = 8]

Вид стандартизации [Type of standardization]	β_{OR}, на 100 Бк/м³ (90% ДИ), [β_{OR}, per 100 Bq/m³ (90% CI)]
Популяционный контроль [Population control]	0,11 (0,10–0,13)
Стандартизация по полу, возрасту и курению [Standardization by sex, age and smoking]	0,16 (0,15–0,17)
Стандартизация копия – пара, включая фактор F_m [Standardization of the copy – pair, including the F_m factor]	0,16 (0,15–0,17)

В результате проделанного анализа можно сделать вывод, что при наличии факторов (пол, курение и т. д.), коррелирующих как с заболеваемостью раком легкого, так и с ОА радона (конфаундеров), необходима полная стандартизация по таким конфаундерам. Популяционный контроль и контроль, стандартизованный только по полу и возрасту, приводит к недооценке значения ОШ.

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

Рассмотрим теперь влияние фактора риска, не коррелирующего с ОА радона и действующего по аддитивному механизму. В результате его воздействия 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. Дополнительная заболеваемость при воздействии фактора, действующего по аддитивному механизму, будет независима от ОА радона. Для подвыборки с каким-то заданным диапазоном ОА радона количество спонтанных случаев возникновения рака и количество случаев, обусловленных действием такого фактора, будет пропорционально общему количеству членов популяции, проживающей в жилищах с заданным диапазоном ОА радона. Следовательно, между количеством спонтанных раков и раков, связанных с действием аддитивного фактора, должна существовать прямая пропорциональность с коэффициентом k_{add}.

Как и в случае действия фактора, действующего по мультипликативному механизму, относительное распределение контрольной группы по ОА радона остается неизменным. Выражение для ОШ может быть представлено как:

$$\text{ОШ}_i = \left(\frac{N_{i,spont}^{case} \cdot (1 + k_{add}) + N_{i,rad}^{case}}{N_{1,spont}^{case} \cdot (1 + k_{add})} \right) \Bigg/ \left(\frac{N_i^{cont}}{N_1^{cont}} \right), \quad (7)$$

Из анализа уравнения (7) 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 аддитивно действующего фактора риска увеличивается больше, чем числитель. В этом случае значение ОШ_i будет меньше, чем при отсутствии фактора, действующего по аддитивному механизму.

Влияние фактора риска (F_a-фактора), аддитивно увеличивающего абсолютную годовую заболеваемость раком легкого на 0,005 год$^{-1}$, было проанализировано так же, как и рассмотренного выше фактора F_m. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7

Зависимость ОШ от ОА радона при наличии дополнительного аддитивно действующего фактора риска F_a =0,005

[Table 7

Dependence of odds ratio on radon concentration in the presence of the additional additively acting risk factor F_a = 0.005]

Вид стандартизации [Type of standardization]	β_{OR}, на 100 Бк/м³ (90% ДИ), [β_{OR}, per 100 Bq/m³ (90% CI)]
Популяционный контроль [Population control]	0,07 (0,05–0,08)
Стандартизация по полу, возрасту и курению [Standardization by sex, age and smoking]	0,11 (0,10–0,13)
Стандартизация копия – пара, включая фактор F_m [Standardization of the copy – pair, including the F_m factor]	0,11 (0,10–0,12)

Видно, что при наличии фактора риска, действующего по аддитивному механизму, даже полная стандартизация по всем факторам не приводит к получению исходно заданного коэффициента дополнительного относительного риска β_{OR}=0,16 на 100 Бк/м³.

3. Выявление факторов риска, влияющих на возникновение рака легкого, и определение механизма их воздействия

При подборе контрольной группы в эпидемиологическом исследовании очень важно выяснить, какие факторы риска оказывают влияние на вероятность возникновения заболевания. Впоследствии по этим факторам или по части из них необходима стандартизация контрольной группы относительно основной группы для максимально точного определения зависимости ОШ от ОА радона. На начальном этапе после формирования группы больных подбор контрольной группы еще не сделан, но, как правило, имеется возможность сравнения параметров распределения группы «случай» со статистикой по населению в целом (фактически – популяционным контролем).

Рассмотрим данную процедуру более детально на различных выборках. Для начала рассмотрим простые случаи, когда, кроме пола, возраста и курения, остальные факторы не влияют на заболеваемость раком легкого. Также ограничимся выборками, в которых у курящих наблюдается снижение ОА радона на ~10% по сравнению с некурящими.

Распределение по полу между группой «случай» и популяцией демонстрирует значимость такого фактора, как пол, на вероятность возникновения рака легкого (табл. 8).

Аналогичным образом могут быть представлены распределения для такого фактора риска, как возраст (табл. 9). Распределение между группами курящих в ос-

Таблица 8

Распределение по полу в группах больных раком легкого и популяции в целом

[Table 8

Distribution by sex in groups of patients with lung cancer and the population as a whole]

Пол [Sex]	Группа больных [Case group]		Популяционная выборка [Population sample]	
	Количество [Number]	%	Количество [Number]	%
Модель постоянного относительного риска [Model of constant relative risk]				
Мужчины [Males]	6110	79,8	7657	50,0
Женщины [Females]	1547	20,2	7657	50,0
Модель переменного относительного риска [The model of variable relative risk]				
Мужчины [Males]	6382	80,4	7938	50,0
Женщины [Females]	1556	19,6	7938	50,0

Таблица 9

Распределение по возрасту в группах больных раком легкого и популяции в целом

[Table 9

Distribution by age in groups of patients with lung cancer and the population as a whole]

Возраст, лет [Age, years]	Группа больных [Case group]		Популяционная выборка [Population sample]	
	Количество [Number]	%	Количество [Number]	%
Модель постоянного относительного риска [Model of constant relative risk]				
$40 < a \leq 50$	1133	14,8	6933	45,3
$50 < a \leq 60$	2092	27,3	4735	30,9
$60 < a \leq 70$	2181	28,5	2492	16,3
$70 < a \leq 80$	1434	18,7	889	5,8
$80 < a \leq 90$	586	7,6	213	1,4
$90 < a \leq 100$	194	2,5	48	0,3
$100 < a \leq 110$	34	0,44	4	0,03
Модель переменного относительного риска [The model of variable relative risk]				
Возраст, лет [Age, years]	Группа больных [Case group]		Популяционная выборка [Population sample]	
	Количество [Number]	%	Количество [Number]	%
$40 < a \leq 50$	1263	15,9	7139	45,0
$50 < a \leq 60$	2154	27,1	5075	32,0

Окончание таблицы 9

Возраст, лет [Age, years]	Модель переменного относительного риска [The model of variable relative risk]			
	Группа больных [Case group]		Популяционная выборка [Population sample]	
	Количество [Number]	%	Количество [Number]	%
60 <*a*≤ 70	2268	28,6	2539	16,0
70 <*a*≤ 80	1437	18,1	842	5,3
80 <*a*≤ 90	602	7,6	217	1,4
90 <*a*≤ 100	165	2,1	58	0,36
100 <*a*≤ 110	42	0,53	4	0,03
110 <*a*≤ 120	7	0,09	2	0,01

новной группе и популяции в целом также демонстрирует очевидное влияние данного фактора на заболеваемость, но не приводится в силу очевидности. Необходимо отметить, что представленные в таблице 9 различия в распределении между мужчинами и женщинами в основной группе и популяции в целом обусловлены, в основном, фактором курения и, в частности, меньшей долей курящих женщин по сравнению с мужчинами. Свою роль играет и то, что даже для одинакового статуса по курению относительный риск для женщин ниже, чем для мужчин [7]. Данный эффект может быть обусловлен тем, что женщины используют более «легкие» сигареты с лучшим качеством фильтра и делают не столь глубокие затяжки, как курящие мужчины. Не исключено и влияние более высокой устойчивости женского организма в воздействию различного рода негативных факторов.

Более сложным может оказаться выявление редко встречающихся факторов, имеющих при этом относительно небольшое влияние на заболеваемость раком легкого. Выявить значимость такого фактора риска будет возможно лишь в том случае, когда обусловленное им увеличение заболеваемости превысит пуассоновскую погрешность, соответствующую численности основной группы

$$N_{pop} \cdot n_F \cdot P_F \geq 1{,}96\sqrt{N_{case}}\,, \quad (8)$$

где N_{pop} – размер популяции, из которой набрана основная группа («случай»); N_{case} – размер основной группы; n_F – встречаемость рассматриваемого фактора; P_F – абсолютная вероятность возникновения рака легкого при наличии рассматриваемого фактора.

Еще одной важной задачей является определение доминирующего механизма действия того или иного фактора риска – аддитивный или мультипликативный. На основании определения механизма воздействия фактора впоследствии может быть разработана методика внесения поправок на его влияние.

Для определения мультипликативного или аддитивного характера действия того или иного фактора риска предлагается разбить общую выборку «случай» и популяционную выборку на подвыборки, в которых спонтанная частота возникновения онкологических заболеваний будет заведомо различна. В первую очередь такое разбиение целесообразно проводить по возрасту, полу и статусу курения.

Рассмотрим особенности проявления мультипликативно и аддитивно действующих факторов риска на примере двух выборок, в которых использовалась модель переменного относительного риска инициирования рака легкого под действием радона. Для каждой из выборок, кроме типовых факторов риска, влияющих на заболеваемость раком легкого (пол, возраст, курение, облучение радоном), был введен мощный фактор, влияющий на заболеваемость раком легкого. В первом случае это был фактор, мультипликативно увеличивающий вероятность возникновения рака легкого в 8 раз (F_m-фактор). Во втором случае это был фактор, аддитивно увеличивающий абсолютную заболеваемость раком легкого на 0,005 год$^{-1}$ (F_a-фактор). Встречаемость обоих факторов была задана равной 10%, корреляция с объемной активностью радона отсутствовала.

Влияние этих факторов увеличило заболеваемость раком легкого в моделируемых популяциях. При наличии фактора F_m выборка «случай» составила 13 396 человек, при наличии фактора F_a – 11 932 человека. Напомним, что для типовой выборки без воздействия дополнительных факторов риска размер группы «случай» составил 7900 человек.

Для каждого из рассматриваемых факторов были рассчитаны отношения шансов в различных подгруппах основной выборки. Результаты представлены в таблицах 10–13.

Как можно заметить, вне зависимости от разбиения основной выборки на подвыборки, для фактора F_m наблюдается практически постоянное значение ОШ, соответствующее, в пределах погрешности, изначально заданному значению относительного риска 8,0. Для фактора F_a наблюдаемое значение ОШ статистически значимо зависит от подвыборки, для которой рассчитана данная величина. Максимальные значения ОШ наблюдаются для подгрупп с минимальными значениями спонтанной заболеваемости раком легкого (женщины, некурящие члены популяции, люди среднего возраста), и наоборот, минимальные значения ОШ характерны для подвыборок с высоким уровнем спонтанной заболеваемости (мужчины, курильщики, пожилые люди).

Таблица 10

Расчет ОШ для влияния фактора F_m при разбиении основной выборки по статусу курения

[Table 10

The calculation of the odds ratio for the influence of the factor F_m when the main sample is divided according to the status of smoking]

Подвыборка по статусу курения [Sampling by smoking status]	Мужчины [Males]		Женщины [Females]	
	ОШ [OR]	95% ДИ [95% CI]	ОШ [OR]	95% ДИ [95% CI]
Курящие 1 [Smokers 1]	7,8	6,7–9,0	10,2	8,0–13,1
Курящие 2 [Smokers 2]	8,7	7,1–10,5	7,1	4,7–10,5
Курящие 3 [Smokers 3]	8,5	7,0–10,2	8,6	5,8–12,7
Бросившие 1 [Ex-smokers 1]	8,8	7,2–10,8	10,5	7,2–15,4
Бросившие 2 [Ex-smokers 2]	10,4	7,2–15,2	13,4	7,7–23,1
Некурящие [Non smokers]	6,9	5,5–8,6	8,2	7,0–9,5
Другие [Other]	6,9	5,0–9,4	6,3	3,8–10,5
Все курящие [All smokers]	8,3	7,7–9,0	9,3	8,1–10,7
Группа в целом [All group]	8,2	7,6–8,7	8,7	7,9–9,5

Таблица 11

Расчет ОШ для влияния фактора F_m при разбиении основной выборки по возрасту

[Table 11

The calculation of the odds ratio for the influence of the factor F_m when the main sample is divided according to the age]

Подвыборка по возрасту [Sampling by age]	Мужчины [Males]		Женщины [Females]	
	ОШ [OR]	95% ДИ [95% CI]	ОШ [OR]	95% ДИ [95% CI]
40–60 лет [40–60 years]	8,3	7,6–9,0	8,3	7,2–9,6
> 60 лет [> 60 years]	8,0	7,0–9,2	9,5	8,2–11,0

Таблица 12

Расчет ОШ для влияния фактора F_a при разбиении основной выборки по статусу курения

[Table 12

The calculation of the odds ratio for the influence of the factor F_a when the main sample is divided according to the status of smoking]

Подвыборка по статусу курения [Sampling by smoking status]	Мужчины [Males]		Женщины [Females]	
	ОШ [OR]	95% ДИ [95% CI]	ОШ [OR]	95% ДИ [95% CI]
Курящие 1 [Smokers 1]	3,2	2,7–3,8	6,8	5,3–8,7
Курящие 2 [Smokers 2]	2,2	1,8–2,8	6,2	3,7–10,5
Курящие 3 [Smokers 3]	2,2	1,7–2,7	3,1	1,8–5,4
Бросившие 1 [Ex-smokers 1]	2,5	2,0–3,1	6,0	4,2–8,7

Окончание таблицы 12

Подвыборка по статусу курения [Sampling by smoking status]	Мужчины [Males]		Женщины [Females]	
	ОШ [OR]	95% ДИ [95% CI]	ОШ [OR]	95% ДИ [95% CI]
Бросившие 2 [Ex-smokers 2]	10,4	7,1–15,3	22,2	14,3–34,5
Некурящие [Non smokers]	44,0	36,4–53,1	34,9	30,5–39,9
Другие [Other]	5,4	3,7–7,8	20,9	13,2–33,1
Все курящие [All smokers]	2,7	2,5–3,0	6,5	5,6–7,5
Группа в целом [All group]	4,0	3,7–4,3	14,3	13,1–15,7

Таблица 13

Расчет ОШ для влияния фактора F_a при различном разбиении основной выборки по возрасту

[Table 13

The calculation of the odds ratio for the influence of the factor F_a when the main sample is divided according to the age]

Подвыборка по возрасту [Sampling by age]	Мужчины [Males]		Женщины [Females]	
	ОШ [OR]	95% ДИ [95% CI]	ОШ [OR]	95% ДИ [95% CI]
40–60 лет [40–60 years]	6,0	5,5–6,6	28,3	25,0–32,0
> 60 лет [> 60 years]	2,5	2,1–2,9	6,6	5,7–7,7

Заключение

По результатам данной работы можно сделать следующие выводы:

1. В исследовании случай – контроль критерием представительности подгруппы сравнения является отсутствие значимого изменения отношения шансов при малых вариациях ее границ по ОА радона.

2. Факторы риска, действующие по мультипликативному механизму и не являющиеся конфаундерами, не требуют дополнительной стандартизации при подборе контрольной группы.

3. Наличие факторов риска, действующих по аддитивному механизму, приводит к занижению оценки ОШ даже при полной стандартизации контрольной группы.

4. При наличии факторов (пол, курение и т. д.), коррелирующих как с заболеваемостью раком легкого, так и с ОА радона (конфаундеров), необходима полная стандартизация по таким конфаундерам. Популяционный контроль и контроль, стандартизованный только по полу и возрасту, приводит к недооценке значения ОШ.

5. Расчет ОШ в подгруппах, различающихся уровнями спонтанной онкологической заболеваемости, для различных потенциальных факторов риска позволяет не только выявить значимость данного фактора для возникновения рака легкого, но и установить преимущественный механизм действия данного фактора (мультипликативный или аддитивный).

Литература

1. 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. New York: United Nations. 2009, pp. 195–334.
2. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. World Health Organization, 2009, 108 p.
3. 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.
4. Lubin J.H., Boice J.D., Edling J.C. [et al.] Radon and Lung Cancer Risk: A Joint Analysis of 11 Underground Miners Studies. Publication № 94–3644. US National Institutes of Health, Bethesda, MD.
5. Grosche B., Kreuzer M., Kreisheimer M. [et al.] Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. British J. of Cancer, 2006, Vol. 95, pp. 1280–1287.
6. Tomasek L., Rogel A., Tirmarche M. [et al.] 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. Radiation Research, 2008, Vol. 169, № 2, pp.125–137.
7. Darby S., Hill D., Auvinen A. [et al.] Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. BMJ, 2005, Vol. 330(7485), pp. 223–227.
8. Krewski D., Lubin J.H., Zielinski J.M. [et al.] Residential Radon and Risk of Lung Cancer: A Combined Analysis of 7 North American Case-Control Studies. Epidemiology, 2005, Vol. 16, pp. 137–145.

9. Lubin J.H., Wang Z.Y., Boice J.D. [et al.] Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies. Int. J. Cancer, 2004, Vol. 109, pp. 132–137.
10. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер.– М.: Медиасфера, 1998. – 352 с.
11. Schechtman E. Odds ratio, Relative Risk, Absolute Risk Reduction, and the Number Needed to Treat – Which of These Should We Use? Value in health, 2002, Vol. 5, pp. 430–435.
12. Zhukovsky M., Onishchenko A., Varaksin A. [et al.] The Influence of Radon Measurement Errors on the Uncertainties of Epidemiological Case–Control Studies. Radiat. Prot. Dosimetry, 2011, Vol. 145 (2–3), pp. 243–247.
13. 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.
14. Beglehole R., Bonila R., Kjellstrom T. Basic epidemiology (2-nd edition). Geneva, WHO, 2006, 212 p.
15. Zhukovsky M., Yarmoshenko I. Radon Exposure and Dose Calculation: Problems of Choice. Proc. Third Intern. Conf. on Radiation and Applications in Various Fields of Research, June 8–12, 2015, Budva, Montenegro, pp. 343–348.
16. Cohen B.S. Variation of radon levels in U.S. homes correlated with house characteristics, location, and socioeconomic factors. Health Phys, 1991, Vol. 60, № 5, pp. 631–642.
17. Zunic Z.S., Yarmoshenko I.V., Birovljev A. [et al.] Radon survey in the high natural radiation region of Niska Banja, Serbia. J. of Environ. Radioactivity, 2007, Vol. 92, pp. 165–174.
18. 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.

Поступила: 31.05.2017 г.

Онищенко Александра Дмитриевна – научный сотрудник Института промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук. **Адрес для переписки:** 620990, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 20; E-mail: onischenko@ecko.uran.ru

Вараксин Анатолий Николаевич – доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник Института промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

Жуковский Михаил Владимирович – доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник, директор Института промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

Для цитирования: Онищенко А.Д., Вараксин А.Н., Жуковский М.В. Анализ подходов к формированию контрольной группы в радоновых эпидемиологических исследованиях по типу случай – контроль // Радиационная гигиена. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 76-89. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-3-76-89.

Analysis of approaches to the formation of a control group in radon epidemiological case-control studies

Aleksandra D. Onishchenko, Anatoly N. Varaksin, Mikhail V. Zhukovsky

Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

Objectives: Studying the influence of the method of selecting a control group in the radon case-control study on assessment of dose-effect dependence. Study the effect of additional additive or multiplicative risk factors on the results of the study. Materials and Methods: Simulation of a large-scale radon epidemiological case-control study. Analyzing of the influence of the representative value of the comparison subgroup on the results of calculating the odds ratio of the incidence of radiation-induced lung cancer. Analysis of different variants of standardization of the control group on the correctness of the dose-effect dependence. Development of methods for identifying risk factors that affect the incidence of lung cancer and determining the mechanism of their influence (additive or multiplicative). Results: It is shown that the insufficient representativeness of the comparison subgroup used in calculating the odds ratio can significantly distort the estimates of dose-

Aleksandra D. Onishchenko
Institute of Industrial Ecology of Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.
Address for correspondence: Sofia Kovalevskaya Str., 20, Ekaterinburg, 620990, Russia; E-mail: onischenko@ecko.uran.ru

effect dependence. In the presence of factors (sex, smoking, etc.), correlating both with the incidence of lung cancer and of radon concentration, complete standardization of such factors is necessary. Multiplicative risk factors without such correlation do not require additional standardization in the selection of a control group. Calculation of the odds ratio for various risk factors in subgroups differing in the levels of spontaneous cancer incidence allows to determine the significance of this factor for the incidence of lung cancer, and to establish the preferential mechanism of the influence of this factor (multiplicative or additive). Conclusions. When carrying out the radon case-control study, it is necessary to identify risk factors that correlate both with the incidence of lung cancer, and with the radon concentration, to assess the mechanism of action of these factors and to made the complete standardization of the control group for them.

Key words: *radon, lung cancer, epidemiology, case-control studies.*

References

1. 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. New York: United Nations. 2009, pp. 195–334.
2. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. World Health Organization, 2009, 108 p.
3. 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.
4. Lubin J.H., Boice J.D., Edling J.C. [et al.] Radon and Lung Cancer Risk: A Joint Analysis of 11 Underground Miners Studies. Publication № 94–3644. US National Institutes of Health, Bethesda, MD.
5. Grosche B., Kreuzer M., Kreisheimer M. [et al.] Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. British J. of Cancer, 2006, Vol. 95, pp. 1280–1287.
6. Tomasek L., Rogel A., Tirmarche M. [et al.] 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. Radiation Research, 2008, Vol. 169, № 2, pp.125–137.
7. Darby S., Hill D., Auvinen A. [et al.] Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. BMJ, 2005, Vol. 330(7485), pp. 223–227.
8. Krewski D., Lubin J.H., Zielinski J.M. [et al.] Residential Radon and Risk of Lung Cancer: A Combined Analysis of 7 North American Case-Control Studies. Epidemiology, 2005, Vol. 16, pp. 137–145.
9. Lubin J.H., Wang Z.Y., Boice J.D. [et al.] Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies. Int. J. Cancer, 2004, Vol. 109, pp. 132–137.
10. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. Clinical Epidemiology. Basics of Evidence-Based Medicine. Moscow, Media sphere, 1998, 352 p. (In Russian)
11. Schechtman E. Odds ratio, Relative Risk, Absolute Risk Reduction, and the Number Needed to Treat – Which of These Should We Use? Value in health, 2002, Vol. 5, pp. 430–435.
12. Zhukovsky M., Onishchenko A., Varaksin A. [et al.] The Influence of Radon Measurement Errors on the Uncertainties of Epidemiological Case–Control Studies. Radiat. Prot. Dosimetry, 2011, Vol. 145 (2–3), pp. 243–247.
13. Onishchenko A.D., Zhukovsky M.V. The role of confounding factors in a radon epidemiological study. Radiatsionnaya gygiena = Radiation Hygiene, 2017, Vol. 10, No. 1, pp. 65-75. (In Russian).
14. Beglehole R., Bonila R., Kjellstrom T. Basic epidemiology (2-nd edition). Geneva, WHO, 2006, 212 p.
15. Zhukovsky M., Yarmoshenko I. Radon Exposure and Dose Calculation: Problems of Choice. Proc. Third Intern. Conf. on Radiation and Applications in Various Fields of Research, June 8–12, 2015, Budva, Montenegro, pp. 343–348.
16. Cohen B.S. Variation of radon levels in U.S. homes correlated with house characteristics, location, and socioeconomic factors. Health Phys, 1991, Vol. 60, № 5, pp. 631–642.
17. Zunic Z.S., Yarmoshenko I. V., Birovljev A. [et al.] Radon survey in the high natural radiation region of Niska Banja, Serbia. J. of Environ. Radioactivity, 2007, Vol. 92, pp. 165–174.
18. Vasilyev A.V., Zhukovsky M.V., Onishchenko A.D. Program for case-control epidemiological studies using the Monte Carlo method. Rospatent. Certificate of state registration of the computer program № 2011618525 of 31.10.2011. (In Russian)

Received: May 31, 2017

For correspondence: Aleksandra D. Onishchenko – Researcher, Institute of Industrial Ecology of Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Sofia Kovalevskaya str., 20, Ekaterinburg, 620990, Russia; Email: onischenko@ecko.uran.ru)

Anatoly N. Varaksin -Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Chief Researcher, Institute of Industrial Ecology of Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

Mikhail V. Zhukovsky – Doctor of Technical Science, Professor, Director, Chief Researcher, Institute of Industrial Ecology of Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

For citation: Onishchenko A.D, Varaksin A.N., Zhukovsky M.V. Analysis of approaches to the formation of a control group in radon epidemiological case-control studies. Radiatsionnaya gygiena = Radiation Hygiene, 2017, Vol. 10, No 3, pp. 76-89. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-3-76-89.