

Новиков С.М.

**НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ МЕТОДОЛОГИИ
ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ (Отклик на статью: Розенталь О.М., Александровская Л.Н.
Риск-ориентированный подход к оценке качества воды источников питьевого
водоснабжения. Гигиена и санитария. 2019; 98(5): 563-569.)**

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Московская область, г.о. Мытищи, Россия

Для корреспонденции: Новиков Сергей Михайлович, доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. E-mail: novikserg46@mail.ru

For correspondence: Sergey M. Novikov, MD, PHD, professor, leading researcher of Federal Scientific Center for Hygiene named after F.F. Erisman. E-mail: novikserg46@mail.ru

Рассматриваемая статья посвящена главным образом предмету математической статистики, переполнена математическими формулами, большинство из которых можно найти в справочниках и учебниках по статистике, и будет непонятна большинству читателей журнала. Из-за обилия математических формул данная статья явно является непрофильной.

Собственно текст занимает очень мало места, однако в относительно небольшой текстовой части содержится столько неточностей и нелепостей, что статья требует обстоятельного обсуждения. Тем более, что в тексте как в кривом зеркале отразились многие проблемы отечественной гигиены, начиная с названия статьи, которое в переводе на научный язык означает «оценка риска воздействия химических веществ, содержащихся в воде источников питьевого водоснабжения». Отметим, что вероятность экспозиции (воздействия) имеет лишь отдаленную связь с риском здоровью от воздействия. Используемый авторами термин «риск-ориентированный подход» ранее использовался в отдельных регионах США для различения местных правил и нормативов от федеральных (сейчас в США используется более корректное наименование – региональные скрининговые уровни – RSLs). Кроме того, еще в 20–30-годы (т.е. еще до возникновения современной методологии оценки риска здоровью) данный термин стал широко применяться в финансово-банковской сфере в Великобритании и США. Методология, о которой, по видимому, рассуждают авторы, во всем мире носит название оценка риска здоровью человека (NHRA) и именно этот термин используется международными и национальными учреждениями всех стран мира для обозначения данного научного направления в медицине и экологии (в том числе в единственном действующем в нашей стране «Руководстве по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» - Р 2.1.10.1920-04). Существуют и другие современные направления в оценке и управлении риском: экологический риск (EcRA), риск окружающей среде (EnRA), научно-доказательная оценка риска здоровью (EBHRA), риск для конкретного человека в прецизионной (персонализированной) и ориентированной на конкретного пациента медицине (Patient-centered health risk assessment – HRAs), оценка риска здоровью человека от действия факторов окружающей среде (EHRA), совместная, единая (но не обязательно одновременная) оценка экологического риска и риска здоровью человека (интегрированная оценка риска – IRA по терминологии ВОЗ или оценка риска окружающей среде по терминологии Евросоюза), риск здоровью человека от воздействия факторов окружающей среды (NHRA). На упоминании далеко не полного перечня наименований современных разделов общемировой методологии можно было бы не останавливаться, если бы за этой терминологической ошибкой не скрывалась более серьезная проблема, связанная с качеством подготовки специалистов и общим кризисом в понимании и практическом применении научной методологии оценки риска. Слабая подготовка (а нередко и элементарная научная неграмотность) порождают такие словесные химеры, как “экологический риск здоровью человека”, содержащие прямое нарушение по меньшей мере двух действующих в России федеральных законов. Грубейшие терминологические

ошибки встречаются буквально в каждой строке рецензируемой статьи. Например, “требованию приемлемости риска ошибки”, “оценка вероятности выполнения установленных требований”, “риск их нарушения”, неприемлемые формулы и выражения, не имеющие никакого отношения ни к классическим методам оценки экспозиции, ни к оценке риска.

В научном понимании в статье рассмотрен только один частный вопрос, связанный лишь с одним из 4 этапов общемировой методологии оценки риска, а именно, оценкой экспозиции. Этот важнейший и в теории наиболее точный этап на самом деле представляет собой ахиллесову пяту, наислабейшее звено в практике оценки риска. Принципы и методы оценки экспозиции освещены в десятках методических руководств и монографий, включая такие направления, как стохастический анализ, вероятностная оценка риска (Stochastic Analysis, Probabilistic Risk Assessment – PRA). Важнейшие аспекты практической оценки экспозиции подробно рассмотрены в объемной серии руководств Суперфонда США, с которыми, к огромному сожалению, слабо знакомы отечественные специалисты. На важности правильной оценки экспозиции акцентировано внимание в ряде новых рекомендаций Национальной академии наук США и в новейших модификациях традиционной методологии оценки риска, получивших общее название «методология оценки XXI века» (RISK21, NexGen и др.). В частности, классическая 4-этапная схема оценки сегодня дополнена предварительным обязательным этапом – “Формулировка и детализация проблем (определение проблемной области и границ применимости полученных оценок)”, обращено внимание на важность предварительной оценки достаточности и пригодности имеющихся данных для оценки риска. Принципиальным в современных модификациях оценки риска является требование перехода от сбора и анализа данных о качестве отдельных объектов окружающей среды к оценке кумулятивного риска и применению современных методов биомониторинга (биомаркеров, экспосом, «омиксов»). Новые повышенные требования предъявляются в современной методологии к оценке всей совокупности неопределенностей, связанных с каждым элементом, включая неопределенности и неточности оценки экспозиции, их возможного влияния на итоговые характеристики риска и принимаемые управленческие решения. Иными словами, современная научная методология нацеливает на переход от скрининговых методов оценки на основе стандартных маршрутов и факторов экспозиции, строго фиксированных эталонных уровней допустимого воздействия на мифического среднего индивидуума к реальному человеку или группе людей в конкретных условиях экспозиции в “реальном мире”.

Именно в этой связи следует рассматривать публикуемую статью как приглашение к серьезной дискуссии о путях развития отечественной схемы оценки экспозиции, анализу множественных недостатков системы сбора данных и путей ее гармонизации с передовыми международными и зарубежными требованиями. Важно отметить, что эта дискуссия обязана следовать современной методологии оценки риска и конечным целям его анализа, а не ее лженаучным упрощениям и трактовкам.

Переходя к рассмотрению отдельных положений статьи, необходимо указать на ошибку в авторской формулировке

о том, что “простое объединение данных за столь длительные сроки нежелательно”. Наоборот, временной фактор вариабельности ВСЕГДА требует углубленного содержательного анализа с целью поиска причин этой вариабельности. Призыв авторов к забыванию, “постепенному «устареванию»” информации противоречит основам оценки экспозиции и анализа неопределенностей в оценке экспозиции. Статистические, не имеющие предметного обоснования “выбросы”, “выскакивающие варианты”, конечно же, должны исключаться из анализа уже на этапе оценки достаточности и пригодности имеющихся данных. Некоторые (но далеко не все!) требования к предварительному анализу данных приведены в действующем Руководстве Р 1.10.1920-04. При этом важна оценка 95% верхней доверительной границы анализируемых концентраций - 95%UCL, которая может применяться при различных видах распределения данных: нормальном, гамма, логнормальном или непараметрическом (в зарубежных работах анализируются десятки распределений). Именно этот вопрос является ключевым для “выбраковки” результатов отдельных наблюдений, включения или исключения из анализа нулевых значений, их замена на условную концентрацию, составляющую $\frac{1}{2}$ (или другую поправку) доверительного предела количественного определения для данного химического соединения. Наряду с этим, особенно при анализе данных динамического мониторинга, крайне важным является достаточность числа анализов в данной точке за заданный временной период осреднения. Данные вопросы непосредственно связаны с требуемой, заданной величиной степени осреднения референтной (максимальной, среднесуточной, среднеквартальной, среднегодовой предельно допустимой концентрации), эталонной концентрации (ПДК, RfC/RfD) и экспозиции: средняя тенденция, максимальная оценка, “максимально неблагоприятный случай”, максимальное обоснованное воздействие (RME). В частности, для оценки кратковременных (включая аварийные) воздействий особо опасных веществ наибольшие значения имеют концентрации с малым периодом осреднения (вплоть до минутных), для предвидения риска соматических эффектов – желательные периоды осреднения составляют сутки, недели и месяцы, для очень кумулятивных и канцерогенных веществ – среднегодовые или средние за несколько лет концентрации. Очевидно, что вышеприведенный призыв авторов к забыванию, “постепенному «устареванию»” отчасти справедлив именно для последнего варианта, однако дискуссии должны вестись не об «устаревании» информации, так как в аспекте исторической реконструкции экспозиции и анализа временной динамики риска значение этой информации невозможно переоценить. Исторический анализ всех данных важен для оценки стабильности работы очистных сооружений, выявления кратковременных климатических, техногенных или погодных изменений качества среды и т.д.; по юридическим причинам - для установления причинно-следственных связей между нарушениями здоровья и предшествующими, иногда отдаленными во времени экспозициями. Важный аспект поднимаемой проблемы – корректный расчет средних многолетних концентраций. Еще в 70-80-е годы прошлого столетия на страницах журнала было опубликовано несколько статей, посвященных применению статистических распределений максимальных, минимальных значений для анализа многолетних наблюдений качества воды. Путем анализа всегда ограниченного числа наблюдений весьма сложно решить вопрос о наибольшем соответствии того или иного статистического распределения реальным данным. В каждой конкретной ситуации часто наиболее оптимальными оказываются лог-нормальное, Вейбулловское или гамма-распределение. Чаще всего на практике в масштабных зарубежных исследованиях применяются лог-нормальное или непараметрическое распределение. Влияние различных факторов на конечные результаты и выводы в современной методологии оценивается с обязательным применением метода Монте-Карло и других методов вероятностного и стохастического анализов. Современные зарубежные пакеты статистических программ избавляют от трудоемких и нередко ранее не реализуемых в обычной практике математических расчетов (@RISK for Risk Analysis фирмы Palisade, Murky Crystal Ball, Oracle Crystal Ball) и множество других коммерческих или бесплатных компьютерных программ) на основе сопоставления десятков распределений.

К сожалению, вероятностный подход в существующей парадигме гигиенического нормирования (наличие лимитирующих критериев вредности, разная степень осреднения нормативов и прочее) практически не применим на практике. Теоретически он пока возможен только в случае канцерогенных веществ, для которых эффект может быть выражен в виде индивидуального или популяционного рисков. Но даже в данном ограниченном аспекте вероятностная концепция признается далеко не всеми гигиенистами. Должна пройти смена поколений на более молодых и образованных специалистов с тем, чтобы безболезненно произошли какие-либо значимые изменения. Вряд ли можно ожидать существенного расширения возможностей вероятностного подхода за счет широкого внедрения современных методов расчета референтных (нормативных) уровней на основе бенчмарк (реперных) доз/концентраций. Вероятностная оценка бенчмарков как уровней, увеличивающих частоту регистрируемого эффекта в экспериментальной группе на 1, 5 или 10% (или выход за пределы 1-го сигмального отклонения) по сравнению с контролем (или многолетними фоновыми данными) повышает точность оценок, но мало что дает для оценки вероятности нарушений здоровья в конкретной группе населения (BMD1, BMD5, BMD10, BMD1 σ). Между BMD и референтной (безопасной) дозой лежит величина пересчетного коэффициента (безопасности, неопределенности). Дозовая зависимость для BMD лишь очень условно может быть перенесена на человека. Такие попытки предпринимались в единичных зарубежных работах, причем, объективная оценка реальной воспроизводимости результатов у человека никогда не проводилась. Еще менее надежными и необоснованными с медико-биологической и статистической точки зрения являются попытки придать какой-либо токсикологический смысл соотношениям экспозиции и референтной (нормативной) дозой. Можно лишь с неизвестной степенью вероятности спекулировать рассуждениями о степени вредности такого превышения.

Совершенно бессмысленными являются и рассуждения о риске нарушения гигиенических требований. Под этим эфемерным термином может фигурировать и банальная средняя арифметическая величина из превышений норматива в конкретной выборке (что в силу вышесказанного лишено какого-либо биологического вероятностного смысла), и вероятность (частота) превышений некоего нормативного уровня в данной выборке и за данный промежуток времени (что имеет исключительно административное значение и не несет строго биологического смысла). В любом из этих вариантов выражение представляет собой комбинацию двух цифр, одна из которых – формально имеет вероятностный характер (и для нее можно оценить статистические параметры надежности), а вторая – жестко детерминирована (и имеет свою случайную или систематическую ошибку, обычно составляющую 3-5 а иногда и более раз).

Выходом могло бы являться построение и анализ спектра воздействия (дозово-эффективной зависимости) для каждого вещества на основе всех имеющихся экспериментальных и эпидемиологических данных, что возможно пока лишь для очень ограниченного числа вредных факторов. Однако из-за нацеленности отечественной нормативной (регуляторной) токсикологии исключительно на установление пороговых и недействующих уровней данный подход имеет пока только теоретическое значение. По вышеприведенным причинам в нашей стране не развивается на должном уровне всемирная концепция приемлемого (толерантного) риска, упоминаемая авторами рецензируемой работы. Рядом специалистов ошибочно ставится знак равенства между приемлемым уровнем риска и существующим в данный момент времени гигиеническим нормативом, соответствующим доступным в данный момент данным и применяемым методом токсикологической и гигиенической диагностики. Категорически не допустимо, как это делают авторы, отождествлять приемлемый риск с вероятностью выполнения установленных требований и принимать приемлемый риск равным 0,05. Никакого отношения к риску для здоровья эта величина не имеет, а принятие ее на уровне, условно считающемся критерием для разграничения статистической значимости, т.е. принятия или отклонения нулевой гипотезы, имеет спекулятивный смысл. Уровень статистической значимости 0,05 был рекомендован Фишером в 1926 г. для разграничения условий соблюдения или несоблюдения

ния нулевой гипотезы при оценке вариационных рядов и позднее принят всем научным сообществом. Даже отдаленного смысла и существенного сходства с величиной приемлемого риска данный статистический показатель не имеет. Логические ошибки содержатся и в трактовке формул. Например, в комментариях к табл. 4 авторы оперируют лишенным смысла параметром риска, который оценивается по биномиальному распределению. Но концентрация в воде – величина строго неотрицательная и, с другой стороны, не может быть выше растворимости конкретного химического вещества, тогда как нормальное распределение суть распределение величин неограниченных – уже только поэтому нормальное распределение не может быть абсолютно применено для рассматриваемого случая. Более того, полиномиальные оценки распределений по данным табл. 2 ясно демонстрируют полное противоречие с гипотезой нормального распределения. Хорошо известно, что распределение любых концентраций в реальных выборках чаще всего противоречат нормальному закону гауссовского распределения. Чаще всего для сглаживания (нормализации) данных применяется лог-нормальное распределение либо распределения экстремальных или минимальных значений. Но из-за ограниченности числа анализируемых данных более оправданным, согласно рекомендациям Суперфонда, является непараметрический анализ. Существуют специальные программы (например, PtoUCL 5.0.00) для определения концентрации на уровне 95% верхней доверительной границы анализируемых концентраций - 95%UCL, которая может применяться при различных видах распределения данных: нормальном, гамма, логнормальном или непараметрическом. Однако анализ данных является в оценке риска лишь малой частью комплекса подходов и методов оценки пригодности данных о величине экспозиции (разработка или оценка существующего плана сбора проб объектов окружающей среды и составление протоколов аналитических исследований; внесение данных о пробах в таблицы; удаление непригодных для количественной оценки риска данных; разработка перечня исследуемых веществ; установление значений для не детектируемых, следовых и оцененных

(расчетных) концентраций; оценка потребности в дополнительном сборе проб; представление и обобщение данных о пробах).

Каждый из перечисленных разделов чрезвычайно важен для корректного заключения о возможности и величинах неопределенности анализа данных об экспозиции. Поэтому невозможно вырвать из контекста один этап и тем более бесполезно пытаться строить на негодном примере с псевдонаучными “рисками” и “риск-ориентированным подходом” какие-то научные выводы и заключения. В России ПДК для воды являются максимальными предельно допустимыми концентрациями, превышение которых недопустимо ни в какой промежуток времени. С этим можно соглашаться или не соглашаться, но учитывать это обязаны все вне зависимости от того, знакомы ли они с международной концепцией оценки риска здоровью или придерживаются ненаучных позиций о сугубо канцелярско-бюрократическом подходе.

В своем ответе на замечания рецензента авторы статьи отмечают, что: “Несовершенство отечественных стандартов в данной области и трудности их изменения не означают отказ от попыток их совершенствования и сближения с зарубежными аналогами. Заметим, в частности, что детерминированный подход к оценке качества воды не только не корректен. Он также не позволяет обосновать необходимую степень доочистки воды, не дает информации о величине и частоте возможных несоответствий; при попытках решить эту и подобные задачи мы снова приходим к необходимости вероятностного рассмотрения, что и определяет актуальность настоящей рукописи”. С рядом этих положений трудно не согласиться, однако существуют объективные причины невозможности выполнения пожеланий, которые представлены в данной публикации. Здесь представлено частное сугубо отрицательное мнение специалиста в области токсикологии и оценки риска здоровью. Однако в конкретном приложении предлагаемая авторами методика нуждается в обсуждении как специалистами в области гигиены воды и питьевого водоснабжения, гидрологии и экологии, так и, в первую очередь, квалифицированными специалистами по математической статистике.