Модели смертности

Л.А. Гаврилов
Center on Aging
NORC and the University of Chicago
Chicago, Illinois, USA

Что такое “модели смертности”?

Два типа моделей

1. **Эмпирические (описательные) модели**
   Количественные закономерности смертности
   “законы смертности”

2. **Теоретические модели**
   Количественные теории смертности

Зачем нужны модели смертности?

1. **Обнаружить и компенсировать возможные дефекты собранных данных**
   - Борьба с неполнотой данных путем интерполяции
   - Борьба со смещенностью данных (недоучет, переоценка)

2. **Прогнозирование тенденций смертности**

3. **Интерпретация (объяснение) наблюдаемых закономерностей смертности**

Эмпирические (описательные) модели

Три закона смертности:

- **Закон Гомпертца-Мейкхема**
- **Компенсационный закон смертности**
- **Замедление роста смертности в старших возрастах**

Интенсивность смертности

Определение

$$\mu_x = \lim_{\Delta x \to 0} \frac{l_x - l_{x+\Delta x}}{\Delta x l_x} = -\frac{dl_x}{l_x dx} = -\frac{\mathrm{d}(\ln(l_x))}{dx}$$

Эмпирическая оценка Сэчера для интенсивности смертности

$$\mu_x = \frac{1}{2\Delta x} \cdot \ln\left(\frac{l_{x-\Delta x}}{l_{x+\Delta x}}\right)$$

Связь интенсивности смертности с вероятностью смерти

$$\mu(x) \approx -\ln(1 - q_x)$$

Закон Гомпертца-Мейкхема

Смертность можно представить как сумму независимой от возраста компоненты (компонента Мейкхема) и возрастной компоненты (функции Гомпертца), которая растет с возрастом экспоненциально.

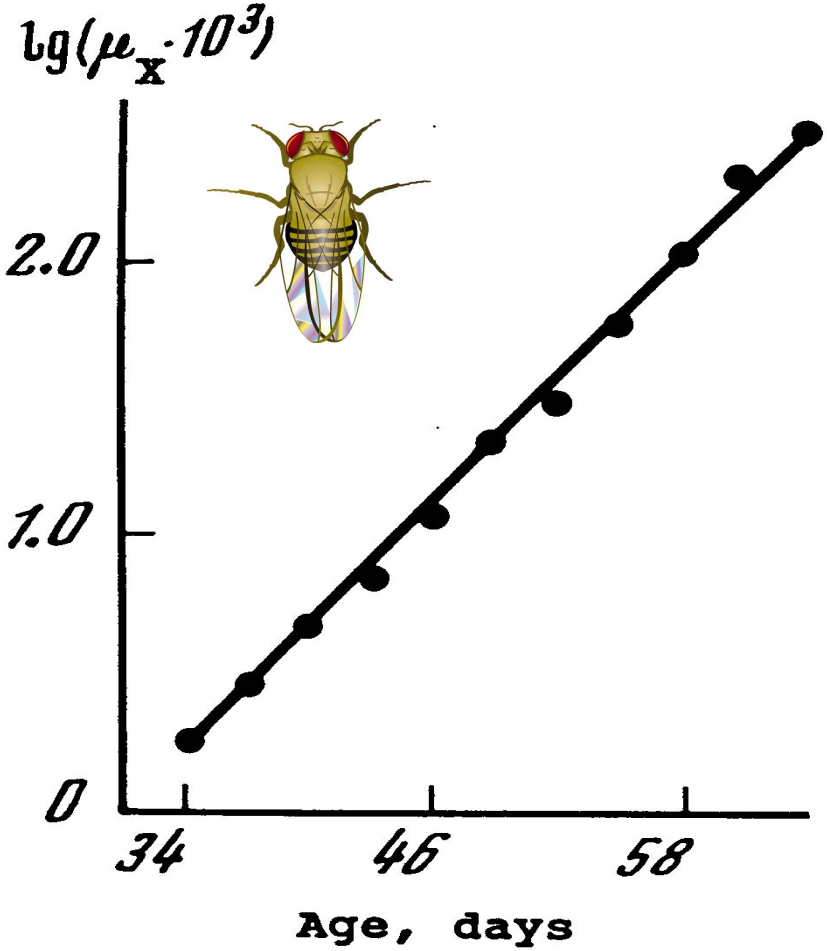
$$\mu(x) = A + R\, e^{\alpha x}$$

Риск смерти

A – компонента Мейкхема или фоновая смертность

$R\, e^{\alpha x}$ – возрастная смертность; x - возраст

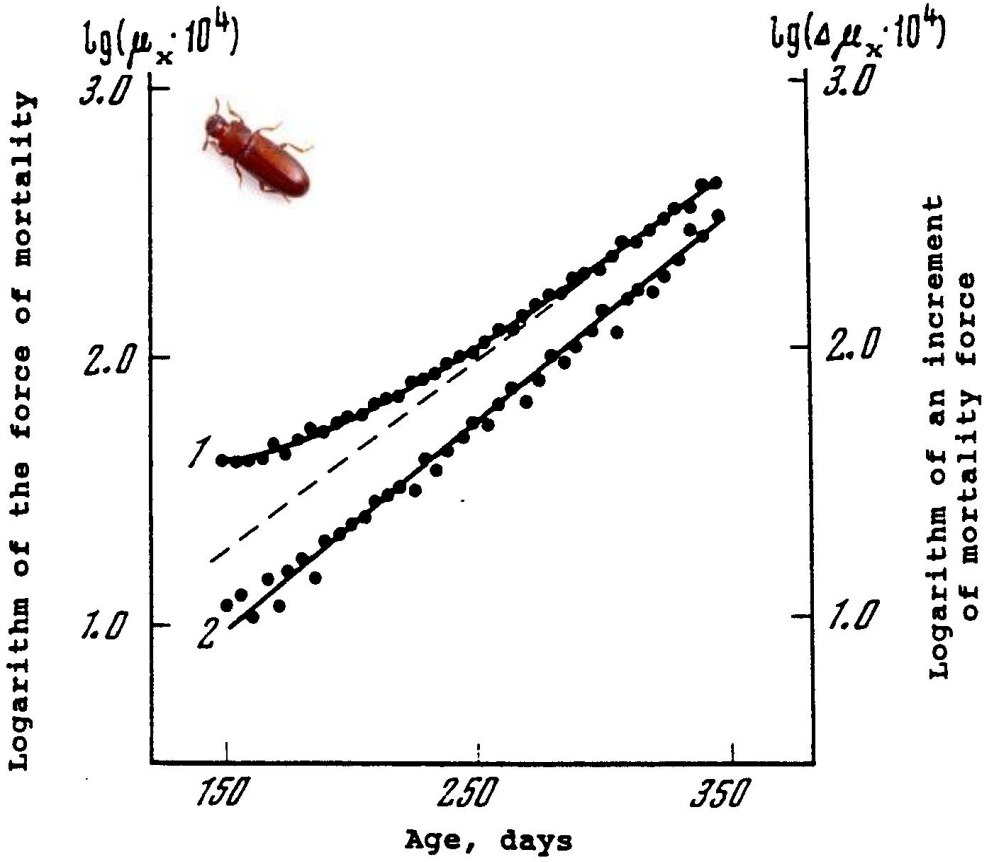
Закон Гомпертца для плодовых мушек



Построено на основании таблицы смертности 2400 самок *Drosophila melanogaster* опубликованной Hall (1969).

Source: Gavrilov, Gavrilova, "*The Biology of Life Span*" 1991

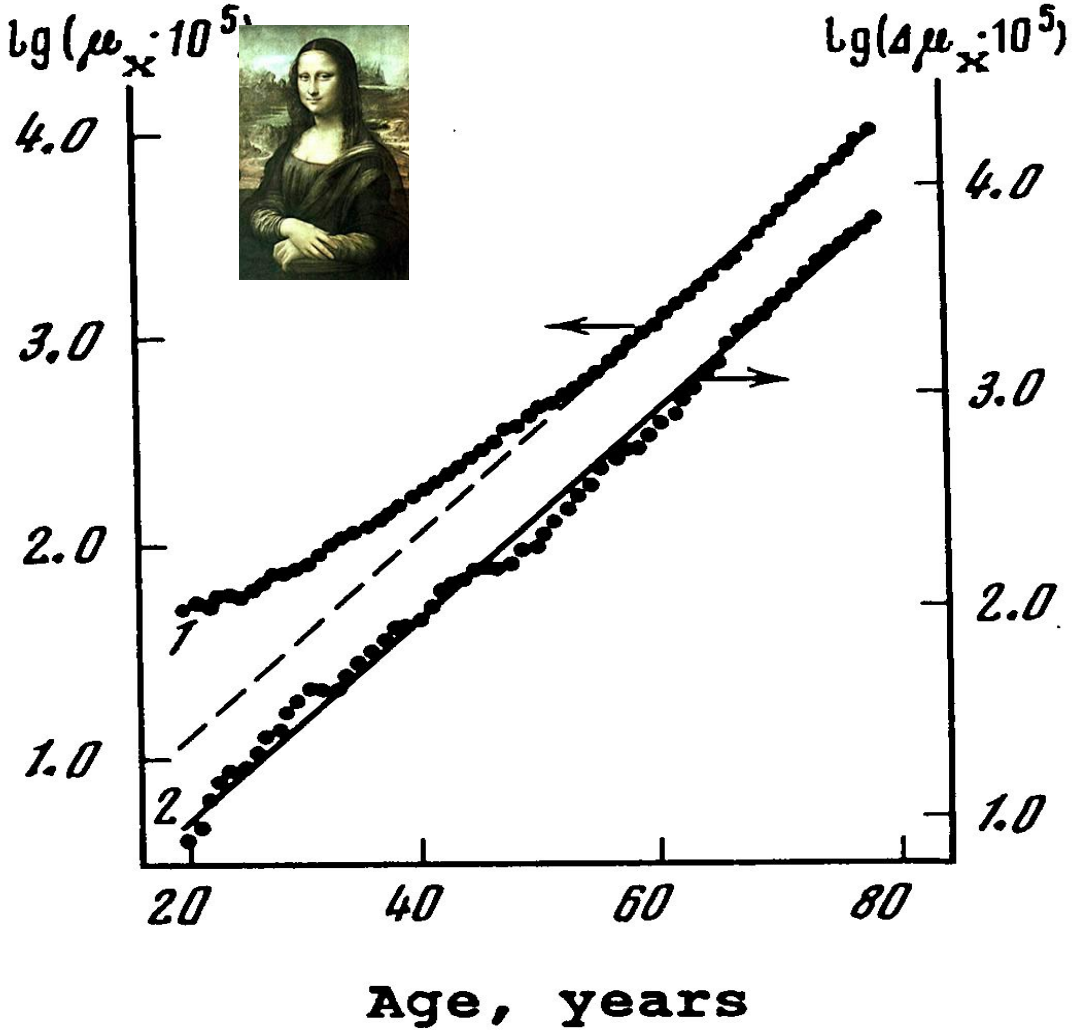
Закон Гомпертца-Мейкхема для мучных жуков



Построено на основании таблицы смертности 400 самок мучного жука (*Tribolium confusum* Duval). опубликованных Pearl and Miner (1941).

Source: Gavrilov, Gavrilova, "*The Biology of Life Span*" 1991

Закон Гомпертца-Мейкхема для женщин Италии



Построено на основании официальной текущей таблицы смертности Италии за 1964-1967гг.

Source: Gavrilov, Gavrilova, "*The Biology of Life Span*" 1991

Как использовать закон Гомпертца-Мейкхема для прогнозирования смертности?

Изучая историческую динамику компонент смертности этого закона:

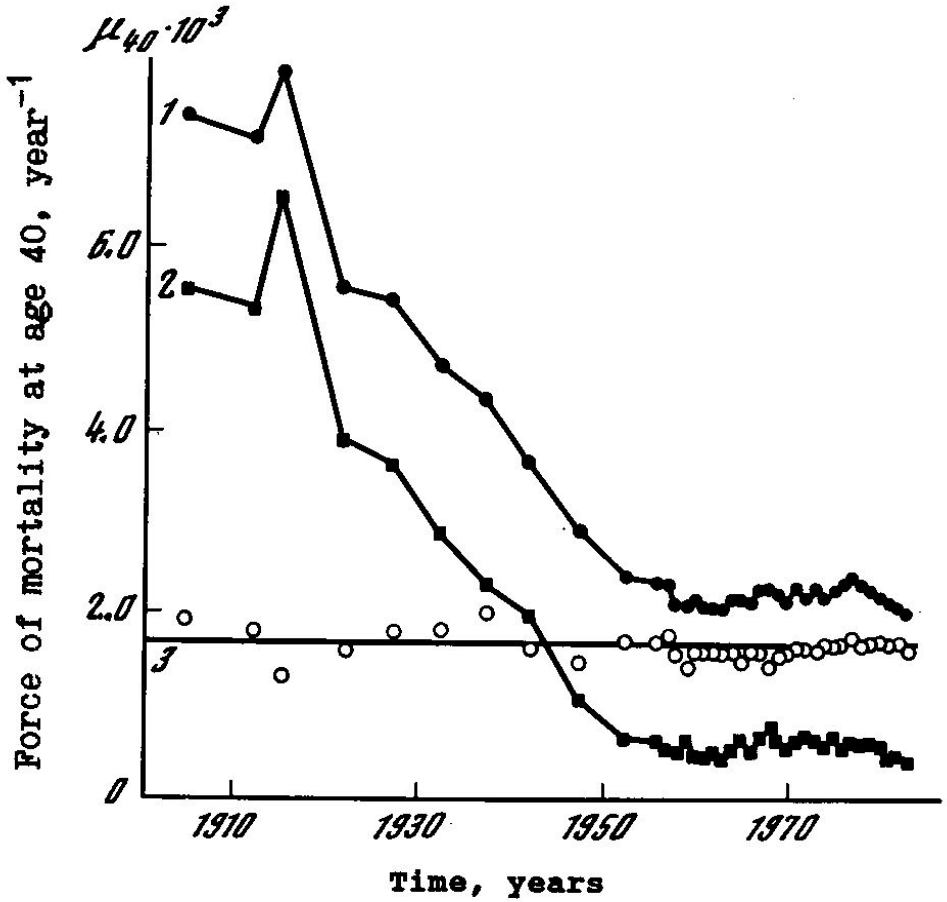
$$\mu(x) = A + R\,e^{\alpha x}$$

Компонента Мейкхема

Компонента Гомпертца

Историческая стабильность компоненты Гомпертца до 1980-х

Историческое изменение смертности 40-летних мужчин



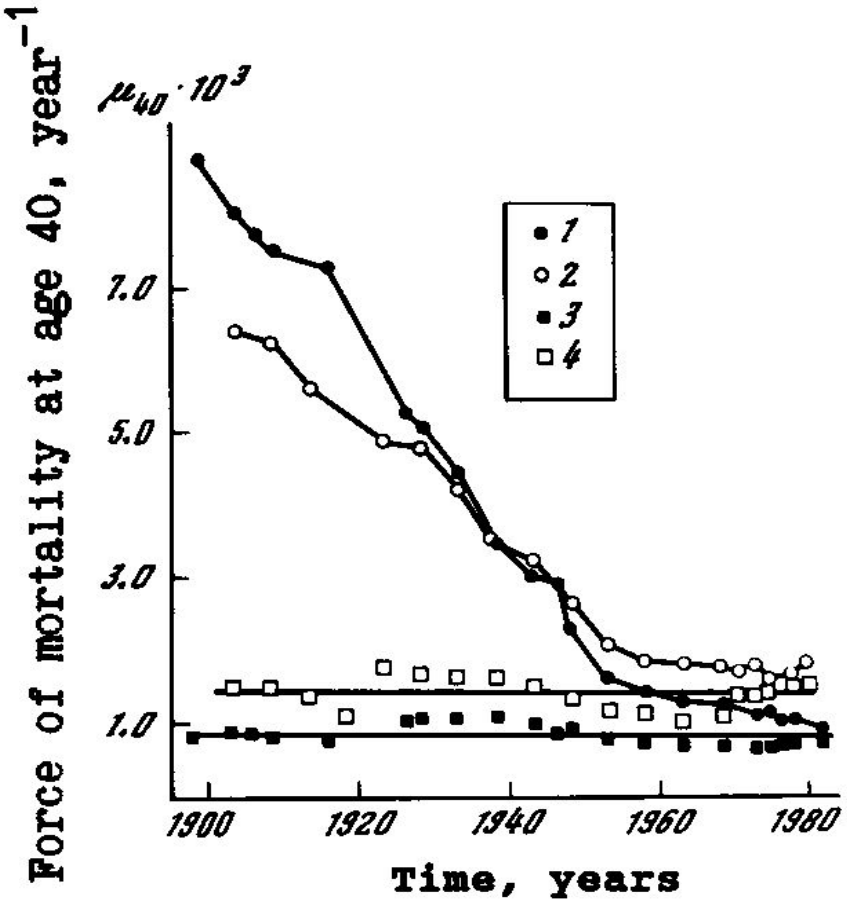
и

1. Общая смертность, μ_{40}
2. Фоновая смертность (A)
3. Возрастная смертность (Re^{a40})

Source:

Gavrilov, Gavrilova, "*The Biology of Life Span*" 1991

Предсказание пересечения смертности Исторические изменения смертности 40-летних женщин Норвегии и Дании

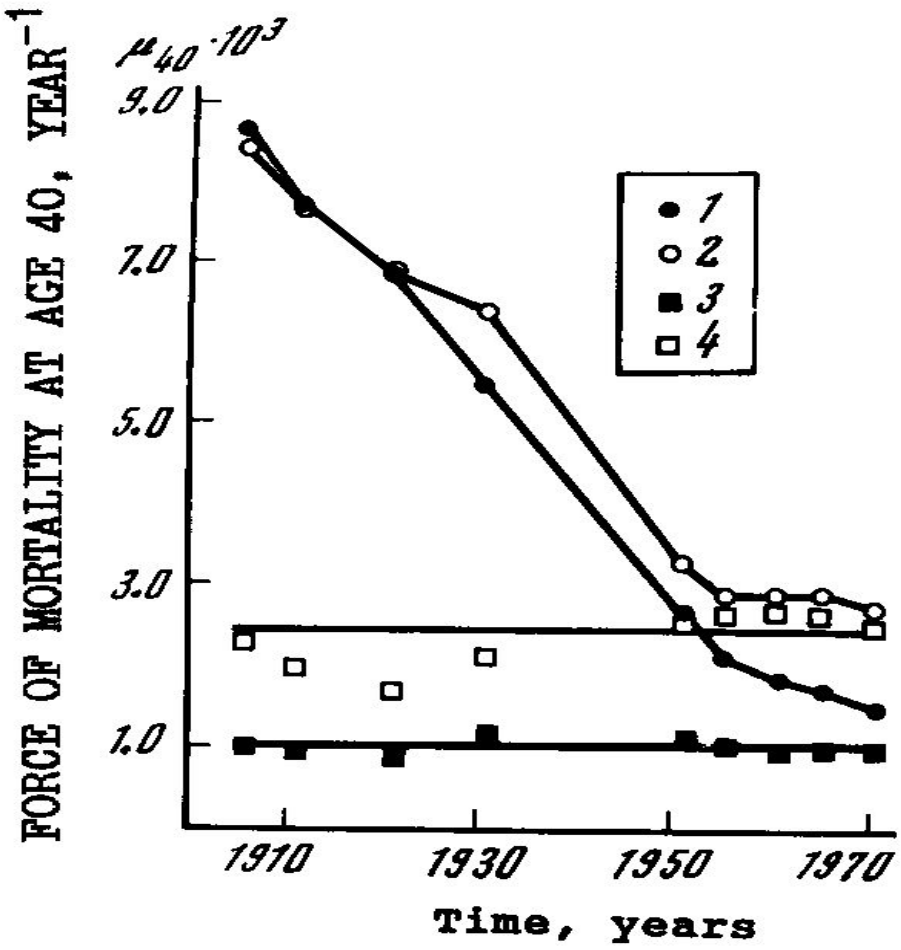


1. Норвегия, общая смертность
2. Дания, общая смертность
3. Норвегия, возрастная смертность
4. Дания, возрастная смертность

Source: Gavrilov, Gavrilova, "*The Biology of Life Span*" 1991

Предсказание дивергенции смертности

Историческая динамика смертности 40-летних ин Италии

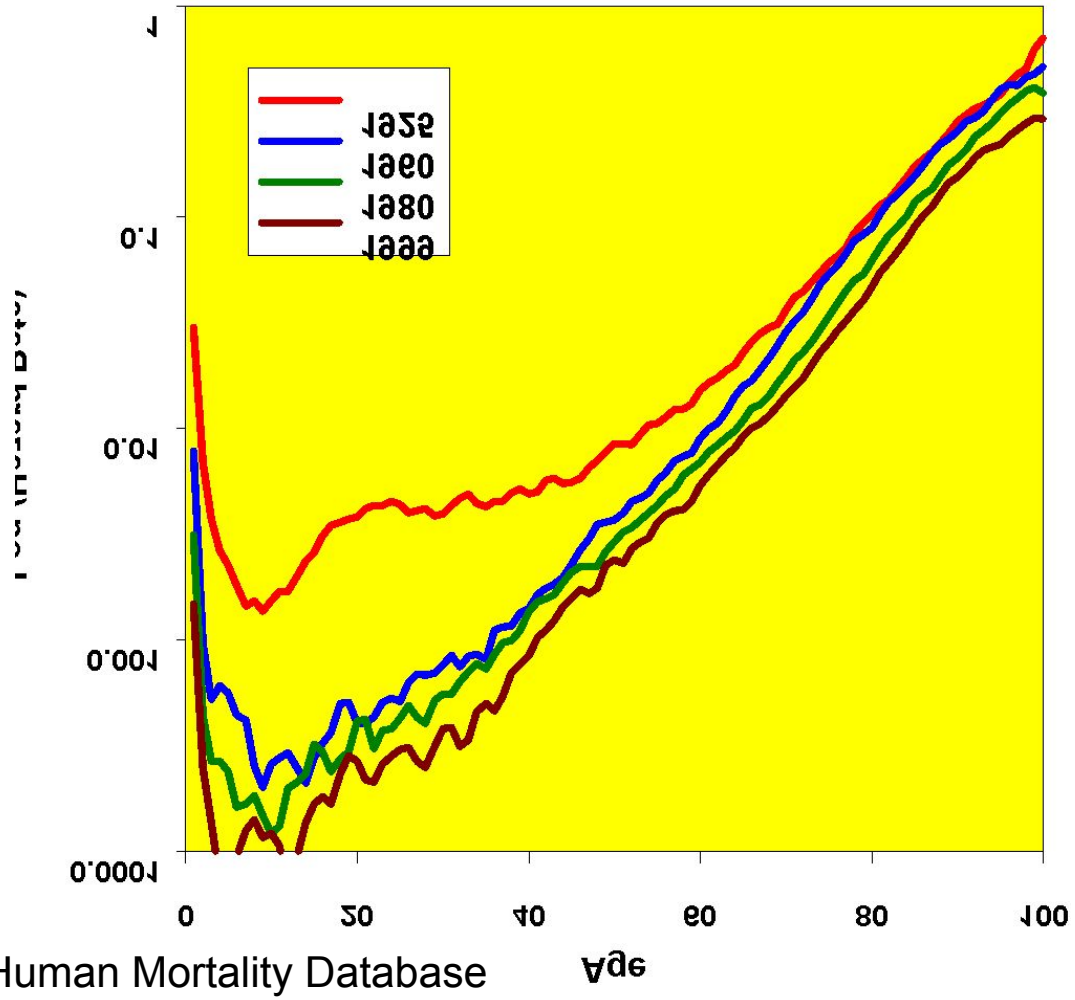


1. Женщины, общая смертность
2. Мужчины, общая смертность
3. Женщины, возрастная смертность
4. Мужчины, возрастная смертность

Source: Gavrilov, Gavrilova, "*The Biology of Life Span*" 1991

Историческая динамика смертности

Женщины Швеции



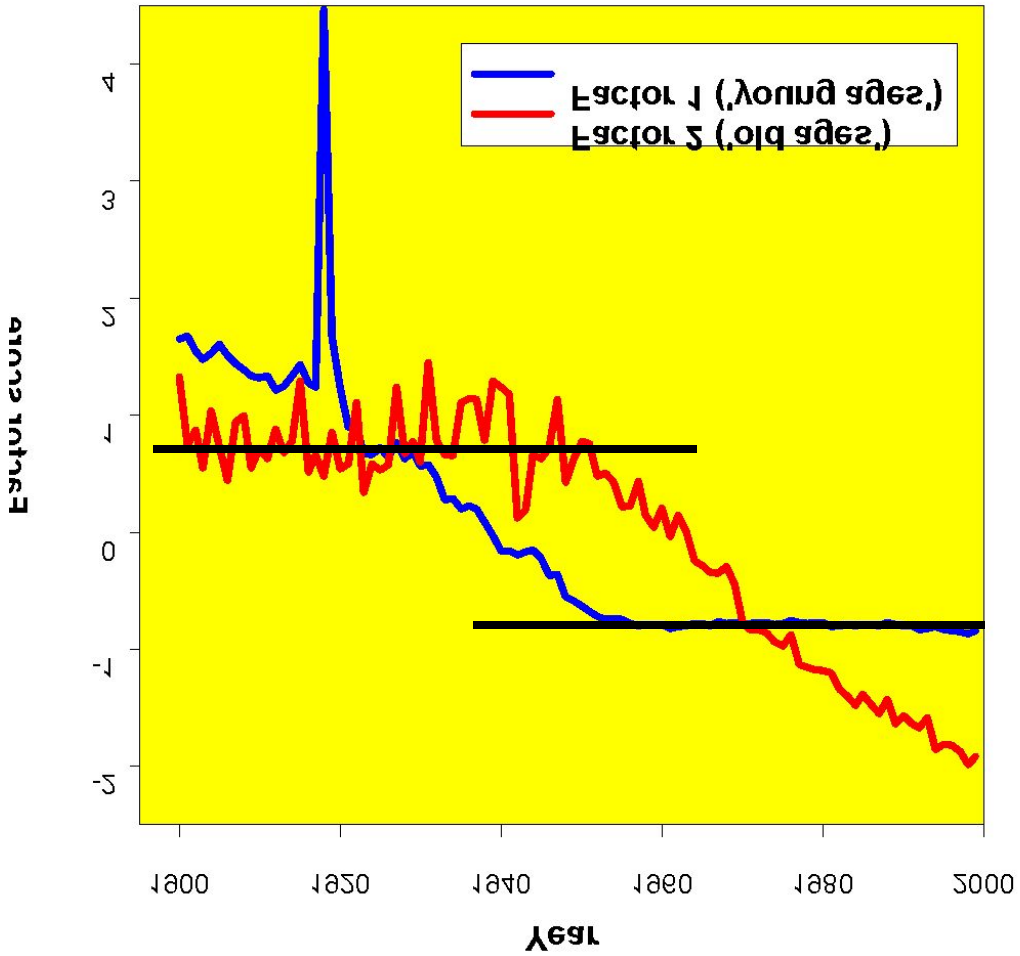
Data source: Human Mortality Database

Дальнейшее развитие модели Гомпертца-Мейкхема с помощью факторного анализа временных трендов смертности

Интенсивность смертности (age, time) =

$$= a_0(age) + a_1(age) \times F_1(time) + a_2(age) \times F_2(time)$$

Факторный анализ смертности женщин Швеции



Data source: Human Mortality Database

Следствие

- Тенденции смертности до 1950-х годов бесполезны и даже вредны для текущих прогнозов смертности, поскольку “правила игры” поменялись

Предварительные выводы

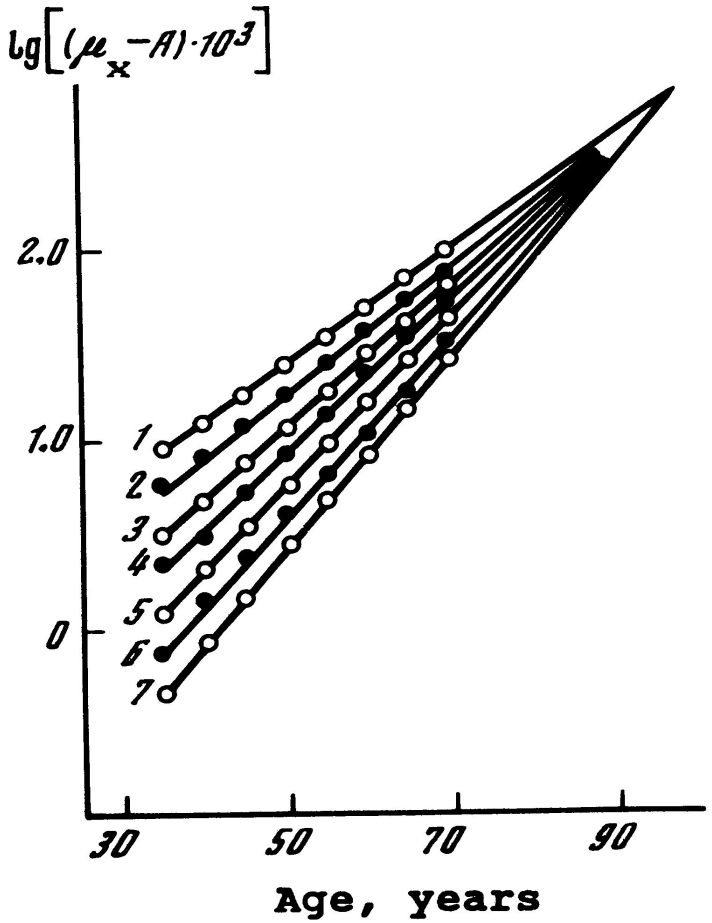
- **Определенные данные о биологических пределах смертности существовали в прошлом, но теперь эти пределы по-видимому способны подвергаться изменениям под воздействием технологического и медицинского прогресса**
- **Таким образом, не существует убедительных доказательств абсолютного биологического предела смертности в настоящее время.**
- **Analogy for illustration and clarification: There was a limit to the speed of airplane flight in the past ('sound' barrier), but it was overcome by further technological progress. Similar observations seems to be applicable to current human mortality decline.**

Компенсационный закон смертности (конвергенция смертности в старших возрастах)

Относительные различия в смертности уменьшаются с возрастом поскольку низкий начальный уровень смертности компенсируется более высокими темпами ее роста (актуариальная скорость старения)

Компенсационный закон смертности

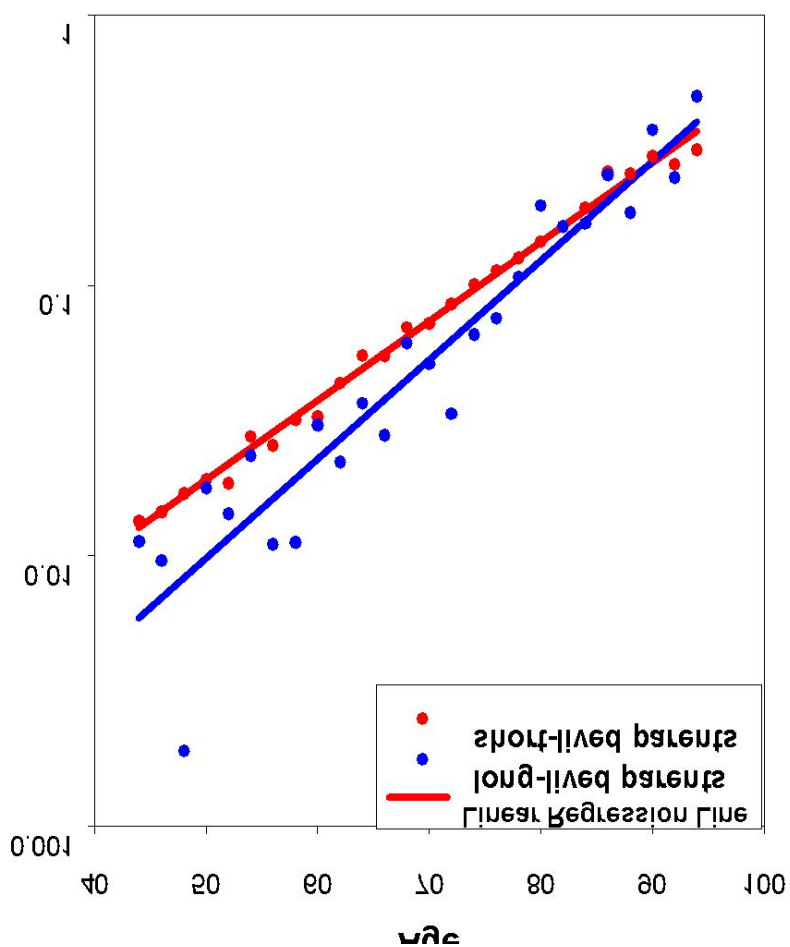
Convergence of Mortality Rates with Age



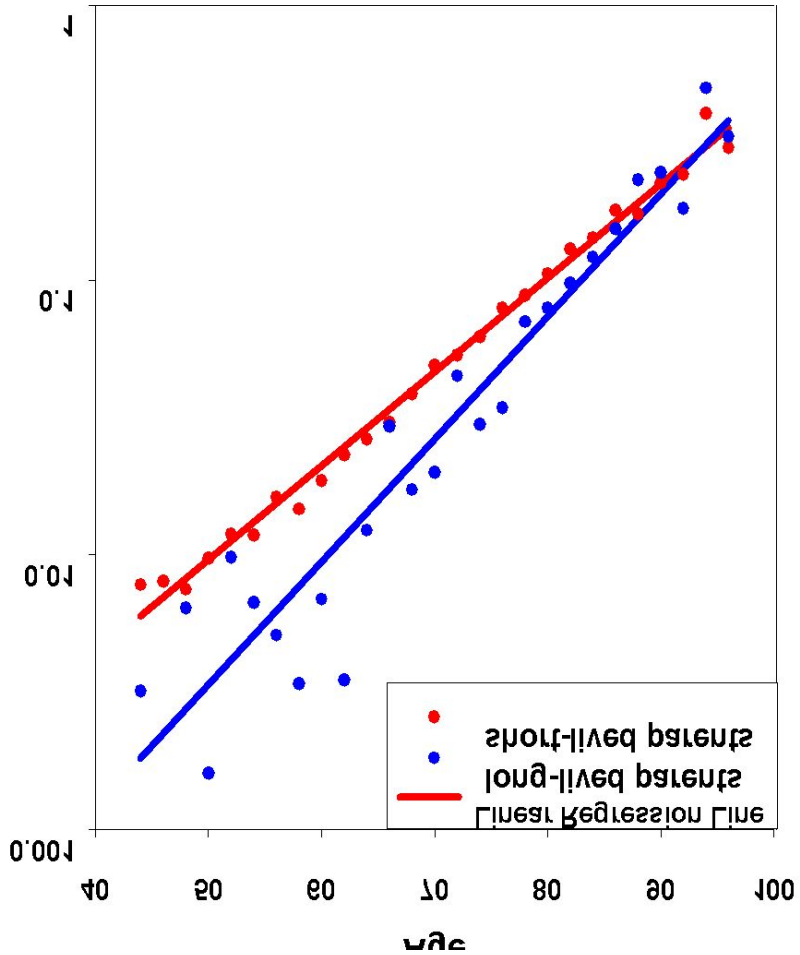
1 – India, 1941-1950, males
2 – Turkey, 1950-1951, males
3 – Kenya, 1969, males
4 - Northern Ireland, 1950-1952, males
5 - England and Wales, 1930-1932, females
6 - Austria, 1959-1961, females
7 - Norway, 1956-1960, females

Source: Gavrilov, Gavrilova, "*The Biology of Life Span*" 1991

Компенсационный закон смертности (эффекты долголетия родителей)

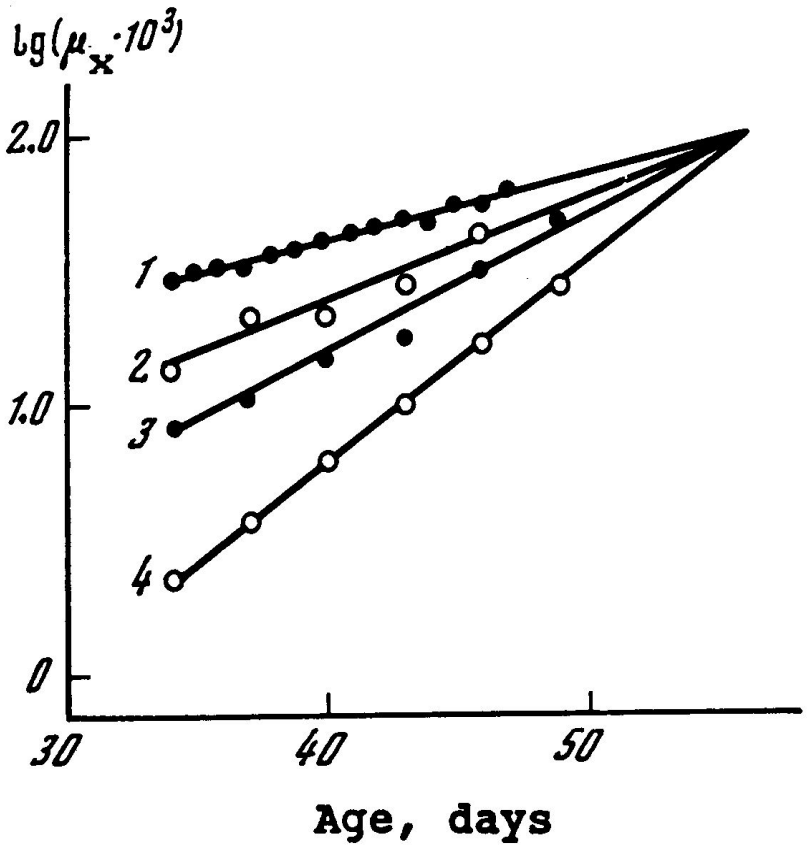


Сыновья



Дочери

Компенсационный закон смертности у лабораторных дрозофил



1 – drosophila of the Old Falmouth, New Falmouth, Sepia and Eagle Point strains (1,000 virgin females)

2 – drosophila of the Canton-S strain (1,200 males)

3 – drosophila of the Canton-S strain (1,200 females)

4 - drosophila of the Canton-S strain (2,400 virgin females)

Mortality force was calculated for 6-day age intervals.

Source: Gavrilov, Gavrilova, "*The Biology of Life Span*" 1991

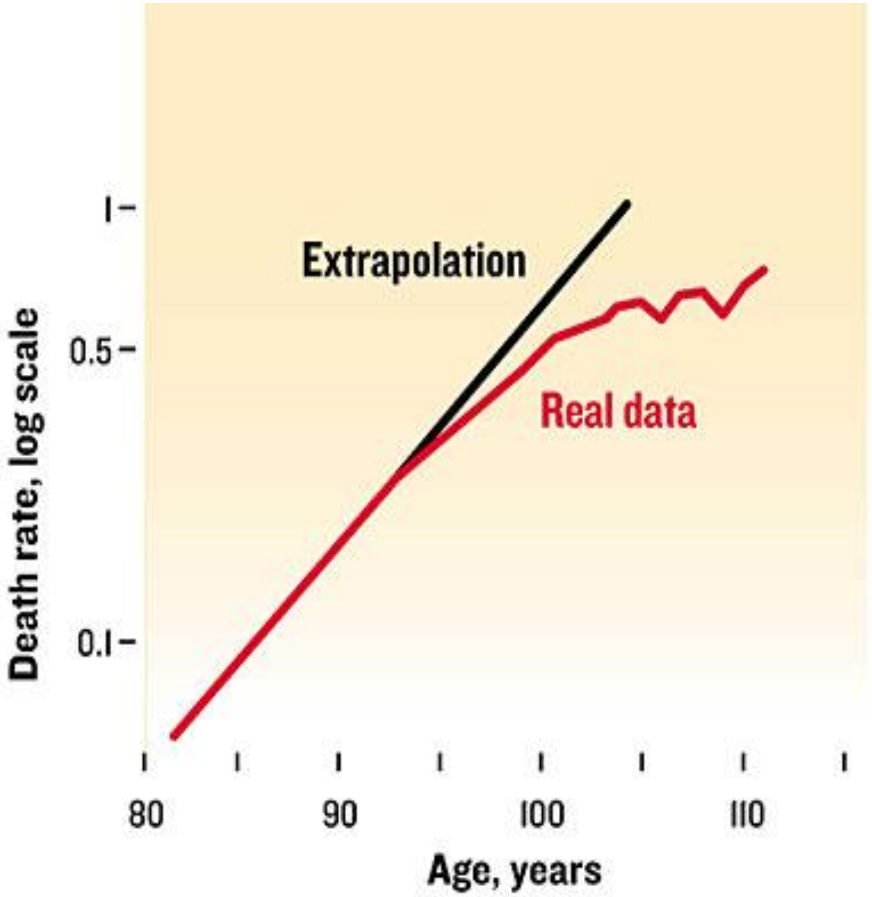
Следствия

- Надо быть готовым к тому, что более высокая скорость старения (актуарная) может быть связана с более высокой ожидаемой продолжительности жизни в сравниваемых популяциях (например, мужчины и женщины)
- Надо быть готовым к нарушению принципа пропорциональности смертности (модели Кокса пропорциональных рисков)
- Относительные эффекты факторов риска зависят от возраста и имеют тенденцию снижаться с возрастом

Замедление роста смертности в старших возрастах
(выход смертности на плато)

Замедление роста смертности в старших возрастах заключается в том, что смертность перестает расти экспоненциально с возрастом и в конечном счете выходит на плато

Замедление роста смертности с возрастом в возрастах



After age 95, the observed risk of death [red line] deviates from the value predicted by an early model, the Gompertz law [black line].

- Mortality of Swedish women for the period of 1990-2000 from the Kannisto-Thatcher Database on Old Age Mortality
- Source: Gavrilov, Gavrilova, "Why we fall apart. Engineering's reliability theory explains human aging". *IEEE Spectrum*. 2004.

HUMAN BIOLOGY
a record of research
FEBRUARY, 1939
VOL. 11 No. 1

THE BIOSTATISTICS OF SENILITY

BY MAJOR GREENWOOD AND J. O. IRWIN

M. Greenwood, J. O. Irwin. BIOSTATISTICS OF SENILITY

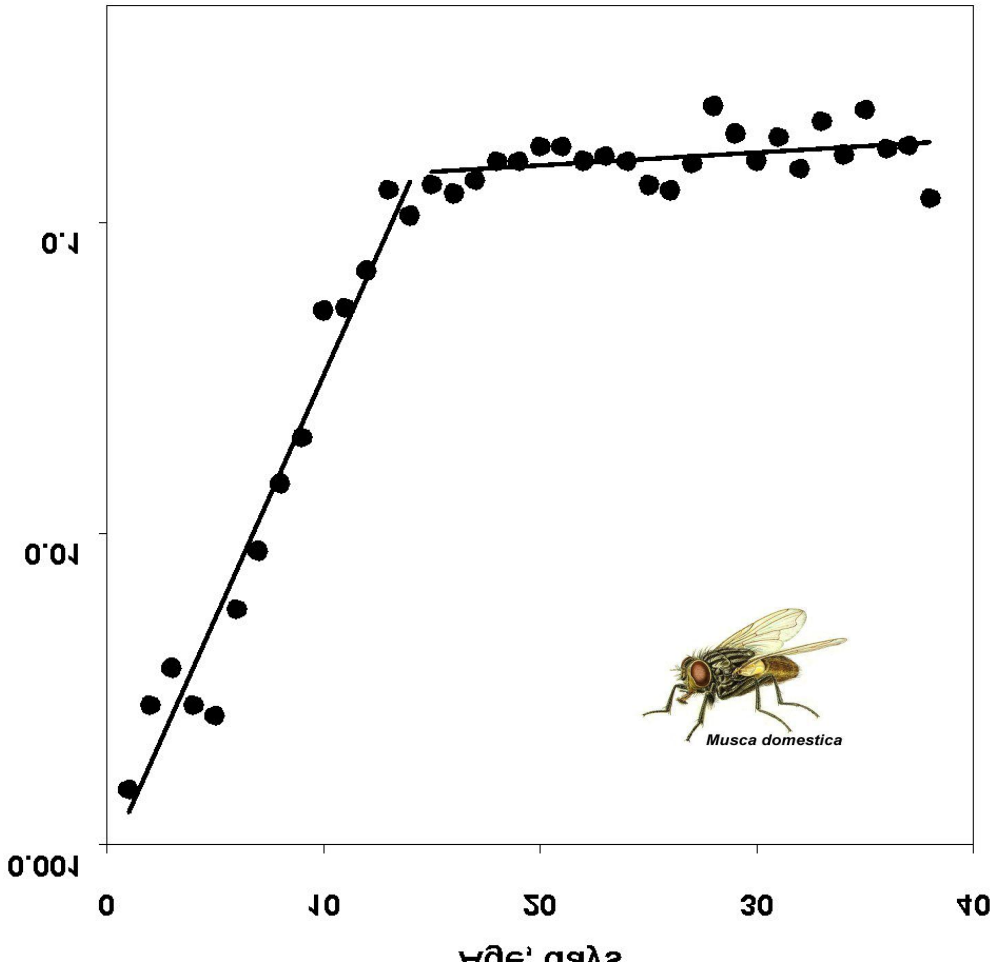
" the increase of mortality rate with age advances at a slackening rate, that nearly all, perhaps all, methods of graduation of the type of Gompertz's formula *over-state* senile mortality. "

"... *possibility* that with advancing age the rate of mortality asymptotes to a finite value. "

"... The limiting values of q_x are 0.439 for women and 0.544 for men. Some tests of the ultimate mortalities in non-human experience were not unfavorable. "

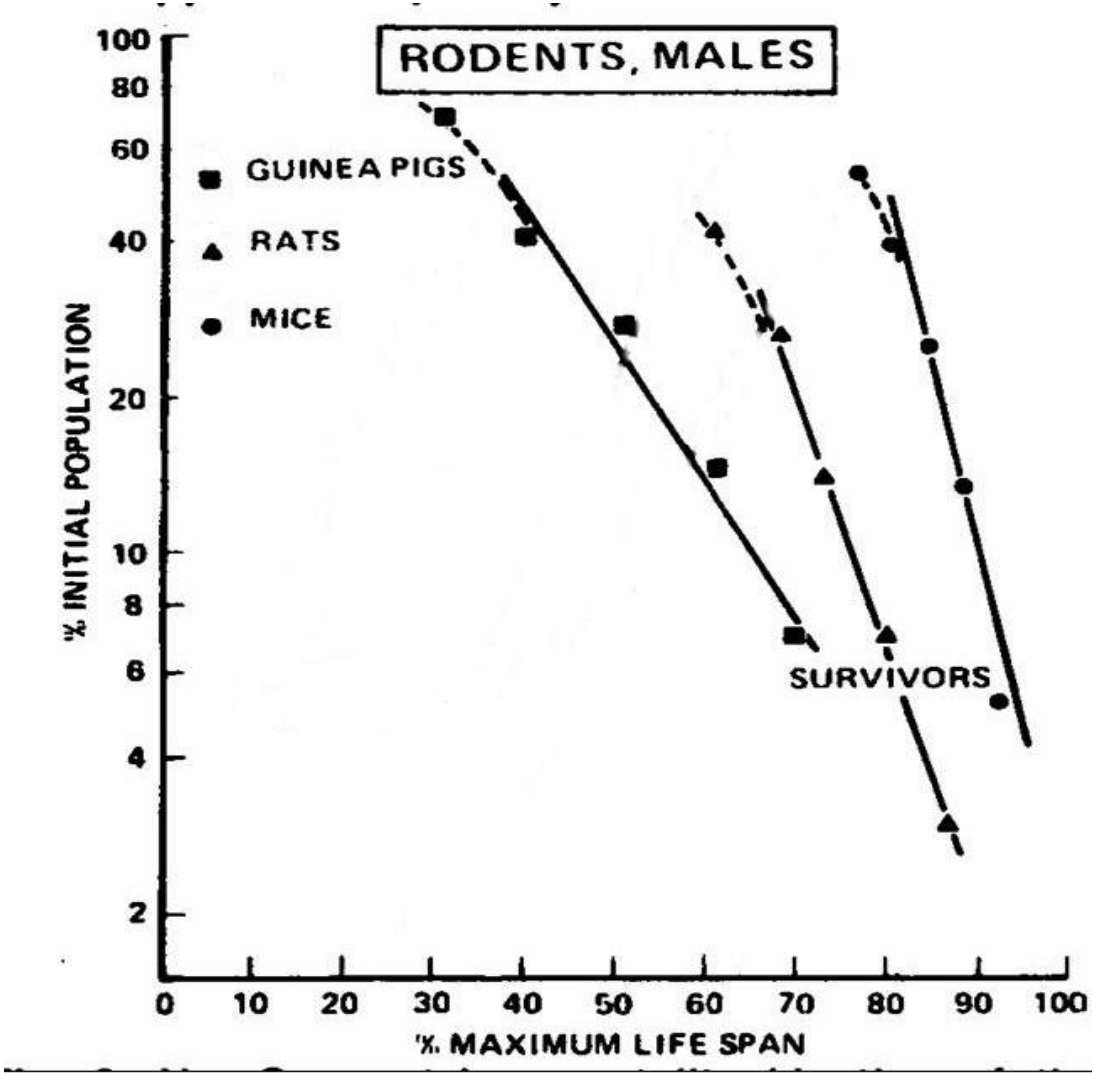
Выход смертности на плато у домашних мух

Musca domestica



Based on life table of 4,650 male house flies published by Rockstein & Lieberman, 1959

Отсутствие старения в старших возрастах



Source: A. Economos. A non-Gompertzian paradigm for mortality kinetics of metazoan animals and failure kinetics of manufactured products. AGE, 1979, 2: 74-76.

Замедление роста смертности у различных видов животных

Беспозвоночные:

- Nematodes, shrimps, bdelloid rotifers, degenerate medusae (Economos, 1979)
- Drosophila melanogaster (Economos, 1979; Curtsinger et al., 1992)
- Housefly, blowfly (Gavrilov, 1980)
- Medfly (Carey et al., 1992)
- Bruchid beetle (Tatar et al., 1993)
- Fruit flies, parasitoid wasp (Vaupel et al., 1998)

Млекопитающие:

- Mice (Lindop, 1961; Sacher, 1966; Economos, 1979)
- Rats (Sacher, 1966)
- Horse, Sheep, Guinea pig (Economos, 1979; 1980)

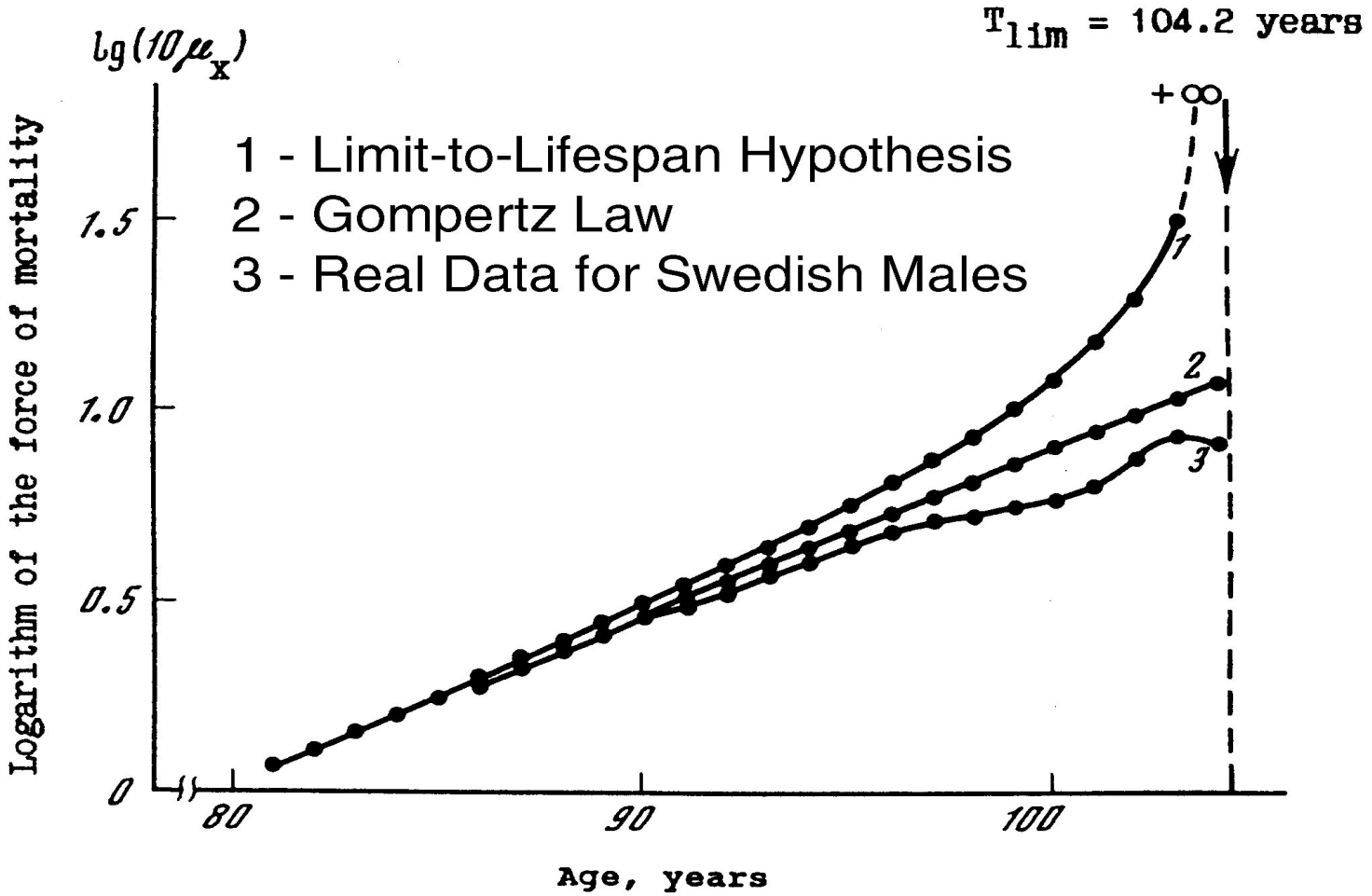
Однако у следующих видов замедление скорости роста смертности в старших возрастах не обнаружено

- Rodents (Austad, 2001)
- Baboons (Bronikowski et al., 2002)

Существующие объяснения замедления смертности с возрастом

- **Гетерогенность популяции (Beard, 1959; Sacher, 1966).** *"… sub-populations with the higher injury levels die out more rapidly, resulting in progressive selection for vigour in the surviving populations"* **(Sacher, 1966)**
- **Исчерпание избыточности (резервов) организма в экстремально старших возрастах так что каждое случайное повреждение приводит к смерти (Gavrilov, Gavrilova, 1991; 2001)**
- **Более низкие риски смерти пожилых и старых людей из-за менее рискованного поведения (Greenwood, Irwin, 1939)**
- **Эволюционные объяснения (Mueller, Rose, 1996; Charlesworth, 2001)**

Прверка гипотезы существования предела продолжительности жизни



Source: **Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. 1991.** *The Biology of Life Span*

Следствия

- Верхнего предела индивидуальной продолжительности жизни человека не существует – нет особой фиксированной цифры, которая отделяла бы возможные величины продолжительности жизни от невозможных

- Этот вывод очень важен, поскольку он опровергает распространенное представление о фиксированной максимальной продолжительности жизни человека

Каковы объяснения существующих законов смертности

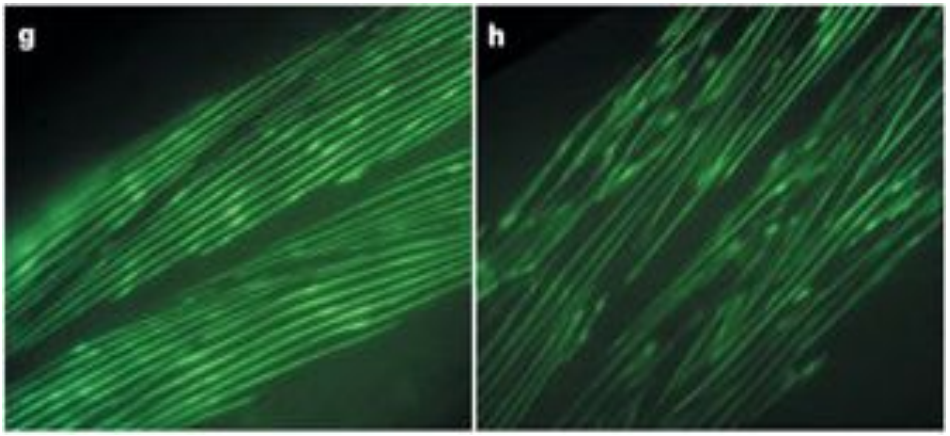
Теории старения и смертности

Дополнительное эмпирическое наблюдение:

Многие возрастные изменения можно объяснить кумулятивными эффектами потери клеток со временем

- **Atherosclerotic inflammation - exhaustion of progenitor cells responsible for arterial repair** (Goldschmidt-Clermont, 2003; Libby, 2003; Rauscher et al., 2003).
- **Decline in cardiac function - failure of cardiac stem cells to replace dying myocytes** (Capogrossi, 2004).
- **Incontinence - loss of striated muscle cells in rhabdosphincter** (Strasser et al., 2000).

Как и люди, черви-нематоды *C. elegans* тоже испытывают потерю мышечных клеток с возрастом



Body wall muscle sarcomeres

Left - age 4 days. Right - age 18 days

Herndon et al. 2002. Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*. *Nature* 419, 808 - 814.

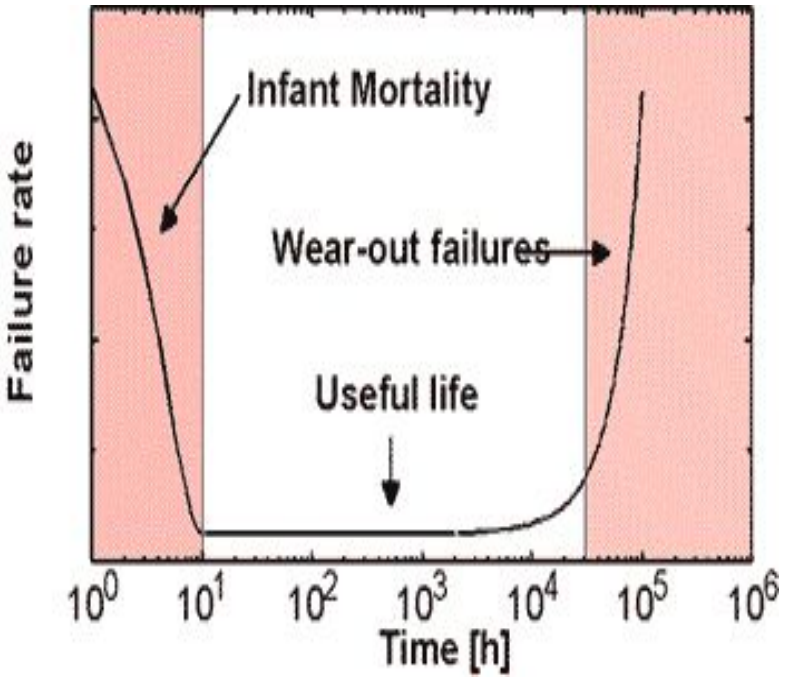
"…many additional cell types (such as hypodermis and intestine) … exhibit age-related deterioration."

Что должна объяснять теория старения?

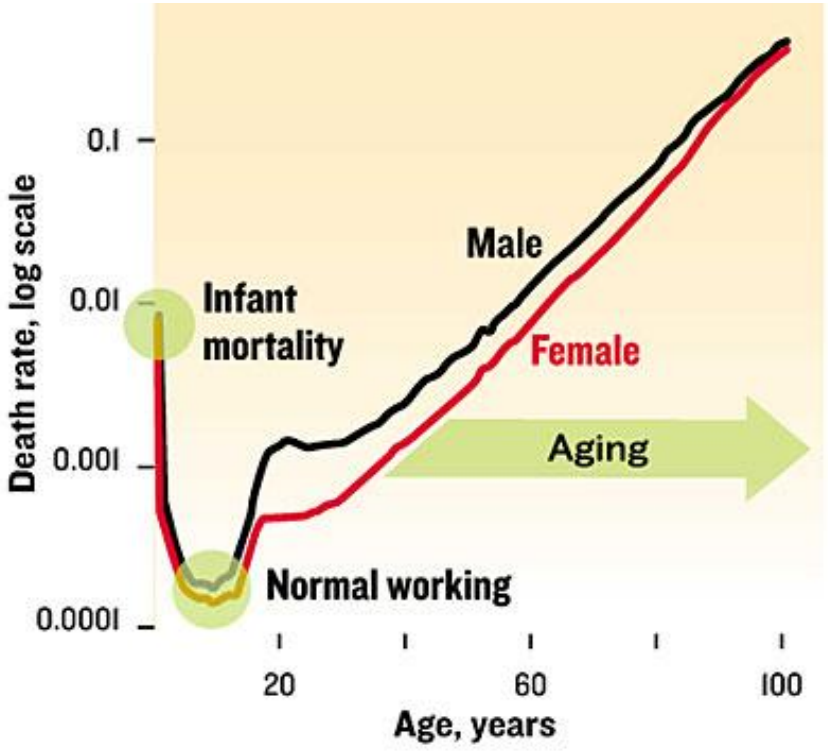
- Почему организмы большинства биологических видов, включая человека, разрушаются с возрастом?
- Закон смертности Гомпертца
- Замедление роста смертности в возрастом и выход смертности на плато
- Компенсационный закон смертности

Старение – это очень общее явление!

Стадии жизни машин и людей

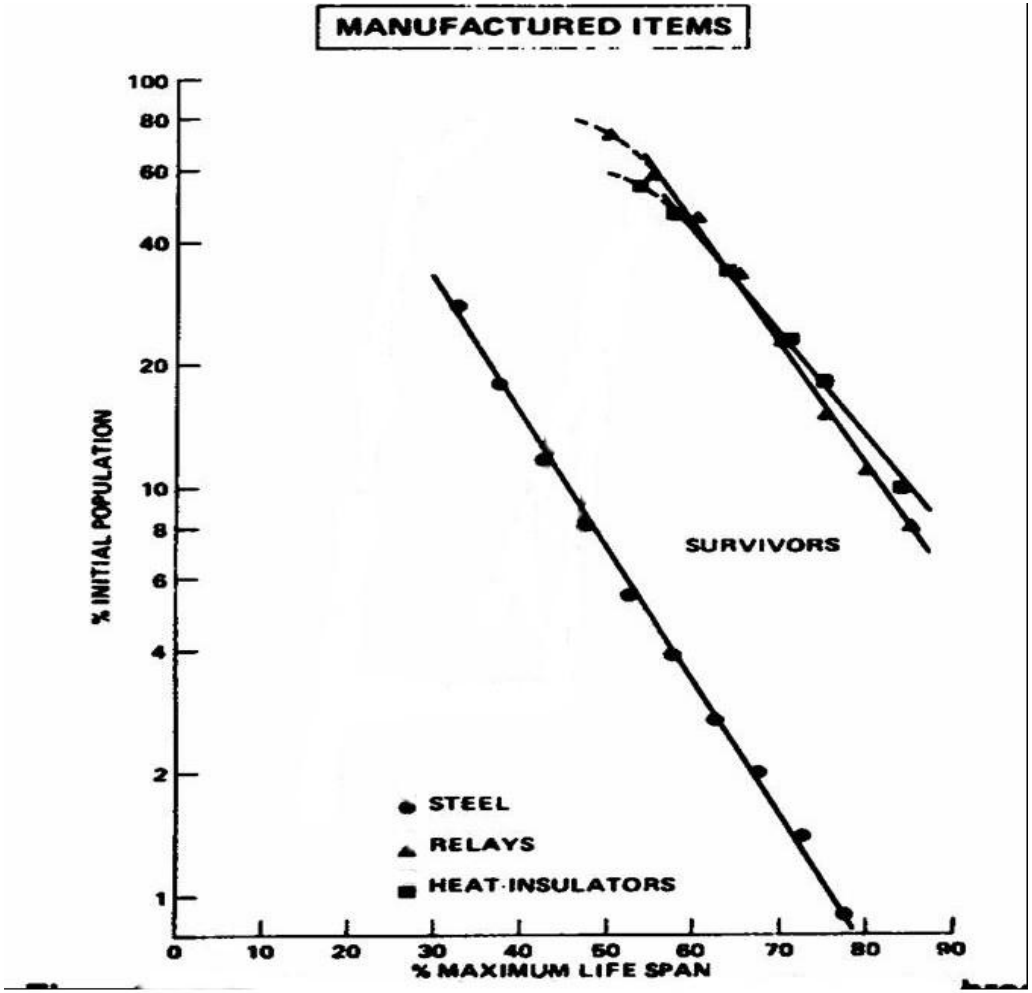


The so-called bathtub curve for technical systems



Bathtub curve for human mortality as seen in the U.S. population in 1999 has the same shape as the curve for failure rates of many machines.

Нестареющая кинетика отказов технических материалов в конце жизни
(steel, relays, heat insulators)



Source:

A. Economos.

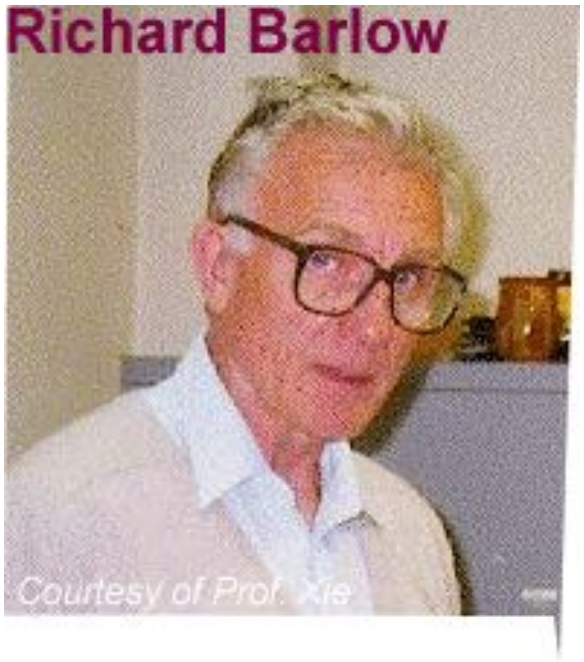
A non-Gompertzian paradigm for mortality kinetics of metazoan animals and failure kinetics of manufactured products. AGE, 1979, 2: 74-76.

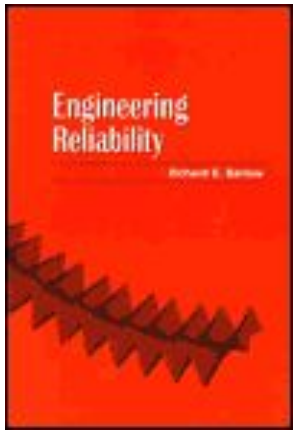
Теория надежности

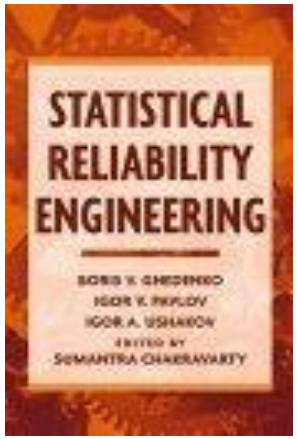
Теория надежности была исторически развита для описания отказов и старения сложного электронного (военного) оборудования, но сама теория является достаточно общей

Что такое теория надежности?

- **Теория надежности – это общая теория отказов систем.**

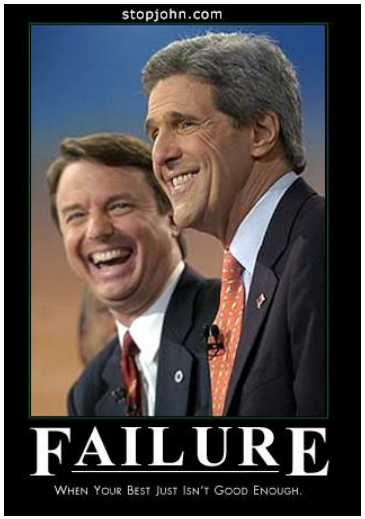






Концепция отказа системы

- **В теории надежности отказом называется явления когда необходимая функция перестает выполняться**



Определение стареющих и нестареющих систем в теории надежности

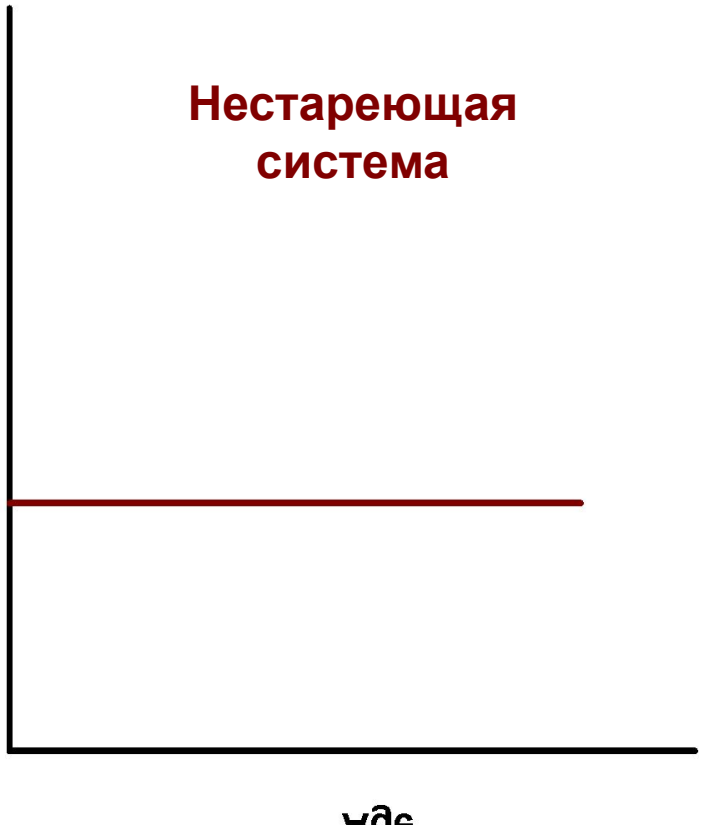
- Старение: растущий риск отказов с течением времени (возраста).
- Отсутствие старения: **старый такой же хороший как и новый**' (риск отказов не увеличивается с возрастом)
- Увеличение календарного возраста само по себе неважно

Стареющие и нестареющие системы

Perfect clocks having an ideal marker of their increasing age (time readings) are not aging

Progressively failing clocks are aging (although their 'biomarkers' of age at the clock face may stop at 'forever young' date)

Смертность стареющих и нестареющих систем



Example: radioactive decay

Согласно теории надежности:

Старение это не просто увеличение возраста

Вместо этого

Старение – это деградация до наступления отказа: возникновение болезней и последующая смерть

- **'Healthy aging' is an oxymoron like a healthy dying or a healthy disease**
- **More accurate terms instead of 'healthy aging' would be a delayed aging, postponed aging, slow aging, or negligible aging (senescence)**

Согласно теории надежности:

- **Наступление болезни или инвалидности – это пример отказа организма**
- **Если риск таких отказов растет с возрастом – это старение по определению**

- **Специфические механизмы старения могут быть различными у разных биологических видов (лосось и человек)**

НО

- **Однако существуют общие принципы отказа систем и старения**

Концепция надежностной структуры

- Организация компонентов, которые важны для надежности системы, называются надежностной структурой и графически представлена схемой **логической взаимосвязи**

Два основных вида логической взаимосвязи

- **Компоненты соединены последовательно**

Fails when the first component fails

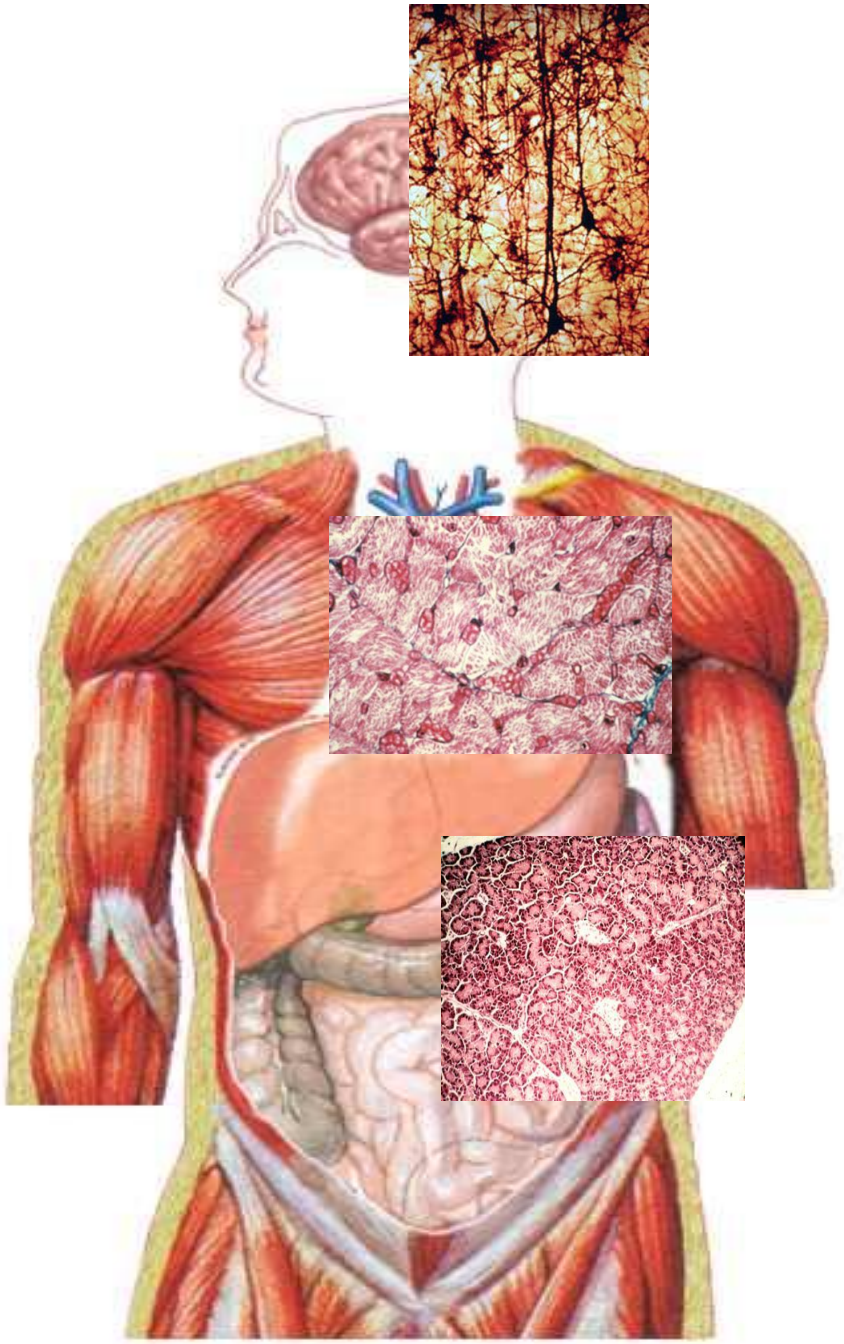
$$P_s = p_1 p_2 p_3 \ldots p_n = p^n$$

- **Компоненты соединены параллельно**

Fails when all components fail

$$Q_s = q_1 q_2 q_3 \ldots q_n = q^n$$

- **Комбинация – Последовательно-параллельная система**



Последовательно-параллельная структура человеческого организма

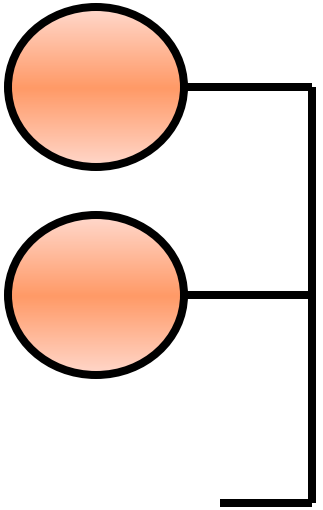
- Жизненно-важные органы соединены последовательно

- Клетки в жизненно-важных органах соединены параллельно

Избыточность создает как толерантность к повреждением так и накопление повреждений (старение)

Система без избыточности гибнет после первого же случайного повреждения (старение отсутствует)

Система с избыточностью накапливает повреждения (старение)



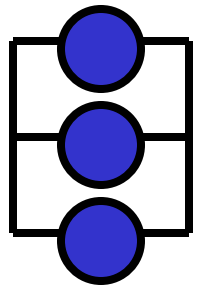
Модель надежности простой параллельной системы

Интенсивность отказов системы:

$$\mu(x) = -\frac{dS(x)}{S(x)\,dx} = \frac{nk\,e^{-kx}(1-e^{-kx})^{n-1}}{1-(1-e^{-kx})^{n}}$$

$\approx nk^n x^{n-1}$ early-life period approximation, when $1-e^{-kx} \approx kx$

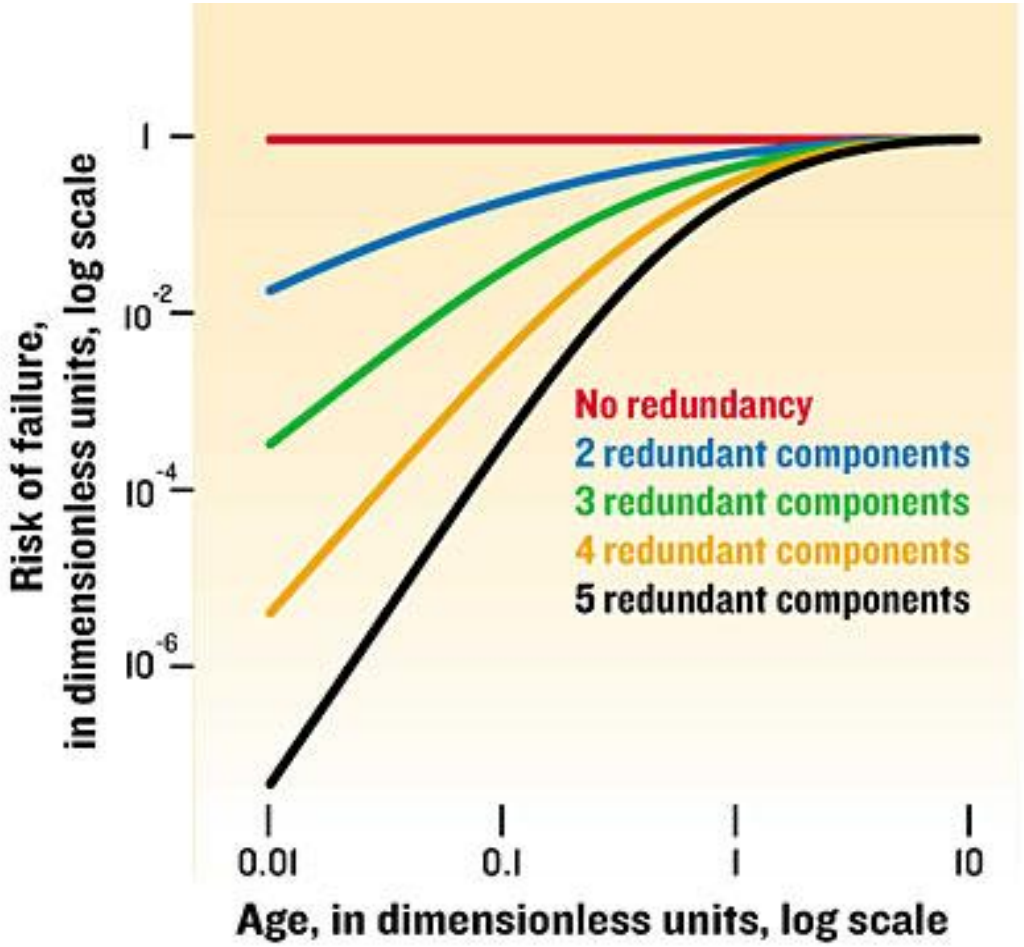
$\approx k$ late-life period approximation, when $1-e^{-kx} \approx 1$

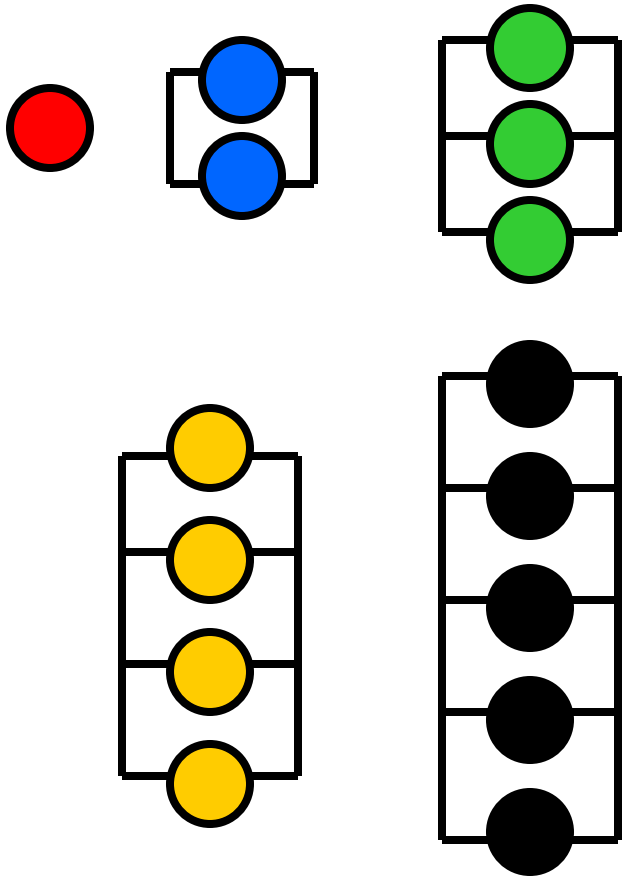


Elements fail randomly and independently with a constant failure rate, ***k***

n – initial number of elements

Интенсивность отказов как функция возраста у систем с различными уровнями избыточности





Failure of elements is random

Стандартные модели надежности объясняют

- Замедление роста смертности и выход на плато в старших возрастах
- Компенсационный закон смертности

Стандартные модели надежности не объясняют

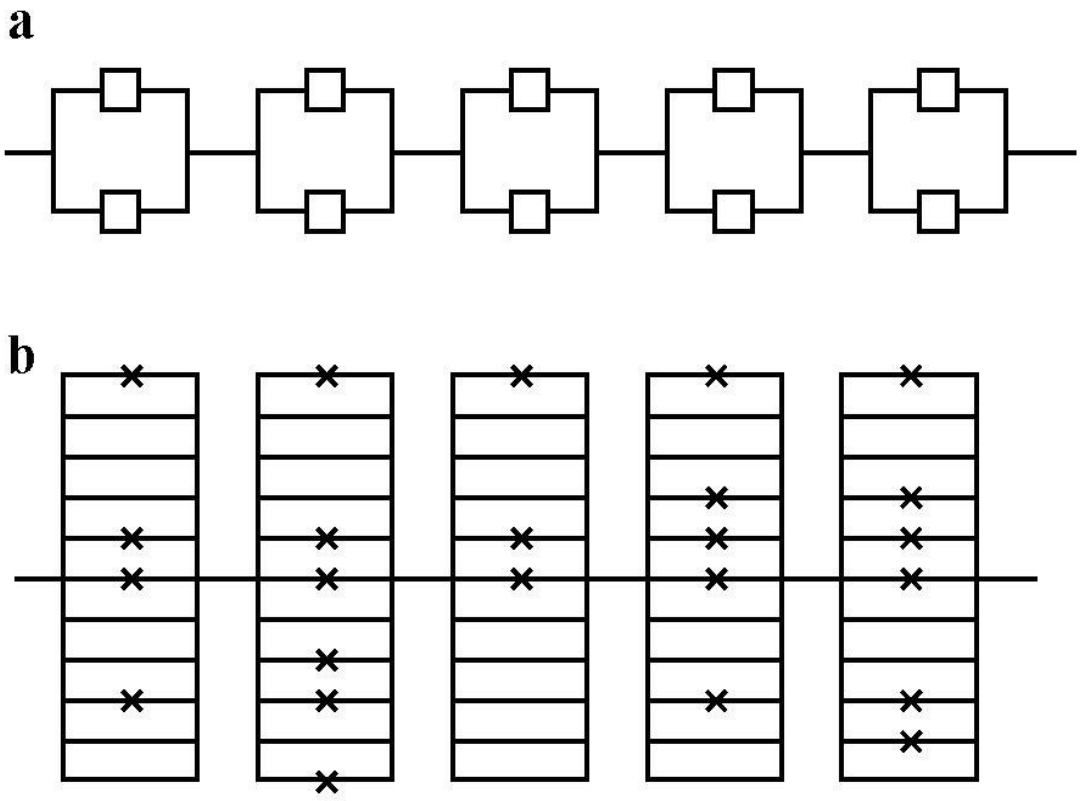
- Закон Гомпертца для смертности биологических систем
- Вместо этого такие модели приводят к закону Вейбулла или степенному закону роста смертности с возрастом

Догадка пришла после работы на полуразрушенной вычислительной технике в СССР

- The complex unpredictable behavior of this computer could only be described by resorting to such 'human' concepts as character, personality, and change of mood.

Надежностная структура

(a) технических систем и (b) биологических систем



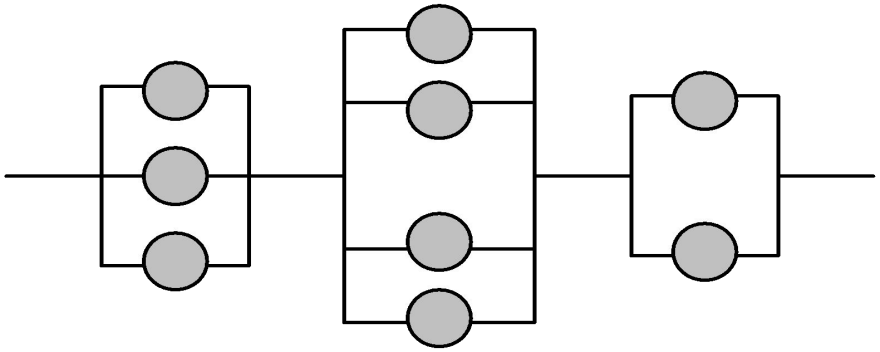
Низкая избыточность

Мало дефектов

Высокая избыточность

Много дефектов

Модели систем с распределенной избыточностью



Organism can be presented as a system constructed of *m* series-connected blocks with binomially distributed elements within block (Gavrilov, Gavrilova, 1991, 2001)

Модель организма с начальным уровнем повреждений

Failure rate of a system with binomially distributed redundancy (approximation for initial period of life):

$$\mu(x) \approx Cmn(qk)^n \left(\frac{1-q}{qk} + x\right)^{n-1} = \alpha(x_0 + x)^{n-1}$$

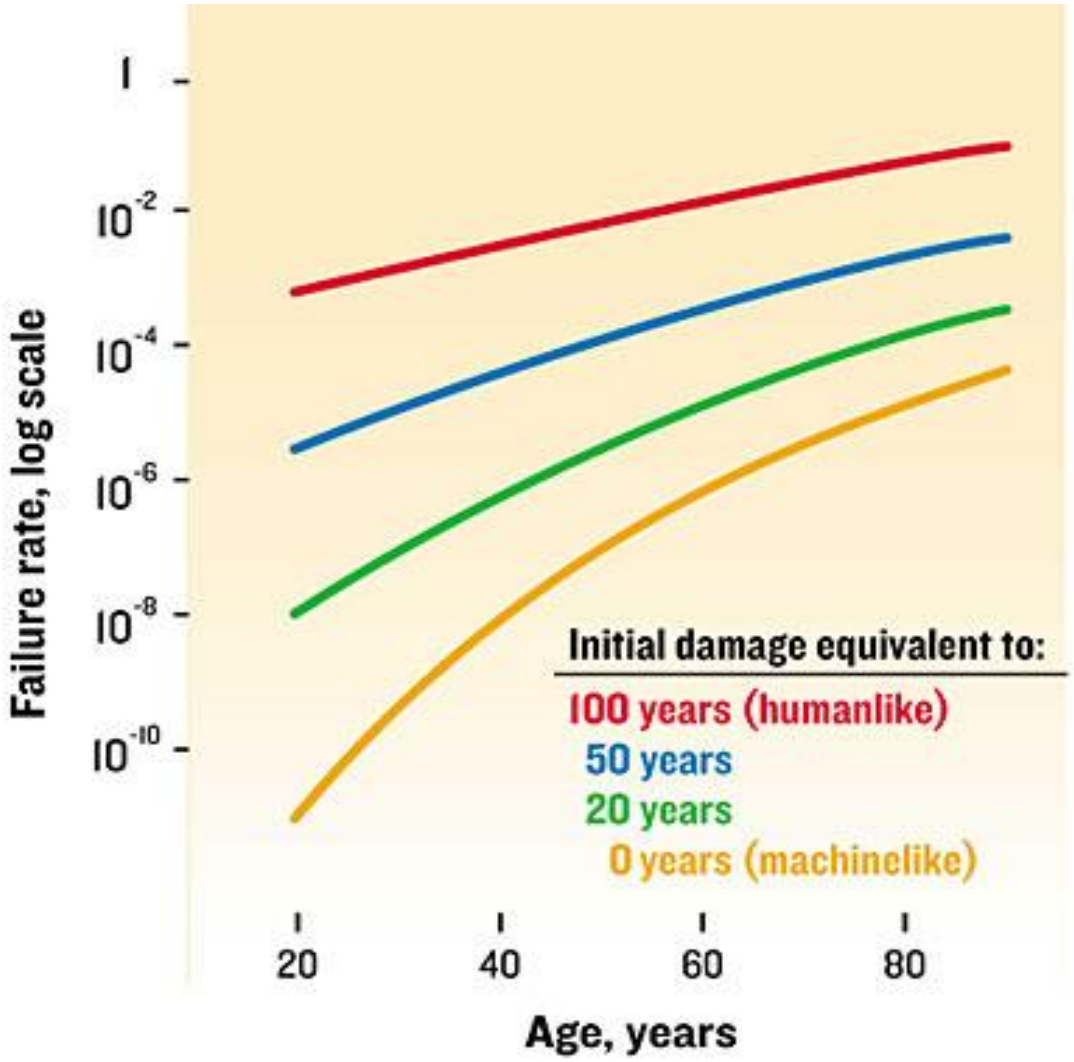
Биномиальный закон смертности

where $x_0 = \frac{1-q}{qk}$ - the initial virtual age of the system

The initial virtual age of a system defines the law of system's mortality:

- $x_0 = 0$ - **ideal system, Weibull law of mortality**
- $x_0 >> 0$ - **highly damaged system, Gompertz law of mortality**

Люди стареют как машины, построенные с большим количеством дефектных частей.



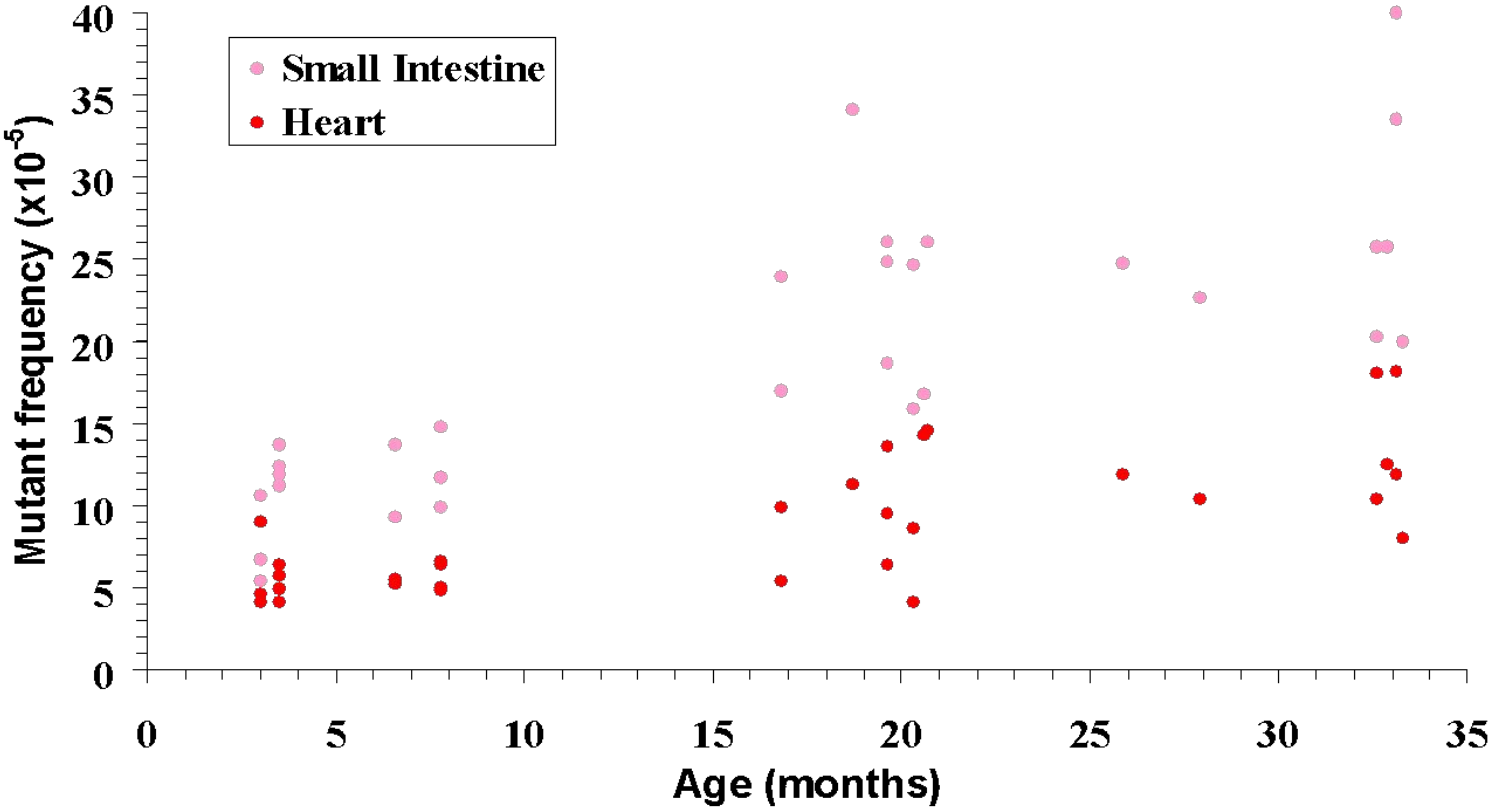
- По мере того как число дефектных компонентов, начальное число дефектов растет, интенсивность отказов машин начинает походить на интенсивность смертности людей

Гипотеза начального уровня повреждений: (Idea of High Initial Damage Load)

Взрослые организмы изначально имеют высокий уровень повреждений, сопоставимый с последующим накоплением дефектов в процессе старения в течение оставшейся жизни.

Source: Gavrilov, L.A. & Gavrilova, N.S. 1991. The Biology of Life Span: A Quantitative Approach. Harwood Academic Publisher, New York.

Частота спонтанных мутаций от возраста в сердце и кишечнике



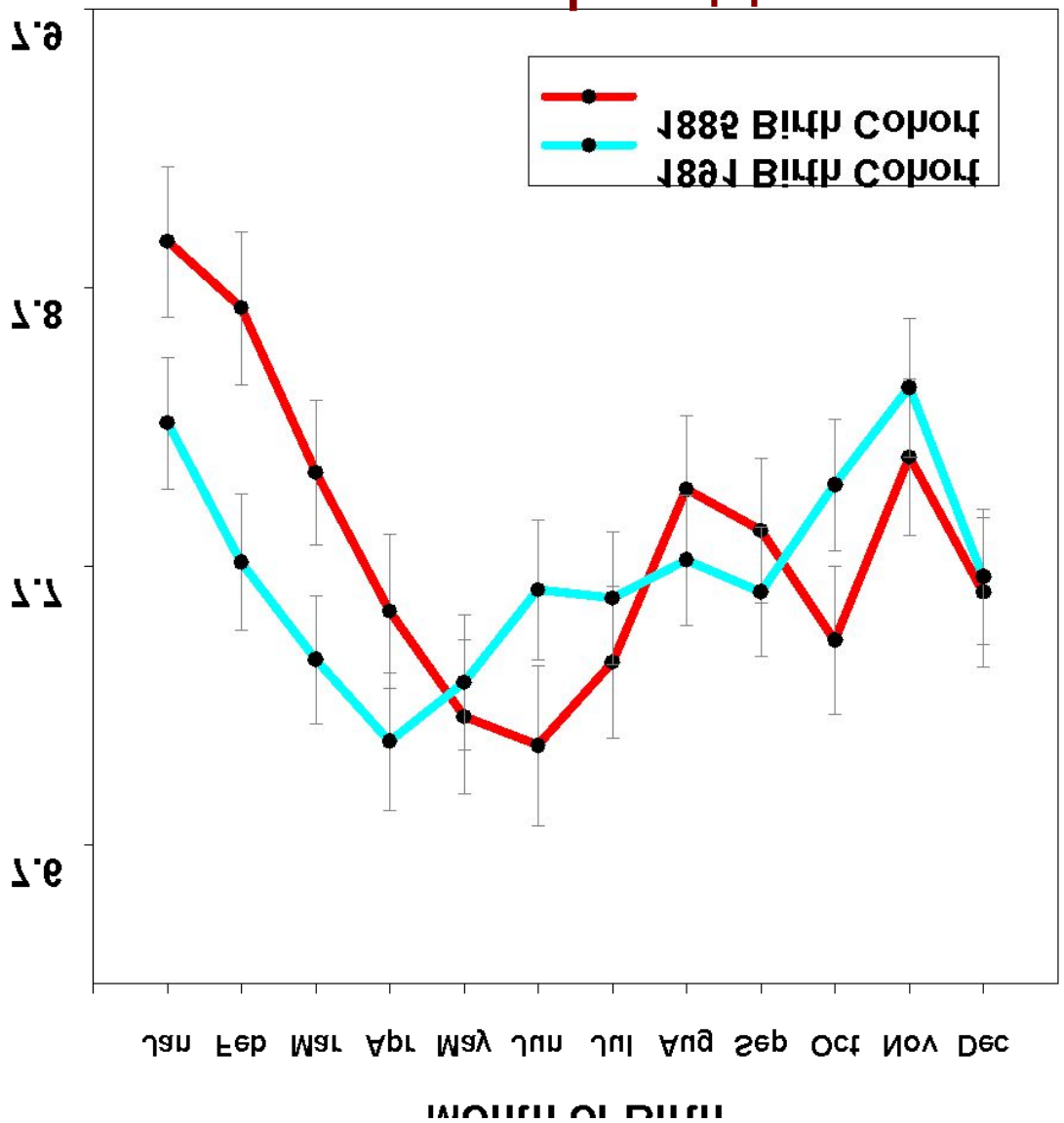
Source: Presentation of Jan Vijg at the IABG Congress, Cambridge, 2003

Практические следствия гипотезы начального уровня:

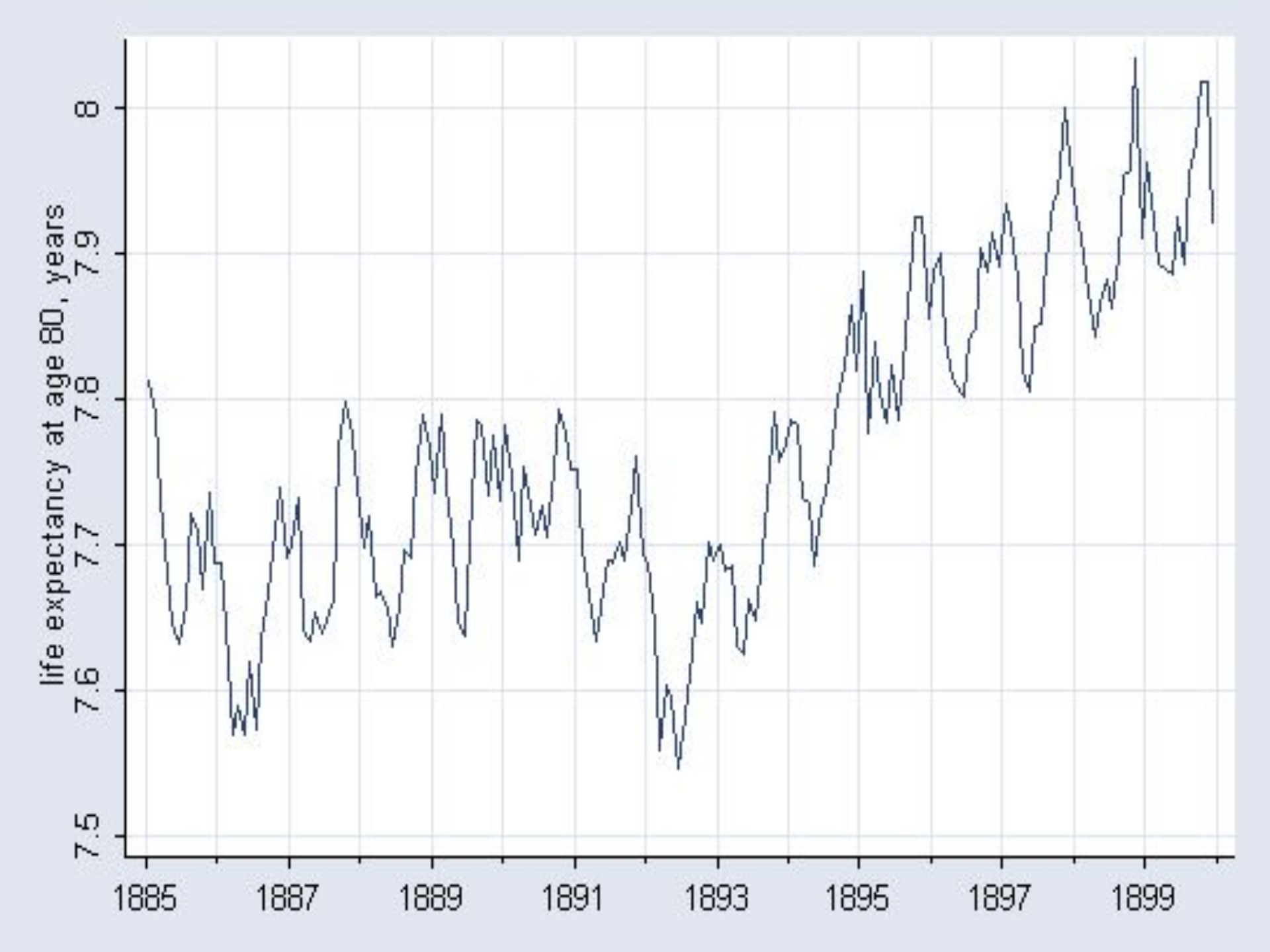
Даже небольшой прогресс в оптимизации процессов раннего развития может потенциально привести к профилактике многих заболеваний старшего возраста и отсрочке связанной с возрастом смертности, а также значительному увеличению продолжительности здоровой жизни.

Source: Gavrilov, L.A. & Gavrilova, N.S. 1991. The Biology of Life Span: A Quantitative Approach. Harwood Academic Publisher, New York.

Продолжительность жизни и месяц рождения



Data source:
Social Security
Death Master File


life expectancy at age 80, years
7.5
7.6
7.7
7.8
7.9
8
1885
1887
1889
1891
1893
1895
1897
1899

Благодарности

This study was made possible thanks to:

- **generous support from the National Institute on Aging, and**

- **stimulating working environment at the Center on Aging, NORC/University of Chicago**

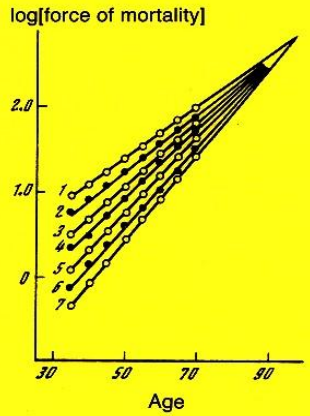
Больше информации можно найти на сайте, посвященном продолжительности жизни человека:

- **http://longevity-science.org**

The Biology of Life Span: A Quantitative Approach

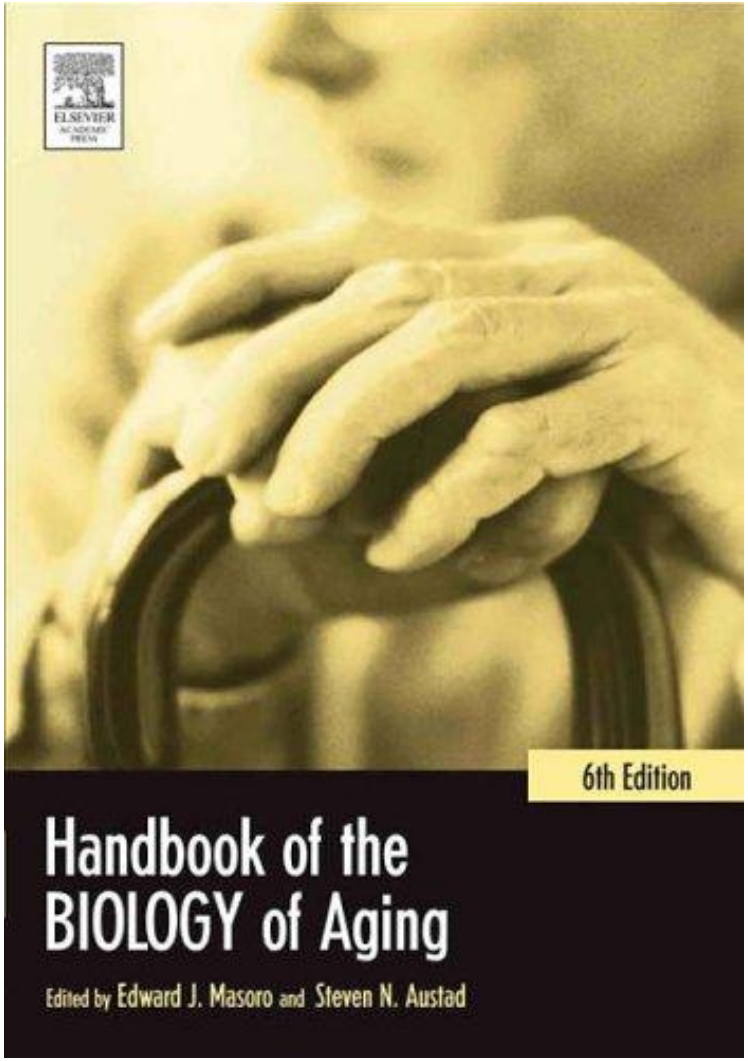
L. A. Gavrilov and N. S. Gavrilova

Edited by
V. P. Skulachev



harwood academic publishers
chur • london • paris • new york • melbourne

Gavrilov, L., Gavrilova, N. **Reliability theory of aging and longevity**. In: ***Handbook of the Biology of Aging.*** Academic Press, 6th edition (published recently).



Новые результаты

Является ли преувеличением закон замедления роста смертности?

Исследование на основании метода угасших поколений в США

Трудности оценки интенсивности смертности в старших возрастах

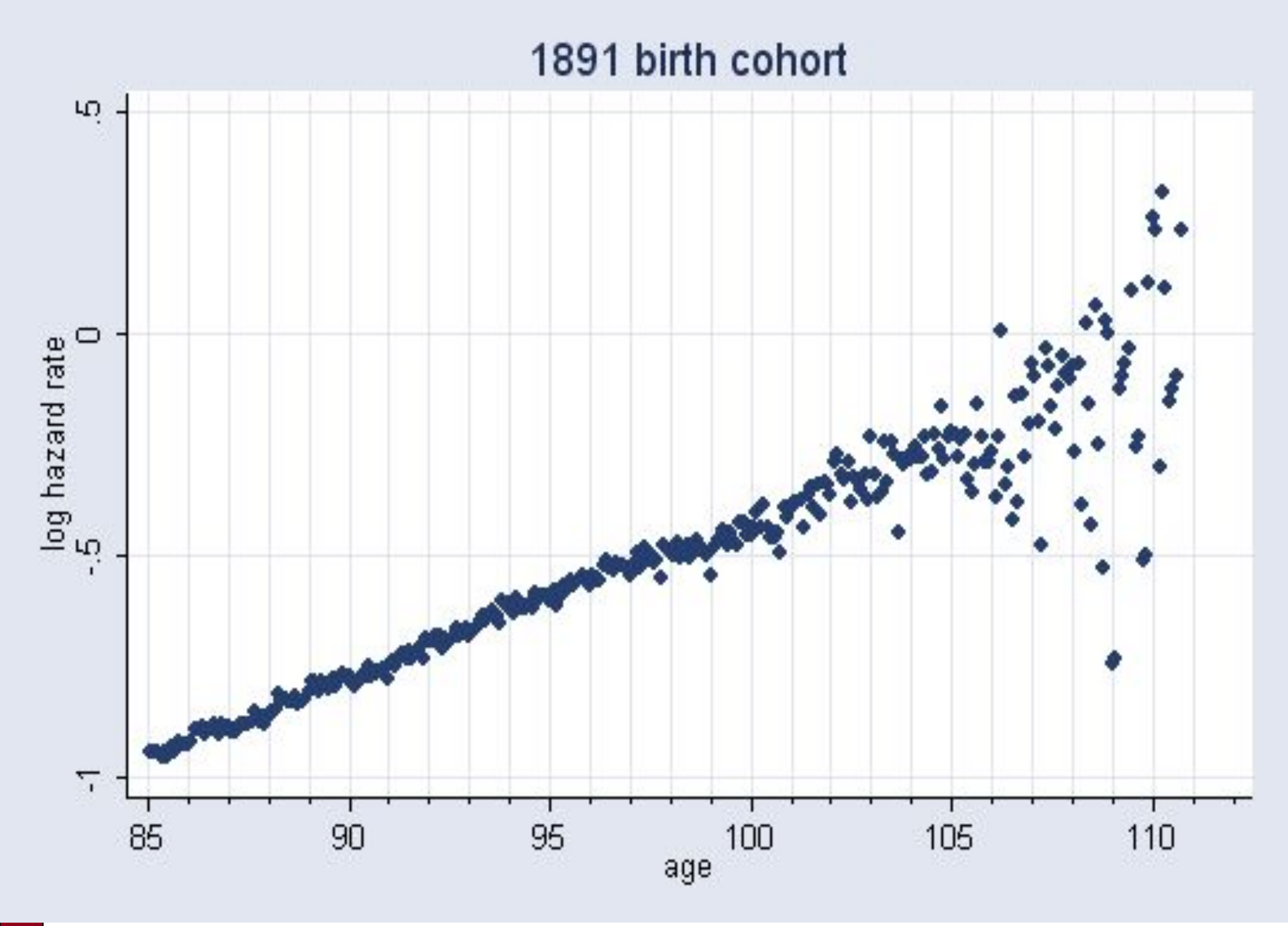
- Замедление роста смертности может быть артефактом смешения различных когорт с различными уровнями смертности (эффект гетерогенности)
- Стандартные допущения методов получения эмпирических оценок интенсивности смертности могут быть некорректными, если риск гибели очень высок
- Преувеличение возрастов долгожителей

U.S. Social Security Administration Death Master File позволяет разрешить первые две проблемы

- Позволяет исследовать смертность в больших одногодичных когортах
- Позволяет исследовать смертность в одномесячном возрастом интервале, то есть в более узком возрастном интервале

What Is SSA DMF ?

- SSA DMF is a publicly available data resource (available at Rootsweb.com)
- Covers 93-96 percent deaths of persons 65+ occurred in the United States in the period 1937-2003
- Some birth cohorts covered by DMF could be studied by method of extinct generations
- Considered superior in data quality compared to vital statistics records by some researchers

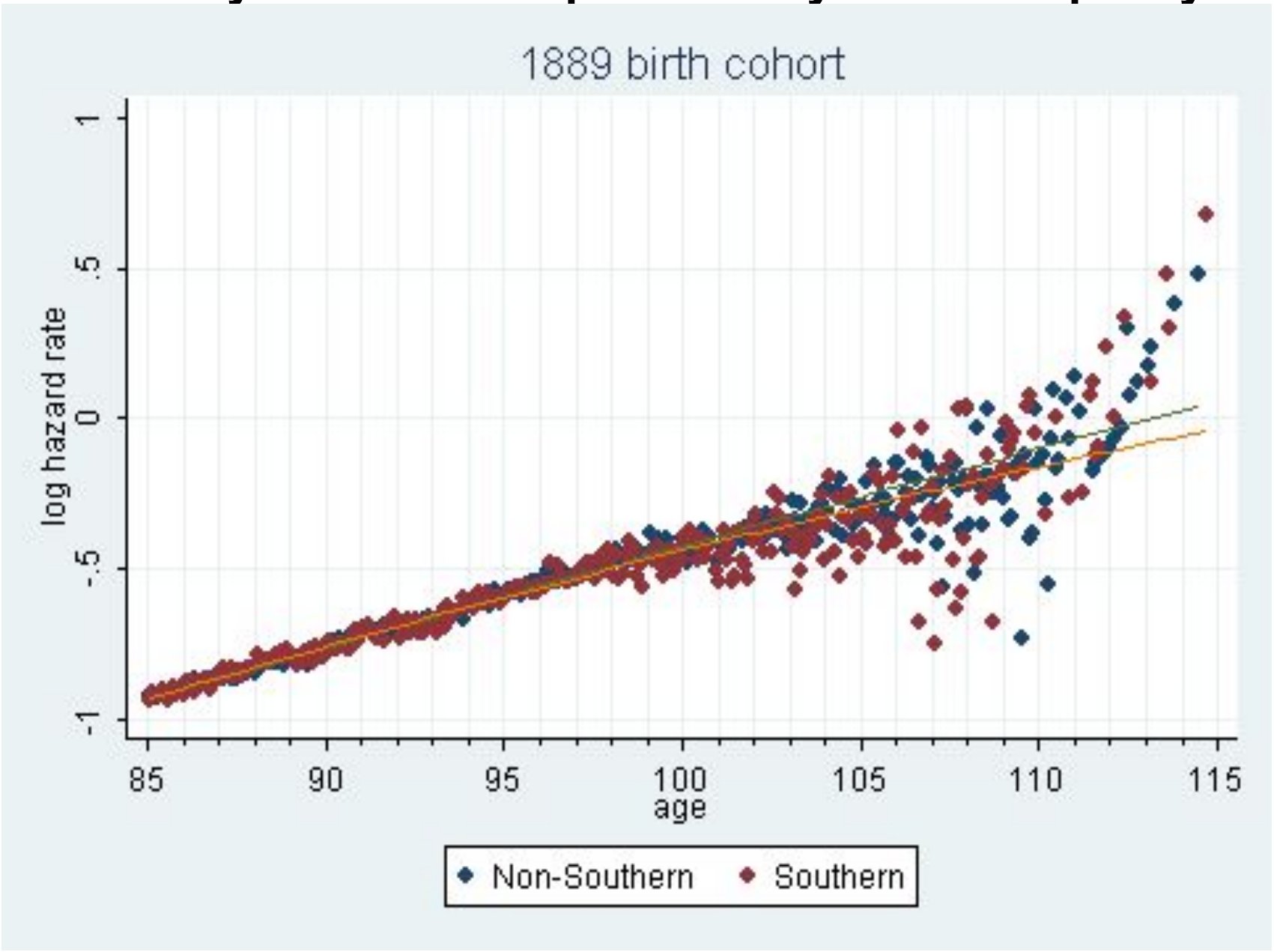

1891 birth cohort
log hazard rate
.5
0
-.5
-1
85
90
95
100
105
110
age

Контроль за качеством данных

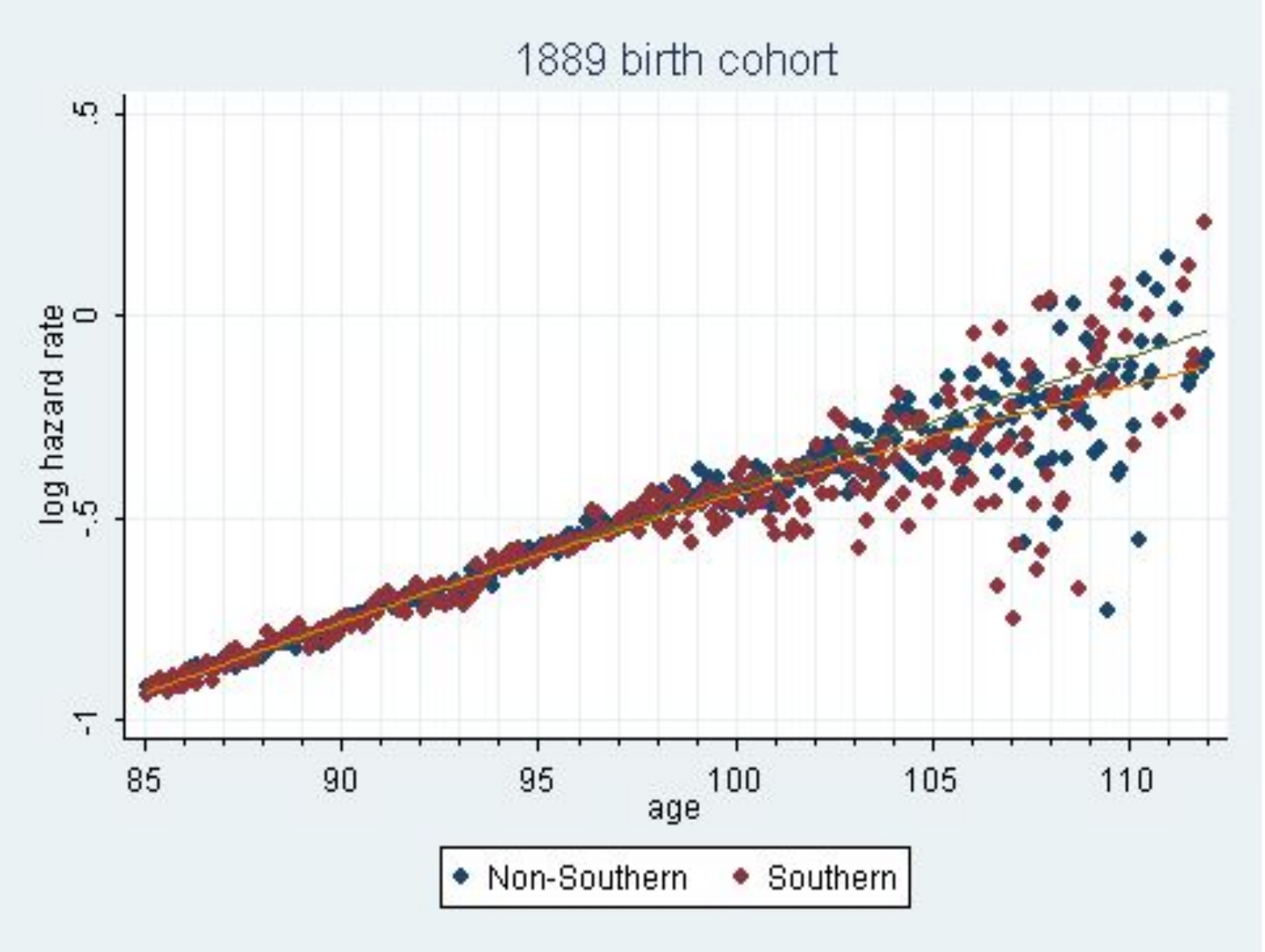
Исследование смертности в штатах с более совершенными данными возраста долгожителей:

Records for persons applied to SSN in the Southern states, Hawaii and Puerto Rico were eliminated

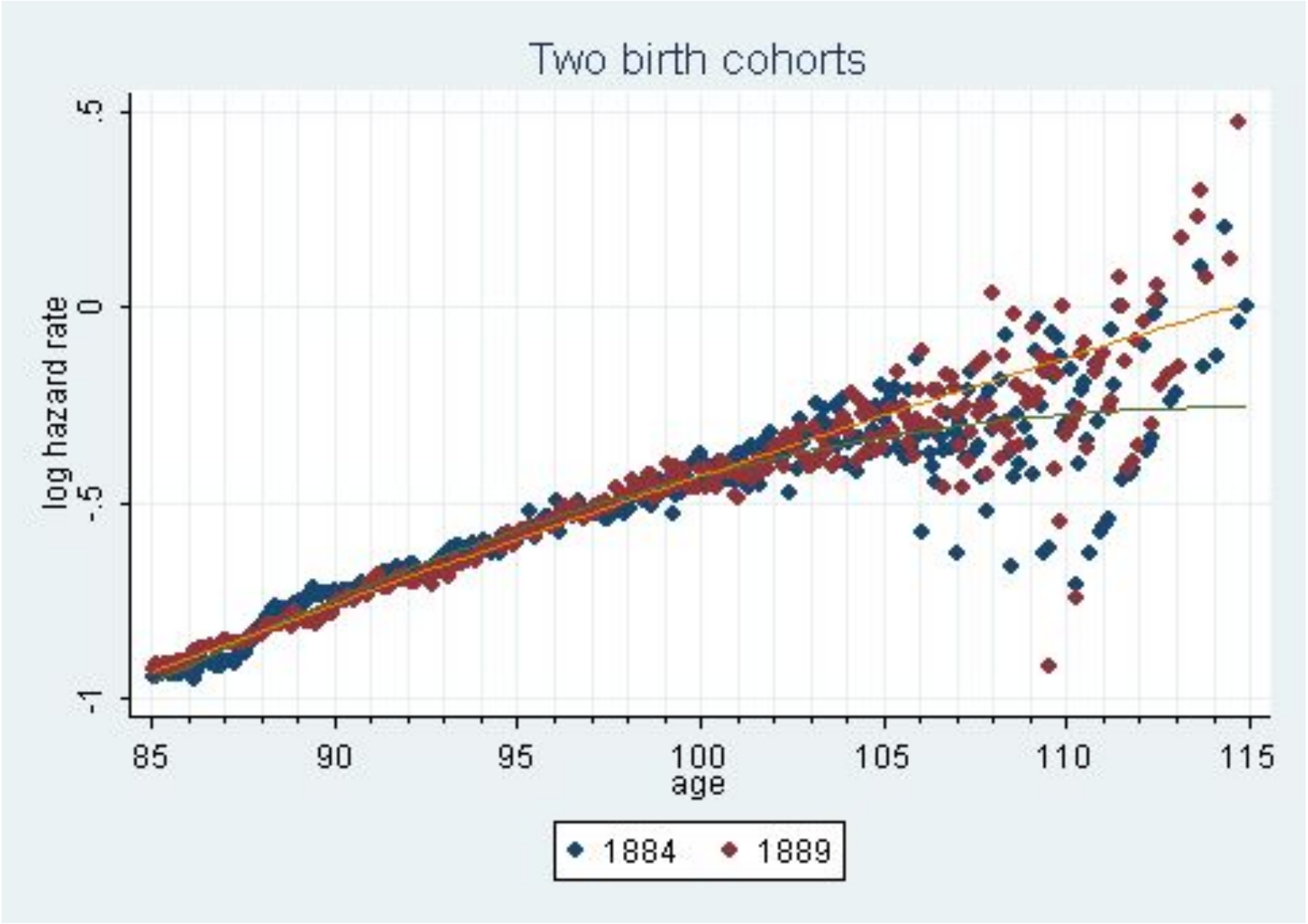
Mortality for data with presumably different quality



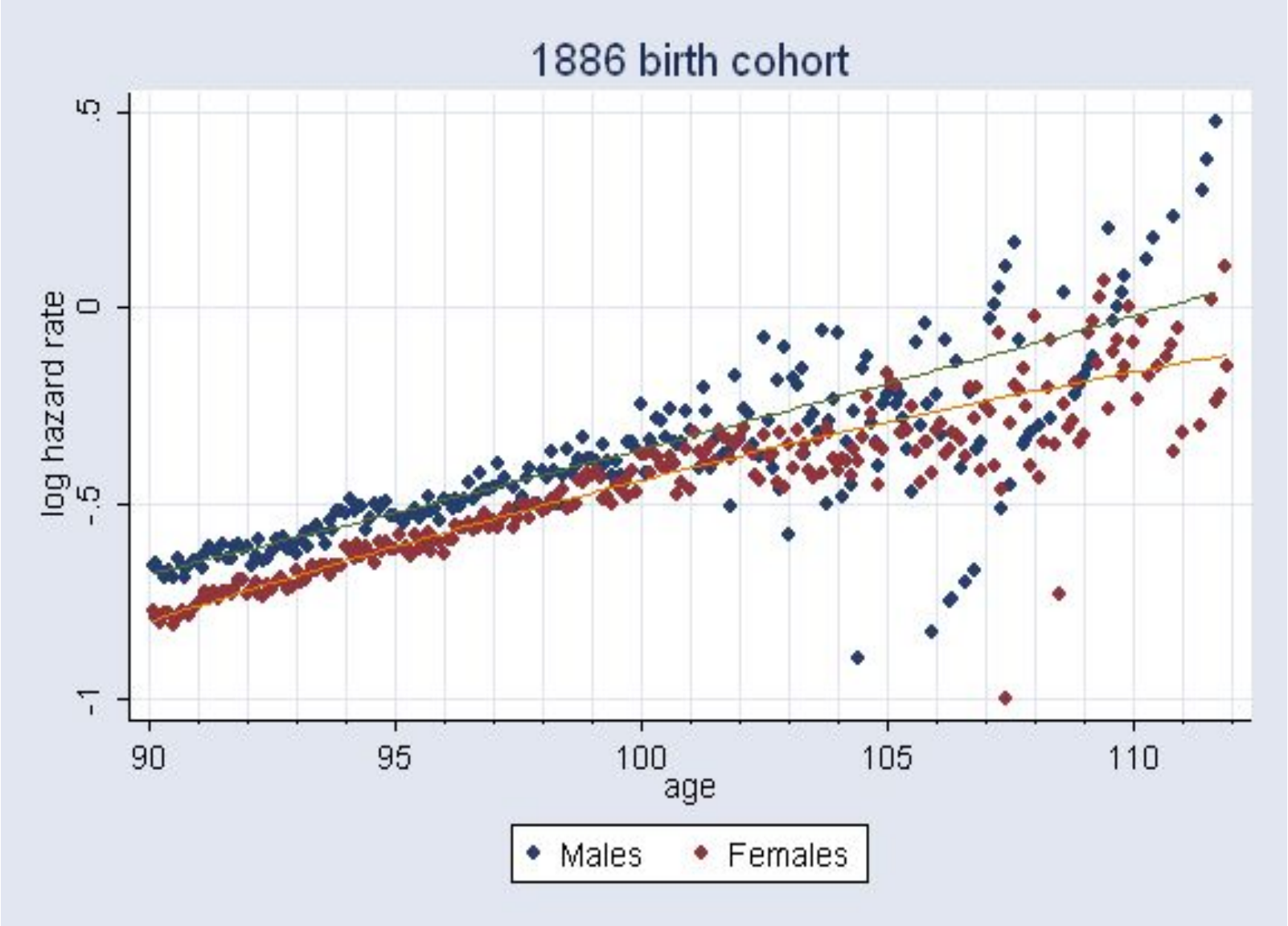
Mortality for data with presumably different quality



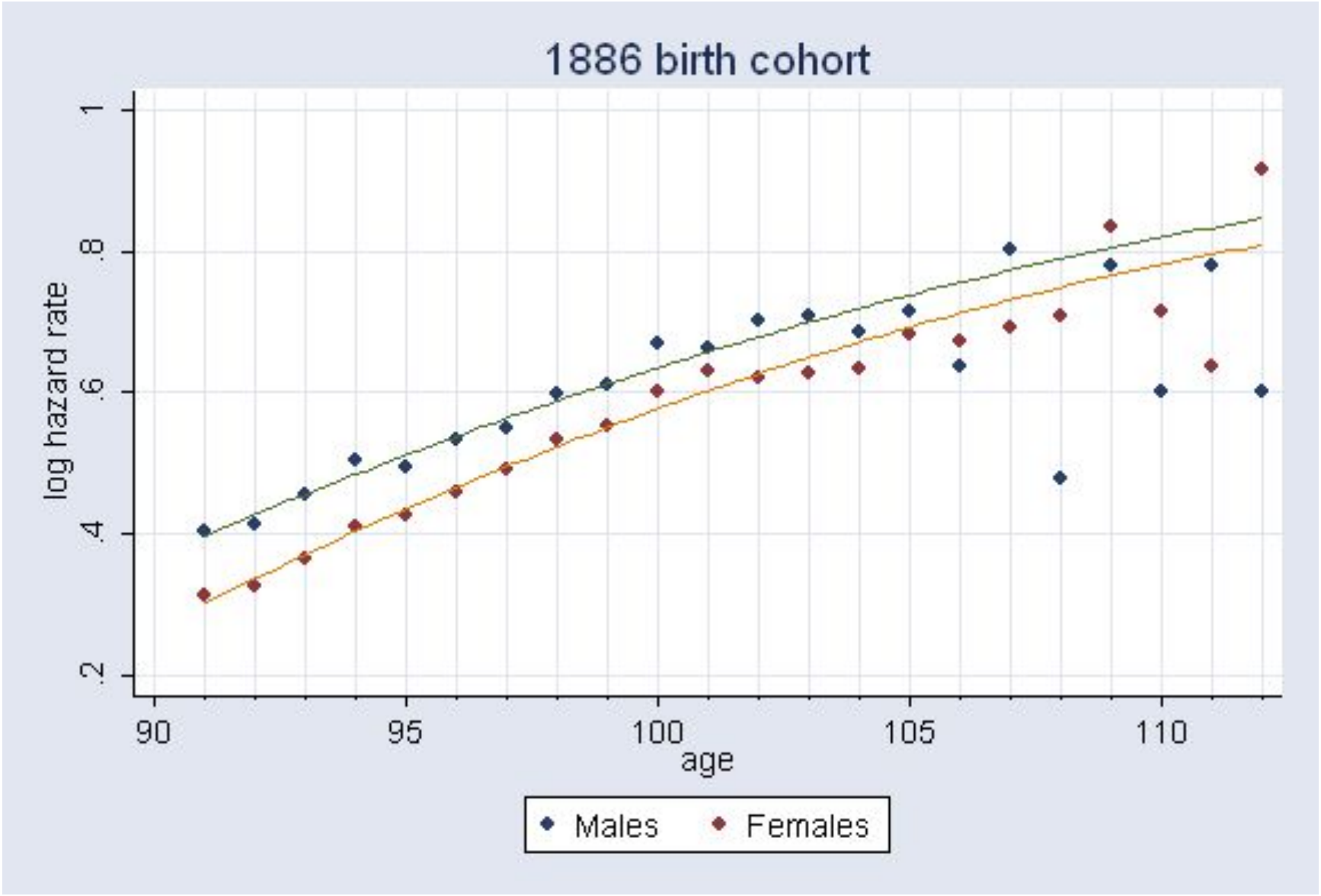
Mortality for data with presumably different quality



Mortality at Advanced Ages by Sex



Mortality at Advanced Ages by Sex



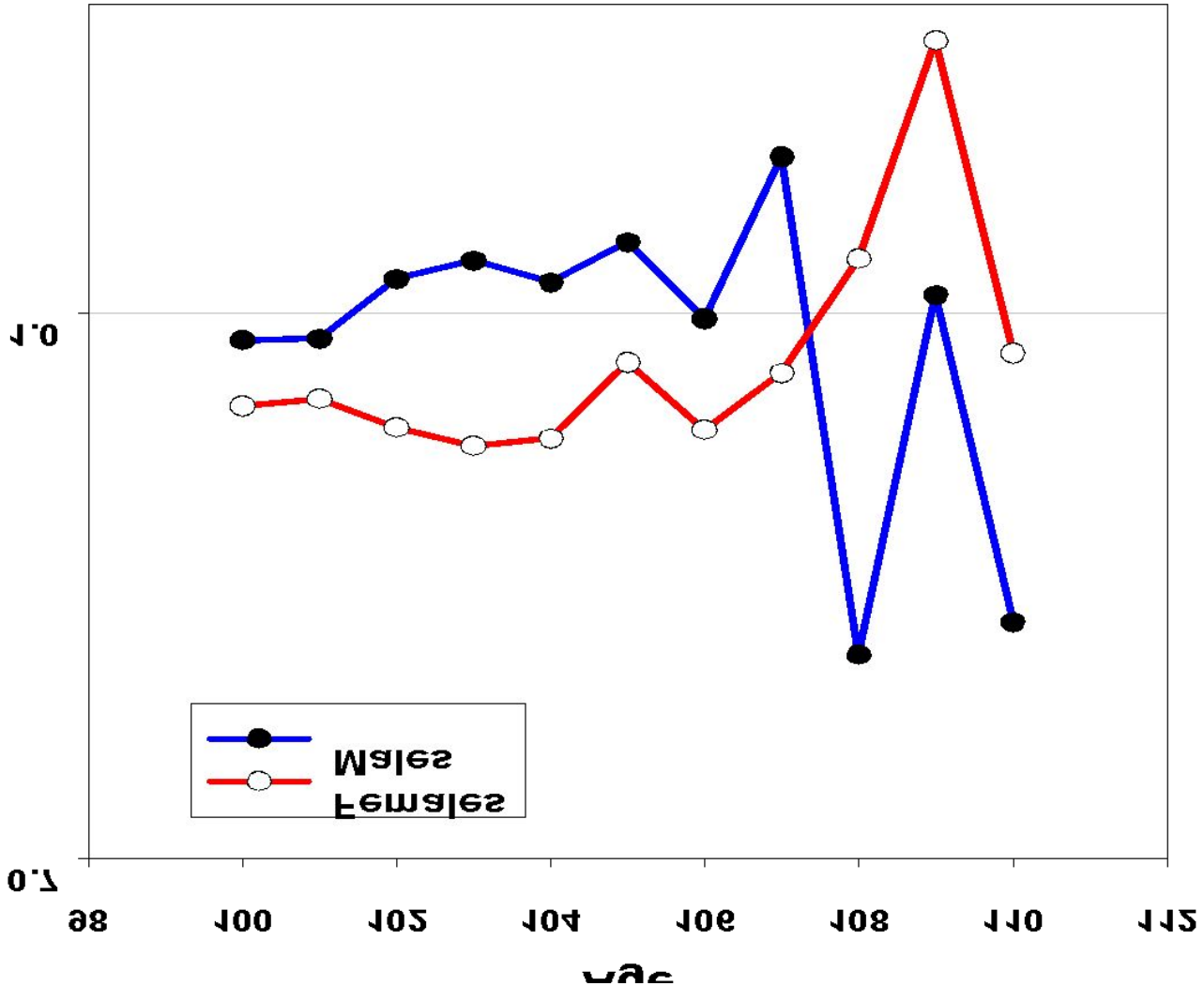
Crude Indicator of Mortality Plateau (2)

Coefficient of variation for life expectancy is close to, or higher than 100%

$$CV = \sigma/\mu$$

where σ is a standard deviation and μ is mean

Coefficient of variation for life expectancy as a function of age



Вопросы, имеющие значение для демографов

- До какого уровня можно снизить смертность?
  (нулевой уровень выглядит маловероятным)
- Существуют ли биологические пределы снижения смертности, определяемые надежностью человеческого организма?
  (нижние пределы смертности в зависимости от возраста, пола и генетических свойств популяции)
- Существовали ли какие-либо индикаторы биологических пределов смертности в прошлом?
- Существуют ли индикаторы пределов смертности сейчас?