

DOI: <https://doi.org/10.60797/jbg.2025.28.2>

ЛОЖНЫЙ ТРЕНД И ЧАСТОТНЫЙ ПОДХОД К РЕГРЕССИИ. ПРИМЕР ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА

Научная статья

Обеснюк В.Ф.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0002-2446-4390;

¹Южно-Уральский институт биофизики, Озерск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (v-f-o[at]mail.ru)

Аннотация

В эпидемиологических исследованиях заболеваемости персонала предприятий широко используется частотный (фишеровский) подход. Однако он эффективен только при большом количестве наблюдений, что не всегда возможно. Мощность исследований снижается, если имеется множество факторов риска и необходимо различать их по степени влияния. Применение байесовского подхода к анализу наблюдений позволяет отчасти преодолеть некоторые из ограничений, поскольку он объединяет измерение с математическим моделированием. В статье рассматриваются два таких алгоритма.

Один из них сочетает байесовские оценки для страт с традиционными методами косвенной статистической регрессии, напоминающими алгоритм AMFIT взвешенный метод наименьших квадратов. Второй алгоритм позволяет получать прямые интервальные и центральные оценки относительного риска при попарном сравнении страт. Оба алгоритма частично устраняют систематические искажения оценок риска, вызванные небольшим ($n < 7$) количеством случаев в стратах. Результаты, полученные с их помощью, похожи и лучше выглядят, чем максимально правдоподобные частотные оценки. Алгоритмы основаны на непрерывных распределениях вероятности. Их работоспособность проверена на числовых примерах.

Ключевые слова: интенсивность, относительный риск, заболеваемость, персонал.

FALSE TREND AND FREQUENCY REGRESSION APPROACH. EXAMPLE OF AN OCCUPATIONAL RISK STUDY

Research article

Obesnyuk V.F.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0002-2446-4390;

¹Southern Urals Biophysics Institute, Ozersk, Russian Federation

* Corresponding author (v-f-o[at]mail.ru)

Abstract

The frequency (Fisher) approach is widely used in epidemiological studies of morbidity among the personnel of enterprises. However, it is effective only with numerous observations, which is not always possible. The power of research is reduced if there are many risk factors, and it is necessary to distinguish them by the degree of their influence. Applying the Bayesian approach to the analysis of observations allows to partially overcome some of the limitations, as it combines measurement with mathematical modelling. The article reviews two such algorithms.

One of them combines Bayesian estimates for strata with traditional indirect statistical regression methods, resembling the AMFIT weighted least squares algorithm. The second algorithm produces direct interval and centre estimates of relative risk from pair-wise comparisons of strata. Both algorithms partially eliminate systematic distortions of risk estimates caused by the small ($n < 7$) number of cases in the strata. The results obtained with them are similar and better looking than the maximum likelihood frequency estimates. The algorithms are based on continuous probability distributions. Their performance is verified on numerical examples.

Keywords: intensity, relative risk, morbidity, personnel.

Введение

Частотным (frequency) подходом называют набор статистических приёмов обработки больших массивов эмпирических данных, которые разработаны в значительной мере под влиянием широко известных статистиков К. Пирсона и Р. Фишера. Возможно, Рональду Фишеру наука обязана в большей степени, чем кому-либо еще, за то, какими статистическими методами исследователи пользуются в настоящее время. К современной статистике часто применяется даже термин «фишеровская» в противовес термину «байесовская», введенному самим Р. Фишером, использовавшим последний термин (Bayesian) исключительно в уничижительном смысле как противопоставление своему единственно верному объективному подходу, свободному от субъективных домыслов.

Нисколько не отрицая мотивов названных учёных, следует отметить, что фишеровские методы хорошо работают при наличии действительно большого количества наблюдений, которые не всегда доступны в достаточном объеме. Характерной отраслью медицинской и биологической науки, для которой такая ситуация типична, являются исследования профессионального риска врачами-гигиенистами, токсикологами или эпидемиологами, предпринимаемыми для оценки специфического вредного действия производственных ядов на организм. Изучаются: возникновение сенсibiliзирующих, канцерогенных, гонадотропных, эмбриотропных, тератогенных, мутагенных,

кардиоваскулярных, склеротических и других отдаленные эффекты, которые в нормальных когортах могли бы возникать также и спонтанно, по мере увеличения возраста. Заметим, что пристальный анализ такого рода производственного вреда характерен для условий, когда и спонтанные, и индуцированные события являются редкими, то есть когда прямая связь между воздействием токсиканта и отдаленным эффектом может быть не очевидна. В противном случае соответствующая производственная технология была бы запрещена без каких-либо статистических исследований. Наблюдение малого количества специфических случаев затрудняет применение фишеровского подхода.

Другим фактором, снижающим мощность статистического исследования профессиональных рисков, является зависимость интенсивности возникновения вредных эффектов от дозы токсиканта. По технологическим причинам полученная или накопленная доза будет различна у разных членов когорты на разных производственных участках. Разным будет и достигнутый вред. Следовательно, возникает задача выявления тренда «доза — эффект», без идентификации которого невозможна эффективная организация управления рисками на основе нормирования предельных доз или экспозиций. Чтобы выявить тренд, исследователю необходимо стратифицировать изучаемый контингент производственной когорты по уровням воздействия, что является серьезной причиной сокращения статистики «случаев» в каждой стране — на порядок величины, по меньшей мере.

В предлагаемой работе на примере поперечного когортного эпидемиологического исследования будет показано, что в таких ситуациях применение традиционного частотного подхода способно приводить к порождению ложных трендов «доза — эффект». Такая тенденция характерна даже при применении весьма продвинутых методов максимального правдоподобия, предназначенных для многофакторной регрессии. Искажения тренда вызываются появлением систематического смещения точечных оценок из-за малой статистики «случаев» в странах. Цель статьи заключается в демонстрации этого утверждения. Также будет показано, что применение байесовского подхода к оценке первичных стратифицированных данных в некоторой мере способно устранить систематические искажения на основе иного принципа исследования, сочетающего измерение со статистическим (вероятностным) моделированием в условиях недостатка информации.

Материалы и методы

В узком смысле изучение зависимости «доза — эффект» необходимо для определения интервала безопасных доз токсикантов. Для этой цели наиболее известно применение методов Беренса, Кербера, Першина, Беренса и Шлоссера, пробит-анализа Миллера и Тейтнера, Лигчфилда и Уилкоксона, метод Штабского [1] и некоторые другие. В силу того, что они ориентированы на оценку, преимущественно, эффективных доз LD₅₀ или ED₅₀ для веществ с острой токсичностью и наступлением значительного 50%-ного эффекта, в этой статье эти методы рассматриваться не будут. Они основываются в большей степени на законах геометрии, чем на законах математической статистики. Нас же интересуют сравнительно редкие события с отдаленными последствиями, оценка которых производится с учетом конкуренции со стороны аналогичных спонтанных заболеваний, отличить которые от индуцированных невозможно ввиду отсутствия специфических маркеров, связанных с происхождением болезней. Наиболее подходящим методом анализа в этих условиях является статистическая регрессия [2]. Среди разнообразных её вариантов особо следует выделить так называемую пуассоновскую регрессию — когортный метод максимального правдоподобия AMFIT/Epicure [3], [4], [5]. По мнению некоторых учёных — это «de facto» международно-признанный стандарт эпидемиологических исследований [6].

Чтобы получить представление об имеющемся статистическом материале и типовом способе извлечения из него нужной информации, сначала применим методологию AMFIT/Epicureк оценке данных, собранных в результате поперечного исследования интенсивности изучаемой и впервые регистрируемой хронической заболеваемости в однородной возрастной группе работников некоторого предприятия с возрастом от 50 до 55 неполных лет. Выделение этой группы подразумевает, что стаж работников достаточен как для накопления некоторой (неодинаковой) дозы токсиканта, так и для проявления вредного эффекта. Априорно предполагается, что доза не имеет случайной погрешности измерений, а иных факторов риска, кроме дозы и возраста не имеется. Первичные данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Исходные данные поперечного исследования

DOI: <https://doi.org/10.60797/jbg.2025.28.2.1>

Номер страны	Доза D , ед	Число «случаев», n	Число чел.-лет наблюдения, A	Вероятность альтернативы*, p
0	0	32	12001	—
1	0,2	30	9953	0,311
2	0,4	21	6093	0,169
3	0,6	17	4730	0,146
4	0,8	11	2622	0,0827
5	1,0	10	2204	0,0599
6	1,2	8	1641	0,0516
7	1,4	6	1172	0,0541
8	1,6	4	763	0,0677
9	1,8	4	722	0,0566

Номер страты	Доза D , ед	Число «случаев», n	Число чел.-лет наблюдения, A	Вероятность альтернативы*, p
10	2,0	3	531	0,0647

Примечание: под вероятностью альтернативы подразумевается вероятность события $h_k < h_0$, то есть вероятность меньшей интенсивности заболеваемости в страте с большим номером k по сравнению с референтной нулевой стратой при условии, что сами данные указывают на иное соотношение

Их особенностью является отсутствие статистически значимого отличия данных из страт с номерами 1–10 от данных из нулевой страты. Это — следствие недостаточного числа «случаев» для попарного сравнения, то есть следствие редкости наблюдений. Для оценки тренда больше подошёл бы агрегированный анализ всей таблицы одновременно. При этом можно рассчитывать на уменьшение интервалов неопределённости отношения интенсивностей приблизительно в $\sqrt{10}$ раз. В этом можно убедиться, формально используя известные частотные тесты Cochran–Armitage [7] и Mantel [8]. Согласно им табличные данные определённо обладают внутренней неоднородностью, связанной с разбивкой на дозовые интервалы и достигнутым p -значением $0,0037 < 0,05$. Тестирование доступно средствами программы WinPEPI [9].

2.1. Оценка тренда «доза — эффект» методом максимального правдоподобия

Центральной идеей алгоритма AMFIT является опора на известную [2] формулу дискретного распределения вероятности наблюдения потенциальных специфических событий n в каждой однородной дозовой страте когорты/субкогорты, связанной с количеством A_k человеко-лет наблюдений и истинной интенсивности заболеваемости h :

$$p(n | h, A_k) = \frac{(hA_k)^n}{n!} \exp(-hA_k). \quad (1)$$

Согласно Р. Фишеру, с учетом (1) исследователем формируется функция правдоподобия, в которой все данные таблицы первичных наблюдений фиксируются, а фактически неизвестные значения h_k заменяются объединённой моделью тренда $h(\boldsymbol{\beta} | D_k)$, где D_k — доза в произвольной k -й страте; $\boldsymbol{\beta}$ -вектор подгоночных параметров. Параметры следует выбрать так, чтобы максимизировать функцию правдоподобия, составленную из произведений (1) по всей эмпирической таблице:

$$L(\boldsymbol{\beta} | \text{Data}) = \prod_{k=0}^{\max(k)} p(n_k | h(\boldsymbol{\beta} | D_k), A_k). \quad (2)$$

Максимизация правдоподобия L эквивалентна минимизации функционала оценки качества аппроксимации $\Omega(\boldsymbol{\beta} | \text{Data}) = -2 \ln(L(\boldsymbol{\beta} | \text{Data}))$. В силу характера группировки наблюдений, $\Omega(\boldsymbol{\beta} | \text{Data})$ обладает минимальным значением для очень широкого класса моделей, то есть — некоторой точкой насыщения. В ней достигается интерполяция $h_k = n_k/A_k$ по каждой страте — в соответствии с эвристическим частотным (фишеровским) подходом к оценкам страт по отдельности и в соответствии с известным традиционным эпидемиологическим «определением» интенсивности событий в качестве отношения числа случаев к числу человеко-лет наблюдения [10]. Известно [11], что при отсчёте Ω от такой точки функционал качества имеет свойства совокупной девиации, а его минимальные значения подчиняются распределению «хи-квадрат» с $df = \dim(\mathbf{m}) - \dim(\boldsymbol{\beta})$ числом степеней свободы, что позволяет контролировать качество аппроксимации, без затруднения подбирая модели дозового тренда и производя их селекцию.

Например, не останавливаясь на подробностях математических выкладок, для простейшей (нулевой, H_0) модели тренда $h = \beta_0$, т.е. для гипотезы о независимости заболеваемости от дозы, минимальная девиация, отсчитанная от точки насыщения, составит $\Omega_{\min}^{H_0}$, что меньше числа степеней свободы $df = 10$. Это — хороший результат, свидетельствующий о том, что вся совокупность наблюдений в стратах не имеет грубого противоречия гипотезе о постоянстве интенсивности заболеваемости $h \approx 3,4$ (на 10 000 человеко-лет наблюдения), если не найдется статистически значимо отличающейся гладкой модельной аппроксимации (H_1) с заметно лучшим качеством. Оказывается, такая модель есть: $h(\boldsymbol{\beta} | D) = \beta_0 \cdot (1 + \beta_1 \cdot D)$. Для неё $\Omega_{\min}^{H_1} \ll \Omega_{\min}^{H_0}$ с выигрышем в 7,63 единиц. То есть, достигнуто значение $p = 0,0058$, указывающее на значимость линейной поправки к дозовому тренду. Это близко к оценкам по тестам Mantel и Cochran–Armitage, отличающимся только выбором функционала оценки качества. Множитель $(1 + \beta_1 \cdot D)$ удобно характеризовать как относительный риск (RR) или отношение интенсивностей (HR, hazard ratio), а $\beta_1 = \text{ERR}/D = 0,638$ — дозовый коэффициент тренда или избыточный относительный риск, приходящийся на единицу дозы. Параметр $\beta_0 \approx 26,8$ (на 10 000 человеко-лет) — оценка фоновой интенсивности заболеваемости для рассматриваемого возрастного диапазона.

Полученные результаты понадобятся нам как эталон для сравнения с альтернативными оценками, которые будут рассмотрены ниже.

2.2. Идентификация тренда медиан байесовских оценок интенсивности

В первую очередь отметим главный недостаток методологии AMFIT, свойственный всем частотным методам. По существу, в них производится подгонка центральных выборочных оценок n_k/A_k к неизвестным истинным значениям интенсивности заболеваемости в стратах. Формально — это невыполнимая задача, поскольку ни одно истинное значение интенсивности заболеваемости не известно. Кроме того, совершенно непонятно, почему эмпирическая частотная оценка n_k/A_k должна считаться центральной? О каком центре вообще идёт речь? Обычно в качестве центра некоторой случайной величины понимают одну из трех величин — моду, медиану или математическое ожидание. Для пуассоновского распределения (в произвольной страте) это $\text{Mo}\{n\} = [h \cdot A]$ (для нецелых произведений $h \cdot A$),

$Me\{n\} \approx h \cdot A + 1/3$ и $E\{n\} = h \cdot A$. При неизвестных h попасть ни в один из центров невозможно. Вся частотная теоретическая парадигма статистики строится на том, что за центр традиционно принимается математическое ожидание $E\{n\}$ с оценкой в виде выборочного значения $E\{n\} \approx n_k$. Но такой произвол никак не решает проблему оценивания центра показателя заболеваемости хотя бы потому, что h — непрерывная неизвестная величина, а её «центральные» частотные оценки n_k/A_k дискретны в силу дискретности числителя.

Ослабить влияние двух отмеченных недостатков можно в рамках байесовского подхода к оценке центральных значений непрерывного показателя заболеваемости в страте при условии наблюдения имеющихся данных, если заменить распределение (1) сопряженным ему гамма-распределением

$$\phi(h | n_k, A_k) = \frac{(hA_k)^{n_k}}{n_k!} A_k \exp(-hA_k), \quad (3)$$

Его можно рассматривать как результат преобразования формулы (1) по теореме Байеса с учетом равновероятного доопытного ожидания любых интенсивностей h до проведения исследования (т.е. с учетом неинформативного приора). Разумеется, в качестве центра или центральной оценки в этом случае целесообразнее выбирать медиану, то есть точку, которая равновероятно удалена от концов области неопределенности всех возможных оценок. При этом, несмотря на интервальный подход в байесовском оценивании, идентификация центра — необходимая процедура, поскольку ставится задача определения кривой «доза — эффект», а не одной только доверительной полосы «доза — эффект». Мода распределения (3) совпадает с оценкой максимального правдоподобия (2) и эвристической частотной оценкой $Mo\{h A_k\} = n_k$, что отчасти оправдывает процедуру построения функций правдоподобия и их оценки. Но в силу асимметрии (3) среднее уже сдвинуто на единицу в числителе $E\{h A_k\} = n_k + 1$. Для медианы аналогичной простой оценки не существует, но сдвиг относительно моды числителя монотонно убывает от значения $\ln(2)$ до $2/3$ по мере увеличения числа случаев в страте. Для произвольного n_k с успехом можно использовать аппроксимацию $Me\{h A_k\} = \mu_k \approx 2/3 + 0,205/(0,772 + n_k)$. Из соотношений следует, что эвристическая частотная оценка центра менее пригодна, чем математическое ожидание, но целесообразнее всё-таки воспользоваться модой. Эвристические частотные оценки дают систематическое занижение центральных оценок интенсивности. Оно меньше влияния случайного рассеяния, но при $n_k \leq 6$ относительное смещение истинного центра достигает заметной величины до 10–100%, чем невозможно пренебречь. Для оценок же избытка относительного риска аналогичное смещение составит ещё большую величину. В Таблице 1 таких страт 4 из 11. Оценка медиан интенсивностей имеет также важное свойство, характерное для отношений интенсивностей: медиана отношения (т.е. относительный риск) очень близка к отношению медиан гамма-распределений. Заметим, что такое свойство не выполняется для мод и математических ожиданий.

Производить вычисление тренда по всей таблице со стратифицированными точечными оценками по пуассоновскому функционалу $\Omega(\beta | \text{Data})$ уже будет нельзя, так как требуется сохранить симметрию расположения краев доверительной области в пространстве параметров относительно вероятностного центра. Для этой цели лучше использовать взвешенный метод наименьших квадратов с известными дисперсиями по стратам. То есть функционал оценки принимаем в виде

$$\tilde{\Omega}(\beta | \text{Data}) = \sum_{k=0}^{\max(k)} \frac{(\beta_0 \cdot (1 + \beta_1 D_k) - \mu_k / A_k)^2}{\sigma_{h,k}^2} \quad (4)$$

где $\sigma_{h,k}^2 = [(n_k + 1) \cdot (n_k + 2) - \mu_k^2] / A_k^2$ — дисперсия распределения (3) относительно выбранного центра $Me\{h_k\}$ с обозначением $\mu_k = Me\{h A_k = A_k \cdot Me\{h_k\}$. Значения (4) вблизи минимума также можно приближенно рассматривать как случайные величины, распределенные по закону «хи-квадрат». Не останавливаясь подробно ни на процедуре минимизации, ни на анализе нулевой модели, приведем статистически значимый конечный результат. Он почти неизменен в оценке фоновой заболеваемости $\beta_0 = 26,9$ (90% ДИ: 19,1 ... 34,7) на 10 000 человеко-лет. Оценка $ERR/D = \beta_1 = 0,786$ (90% ДИ: 0,071 ... 1,50) (избыток риска на единицу дозы) увеличилась более, чем на 23%, что полностью соответствует коррекции числителя при рассмотрении центральных оценок за счет устранения систематического сдвига.

2.3. Байесовская оценка относительного риска при попарном сравнении страт

Использование распределений (3) для интервальных и центральных оценок позволяет выполнять также прямые (не косвенные) байесовские оценки относительного риска $RR = RR_{k,0} = h_k/h_0$ для отношения двух случайных интенсивностей при попарном сравнении страт с номерами k и 0 . Опираясь на законы преобразования распределений, можно заметить, что

$$f(RR | n_0, A_0, n_k, A_k) = \int_0^\infty \phi(h | n_0, A_0) \cdot \phi(hRR | n_k, A_k) \cdot h dh. \quad (5)$$

В случае гамма-распределений этот интеграл берётся в элементарных функциях:

$$f(RR | n_0, A_0, n_k, A_k) = \frac{(n_0 + n_k + 1)!}{n_0! n_k!} \frac{(RA_k/A_0)^{n_k}}{(1 + RA_k/A_0)^{n_k + n_0 + 2}} \frac{A_k}{A_0} \quad (6)$$

Более того, кумулятивная функция распределения относительного риска RR может быть представлена в виде регуляризованной неполной бета-функции Эйлера

$$F(RR | n_0, A_0, m_k, A_k) = \text{Ibeta} \left(\frac{RA_k}{A_0 + RA_k} \mid n_k + 1, n_0 + 1 \right), \quad (7)$$

что позволяет пользоваться практически любыми вычислительными программными продуктами, где эта функция табулирована. Исторически сложилось так, что первый аргумент неполной бета-функции называют параметром, а два значения $n_k + 1$ и $n_0 + 1$ — переменными. Но в нашем случае смысл прямо противоположный, т.к. переменной в распределении (7) является относительный риск, а эмпирические данные играют роль фиксированных параметров.

В Таблице 2 приведены попарные оценки медиан относительного риска и оценки максимума правдоподобий, найденные численно по формулам (7) и (6). В последнем столбце вычислена величина $I_{\text{beta}}(A_k/(A_0+A_k) | n_k+1, n_0+1)$, имеющая смысл односторонней оценки байесовского р-значения, как вероятности соответствия эмпирических данных гипотезе $RR_{k,0} < 1$, альтернативной предположению о повышенном риске при ненулевых дозах (для попарных сравнений).

Таблица 2 - Изменение относительного риска с ростом дозы

DOI: <https://doi.org/10.60797/jbg.2025.28.2.2>

Номер страты	Доза, D ед	Мода распред. RR	Медиана распред. RR	Вероятность альтернативы, p
0	0	0,941	1,0	—
1	0,2	1,064	1,132	0,311
2	0,4	1,217	1,306	0,169
3	0,6	1,269	1,372	0,146
4	0,8	1,481	1,635	0,0827
5	1,0	1,601	1,778	0,0599
6	1,2	1,721	1,941	0,0516
7	1,4	1,807	2,091	0,0541
8	1,6	1,850	2,249	0,0677
9	1,8	1,956	2,377	0,0566
10	2,0	1,994	2,541	0,0647

Примечание: оценки получены при попарном сравнении страт по отношению к нулевой страте

Анализ и обсуждение результатов

Итоги применения трёх методов оценки риска удобно сопоставить на общем графике поведения величины избыточного относительного риска, как единообразной характеристики (рисунок 1). Без каких либо аналитических инструментов понятно, что не все методы приводят к близким результатам. Однако можно отметить, что регрессия байесовских медианных оценок интенсивности и прямые байесовские оценки медиан относительного риска почти воспроизводят друг друга, как этого и следовало ожидать. Вместе с тем и прямые максимально правдоподобные оценки относительного риска, и результаты косвенной пуассоновской регрессии по методу максимального правдоподобия AMFIT дают заметное отклонение от общего тренда. Более того, результаты для последних двух методов не совпадают. Основные отличия наблюдаются там, где число случаев в стратах мало.

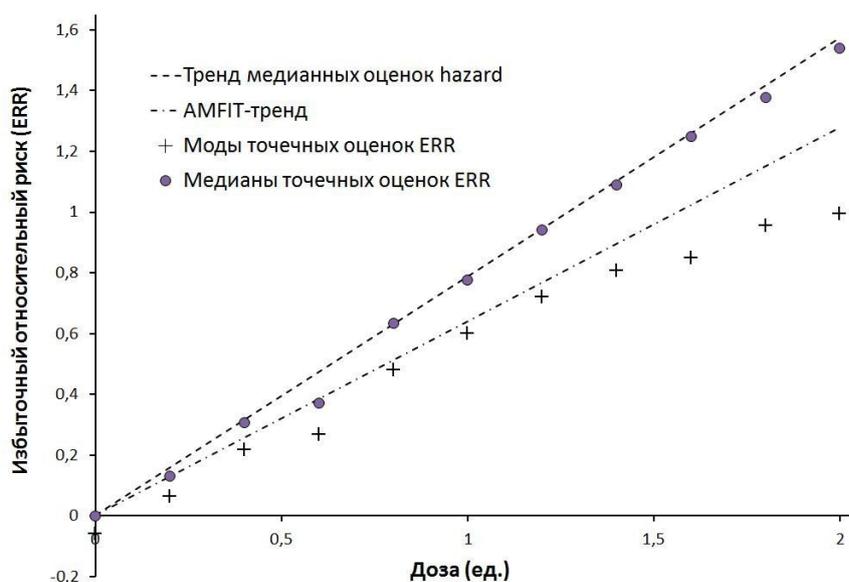


Рисунок 1 - Сводные результаты четырех методов оценки избыточного относительного риска

DOI: <https://doi.org/10.60797/jbg.2025.28.2.3>

Причины такого поведения оценок ожидалось (см. Введение), и наиболее просто понять их, обратив внимание на геометрические свойства плотности вероятности (3), имеющей существенно асимметричную форму. Скошенность приводит к тому, что положения моды, медианы и математического ожидания заметно расходятся, если число случаев в стратах n оказывается невелико. Однако сам принцип стратификации эпидемиологических наблюдений как раз и приводит к уменьшению числа случаев, а также к росту неопределенности оценок, усугубляющему возможное смещение. В таких условиях за центр доверительной области оценок интенсивности заболевания и относительного риска надёжнее принять медиану, а от принципа максимального правдоподобия (от оценок мод распределения) лучше отказаться.

Если принцип стратификации наблюдений в научной работе сохраняется, следует избегать ситуаций, приводящих к появлению страт с нулевыми или единичными наблюдениями случаев, т.к. это приводит к росту неконтролируемой относительной погрешности оценки интенсивностей или избыточных (над единицей) относительных рисков на десятки и даже сотни процентов, обесмысливая всё исследование. Иными словами, стратификация пространства факторов риска не может и не должна быть произвольно частой. Этого можно достичь, тщательно отсеивая малозначимые факторы риска и разумно подбирая границы страт в факторном пространстве. К сожалению, во многих исследованиях этому препятствует излишнее доверие к методам максимального правдоподобия и стремление учесть всевозможные факторы риска, включая фантастические.

В качестве экстремального подобного примера можно привести исследование риска смерти от почти всех возможных солидных злокачественных новообразований в Уральской когорте населения, спустя 40–70 лет после техногенного облучения в детском и юношеском возрасте. В работе [12] рассмотрено четырнадцать факторов риска. А именно: пол (2), признак переселения (2), территория наблюдения (2), дозовая категория (9), достигнутый возраст (9), возраст на начало облучения (4), время после облучения (11), наследственность (3), регион проживания (2), признак принадлежности к Уральским субкогортам (3), период наблюдения (2), курение (3), индекс массы тела (3), город/село (2). Очевидно, общее число страт составило $18 \times 2 \times 2 \times 2 \times 9 \times 9 \times 4 \times 11 \times 3 \times 2 \times 3 \times 2 \times 3 \times 3 \times 2$. Разместить зарегистрированные 1788 случаев смерти от рака по 18 миллионам ячеек так, чтобы пустых страт не оказалось, невозможно! Говорить о качестве статистической обработки или возможности идентификации многофакторных трендов в этом случае не приходится.

Другой негативный пример — публикация [13], в которой при изучении смертности от рака легкого в когорте радиационно-опасного предприятия в процессе применения методологии AMFIT при минимизации функционала оценки сообщается о достижении наименьших значений около 5666 единиц. Из предыдущих разделов нашей статьи должно быть ясно, что для достаточно простых обобщающих моделей риска число подгоночных параметров обычно невелико, и минимальная девиация должна быть одного порядка с использованным числом страт. Таким образом, можно предположить, что их число в расчетах достигало ~ 6 тыс. единиц. Однако в публикации [13] отмечено всего лишь 592 случая смерти от рака легкого. Таким образом, минимум 5,5 тыс. страт содержали по 0 «случаев», хотя прямо об этом в исследовании ничего не говорится. Можно только предполагать, с какой истинной неопределенностью в таких условиях получены центральные оценки риска. Отделить случайную неопределенность от систематических смещений в этой публикации невозможно.

Заключение

Принятый в эпидемиологических исследованиях частотный (фишеровский) подход к количественному анализу стратифицированных наблюдений демонстрирует хорошую работоспособность только при большом количестве наблюдений, что не всегда доступно. Мощность исследований снижается также при наличии большого количества факторов риска и необходимости различать их по уровню влияния. Применение байесовского подхода к анализу наблюдений может несколько смягчить ограничения, поскольку он сочетает измерение со статистическим моделированием. В статье рассмотрено два таких алгоритма. Один сочетает байесовские оценки для страт с традиционными приёмами косвенной статистической регрессии, напоминающими алгоритм AMFIT. Другой — позволяет производить прямые интервальные и центральные оценки относительного риска при попарном сравнении страт с выбранной референтной группой. Оба алгоритма частично устраняют систематические искажения оценок риска, связанные с малым ($n < 7$) числом случаев в стратах, и приводят к сходным результатам, которые выглядят лучше, чем максимально правдоподобные частотные оценки. Оба алгоритма опираются на непрерывные распределения вероятности.

Благодарности

Статистико-эпидемиологическое исследование выполнено в инициативном порядке. Автор благодарит лабораторию радиационной эпидемиологии Южно-Уральского института биофизики за моральную поддержку и интерес к работе.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Acknowledgement

The statistical and epidemiological study was performed on an initiative basis. The author expresses their gratitude to the Laboratory of Radiation Epidemiology of the South Ural Institute of Biophysics for moral support and interest in the work.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Криштопенко С.В. Доза – эффект / С.В. Криштопенко, М.С. Тихов, Е.Б. Попова. — Москва: Медицина, 2008. — 285 с.
2. Breslow N.E. Statistical Methods in Cancer Research / N.E. Breslow, N.E. Day. — Lyon: IARC, 1987. — Vol. 2. — 406 p.
3. Preston D.L. EPICURE Users Guide / D.L. Preston, J.H. Lubin, D.A. Pierce et al. — Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation, 1993. — 875 p.
4. Preston D.L. EPICURE. Version 2. User Guide / D.L. Preston, J.H. Lubin, D.A. Pierce et al. — Ottawa: Risk Sciences International, 2015. — 845 p.
5. Epicure. The de-facto standard for modeling radiation health effects. Epicure modeling software// Hirosoft. — 2015. — URL: <https://hirosoft.com/> (accessed: 01.04.25)
6. Туков А.Р. Оценка радиационной безопасности требует корректных эпидемиологических данных. / А.Р. Туков, И.Л. Шафранский, А.П. Бирюков // Ядерная и радиационная безопасность. — 2019. — № 94 (4). — С. 1–8.
7. Cochran W.G. Some methods for strengthening the common chi-squared tests. / W.G. Cochran // Biometrics. — 1954. — № 10 (4). — P. 417–451.
8. Mantel N. The detection of disease clustering and a generalized regression approach. / N. Mantel // Cancer Research. — 1967. — № 27 (2). — P. 209–220.
9. WinPEPI – PEPI for Windows // Prof. Joe Abramson. — 2011. — URL: <https://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html> (accessed: 01.04.25)
10. A Dictionary of Epidemiology. 4th Ed / Ed. by J.M. Last. — Oxford: UP, 2001. — 196 p.
11. Van der Waerden B.L. Mathematical Statistics / B.L. Van der Waerden. — Berlin: Springer Science & Business Media, 2013. — 371 p.
12. Силкин С.С. Риск смерти от солидных злокачественных новообразований в Уральской когорте населения, облученного в возрасте до 20 лет. / С.С. Силкин, Л.Ю. Крестинина // Радиационная Гигиена. — 2024. — № 17 (1). — С. 76–85.
13. Sokolnikov M.E. Pu incorporation and carcinogenic risk. / M.E. Sokolnikov. // Radioactive sources and radiation exposure effects on the MAYAK PA workers and population living in the area of nuclear facility influence. Pt. 2; edited by M.F. Kisselyov S.A. Romanov — Chelyabinsk: Publishing House, 2010. — P. 46–66.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Krishtopenko S.V. Doza – e'ffekt [Dose – effect] / S.V. Krishtopenko, M.S. Tixov, E.B. Popova. — Moskva: Medicina, 2008. — 285 p. [in Russian]
2. Breslow N.E. Statistical Methods in Cancer Research / N.E. Breslow, N.E. Day. — Lyon: IARC, 1987. — Vol. 2. — 406 p.
3. Preston D.L. EPICURE Users Guide / D.L. Preston, J.H. Lubin, D.A. Pierce et al. — Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation, 1993. — 875 p.
4. Preston D.L. EPICURE. Version 2. User Guide / D.L. Preston, J.H. Lubin, D.A. Pierce et al. — Ottawa: Risk Sciences International, 2015. — 845 p.
5. Epicure. The de-facto standard for modeling radiation health effects. Epicure modeling software// Hirosoft. — 2015. — URL: <https://hirosoft.com/> (accessed: 01.04.25)
6. Tukov A.R. Ocenka radiacionnoj bezopasnosti trebuet korrektny'x e'pidemiologicheskix danny'x [Radiation safety assessment requires correct epidemiological data]. / A.R. Tukov, I.L. Shafranskij, A.P. Biryukov // Nuclear and radiation safety. — 2019. — № 94 (4). — P. 1–8. [in Russian]
7. Cochran W.G. Some methods for strengthening the common chi-squared tests. / W.G. Cochran // Biometrics. — 1954. — № 10 (4). — P. 417–451.
8. Mantel N. The detection of disease clustering and a generalized regression approach. / N. Mantel // Cancer Research. — 1967. — № 27 (2). — P. 209–220.
9. WinPEPI – PEPI for Windows // Prof. Joe Abramson. — 2011. — URL: <https://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html> (accessed: 01.04.25)
10. A Dictionary of Epidemiology. 4th Ed / Ed. by J.M. Last. — Oxford: UP, 2001. — 196 p.
11. Van der Waerden B.L. Mathematical Statistics / B.L. Van der Waerden. — Berlin: Springer Science & Business Media, 2013. — 371 p.
12. Silkin S.S. Risk smerti ot solidny'x zlokachestvenny'x novoobrazovanij v Ural'skoj kogorte naseleniya, obluchennogo v vozraste do 20 let [The risk of death from solid malignant neoplasms in the Ural cohort of the population exposed to radiation under the age of 20]. / S.S. Silkin, L.Yu. Krestinina // Radiation Hygiene. — 2024. — № 17 (1). — P. 76–85. [in Russian]
13. Sokolnikov M.E. Pu incorporation and carcinogenic risk. / M.E. Sokolnikov. // Radioactive sources and radiation exposure effects on the MAYAK PA workers and population living in the area of nuclear facility influence. Pt. 2; edited by M.F. Kisselyov S.A. Romanov — Chelyabinsk: Publishing House, 2010. — P. 46–66.