

ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В РЕЗУЛЬТАТЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ С УЧЕТОМ ГЕТЕРОГЕННОСТИ

Р.В. Иванов

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН
Россия, 117997, Москва, Профсоюзная ул., 65
E-mail: roivanov@yahoo.com

А.И. Михальский

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН
Россия, 117997, Москва, Профсоюзная ул., 65
E-mail: ipuran@yandex.ru

В.К. Иванов

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ
Россия, 249020, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4
E-mail: nrer@obninsk.com

С.Ю. Чекин

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ
Россия, 249020, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4
E-mail: nrer@obninsk.com

М.А. Максютков

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ
Россия, 249020, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4
E-mail: nrer@obninsk.com

В.В. Кащеев

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ
Россия, 249020, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4
E-mail: nrer@obninsk.com

Ключевые слова: Марковская цепь, случайная интенсивность, гетерогенность, гамма распределение, метод наибольшего правдоподобия, когортное исследование, радиационный риск, Чернобыльская АЭС, ликвидаторы

Аннотация: В работе предложена методология идентификации моделей радиационных рисков заболеваемости человека и оценки их параметров гетерогенности по данным когортного исследования. Гетерогенный фактор моделируется с помощью гамма распределения. Рассмотрены модели с пропорциональным риском и избыточным относительным риском. Оценивание параметров осуществлено с помощью метода наибольшего правдоподобия. Получены точные аналитические формулы для функций правдоподобия в случаях полной и неполной информации. Приводятся результаты оценки радиационных рисков заболеваемости для четырех классов болезней, рассчитанные по данным о

русских ликвидаторах последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Методология может применяться в процессе обоснования систем радиационной защиты.

1. Введение

Процесс развития заболевания в группе людей удобно рассматривать как процесс переходов между различными состояниями здоровья, включая и терминальное – смерть. Распределение людей по различным состояниям характеризует интенсивности заболевания, смерти и могут оцениваться по данным медицинской статистики. Такой подход применяется при оценке рисков заболевания и смерти в результате техногенных катастроф и, в частности, при оценке радиационных рисков работников атомной промышленности. При подобных оценках научная проблема заключается в том, что невозможно учесть все факторы, влияющие на заболеваемость в результате внешнего воздействия: генетическую предрасположенность, наличие сопутствующих заболеваний, историю предыдущей заболеваемости и тому подобные. Чтобы иметь возможность учитывать влияние таких ненаблюдаемых факторов, введено понятие ненаблюдаемой гетерогенности [1]. При этом заболеваемость людей, здоровье которых изучается, считается зависящим от дополнительного параметра уязвимости, который в рамках этой группы имеет случайный характер и величина которого не наблюдается [2]. Параметры распределения уязвимости оцениваются по данным медицинской статистики. Учет распределения параметра уязвимости позволяет уточнить роль влияния негативных внешних факторов в заболеваемости и смертности человека, дать более достоверную оценку величине радиационного риска.

Впервые, эффект влияния гетерогенности популяции при моделировании и оценивании смертности был описан и смоделирован в [3], методология анализа гетерогенности развита в работах [2, 4]. Применение идей гетерогенности при анализе эпидемических процессов дано в [5, 6]. В [7] рассмотрен учет гетерогенности при анализе радиационно-индуцированной онкологической смертности. Моделирование гетерогенности применительно к задачам страхования жизни рассмотрено в [8], в [9] описываются применения идей гетерогенности в оценивании надежности технических систем.

В настоящей работе рассматривается проблема учета гетерогенности при оценивании риска развития заболевания. Рассматриваются модель пропорционального риска и модель с избыточным относительным риском. Для различных классов болезней оценивается риск развития заболевания с учетом случайного фактора уязвимости, влияющего на заболеваемость при радиационном облучении.

2. Модель заболеваемости

Будем считать, что человек может находиться в одном из трех состояний: 1 – здоров, 2 – болен и 3 – умер. Интенсивности переходов из состояний 1 (здоров) и 2 (болен) в состояние 3 (умер) задаются константами α_1 и α_2 , а интенсивность перехода из состояния 1 (здоров) в состояние 2 (болен) – заболеваемость является случайной функцией $\mu(t)$, в общем случае зависящей также от времени. Случайность перехода из состояния 1 в состояние 2 отражает стохастичность развития заболевания. Случайный характер заболеваемости отражает факт различия риска развития заболевания для различных людей в изучаемой популяции, то есть гетерогенность популяции [10].

В данной работе рассматриваются две модели гетерогенности в заболеваемости: модель пропорциональной уязвимости, в которой справедливо представление $\mu(t, \xi) = \xi \mu_0(t)$, и модель с избыточным относительным риском, для которой заболеваемость имеет вид $\mu(t, \xi) = (1 + d\xi) \mu_0(t)$. Здесь $\mu_0(t)$ – детерминированная функция, d – величина внешнего воздействия, например, величина полученной дозы радиации, а ξ – гамма распределенная случайная величина, имеющая плотность распределения

$$f_\gamma(a, b, x) = \frac{b^a x^{a-1} e^{-bx}}{\Gamma(a)}, x > 0,$$

с параметрами $a > 0$ и $b > 0$.

Используя уравнения Колмогорова [3], нетрудно получить, что условные вероятности находиться в момент времени t от начала наблюдений в состояниях 1, 2 или 3 для произвольного наблюдаемого, который в начальный момент времени был здоров, равны

$$P_1(t | \xi) = \exp(-\alpha_1 t - H(t | \xi)),$$

$$P_2(t | \xi) = \int_0^t P_1(s | \xi) \mu(s, \xi) \exp(-\alpha_2(t-s)) ds,$$

$$P_3(t | \xi) = 1 - P_1(t) - P_2(t | \xi),$$

где $H(t | \xi) = \int_0^t \mu(s, \xi) ds$ – кумулятивный риск.

В случае, когда известна полная статистика моментов переходов между состояниями, обозначим через n_1 множество людей, оставшихся в состоянии 1 к концу наблюдений, через n_2 – перешедших в состояние 2 и оставшихся в нем, через n_{13} – перешедших из состояния 1 в состояние 3, минуя состояние 2, и через n_{123} – перешедших из состояния 1 в 2, а потом в 3. Обозначим через s_i, t_i, v_i моменты обнаружения в состоянии здоров, болен и умер, соответственно, наблюдаемого с индексом i из одного из множеств. Поскольку все элементы выборки независимы и каждый из наблюдаемых принадлежит только одной из групп $n_1, n_{12}, n_{13}, n_{123}$, то, используя формулу полной вероятности, получаем, что функция правдоподобия в данном случае есть

$$(1) \quad L = \prod_{i \in n_1} P_1(s_i) \prod_{i \in n_{12}} p_2(t_i) e^{-\alpha_2(s_i - t_i)} \prod_{i \in n_{13}} \alpha_1 P_1(v_i) \prod_{i \in n_{123}} p_2(t_i) \alpha_2 e^{-\alpha_2(v_i - t_i)},$$

где $P_1(t) = E P_1(t | \xi)$ и $p_2(t) = E \mu(t, \xi) P_1(t | \xi)$ – плотность распределения вероятности момента перехода из состояния 1 в состояние 2. Усреднение проводится по распределению уязвимости ξ .

Иная ситуация возникает, если не обо всех умерших людях известно болели ли они заболеванием, связанным с состоянием 2. Обозначим $\tilde{n}_1$ – множество людей, оставшихся в состоянии 1 к концу наблюдений, $\tilde{n}_{12}$ – множество обнаруженных в состоянии 2 и оставшихся в нем, $\tilde{n}_{13}$ – множество умерших, о которых неизвестно, болели ли они и $\tilde{n}_{123}$ – множество умерших, о которых известно, что они заболели. Аналогично (1), имеем, что функция правдоподобия в этом случае имеет вид

$$\tilde{L} = \prod_{i \in \tilde{n}_1} P_1(s_i) \prod_{i \in \tilde{n}_{12}} P_2(t_i) \prod_{i \in \tilde{n}_{13}} (\alpha_1 P_1(v_i) + \alpha_2 P_2(v_i)) \prod_{i \in \tilde{n}_{123}} p_{2 \rightarrow 3}(v_i),$$

где $P_2(t) = EP_2(t | \xi)$ и $p_{2 \rightarrow 3}(t) = \alpha_2 E \int_0^t (P_2(t - \tau | \gamma) \mu(\tau, \gamma) P_1(\tau | \xi)) d\tau$. Усреднение проводится по распределению уязвимости ξ .

2.1. Модель пропорциональной уязвимости

В случае, когда $\mu(t) = \xi \mu_0(t)$, нетрудно получить, что

$$P_1(t) = e^{-\alpha_1 t} \left(1 + \frac{H_0(t)}{b} \right)^{-a},$$

$$p_2(t) = \mu_0(t) e^{-\alpha_1 t} \frac{a}{b} \left(1 + \frac{H_0(t)}{b} \right)^{-a-1},$$

$$P_2(t) = ab^a \int_0^t \frac{\mu_0(s) e^{-\alpha_1 s - \alpha_2(t-s)}}{(b + H_0(s))^{a+1}} ds,$$

где $H_0(t) = \int_0^t \mu_0(s) ds$.

В случае, если $\mu_0(t) \equiv 1$ и смертность, связанная с состоянием болезни 2, меньше смертности по всем прочим причинам, то есть $\alpha_2 < \alpha_1$, то формула для $P_2(t)$ принимает вид

$$P_2(t) = ab^a e^{b(\alpha_2 - \alpha_1) - \alpha_2 t} \left(\sum_{k=1}^n \frac{(\alpha_1 - \alpha_2)^{k-1} \Gamma(-a)}{\Gamma(k-a)} [e^{(\alpha_2 - \alpha_1)(t+b)} \times (t+b)^{k-a-1} - e^{a_2 - a_1} b^{k-a-1}] + \frac{(\alpha_1 - \alpha_2)^a \Gamma(-a)}{\Gamma(n-a)} \times [\gamma(n-a, (\alpha_1 - \alpha_2)(t+b)) - \gamma(n-a, (\alpha_1 - \alpha_2)b)] \right),$$

где $n = \min\{k \in \mathbb{N} : k - a > 0\}$ и $\gamma(x, y)$ – неполная гамма-функция.

Логарифм функции правдоподобия (1) вычисляется по формуле (6), приведенной в приложении, из которой следует, что при заданной функции $\mu_0(t)$ параметры распределения уязвимости определяются путем максимизации функции

$$(2) \quad g(a, b) = \sum_{i \in \{n_{12} \cup n_{123}\}} \log \left(\frac{ab^a}{(b + H_0(t_i))^{a+1}} \right) - \sum_{i \in \{n_1 \cup n_{13}\}} \log \left(1 + \frac{H_0(q_i)}{b} \right)^a,$$

где в последней сумме через q_i обозначены моменты либо s_i , либо v_i . Чтобы найти точку максимума функции правдоподобия, необходимо решить систему уравнений

$$\begin{cases} g'_a(a, b) = 0 \\ g'_b(a, b) = 0. \end{cases}$$

Из этой системы следует, что координата b точки экстремума удовлетворяет уравнению

$$\begin{aligned} & (|n_{12}| + |n_{123}|) \sum_{i \in \{n_1 \cup n_{12} \cup n_{13} \cup n_{123}\}} \frac{H_0(u_i)}{b(b + H_0(u_i))} = \sum_{i \in \{n_{12} \cup n_{123}\}} \frac{1}{b + H_0(t_i)} \\ & \times \sum_{i \in \{n_1 \cup n_{12} \cup n_{13} \cup n_{123}\}} \log \left(1 + \frac{H_0(u_i)}{b} \right), \end{aligned}$$

где через u_i обозначены либо s_i , либо v_i , либо t_i , $|n_{12}|, |n_{123}|$ – количества людей в соответствующих группах. Величина параметра a определяется из равенства

$$a = \frac{b \sum_{i \in \{n_{12} \cup n_{123}\}} \frac{1}{b + H_0(t_i)}}{\sum_{i \in \{n_1 \cup n_{12} \cup n_{13} \cup n_{123}\}} \frac{H_0(u_i)}{b + H_0(u_i)}}.$$

2.2. Модель с избыточным относительным риском

Используя традиционную модель избыточного относительного риска (excess relative risk, или ERR) [11], зададим заболеваемость в виде $\mu(t) = (1 + d\xi)\mu_0(t)$, где d – наблюдаемая величина дозового фактора, влияние которого на заболеваемость изучается, произведение $d\xi$ – избыточный относительный (радиационный) риск. Вероятности для изначально здорового человека находиться в момент времени t в состояниях 1 или 2 и плотность распределения вероятности момента перехода из состояния 1 в состояние 2 равны

$$\begin{aligned} P_1(t) &= e^{-\alpha_1 t - H_0(t)} \left(1 + \frac{dH_0(t)}{b}\right)^{-a}, \\ p_2(t) &= \mu_0(t) e^{-\alpha_1 t - H_0(t)} \left(1 + \frac{dH_0(t)}{b}\right)^{-a} \left(1 + \frac{da}{b + dH_0(t)}\right), \\ P_2(t) &= \int_0^t \mu_0(s) e^{-\alpha_1 s - \alpha_2(t-s) - H_0(s)} \left(1 + \frac{dH_0(s)}{b}\right)^{-a} \left(1 + \frac{da}{b + dH_0(s)}\right) ds. \end{aligned}$$

Выражение для логарифма функции правдоподобия задается формулой (7) приложения, из которой следует, что координаты точки максимума функции правдоподобия находятся как точки максимума функции

$$(3) \quad g(a, b) = \sum_{i \in \{n_{12} \cup n_{123}\}} \log \left(\frac{1 + \frac{d_i a}{b + d_i H_0(t_i)}}{\left(1 + \frac{d_i H_0(t_i)}{b}\right)^a} \right) - \sum_{i \in \{n_1 \cup n_{13}\}} \log \left(1 + \frac{d_i H_0(q_i)}{b}\right)^a$$

и, соответственно, удовлетворяют уравнениям

$$(4) \quad \sum_{i \in n_1 \cup n_{13} \cup n_{12} \cup n_{123}} \ln \left(\frac{b}{b + d_i H_0(s_i)} \right) + \sum_{i \in n_{12} \cup n_{123}} \frac{d_i}{b + d_i H_0(t_i) + a d_i} = 0,$$

$$(5) \quad \frac{a}{b} \sum_{i \in n_1 \cup n_{13} \cup n_{12} \cup n_{123}} \frac{d_i H_0(s_i)}{b + d_i H_0(s_i)} + \sum_{i \in n_{12} \cup n_{123}} \frac{1}{b + d_i H_0(t_i) + a d_i} - \sum_{i \in n_{12} \cup n_{123}} \frac{1}{b + d_i H_0(t_i)} = 0,$$

которые необходимо решать численно.

3. Оценка радиационного риска заболеваемости

Описанная модель с избыточным относительным риском с гетерогенностью использовалась для оценки радиационного риска возникновения заболевания среди лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов аварии на ЧАЭС) в 1986 году, 43161 человек, со средней поглощенной дозой

гамма облучения всего тела 0,16 Гр и максимальной дозой 0,5 Гр. При расчетах использовались данные Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) [12] о дозах, диагнозах ликвидаторов и причинах их смерти, по 2005 г. включительно. Рассматривались четыре класса болезней, в соответствии с рубриками Международной статистической классификации болезней (МКБ-10) [13]: солидные злокачественные «Новообразования» (класс II, только рубрики C00-C80); «Болезни системы кровообращения», класс IX, рубрики I00-I99; «Болезни органов дыхания», класс X, рубрики J00-J99; «Болезни органов пищеварения», класс XI, рубрики K00-K93.

При расчетах принималось, что заболеваемость может быть представлена в виде $\mu(t) = (1 + d\xi r)\mu_0$, где μ_0 – спонтанная заболеваемость, не связанная с радиационным воздействием, d – доза радиации, полученная ликвидатором за время работы в Чернобыльской зоне, ξ – индивидуальная уязвимость, r – величина стандартизованного радиационного риска возникновения заболевания (избыточного относительного риска на единицу поглощенной дозы 1 Гр, или ERR/Гр). Относительно индивидуальной уязвимости ξ предполагалось, что это случайная величина, имеющая гамма распределение с единичным средним значением. При оценивании стандартизованного радиационного риска (ERR/Гр) учитывался возраст человека на начало облучения (возраст на начало работ в Чернобыльской зоне). Для этого оценки проводились отдельно для лиц, въехавших в возрасте младше 40 лет (35369 человек) и для лиц, въехавших в более старших возрастах (7792 человека). В Таблице 1 представлены результаты оценивания риска в виде значений ERR/Гр с 95% доверительными интервалами (95% ДИ), которые вычислялись через профиль логарифма правдоподобия.

Таблица 1. Оценки избыточного относительного радиационного риска на 1 Гр (ERR/Гр) для заболеваемости в различных классах болезней* и группах по возрасту на начало облучения (начало работ в Чернобыльской зоне), с 95% доверительными интервалами.

	ERR/Гр, возраст на начало облучения младше 40 лет	ERR/Гр, возраст на начало облучения 40 лет и старше	ERR/Гр, все возрастные группы
Класс II	0,23 (–0,80; 1,70)	–0,50 (–1,70; 1,30)	0,10 (–0,75; 1,20)
Класс IX	–0,36 (–0,55; –0,20)	0,04 (–0,45; 0,70)	–0,27 (–0,45; –0,05)
Класс X	–0,10 (–0,31; 0,06)	–0,17 (–0,53; 0,40)	–0,10 (–0,32; 0,05)
Класс XI	–0,63 (–0,80; –0,40)	–0,04 (–0,70; 0,80)	–0,56 (–0,80; –0,35)

* В соответствии с МКБ-10 [13]: Класс II – «Новообразования», только рубрики C00 – C80 (солидные злокачественные); Класс IX – «Болезни системы кровообращения»; Класс X – «Болезни органов дыхания»; Класс XI – «Болезни органов пищеварения».

Среди рассмотренных классов болезней наибольшая положительная оценка радиационного риска заболеваемости была получена для солидных злокачественных новообразований (Класс II в Таблице 1) у ликвидаторов младше 40 лет на начало облучения: ERR/Гр = 0,23, с 95% ДИ (–0,80; 1,70). Эта оценка хорошо совпадает с оценкой Иванова В.К. и соавт. [14], полученной ранее на аналогичной когорте ликвидаторов за период наблюдения 1991 – 2001 гг., в рамках традиционной модели ERR [11], без явного учета гетерогенности и с усреднением по возрастам: ERR/Гр = 0,33, с 95% ДИ (–0,39; 1,22). Следует также подчеркнуть, что величина ERR/Гр = 0,35 для заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями среди мужчин, при облучении в возрасте 30 лет, использовалась Международной комиссией по радиационной защите (МКРЗ) [15] для обоснования современных норм радиационной безопасности. При этом использовались радиационно-эпидемиологические данные по японской когорте лиц, переживших атомные бомбардировки.

Для ликвидаторов младше 40 лет на начало облучения 95% доверительные интервалы оценок радиационного риска заболеваемости в классах IX и XI («Болезни системы кровообращения» и «Болезни органов пищеварения») полностью лежат в отрицательной области. Это означает, что для возрастов младше 40 лет риск развития болезней системы кровообращения и органов пищеварения снижается, относительно спонтанного уровня, с увеличением дозы облучения ($ERR/Gr < 0$).

Для ликвидаторов в возрастах 40 лет и старше на начало облучения 95% ДИ оценок ERR/Gr включают нулевое значение по всем рассмотренным классам болезней. Это может свидетельствовать в пользу увеличения степени гетерогенности когорты ликвидаторов с возрастом: среди ликвидаторов 40-ка лет и старше при облучении присутствуют лица как с повышенной чувствительностью, так и с высокой резистентностью к радиационному воздействию.

Необходимо отметить, что в данном исследовании гетерогенность радиационных рисков определялась на широких классах болезней, которые содержат множество рубрик [13], соответствующих заболеваниям различной этиологии, с различной возрастной зависимостью, и, вероятно, с существенно различной величиной радиационных рисков. Например, в отношении болезней системы кровообращения (Класс IX) аналогичная когорта ликвидаторов изучалась ранее традиционными методами радиационной эпидемиологии [11] за период наблюдения 1986 – 2000 гг. [16]. Для всего класса IX статистически значимого радиационного риска обнаружено не было. В то же время, для некоторых его рубрик наблюдались статистически значимые, но разнонаправленные эффекты: в частности, для церебро-васкулярных болезней (в основном, – инсульты) $ERR/Gr = 0,39$ с 95% ДИ (0,004; 0,77), а для болезней вен, лимфатических сосудов и узлов (флебиты, тромбозы, варикозы и т.п.) $ERR/Gr = -0,57$ с 95% ДИ (-1,03; -0,12).

Очевидно, что для обоснования систем и норм радиационной защиты, насколько это практически достижимо, должен быть учтен радиационный риск каждого конкретного заболевания, даже если он «компенсируется» в среднем значении по классу уменьшением риска другого заболевания.

По результатам проведенного исследования когорты ликвидаторов 40-ка лет и старше при облучении представляет наибольший интерес при планировании дальнейших радиационно-эпидемиологических исследований по более мелким рубрикам заболеваний. В общем случае, разработанная в данном исследовании методология идентификации параметров гетерогенности радиационных рисков должна применяться итеративно, по мере накопления данных: на эпидемиологическом уровне – от широких классов болезней к более мелким рубрикам, и далее – на молекулярно-эпидемиологическом уровне наблюдений многофакторных заболеваний.

Приложение

В модели пропорционального риска логарифм функции правдоподобия имеет вид

$$\begin{aligned}
\log L = & -\alpha_1 \sum_{i \in n_1} s_i - \sum_{i \in n_1} \log \left(1 + \frac{H_0(s_i)}{b} \right)^a - \alpha_2 \sum_{i \in n_{12}} (s_i - t_i) \\
& - \alpha_1 \sum_{i \in n_{12}} t_i + \sum_{i \in n_{12}} \log \left(\frac{a \mu_0(t_i) b^a}{(b + H_0(t_i))^{a+1}} \right) + \sum_{i \in n_{13}} \log \alpha_1 - \alpha_1 \sum_{i \in n_{13}} v_i \\
(6) \quad & - \sum_{i \in n_{13}} \log \left(1 + \frac{H_0(v_i)}{b} \right)^a + \sum_{i \in n_{13}} \log \alpha_2 - \alpha_2 \sum_{i \in n_{13}} (v_i - t_i) \\
& - \alpha_1 \sum_{i \in n_{123}} t_i + \sum_{i \in n_{123}} \log \left(\frac{a \mu_0(t_i) b^a}{(b + H_0(t_i))^{a+1}} \right),
\end{aligned}$$

откуда и следует формула (2).

В модели с избыточным риском

$$\begin{aligned}
\log L = & -\alpha_1 \sum_{i \in n_1} (s_i + H_0(s_i)) - a \sum_{i \in n_1} \log \left(1 + \frac{d_i}{b} H_0(s_i) \right) \\
& - \alpha_2 \sum_{i \in n_{12}} (s_i - t_i) - \alpha_1 \sum_{i \in n_{12}} (t_i + H_0(t_i)) + \sum_{i \in n_{13}} \log \alpha_1 \\
& \sum_{i \in n_{12}} \log \left(\frac{\mu_0(t_i) \left(1 + \frac{d_i a}{b + d_i H_0(t_i)} \right)}{\left(1 + \frac{d_i}{b} H_0(t_i) \right)^a} \right) - \alpha_1 \sum_{i \in n_{13}} (v_i + H_0(v_i)) \\
& - a \sum_{i \in n_{13}} \log \left(1 + \frac{d_i}{b} H_0(v_i) \right) + \sum_{i \in n_{123}} \log \alpha_2 - \alpha_2 \sum_{i \in n_{123}} (v_i - t_i) \\
(7) \quad & - \alpha_1 \sum_{i \in n_{123}} (t_i + H_0(t_i)) + \sum_{i \in n_{123}} \log \left(\frac{\mu_0(t_i) \left(1 + \frac{d_i a}{b + d_i H_0(t_i)} \right)}{\left(1 + \frac{d_i}{b} H_0(t_i) \right)^a} \right).
\end{aligned}$$

Отсюда следует формула (3).

Список литературы

1. Михальский А.И., Петровский А.М., Яшин А.И. Теория оценивания неоднородных популяций. М.: Наука, 1989. 128 с.
2. Михальский А.И. Методы анализа гетерогенных структур и популяций. М.: ИПУ РАН, 2002. 64 с.
3. Vaupel J.W., Manton K.G., Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality // *Demography*. 1979. Vol. 16. P. 439-454.
4. Vaupel J.W., Yashin A.I. Heterogeneity's ruses: some surprising effects of selection on population dynamics // *Am. Stat.* 1985. Vol. 39. P. 176-182.
5. Brauer F. Epidemic Models with Heterogeneous Mixing and Treatment // *Bull. Mathem. Biol.* 2008. Vol. 70. P. 1869-1885.
6. Yashin A.I., Akushevich I., Arbeev K., Akushevich L., Kulminski A., Ukraintseva S. Studying Health Histories of Cancer: A New Model Connecting Cancer Incidence and Survival // *Math Biosci.* 2009. Vol. 218, No. 2. P. 88-97.
7. Михальский А.И., Иванов В.К., Чекин С.Ю., Максютков М.А., Кашеев В.В. Учет гетерогенности в оценке радиационных рисков // *Автоматика и телемеханика*. 2008. №. 6. С. 153-159.
8. Norberg R. Life Insurance Mathematics. Encyclopedia of Actuarial Science. Wiley. 2004. 650 p.

9. Finkelstein M., Cha J. H. Stochastic Modeling for Reliability. Springer Series in Reliability Engineering. London:Springer-Verlag. 2013. 396 p.
10. Миллер Б. М., Панков А. Р. Теория случайных процессов в примерах и задачах. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2002. 320 с.
11. Breslow N.E., Day N.E. Statistical methods in cancer research. IARC Scientific Publication No 82. Vol. 2. The design and analysis of cohort studies. Lyon:IARC, 1987. 406 p.
12. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Ivanov S.I., Pokrovsky V.I., Maksoutov M.A., Gorski A.I., Vlasov O.K., Biryukov A.P., Kaidalov O.V., Matveenko E.G., Khait S.E., Kruglova Z.G., Kochergina E.V., Souchkevitch G.N., Meskikh N.E., Chekin S.Y., Korelo A.M., Godko A.M. Medical radiological consequences of the Chernobyl catastrophe in Russia: estimation of radiation risks. SPb.: Nauka, 2004. 388 p.
13. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ–10). Т. 1. Женева: ВОЗ, 1995. 698 с.
14. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Горский А.И., Максютков М.А., Чекин С.Ю., Петров А.В., Туманов К.А., Кашеев В.В. Онкозаболеваемость и онкосмертность среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: оценка радиационных рисков // Радиационная биология. Радиоз экология. 2006. Т. 46, № 2. С. 159-166.
15. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Пер. с англ. под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. М.: ООО ПКФ «Алана», 2009. 312 с.
16. Ivanov VK, Maksoutov MA, Chekin SY, Petrov AV, Biryukov AP, Kruglova ZG, Matyash VA, Tsyb AF, Manton KG, Kravchenko JS. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers // Health Phys. 2006. Vol. 90, No. 3. P. 199-207.