

УДК 519.25
ББК в.22.172

ОБ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАРАМЕТРОВ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В МОДЕЛИ С ГЕТЕРОГЕННОСТЬЮ: СЛУЧАИ ПОЛНОЙ И НЕПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Иванов Р. В.¹, Михальский А. И.²

*(ФГБУН Институт проблем управления
им. В.А. Трапезникова РАН, г. Москва)*

**Иванов В. К.³, Чекин С. Ю.⁴, Максютков М. А.⁵,
Кащеев В. В.⁶**

*(МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России, Калужская обл., г. Обнинск)*

Предложена методология оценки параметров заболеваемости в модели из трех состояний в условиях наличия гетерогенного фактора, моделируемого с помощью гамма-распределения. Рассмотрены случаи полной и неполной информации, различные способы моделирования риска. Приводятся результаты оценки радиационных рисков заболеваемости для четырёх классов болезней, рассчитанные по данным Российского Национального радиационно-эпидемиологического регистра. Метод-

¹ Роман Валерьевич Иванов, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник (roivanov@yahoo.com).

² Анатолий Иванович Михальский, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник (ipiran@yandex.ru).

³ Виктор Константинович Иванов, чл.-кор. РАН, доктор технических наук, профессор, зам. директора по научной работе (nrer@obninsk.com).

⁴ Сергей Юрьевич Чекин, зав. лаб. (nrer@obninsk.com).

⁵ Марат Адильевич Максютков, кандидат технических наук, зав. лаб. (nrer@obninsk.com).

⁶ Валерий Владимирович Кащеев, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник (nrer@obninsk.com).

дология может применяться при разработке систем радиационной защиты.

Ключевые слова: Марковская цепь, случайная интенсивность, гетерогенность, гамма-распределение, радиационный риск.

1. Введение

Оценивание рисков заболевания, а также уровня медицинской помощи проводятся на основе данных статистики стационаров. При этом при подобном оценивании необходимо учитывать различные факторы, влияющие на заболеваемость в результате внешнего воздействия: генетическую предрасположенность, наличие сопутствующих заболеваний, историю предыдущей заболеваемости и т.п. Чтобы иметь возможность учитывать влияние таких ненаблюдаемых факторов, введено понятие ненаблюдаемой гетерогенности [7]. В рамках такой модели заболеваемость людей, здоровье которых изучается, считается зависящим от дополнительного параметра уязвимости, который в рамках этой группы имеет случайный характер и величина которого не наблюдается [5]. Учёт распределения параметра уязвимости позволяет уточнить роль влияния негативных внешних факторов в заболеваемости и смертности человека, дать более достоверную оценку величине радиационного риска.

Эффект влияния гетерогенности популяции при моделировании и оценивании смертности был впервые описан и смоделирован в [18], методология анализа гетерогенности развита в работах [5, 19]. Применение идей гетерогенности при анализе эпидемических процессов дано в [9, 20]. В [6] рассмотрен учёт гетерогенности при анализе радиационно-индуцированной онкологической смертности. Моделирование гетерогенности применительно к задачам страхования жизни рассмотрено в [17], в [12] описываются применения идей гетерогенности в оценивании надёжности технических систем. Модель финансового рынка, в которой действия инвесторов определяются в том числе и гетерогенным фактором, представлена в [15]. Немарковское мо-

делирование гетерогенности предложено в [16]. Общая модель с разделением больных на кластеры представлена в [11].

В настоящей работе рассматривается проблема учёта гетерогенности при оценивании риска развития заболевания. Рассматриваются модели пропорционального риска, с избыточным относительным риском, а также модель с избыточным относительным риском и пропорциональной уязвимостью. Для различных классов болезней оценивается риск развития заболевания с учётом случайного фактора уязвимости, влияющего на заболеваемость при радиационном облучении. Рассмотрены случаи полной и неполной информации.

2. Модель

Мы предполагаем, что при наличии трех состояний (1 – здоров, 2 – болен и 3 – умер) интенсивности смертности из состояний 1 и 2 – константы α_1 и α_2 , а интенсивность заболеваемости – случайная функция $\mu(t)$, зависящая от времени.

В данной работе рассматриваются три типа влияния гетерогенности на интенсивность заболеваемости:

$$\mu(t) = D\xi\mu_0(t), \quad \mu(t) = D(1 + \xi)\mu_0(t) \quad \text{и} \quad \mu(t) = (1 + D\xi)\mu_0(t),$$

где $\mu_0(t)$ – детерминированная функция, D – полученная доза, а ξ – гамма-распределенная случайная величина (далее – с.в.), т.е. имеющая плотность распределения

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

с параметрами $a > 0$ и $b > 0$. С.в. ξ имеет смысл уязвимости.

Используя уравнения Колмогорова, нетрудно получить, что условные вероятности находиться в момент времени t от начала наблюдений в состояниях 1, 2 и 3 для произвольного наблюдаемого есть

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

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

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

где кумулятивный риск

$$H(t | \xi) = \int_0^t \mu(s | \xi) ds.$$

В случае когда мы обладаем полной статистикой обозначим через n_1 множество людей, оставшихся в состоянии 1 к концу наблюдений; n_{12} – число перешедших в состояние 2 и оставшихся в нем; n_{13} – число перешедших из состояния 1 в состояние 3 минуя состояние 2; n_{123} – число перешедших сначала из состояния 1 в 2, а потом в 3. Обозначим через s_i, t_i, v_i моменты обнаружения наблюдаемого с индексом i из одного из множеств в состоянии «здоров», «болен» и «умер» соответственно. Поскольку все элементы выборки из распределения с.в. ξ 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 имеет вид

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

где $P_1(t) = E P_1(t | \xi)$ и $p_2(t) = E \mu(t | \xi) P_1(t | \xi)$ – плотность заболеваемости.

Предположим, что по данному заболеванию отсутствует полный набор данных. Пусть \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; \tilde{n}_{123} – множество умерших, о которых известно, что они заболели. По аналогии с (1) функция правдоподобия в этом случае имеет вид

$$\tilde{L} = \prod_{i \in \tilde{n}_1} P_1(s_i) \prod_{i \in \tilde{n}_{12}} p_2(t_i) \times \prod_{i \in \tilde{n}_{13}} (\alpha_1 P_1(v_i) + \alpha_2 P_2(v_i)) \prod_{i \in \tilde{n}_{123}} p_{2 \rightarrow 3}(v_i),$$

где $P_2(t) = E P_2(t | \xi)$ и

$$p_{2 \rightarrow 3}(t) = \alpha_2 \int_0^t \mathbb{E}(P_2(t - \tau | \zeta) \mu(\tau | \zeta) P_1(\tau | \zeta)) dt.$$

3. Случай полной информации

3.1. МОДЕЛЬ ПРОПОРЦИОНАЛЬНОЙ УЯЗВИМОСТИ

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

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

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

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

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, т.е. $\alpha_2 < \alpha_1$, то формула для $P_2(t)$ принимает вид

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

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

Логарифм функции правдоподобия (1) вычисляется по формуле (12), приведённой в Приложении. Из (9) следует, что при заданной функции $\mu_0(t)$ параметры распределения уязвимости определяются путём 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 либо моменты s_i для обнаруженных в состоянии «здоров», либо моменты смерти 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

$$\begin{aligned} & (|n_{12}| + |n_{123}|) \sum_{i \in \{n_1 \cup n_2 \cup n_{13} \cup n_{123}\}} \frac{H_0(u_i)}{b(b + H_0(u_i))} = \\ & = \sum_{i \in \{n_{12} \cup n_{123}\}} \frac{1}{b + H_0(t_i)} \sum_{i \in \{n_1 \cup n_2 \cup n_{13} \cup n_{123}\}} \log \left(1 + \frac{H_0(u_i)}{b} \right), \end{aligned}$$

где через u_i обозначены моменты обнаружения в состоянии «здоров» s_i , или «умер» v_i , или «болен» t_i для соответствующих групп наблюдаемых, $|n_{12}|$, $|n_{123}|$ – количества людей в соответствующих группах. Значение параметра a определяется из равенства

$$a = \frac{b \sum_{i \in \{n_{12} \cup n_{123}\}} \frac{1}{b + H_0(t_i)}}{\sum_{i \in \{n_1 \cup n_2 \cup n_{13} \cup n_{123}\}} \frac{H_0(u_i)}{b + H_0(u_i)}}.$$

3.2. 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

$$P_1(t) = e^{-a_1 t - H_0(t)} \left(1 + \frac{DH_0(t)}{b} \right)^{-a},$$

$$p_2(t) = \mu_0(t) e^{-a_1 t - H_0(t)} \left(1 + \frac{DH_0(t)}{b} \right)^{-a} \left(1 + \frac{Da}{b + dH_0(t)} \right),$$

$$P_2(t) = \int_0^t \mu_0(s) e^{-a_1 s - a_2(t-s) - H_0(s)} \times \left(1 + \frac{DH_0(s)}{b} \right)^{-a} \left(1 + \frac{Da}{b + dH_0(s)} \right) ds.$$

Выражение для логарифма функции правдоподобия задаётся формулой (10) Приложения, из которой следует, что координаты точки максимума функции правдоподобия находятся как точки максимума функции

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

и, соответственно, удовлетворяют уравнениям

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

и

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

которые необходимо решать численно.

3.3. МОДЕЛЬ С ИЗБЫТОЧНЫМ ОТНОСИТЕЛЬНОМ РИСКОМ И ПРОПОРЦИОНАЛЬНОЙ УЯЗВИМОСТЬЮ

В рамках этой модели заболеваемость задаётся как $\mu(t) = D(1 + \zeta)\mu_0(t)$ и

$$P_1(t) = e^{-\alpha_1 t - DH_0(t)} \left(1 + \frac{DH_0(t)}{b} \right)^{-a},$$

$$p_2(t) = D\mu_0(t)e^{-\alpha_1 t - DH_0(t)} \left(1 + \frac{DH_0(t)}{b} \right)^{-a} \left(1 + \frac{a}{b + DH_0(t)} \right),$$

$$P_2(t) = D \int_0^t \mu_0(s) e^{-\alpha_1 s - \alpha_2(t-s) - DH_0(s)} \times \left(1 + \frac{DH_0(s)}{b} \right)^{-a} \left(1 + \frac{a}{b + DH_0(s)} \right) ds.$$

В случае когда $\mu_0(t) \equiv 1$, $\alpha_2 - 1 < \alpha_1$, a не принадлежит N , имеем, что

$$\begin{aligned} P_2(t) &= b^a e^{\frac{b(\alpha_1 + D - \alpha_2) - \alpha_2 t}{D}} \times \\ &\times \left[\sum_{k=1}^{n-1} \frac{(\alpha_1 + D - \alpha_2)^{k-1} \Gamma(1-a)}{D^{k-1} \Gamma(k+1-a)} \left[e^{\frac{\alpha_2 - \alpha_1 - D}{D}(Dt+b)} (Dt+b)^{k-a} - e^{\frac{\alpha_2 - \alpha_1 - D}{D}b} b^{k-a} \right] + \right. \\ &+ \frac{(\alpha_1 - \alpha_2 + D)^{a-1} \Gamma(1-a)}{D^{a-1} \Gamma(n-a)} \left[\gamma \left(n-a, \frac{\alpha_1 - \alpha_2 + D}{D} (Dt+b) \right) - \right. \\ &\left. - \gamma \left(n-a, \frac{\alpha_1 - \alpha_2 + D}{D} b \right) \right] + \\ &\left. \sum_{k=1}^n \frac{(\alpha_1 + D - \alpha_2)^{k-1} \Gamma(-a)}{D^{k-1} \Gamma(k+1-a)} \left[e^{\frac{\alpha_2 - \alpha_1 - D}{D}(Dt+b)} (Dt+b)^{k-a-1} - e^{\frac{\alpha_2 - \alpha_1 - D}{D}b} b^{k-a-1} \right] + \right. \\ &+ \frac{(\alpha_1 - \alpha_2 + D)^a \Gamma(-a)}{D^a \Gamma(n-a)} \left[\gamma \left(n-a, \frac{\alpha_1 - \alpha_2 + D}{D} (Dt+b) \right) - \right. \\ &\left. - \gamma \left(n-a, \frac{\alpha_1 - \alpha_2 + D}{D} b \right) \right] \left. \right]. \end{aligned}$$

В данном случае из формулы (11) Приложения следует, что координаты точки максимума логарифма функции правдоподобия (1) находятся как точки максимума функции

$$(6) \quad g(a, b) = \sum_{i \in \{n_2 \cup n_{123}\}} \log \left(\frac{1 + \frac{a}{b + D_i H_0(t_i)}}{\left(1 + \frac{D_i H_0(t_i)}{b} \right)^a} \right) - \sum_{i \in \{n_1 \cup n_{13}\}} \log \left(1 + \frac{D_i H_0(q_i)}{b} \right)^a$$

и, следовательно, удовлетворяют уравнениям для частных производных по a и b

$$(7) \quad \sum_{i \in \{n_{12} \cup n_{123}\}} \left(\frac{1}{D_i a + b + D_i H_0(t_i)} + \log \frac{b}{b + D_i H_0(t_i)} \right) + \\ + \sum_{i \in \{n_1 \cup n_{13}\}} \log \frac{b}{b + D_i H_0(s_i)} = 0$$

и

$$(8) \quad a = \frac{\sum_{i \in \{n_1 \cup n_{12} \cup n_{13} \cup n_{123}\}} \log \frac{b}{b + D_i H_0(u_i)}}{\sum_{i \in \{n_1 \cup n_{12} \cup n_{13} \cup n_{123}\}} \frac{D_i H_0(u_i)}{b(b + D_i H_0(u_i))}} + \frac{\sum_{i \in \{n_{12} \cup n_{123}\}} \frac{1}{b + D_i H_0(t_i)}}{\sum_{i \in \{n_1 \cup n_{12} \cup n_{13} \cup n_{123}\}} \frac{D_i H_0(u_i)}{b(b + D_i H_0(u_i))}}.$$

Координата b предполагаемой точки максимума находится путем подстановки a из равенства (8) в уравнение (7).

4. Случай неполной информации

В рамках модели с избыточным относительным риском, для которой заболеваемость $\mu(t) = (1 + D\xi) \mu_0(t)$, будем предполагать, что $\alpha_1 + \mu_0 > \alpha_2$.

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

$$P_1(t) = e^{-\alpha_1 t - H_0(t)} \left(1 + \frac{DH_0(t)}{b} \right)^{-a}, \\ P_2(t) = \int_0^t \mu_0(s) e^{-\alpha_1 s - \alpha_2(t-s) - H_0(s)} \left(1 + \frac{DH_0(s)}{b} \right)^{-a} \left(1 + \frac{Da}{b + dH_0(s)} \right) ds.$$

В рамках данной модели

$$P_1(t) = e^{-\alpha_1 t - \mu_0 t} \left(1 + \frac{D\mu_0 t}{b} \right)^{-a}.$$

Из формулы (12) Приложения следует, что

$$P_2(t) = e^{\frac{(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)b}{D\mu_0} - \alpha_2 t} b^a \left\{ b^{-a} e^{-(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)b} - (b + D\mu_0 t)^{-a} e^{-(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)(b + D\mu_0 t)} + \right. \\ \left. + \left(\frac{1}{D} + \alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 \right) \left[\sum_{k=1}^n \frac{(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)^{k-1} \Gamma(1-a)}{\Gamma(k+1-a)} \left(e^{(\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0)(b + D\mu_0 t)} (b + D\mu_0 t)^{k-a} - \right. \right. \right. \\ \left. \left. - e^{(\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0)b} b^{k-a} \right) + \frac{(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)^{n-1} \Gamma(1-a)}{\Gamma(n+1-a)} \left(\gamma(n+1-a, (\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)(b + D\mu_0 t)) - \right. \right. \\ \left. \left. - \gamma(n+1-a, (\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)b) \right) \right] \right\},$$

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

Кроме того, в Приложении показано, что

$$P_{2 \rightarrow 3}(t) = \frac{\alpha_2 \mu_0^2}{e^{\alpha_2 t}} \left(e^{\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 t} (tI_1 - I_2) + I_3 \right),$$

где I_1, I_2, I_3 определяются (13), (14), (15).

5. Пример

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 поглощённой дозой гамма-облучения всего тела 0,16 Гр⁷ и максимальной дозой 0,5 Гр. При расчётах использовались данные Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) [14] 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) [3]: солидные злокачественные «Новообразования» (класс II, только рубрики C00–C80); «Болезни системы кровообращения», класс IX, рубрики I00–I99; «Болезни органов дыхания», класс X,

⁷ За единицу измерения поглощенной дозы в системе СИ принят грей (Гр). 1 Гр — это такая доза, при которой массе 1 кг передается энергия ионизирующего излучения в 1 джоуль. внесистемной единицей поглощенной дозы является рад. 1 Гр = 100 рад.

рубрики J00–J99; «Болезни органов пищеварения», класс XI, рубрики K00–K93.

При расчётах принималось, что заболеваемость может быть представлена в виде $\mu(t) = (1 + d\zeta r)\mu_0$, где μ_0 – спонтанная заболеваемость, не связанная с радиационным воздействием; d – доза радиации, полученная ликвидатором за время работы в Чернобыльской зоне; ζ – индивидуальная уязвимость; r – величина стандартизованного радиационного риска возникновения заболевания (избыточного относительного риска на единицу поглощённой дозы 1 Гр, или ERR/Гр). Относительно индивидуальной уязвимости ζ 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%-ми доверительными интервалами (95% ДИ), которые вычислялись через профиль логарифма правдоподобия.

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 из [2], полученной ранее на аналогичной когорте ликвидаторов за период наблюдения 1991–2001 гг., в рамках традиционной модели ERR [10] без явного учёта 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) [8] 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%-е доверительные интервалы оценок радиационного риска заболеваемости в классах IX и XI («Болезни системы кровообращения» и «Болезни органов пищеварения») полностью лежат в отрицательной области.

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 для 95% доверительных интервалов⁸

	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)

Это означает, что для возрастов младше 40 лет риск развития болезней системы кровообращения и органов пищеварения снижается относительно спонтанного уровня с увеличением дозы облучения ($ERR/Гр < 0$).

Для ликвидаторов в возрастах 40 лет и старше на начало облучения 95% ДИ оценок ERR/Гр включают нулевое значение по всем рассмотренным классам болезней. Это может свидетельствовать в пользу увеличения степени гетерогенности ко-

⁸ В соответствии с МКБ-10 [3]: Класс II – «Новообразования», только рубрики C00–C80 (солидные злокачественные); Класс IX – «Болезни системы кровообращения»; Класс X – «Болезни органов дыхания»; Класс XI – «Болезни органов пищеварения».

горты ликвидаторов с возрастом: среди ликвидаторов 40 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 [3], соответствующих заболеваниям различной этиологии, с различной возрастной зависимостью, и, вероятно, с существенно различной величиной радиационных рисков. Например, в отношении болезни системы кровообращения (Класс IX) аналогичная когорта ликвидаторов изучалась ранее традиционными методами радиационной эпидемиологии [10] за период наблюдения 1986–2000 гг. [13]. 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 цереброваскулярных 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 учтён радиационный риск каждого конкретного заболевания, даже если он «компенсируется» в среднем значении по классу уменьшением риска другого заболевания.

По результатам проведённого исследования когорты ликвидаторов 40 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.

6. Приложение

В модели пропорционального риска логарифм функции правдоподобия имеет вид

$$\begin{aligned}
 \log L = & -\alpha_1 \sum_{i \in n_1} s_i - \sum_{i \in n_1} \log \left(1 + \frac{H_0(s_i)}{b} \right)^a - \alpha_2 \sum_{i \in n_2} (s_i - t_i) - \alpha_1 \sum_{i \in n_2} t_i + \\
 (9) \quad & + \sum_{i \in n_2} \log \left(\frac{a\mu_0(t_i)b^a}{(b + H_0(t_i))^{a+1}} \right) + \sum_{i \in n_{13}} \log \alpha_1 - \alpha_1 \sum_{i \in n_{13}} v_i - \sum_{i \in n_{13}} \log \left(1 + \frac{H_0(v_i)}{b} \right)^a + \\
 & + \sum_{i \in n_{13}} \log \alpha_2 - \alpha_2 \sum_{i \in n_{23}} (v_i - t_i) - \alpha_1 \sum_{i \in n_{23}} t_i + \sum_{i \in n_{23}} \log \left(\frac{a\mu_0(t_i)b^a}{(b + H_0(t_i))^{a+1}} \right),
 \end{aligned}$$

откуда и следует формула (2).

В модели с избыточным риском

$$\begin{aligned}
 \log L = & -\alpha_1 \sum_{i \in n_1} (s_i + H_0(s_i)) - a \sum_{i \in n_1} \log \left(1 + \frac{D_i}{b} H_0(s_i) \right) - \alpha_2 \sum_{i \in n_2} (s_i - t_i) - \\
 (10) \quad & -\alpha_1 \sum_{i \in n_2} (t_i + H_0(t_i)) + \sum_{i \in n_{13}} \log \alpha_1 \sum_{i \in n_{12}} \log \left(\frac{\mu_0(t_i) \left(1 + \frac{D_i a}{b + D_i H_0(t_i)} \right)}{\left(1 + \frac{D_i}{b} H_0(t_i) \right)^a} \right) - \\
 & -\alpha_1 \sum_{i \in n_{13}} (v_i + H_0(v_i)) - a \sum_{i \in n_{13}} \log \left(1 + \frac{D_i}{b} H_0(v_i) \right) + \sum_{i \in n_{23}} \log \alpha_2 - \\
 & -\alpha_2 \sum_{i \in n_{23}} (v_i - t_i) - \alpha_1 \sum_{i \in n_{23}} (t_i + H_0(t_i)) + \sum_{i \in n_{23}} \log \left(\frac{\mu_0(t_i) \left(1 + \frac{D_i a}{b + D_i H_0(t_i)} \right)}{\left(1 + \frac{D_i}{b} H_0(t_i) \right)^a} \right).
 \end{aligned}$$

Отсюда следует формула (3).

В модели с избыточным относительным риском и пропорциональной уязвимостью

$$\begin{aligned}
 \log L = & -\alpha_1 \sum_{i \in \eta_1} (s_i + D_i H_0(s_i)) - \sum_{i \in \eta_1} \log \left(1 + \frac{D_i H_0(s_i)}{b} \right)^a - \alpha_2 \sum_{i \in \eta_2} (s_i - t_i) - \\
 & -\alpha_1 \sum_{i \in \eta_2} (t_i + D_i H_0(t_i)) + \sum_{i \in \eta_3} \log \alpha_1 \sum_{i \in \eta_2} \log \left(\frac{D_i \mu_0(t_i) \left(1 + \frac{a}{b + D_i H_0(t_i)} \right)}{\left(1 + \frac{D H_0(t_i)}{b} \right)^a} \right) - \\
 (11) \quad & -\alpha_1 \sum_{i \in \eta_3} (v_i + D_i H_0(v_i)) - \sum_{i \in \eta_3} \log \left(1 + \frac{D_i H_0(v_i)}{b} \right)^a + \sum_{i \in \eta_3} \log \alpha_2 - \\
 & -\alpha_2 \sum_{i \in \eta_{23}} (v_i - t_i) - \alpha_1 \sum_{i \in \eta_{23}} (t_i + D_i H_0(t_i)) + \\
 & + \sum_{i \in \eta_{23}} \log \left(\frac{D_i \mu_0(t_i) \left(1 + \frac{a}{b + D_i H_0(t_i)} \right)}{\left(1 + \frac{D_i H_0(t_i)}{b} \right)^a} \right).
 \end{aligned}$$

Отсюда следует формула (6).

В случае неполной информации

$$\begin{aligned}
 P_2(t) = & \mu_0 e^{-\alpha_2 t} \int_0^t e^{-(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)s} \left(1 + \frac{D \mu_0 s}{b} \right)^{-a} \left(1 + \frac{D a}{b + D \mu_0 s} \right) ds = \\
 = & \mu_0 e^{-\alpha_2 t} b^a \left(\int_0^t e^{-(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)s} (b + D \mu_0 s)^{-a} ds + \right. \\
 (12) \quad & \left. + D a \int_0^t e^{-(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)s} (b + D \mu_0 s)^{-(a+1)} ds \right) = \\
 = & e^{\frac{(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)b}{D \mu_0} - \alpha_2 t} b^a \left(\frac{1}{d} \int_b^{b+D \mu_0 t} e^{-(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)u} u^{-a} du - \int_b^{b+D \mu_0 t} e^{-(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)u} du^{-a} \right) = \\
 = & e^{\frac{(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)b}{D \mu_0} - \alpha_2 t} b^a \left(b^{-a} e^{-(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)b} - (b + D \mu_0 t)^{-a} e^{-(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)(b + D \mu_0 t)} \right) + \\
 & \left(\frac{1}{D} + \alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 \right) \int_b^{b+D \mu_0 t} e^{-(\alpha_1 + \mu_0 - \alpha_2)u} u^{-a} du.
 \end{aligned}$$

Для того чтобы найти $p_{2 \rightarrow 3}(t)$, заметим, что

$$P_1(t | \zeta) = \exp(-\alpha_1 t - (1 + D\zeta)\mu_0 t),$$

$$\begin{aligned} P_2(t | \zeta) &= \mu_0 (1 + D\zeta) \exp(-\alpha_2 t) \int_0^t \exp(s(\alpha_2 - \alpha_1 - (1 + D\zeta)\mu_0)) ds = \\ &= \frac{\mu_0 (1 + D\zeta) \exp(-\alpha_2 t)}{\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 (1 + D\zeta)} \left(\exp((\alpha_2 - \alpha_1 - (1 + D\zeta)\mu_0)t) - 1 \right). \end{aligned}$$

Отсюда

$$\begin{aligned} P_{2 \rightarrow 3}(t | \zeta) &= \frac{\alpha_2 \mu_0^2 (1 + D\zeta)^2 e^{-\alpha_2 t}}{\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 (1 + D\zeta)} \int_0^t e^{(\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 (1 + D\zeta))s} \left(e^{(\alpha_2 - \alpha_1 - (1 + D\zeta)\mu_0)(t-s)} - 1 \right) ds = \\ &= \frac{\alpha_2 \mu_0^2 (1 + D\zeta)^2 e^{-\alpha_2 t}}{\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 (1 + D\zeta)} \left(e^{(\alpha_2 - \alpha_1 - (1 + D\zeta)\mu_0)t} t - \int_0^t e^{(\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 (1 + D\zeta))s} ds \right) = \\ &= \frac{\alpha_2 \mu_0^2 (1 + D\zeta)^2 e^{-\alpha_2 t}}{\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 (1 + D\zeta)} \left(e^{(\alpha_2 - \alpha_1 - (1 + D\zeta)\mu_0)t} t - \frac{e^{(\alpha_2 - \alpha_1 - (1 + D\zeta)\mu_0)t} - 1}{\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 (1 + D\zeta)} \right). \end{aligned}$$

Таким образом, для того чтобы вычислить $p_{2 \rightarrow 3}(t)$, необходимо найти

$$\begin{aligned} I_1 &= E \frac{(1 + D\zeta)^2 e^{-D\mu_0 t \zeta}}{\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 (1 + D\zeta)}, \\ I_2 &= E \frac{(1 + D\zeta)^2 e^{-D\mu_0 t \zeta}}{(\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 (1 + D\zeta))^2}, \\ I_3 &= E \frac{(1 + D\zeta)^2}{(\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 (1 + D\zeta))^2}. \end{aligned}$$

Вычисляя математическое ожидание, получаем, что

$$\begin{aligned} I_1 &= \frac{b^a}{D^a \Gamma(a)} \int_0^\infty \frac{(1+u)^2 u^{a-1} e^{-\frac{(Duqf+b)u}{D}}}{\alpha_2 - \alpha_1 - \mu_0 - \mu_0 u} du = \frac{b^a}{D^a \Gamma(a) \mu_0} \left(\int_0^\infty \frac{u^{a-1} e^{-\frac{(Duqf+b)u}{D}}}{\frac{\alpha_2 - \alpha_1}{\mu_0} - 1 - u} du + \right. \\ &\quad \left. + 2 \int_0^\infty \frac{u^a e^{-\frac{(Duqf+b)u}{D}}}{\frac{\alpha_2 - \alpha_1}{\mu_0} - 1 - u} du + \int_0^\infty \frac{u^{a+1} e^{-\frac{(Duqf+b)u}{D}}}{\frac{\alpha_2 - \alpha_1}{\mu_0} - 1 - u} du \right). \end{aligned}$$

Используя формулу 3.383.10 в [1], находим, что
(13)

$$I_1 = -\frac{b^a}{D^a \Gamma(a) \mu_0} \left(\left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)^{a-1} e^{\left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right)} \Gamma(a) \Gamma \left(1 - a, \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right) \right) + \right. \\ \left. + 2 \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)^a e^{\left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right)} \Gamma(a+1) \Gamma \left(-a, \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right) \right) + \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)^{a+1} \times \right. \\ \left. \times e^{\left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right)} \Gamma(a+2) \Gamma \left(-a-1, \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right) \right) \right),$$

где $\Gamma(x, y)$ – дополнительная усеченная гамма-функция.

Аналогично, из формулы 3.383.8 в [1] следует, что

$$I_2 = \frac{b^a}{D^a \Gamma(a) \mu_0^2} \left(\left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)^{\frac{a-3}{2}} \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right)^{\frac{1-a}{2}} e^{\frac{1}{2} \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right)} \times \right. \\ \times \Gamma(a) \Psi_{-\frac{1-a}{2}, \frac{a-2}{2}} \left(\left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right) \right) + \\ (14) \quad + 2 \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)^{\frac{a-2}{2}} \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right)^{\frac{-a}{2}} e^{\frac{1}{2} \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right)} \times \\ \times \Gamma(a+1) \Psi_{-\frac{2-a}{2}, \frac{a-1}{2}} \left(\left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right) \right) + \\ + \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)^{\frac{a-1}{2}} \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right)^{\frac{-a-1}{2}} e^{\frac{1}{2} \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right)} \times \\ \times \Gamma(a+2) \Psi_{-\frac{3-a}{2}, \frac{a}{2}} \left(\left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \left(\frac{D\mu_0 t + b}{D} \right) \right) \Bigg)$$

и

$$I_3 = \frac{b^a}{D^a \Gamma(a) \mu_0^2} \left(\left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)^{\frac{a-3}{2}} \left(\frac{b}{D} \right)^{\frac{1-a}{2}} e^{\frac{b}{2D} \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)} \Gamma(a) \Psi_{-\frac{1-a}{2}, \frac{a-2}{2}} \left(\frac{b}{D} \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \right) + \right. \\ (15) \quad + 2 \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)^{\frac{a-2}{2}} \left(\frac{b}{D} \right)^{\frac{-a}{2}} e^{\frac{b}{2D} \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)} \Gamma(a+1) \Psi_{-\frac{2-a}{2}, \frac{a-1}{2}} \left(\frac{b}{D} \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \right) + \\ \left. + \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)^{\frac{a-1}{2}} \left(\frac{b}{D} \right)^{\frac{-a-1}{2}} e^{\frac{b}{2D} \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right)} \Gamma(a+2) \Psi_{-\frac{3-a}{2}, \frac{a}{2}} \left(\frac{b}{D} \left(1 + \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\mu_0} \right) \right) \right),$$

где $\Psi_{\lambda, \mu}(z)$ – функция Уиттакера.

Литература

1. ГРАДШТЕЙН И.С., РЫЖИК И.М. *Таблицы интегралов, сумм, рядов и произведений.* – М.: ФизМатЛит, 1963. – 1108 с.

2. ИВАНОВ В.К., ЦЫБ А.Ф., ГОРСКИЙ А.И. И ДР. *Онкозаболеваемость и онкосмертность среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: оценка радиационных рисков* // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2006. – Т. 46, №2. – С. 159–166.
3. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем* // МКБ–10, том 1. Женева: ВОЗ, 1995. – 698 с.
4. МИЛЛЕР Б.М., ПАНКОВ А.Р. *Теория случайных процессов в примерах и задачах*. – М.: ФизМатЛит, 2002. – 320 с.
5. МИХАЛЬСКИЙ А.И. *Методы анализа гетерогенных структур и популяций*. – М.: ИПУ, 2002. – 64 с.
6. МИХАЛЬСКИЙ А.И., ИВАНОВ В.К., ЧЕКИН С.Ю., МАКСЮТОВ М.А., КАЩЕЕВ В.В. *Учёт гетерогенности в оценке радиационных рисков* // Автоматика и телемеханика. – 2008. – Т. 6. – С. 153–159.
7. МИХАЛЬСКИЙ А.И., ПЕТРОВСКИЙ А.М., ЯШИН А.И. *Теория оценивания неоднородных популяций*. – М.: Наука, 1989. – 128 с.
8. *Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ)* / Пер. с англ. под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. – М.: ООО ПКФ «Алана», 2009. – 312 с.
9. BRAUER F. *Epidemic Models with Heterogeneous Mixing and Treatment* // Bull. Mathem. Biol. – 2008. – Vol. 70. – P. 1869–1885.
10. BRESLOW N.E., DAY N.E. *Statistical methods in cancer research* // IARC Scientific Publication. – 1987. – Vol. 2, №82. – The design and analysis of cohort studies. Lyon: IARC, 1987. – 406 p.
11. COOK R.J., LAWLESS J.F. *Statistical Issues in Modeling Chronic Disease in Cohort Studies* // Stat. Biosci. – 2014. – №6. – P. 127–221.
12. FINKELSTEIN M., CHA J.H. *Stochastic Modeling for Reliability*. – Springer Series in Reliability Engineering. – London: Springer-Verlag, 2013. – 396 p.
13. IVANOV V.K., MAKSIOUTOV M.A., CHEKIN S.Y., ET AL. *The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers* // Health Phys. – 2006. – Vol. 90, №3. – P. 199–207.
14. IVANOV V.K., TSYB A.F., IVANOV S.I., AND OTHER. *Medical radiological consequences of the Chernobyl catastrophe in Russia: estimation of radiation risks*. – SPb.: Nauka, 2004. – 388 p.
15. MADAN D., BAKSHI G., PANAYOTOV G. *Heterogeneity in Beliefs and Volatility Tail Behavior* // J. Finan. Quantit. Analysis. – 2015. – To appear.

16. MEIRA-MACHADO L., DE UNA-ALVAREZ J., DATTA S. *Non-parametric estimation of conditional transition probabilities in a non-Markov illness-death model* // Comput. Stat. – 2015. – To appear.
17. NORBERG R. *Life Insurance Mathematics* – Encyclopedia of Actuarial Science. – Wiley. 2004. – 650 p.
18. 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.
19. 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.
20. YASHIN A.I., AKUSHEVICH I., ARBEEV K., et al. *Studying Health Histories of Cancer: A New Model Connecting Cancer Incidence and Survival* // Math Biosci. – 2009. – Vol. 218, №2. – P. 88–97.

ON IDENTIFICATION OF MORBIDITY PARAMETERS IN HETEROGENEOUS MODEL: CASES OF COMPLETE AND INCOMPLETE INFORMATION

Roman Ivanov, V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences of RAS, Moscow, Ph.D., Senior Researcher (roivanov@yahoo.com).

Anatoly Mikhalskii, V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences of RAS, Moscow, Doctor of Science, Chief Researcher (ipuran@yandex.ru).

Victor Ivanov, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Doctor of Science, professor (nrer@obninsk.com).

Sergey Chekin, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Head of lab. (nrer@obninsk.com).

Marat Maksyutov, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Ph.D., Head of lab. (nrer@obninsk.com).

Valeriy Kashcheev, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre

of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Ph.D., Senior Researcher (nrer@obninsk.com).

Abstract: We suggest a methodology to estimate morbidity parameters in a three-state model, which includes the heterogeneity factor modeled with a gamma-distributed random variable. Models with complete and incomplete information are considered and various methods of risk estimation are discussed. We give estimates of morbidity radiation risks in four classes of diseases based on data from the Russian National Radiation Epidemiological Registry. The methodology can be used during the development of radiation protection systems.

Keywords: Markov chain, random intensity, heterogeneity, gamma distribution, radiation risk.

Статья представлена к публикации членом редакционной коллегии А.А. Дорофеевом

*Поступила в редакцию 11.04.2015.
Опубликована 30.05.2015.*