Математическая Теория Игр и её Приложения, т.2, в.3, с. 150–152

УДК 519.837
ББК 22.18

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ДИНАМИЧЕСКИЕ ИГРЫ ПРОТИВ ПРИРОДЫ

Виктор В. Захаров*
Елена Е. Лежнина
Павел Е. Калинин
Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7-9
e-mail: mcvictor@mail.ru, e.lezhnina@spbu.ru,
pavelkalinin2020@yandex.ru

В статье предлагается теоретико-игровой подход к прогнозированию распространенности болезни Альцгеймера в мире на основе динамической игры против природы. Динамика процесса распространения описана с помощью интегральной модели притока-оттока, ранее использованной научным коллективом Центра аналитики динамических процессов и систем СПбГУ для прогнозирования эпидемического процесса пандемии COVID-19 и прогнозирования численности населения Земли и отдельных регионов и стран. Представлены результаты ретроспективного прогнозирования динамики основных переменных интегральной модели притока-оттока на основе построения программных стратегий лица принимающего решение о темпах изменения процентных приростов интегральных объемов притока и оттока с учетом аппроксимации фактических значений процентных приростов, рассчитанных на

* Исследование частично выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-21-10049 (https://rscf.ru/project/23-21-10049/) и гранта Санкт-Петербургского научного фонда

основе данных статистики распространенности болезни в течение лет, предшествующих построению прогнозов. Ретроспективные прогнозы 2005, 2010 и 2015 годов имеют ошибки MAPE не более 1%. Долгосрочное прогнозирование распространенности болезни Альцгеймера основано на тех же подходах, что и ретроспективное прогнозирование, а также на модельном прогнозировании (Model Based Forecasting).

Ключевые слова: динамические игры против природы, прогнозирование распространенности заболевания, процентный прирост, неопределенность, интегральная модель притока-оттока.

1. Введение

Проблема прогнозирования распространенности болезней, таких, например, как деменция, давно привлекает внимание исследователей. Глобальные усилия по обобщению данных о распространенности и бремени деменции, включая ежегодный доклад ВОЗ о деменции [3] и исследование глобального бремени болезней, травм и факторов риска (GBD), который представляет Institute for Health Metrics and Evaluation [12], могут служить руководством при распределении ресурсов и принятии стратегических решений в области здравоохранения. Кроме того, прогнозы будущего бремени деменции необходимы для управления планированием обеспечения системы здравоохранения ресурсами и обоснования решений о финансировании исследований. Болезнь Альцгеймера (БА) – одна из основных причин слабоумия в пожилом и старческом возрасте, характеризующаяся постепенной потерей умственных способностей (память, речь, логическое мышление). Увеличение численности населения Земли и изменение его возрастного состава привели к росту числа пожилых людей, страдающих нарушением когнитивных функций. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators в своем отчете [13] сообщают, что на момент 23 октября 2020 года в PubMed было опубликовано три работы о глобальных оценках прогнозируемой распространенности деменции или болезни Альцгеймера, а 30 сообщили об оценках по конкретным странам. Все оценки сходятся в том, что абсолютное число людей, страдающих деменцией, со временем значительно увеличится. В обновленном отчете GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators за 2020 год были представлены данные о 12 модифицируемых факторах риска развития деменции: низкий уровень образования, гипертония, нарушение слуха, курение, ожирение, депрессия, гиподинамия, диабет, социальная изоляция, чрезмерное употребление алкоголя, травмы головы и загрязнение воздуха. Прогнозируя распространенность этих факторов к 2050 году, группа сообщила о своем прогнозе 152 миллиона заболевших к 2050 году [9].

American Academy of Neuorology сообщают, что количество американцев с Альцгеймером утроится к 2050. Это объясняется старением поколения, пережившего baby boom в конце 1940-х — начале 1950-х годов. Прогноз строится на существующей статистике: от деменции страдает в среднем 5%пожилых людей в возрасте от 65 до 80 лет и примерно каждый четвертый в возрасте старше 80 лет [11]. Для прогнозирования распространения заболевания исследователи Всемирной Организации Здравоохранения разработали инструмент прогнозирования DisMod. Различные его варианты используют регрессионный (DisMod, DisMod II) и байесовский мета-регрессионный анализ (DisMod-MR) [7].

Одной из центральных характеристик динамики процесса распространения болезней является значительный уровень неопределенности влияния на этот процесс множества факторов природного, социально-экономического, генетического, микробиологического характера, список которых достаточно широк. Как отмечается в научном обзоре [7], у органов управления системами здравоохранения существует постоянная потребность в более точной оценке будущей динамики распространенности болезней для целей оптимизации своей инвестиционной и ресурсной политики. Кроме этого, авторы резюмируют, что существует потребность построения более эффективных моделей принятия решения в условиях неопределенности. При этом важной задачей является обоснование необходимости применения при моделировании распространенности болезней тех или иных статистических методов и моделей, таких, например, как моделей Байесовской мета-регрессии (DisMod-MR, DisMod-MR 2.0 и DisMod-MR 2.1), моделей CODEm (mixed effects linear/nonlinear Gaussian process regression models), ARIMA (autoregressive integrated moving average) и др. [8,10,14]. Учитывая неопределенность будущей динамики распространенности болезней, задачу прогнозирования этой динамики можно сформулировать как динамическую игру против природы, в которой лицо принимающее решение (ЛПР) о том, какой будет будущая траектория процесса распространенности, имеет своей целью увеличение точности прогнозирования (или уменьшение ошибки прогнозирования). В нашем исследовании для описания динамики распространения неинфекционных болезней на примере болезни Альцгеймера предлагается использовать интегральную модель притока-оттока со стохастическими параметрами [1], применение которой оказалось эффективным как при прогнозировании динамики эпидемий новых вирусов (на примере пандемии COVID-19), так и при прогнозировании динамики изменения численности населения Земли и отдельных стран [4,5]. Следует отметить, что важной мотивацией для проведения данного исследования явились, в том числе, публикации академика В.Д. Белякова [2,6], который был приверженцем представлений о единой («общемедицинской» в его определении) эпидемиологии, включающей неинфекционные заболевания. Как можно увидеть в разделе 2, ключевыми параметрами, характеризующими темпы распространения болезни, являются процентные приросты интегральных объемов притока и оттока. Мы полагаем, что траектория распространения болезни Альцгеймера на любом промежутке времени является результатом интегрального воздействия множества факторов, в том числе и предшествующей динамики распространения. Научная гипотеза нашего исследования состоит в том, что темпы распространения болезни ограничены и зависят от предыстории.

Математическая постановка задачи в виде динамической игры против природы в контексте прогнозирования динамики распространенности Болезни Альцгеймера состоит в следующем. Пусть некоторая система (множество) X в момент времени t_0 состоит из $X(t_0) \geq 0$ элементов определенного типа. Предположим, что в каждый момент времени $t = t_0 + 1, t_0 + 2, \ldots, t_0 + T$ приток в систему новых элементов равен $x_{inf}(t) > 0$, а отток из системы равен $x_{of}(t) > 0$. Тогда эволюцию системы X можно описать дискретным уравнением

$$X(t) = X(t-1) + x_{inf}(t) - x_{of}(t), t = t_0 + 1, t_0 + 2, \ldots, t_0 + T$$

Так же как в статье [1], где описана интегральная модель притока-оттока, мы предполагаем , что последовательности $x_{inf}(t)$ и $x_{of}(t), t =$

$t_0+1, t_0+2, \ldots, t_0+T$, представляют собой наборы случайных величин с неизвестными функциями распределения вероятностей и образуют на промежутке $[t_0+1, t_0+T]$ временные ряды притока $\{x_{inf}(t_0+1), x_{inf}(t_0+2), \ldots, x_{inf}(t_0+T)\}$ и оттока $\{x_{of}(t_0+1), x_{of}(t_0+2), \ldots, x_{of}(t_0+T)\}$. Эти временные ряды мы считаем программными стратегиями природы в динамической игре. В интегральной модели притока-оттока рассматриваются интегральные временные ряды притока и оттока, значения уровней в которых представляют собой соответственно сумму значений $x_{inf}(\tau)$ и $x_{of}(\tau), \tau = t_0+1, \ldots, t_0+t$. Для интегральных временных рядов вводятся также понятия процентных приростов интегральных объемов притока и оттока $r_{inf}(t)$ и $r_{of}(t)$. Между значениями этих процентных приростов и значениями притока и оттока по определению имеется однозначное соответствие (см. раздел 2). Поэтому соответствующие векторы значений интегральных объемов процентных приростов на горизонте прогнозирования могут также рассматриваться как программные стратегии природы. Множество стратегий ЛПР состоит из линейных трендов $\tilde{r}_{inf}(t)$ и $\tilde{r}_{of}(t)$ для значений процентных приростов интегральных объемов притока и оттока и оттока в течение заданного горизонта прогнозирования, описание которых даны ниже. В качестве целевой функции ЛПР предлагается рассмотреть ошибку MAPE (Mean Absolute Percentage Error) спрогнозированного количества элементов множества X на этом горизонте относительно фактических значений этого показателя. Цель ЛПР в динамической игре против природы состоит в том, чтобы минимизировать значение ошибки MAPE, выбирая стратегии $\tilde{r}_{inf}(\cdot) = (\tilde{r}_{inf}(t_0+1), r_{inf}(t_0+2), \ldots, \tilde{r}_{inf}(t_0+P))$ и $\tilde{r}_{of}(\cdot) = (\tilde{r}_{of}(t_0+1), \tilde{r}_{of}(t_0+2), \ldots, \tilde{r}_{of}(t_0+P))$. То есть найти

$$\min_{\tilde{r}_{inf}(\cdot), \tilde{r}_{of}(\cdot)} MAPE(\tilde{X}(\tilde{r}_{inf}(\cdot), \tilde{r}_{of}(\cdot)), X(r_{inf}(t), r_{of}(t)))$$

$X(r_{inf}(t), r_{of}(t))$ – фактическое число элементов множества X ,
$\tilde{X}(\tilde{r}_{inf}(\cdot), \tilde{r}_{of}(\cdot))$ – прогнозируемое число элементов множества X.

В настоящей статье множество X есть множество людей с диагнозом «болезнь Альцгеймера», которое обозначено I, а $I(t)$ равно числу больных с таким диагнозом (количество активных случаев болезни) в год t. Длина горизонта прогнозирования фиксирована и равна 10 лет.

Процедура выбора стратегий ЛПР включает в себя выбор в год построения прогноза следующих элементов с использованием данных предшествующей году построения прогноза статистики с 1990 года:

- типа функций (линейная, степенная или экспоненциальная), аппроксимирующих динамику фактических средних годовых скоростей изменения процентных приростов интегральных объемов притока и оттока с 1990 года до года построения прогноза;
- типов экстраполирующих функций для прогнозирования значений средних годовых скоростей снижения процентных приростов в течение горизонта прогнозирования;
- параметров линейных трендов изменения процентных приростов в течение горизонта прогнозирования (программные стратегии).

После выбора указанных стратегий строятся следующие прогнозы:

- будущей динамики процентных приростов интегральных объемов притока-оттока в течение горизонта прогнозирования;
- общего количества заболевших и умерших пациентов с 1990 года до каждого года горизонта прогнозирования;
- количества болеющих людей в каждом году горизонта прогнозирования.

В нашей задаче ЛПР в год построения прогноза сначала выбирает наилучшие аппроксимирующие функции для временных рядов средних скоростей снижения процентных приростов на основании статистики до года построения прогноза, а затем экстраполирует динамику временных рядов этих скоростей для всех лет горизонта прогнозирования, продолжая построенную аппроксимирующую функцию. Для изучения эффективности применения такой стратегии прогнозирования были проведены ретроспективные вычислительные эксперименты по построению прогнозов в 2005, 2010 и 2015 годах. Точность и ошибка прогноза количества болеющих людей в год τ с горизонтом прогнозирования P лет оценивается в процентах по формуле

$$\text{Точность прогноза} = \left(1 - \frac{\left|I(\tau) - \tilde{I}(\tau)\right|}{I(\tau)}\right) \times 100\% \tag{1.1}$$

$$\text{Ошибка прогноза} = \left(\frac{\left|I(\tau) - \tilde{I}(\tau)\right|}{I(\tau)}\right) \times 100\% \tag{1.2}$$

Ошибка MAPE на горизонте прогнозирования от $t+1$ до $t+P$ количества болеющих людей рассчитана по формуле

$$MAPE(t+1, t+P) = \frac{1}{P} \sum_{\tau=t+1}^{t+P} \left(\frac{\left|I(\tau) - \tilde{I}(\tau)\right|}{I(\tau)}\right) \times 100\%$$

2. Математическая модель распространенности со стохастическими параметрами

Международный институт Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) публикует данные о глобальном бремени болезни. На июнь 2024 года опубликованы статистические данные по различным болезням с 1990 по 2021 годы. Согласно представленной статистике, мы имеем временные ряды ежегодных значений количества новых случаев болезни Альцгеймера $IC(t) > 0$ и число смертей пациентов, имеющих этот диагноз, $IR(t) > 0$. В год t число пациентов с диагнозом «болезнь Альцгеймера» увеличивается на разность новых зарегистрированных случаев и умерших пациентов. Фактически каждый год t чистый приток больных равен разности $IC(t)$ и $IR(t)$. Введем следующие функции

$$C(t, t_0) = \sum_{\tau=t_0}^{t} IC(\tau) \tag{2.1}$$

$$R(t, t_0) = \sum_{\tau=t_0}^{t} IR(\tau) \tag{2.2}$$

$C(t, t_0)$ – интегральный объем притока (ИП) на промежутке $[t_0, t]$;

$R(t_0, t)$ – интегральный объем оттока (ИО) на промежутке $[t_0, t]$, $t = t_0 + 1, \ldots, T$. Тогда количество пациентов с диагнозом «болезнь Альцгеймера» в год t будет равно

$$I(t) = C(t_0, t) - R(t_0, t), t > t_0 \tag{2.3}$$

Уравнение (2.3) будем называть балансовым уравнением процесса динамики распространенности болезни. Отметим, что функции $C(t_0, t)$ и $R(t_0, t)$ представляют собой интегральную форму временных рядов $IC(t)$ и $IR(t)$ и являются монотонно возрастающими относительно t на промежутке $(t_0, T]$. Обозначим через $r_{inf}(t)$ – процентный прирост интегрального притока больных в систему, а через $r_{of}(t)$ – процентный прирост интегрального оттока больных (смерть пациента). Данные показатели вычисляются по формулам:

$$r_{inf}(t) = \frac{C(t_0, t) - C(t_0, t-1)}{C(t_0, t-1)} \times 100\%$$

$$r_{of}(t) = \frac{R(t_0, t) - R(t_0, t-1)}{R(t_0, t-1)} \times 100\%$$

Используя статистику, предоставляемую институтом IHME, сформируем таблицу 1.

Обратим внимание, что значения процентных приростов $r_{inf}(t)$ и $r_{of}(t)$ имеют характерный убывающий тренд. Рассмотрим горизонт прогнозирования P лет. Для каждого года t построения ретроспективного прогноза вычислим следующие характеристики процентных приростов притока и оттока в течение промежутка от $t - P + 1$ до t:

1. фактическая средняя годовая скорость снижения процентного прироста интегрального притока $\alpha_{inf}(t)$;

Таблица 1: Интегральные объемы притока и оттока, процентные приросты и количество болеющих людей

Год	$C(t_0, t)$ тыс. чел.	$R(t_0, t)$ тыс. чел.	$r_{inf}(t)$, %	$r_{of}(t)$, %	$I(t)$ тыс. чел.
1990	3834,524	663,293			3171,231
1991	7790,833	1351,043	103,18	103,69	6439,79
1992	11868,374	2062,759	52,34	52,68	9805,615
1993	16064,79	2799,694	35,36	35,73	13265,096
1994	20379,673	3561,414	26,86	27,21	16818,259
1995	24811,781	4348,601	21,75	22,10	20463,18
1996	29360,101	5160,35	18,33	18,67	24199,751
1997	34028,5	5996,021	15,90	16,19	28032,479
1998	38821,162	6857,427	14,08	14,37	31963,735
1999	43745,515	7746,263	12,68	12,96	35999,252
2000	48810,579	8663,66	11,58	11,84	40146,919
2001	54024,19	9610,373	10,68	10,93	44413,817
2002	59391,781	10588,174	9,94	10,17	48803,607
2003	64916,866	11597,729	9,30	9,53	53319,137
2004	70607,382	12638,749	8,77	8,98	57968,633
2005	76470,69	13717,393	8,30	8,53	62753,297
2006	82515,309	14833,473	7,90	8,14	67681,836
2007	88747,54	15991,187	7,55	7,80	72756,353
2008	95169,01	17193,234	7,24	7,52	77975,776
2009	101787,705	18441,14	6,95	7,26	83346,565
2010	108611,965	19740,163	6,70	7,04	88871,802
2011	115656,082	21091,499	6,49	6,85	94564,583
2012	122936,437	22495,876	6,29	6,66	100440,561
2013	130460,013	23956,319	6,12	6,49	106503,694
2014	138232,246	25475,052	5,96	6,34	112757,194
2015	146251,252	27053,476	5,80	6,20	119197,776
2016	154533,083	28693,659	5,66	6,06	125839,424
2017	163095,769	30396,35	5,54	5,93	132699,419
2018	171942,126	32161,605	5,42	5,81	139780,521
2019	181078,366	33990,338	5,31	5,69	147088,028
2020	190485,677	35874,184	5,20	5,54	154611,493
2021	200322,732	37826,86	5,16	5,44	162495,872

2. фактическая средняя годовая скорость снижения процентного прироста интегрального оттока $\alpha_{of}(t)$;

3. расчетная (прогнозная) средняя годовая скорость снижения процентного прироста интегрального притока $\tilde{\alpha}_{inf}(t+1)$;

4. расчетная (прогнозная) годовая скорость снижения процентного прироста интегрального оттока $\tilde{\alpha}_{of}(t+1)$.

Фактические средние годовые скорости снижения процентных приростов ИП и ИО за период от $t-P+1$ до t вычисляются по формулам

$$\alpha_{inf}(t) = \frac{r_{inf}(t-P+1) - r_{inf}(t)}{P} \times 100\%$$

$$\alpha_{of}(t) = \frac{r_{of}(t-P+1) - r_{of}(t)}{P} \times 100\%$$

В результате вычислений мы получим временные ряды средних годовых скоростей снижения процентных приростов $\alpha_{inf}(t)$ и $\alpha_{of}(t)$ в год за предшествующие P лет, то есть за годы $t-P+1, t-P+2, \ldots, t$.

Полученные аппроксимирующие функции затем используются для построения прогнозов средних годовых скоростей снижения процентных приростов $\tilde{\alpha}_{inf}(\cdot)$ и $\tilde{\alpha}_{of}(\cdot)$ на промежутке от $t+1$ до $t+P$. Наши исследования динамических систем притока-оттока на примерах эпидемического процесса (распространения эпидемии) и роста населения [1] показали, что можно достаточно точно прогнозировать динамику основных переменных интегральной системы притока-оттока с помощью линейных трендов процентных приростов вида

$$\tilde{r}_{inf}(\tau) = r_{inf}(t) - k_{inf}(t)(t-\tau) \tag{2.4}$$

$$\tilde{r}_{of}(\tau) = r_{of}(t) - k_{inf}(t)(t-\tau) \tag{2.5}$$

$$\tau = t+1, ..., t+P.$$

Здесь коэффициенты линейных трендов $k_{inf}(t)$ и $k_{of}(t)$ выбираются из соответствующих множеств $\{\tilde{\alpha}_{inf}(t), \tilde{\alpha}_{inf}(t+1), ..., \tilde{\alpha}_{inf}(t+P)\}$ и $\{\tilde{\alpha}_{of}(t), \tilde{\alpha}_{of}(t+1), ..., \tilde{\alpha}_{of}(t+P)\}$ при решении задачи минимизации оценки MAPE на горизонте от $t+1$ до $t+P$.

Полученные при построении десятилетнего прогноза в год t значения процентных приростов притока (2.4) и оттока (2.5) подставим в динамическую систему притока-оттока, используя в качестве начальных условий значения $C(t_0, t)$ и $R(t_0, t)$. В результате получим прогнозные значения основных переменных системы притока-оттока [1] на промежутке прогнозирования от $t+1$ до $t+10$

$$\tilde{C}(t_0, t+1) = C(t_0)\left(1 + \frac{\tilde{r}_{inf}(t+1)}{100}\right) \tag{2.6}$$

$$\tilde{C}(t_0, \tau) = C(t_0, \tau - 1)\left(1 + \frac{\tilde{r}_{inf}(\tau)}{100}\right) \tag{2.7}$$

$$\tau = t+2, t+3, ...t+10.$$

$$\tilde{R}(t_0, t+1) = R(t_0)\left(1 + \frac{\tilde{r}_{inf}(t+1)}{100}\right) \tag{2.8}$$

$$\tilde{R}(t_0, \tau) = R(t_0, \tau - 1)\left(1 + \frac{\tilde{r}_{inf}(\tau)}{100}\right) \tag{2.9}$$

$$\tau = t+2, t+3, ...t+10.$$

$$\tilde{I}(\tau) = \tilde{C}(t_0, \tau) - \tilde{R}(t_0, \tau), \tag{2.10}$$

$$\tau = t+1, t+2, ...t+10.$$

Система (2.6-2.10) описывает динамику переменных интегральной модели распространенности болезни в период десяти лет после построения прогнозов на основе выбранных в год t стратегий ЛПР.

3. Тестовые примеры построения ретроспективных прогнозов по статистике IHME.

При построении прогнозов в год t расчетные значения ежегодных средних годовых скоростей снижения процентных приростов $k_{inf}(t)$ и $k_{of}(t)$ мы вычисляли на основе анализа существующих статистических данных в предшествующие годы и решении задачи минимизации ошибки MAPE. Для этого мы строили степенные функции, наилучшим образом аппроксимирующие изменения снижения значений $\alpha_{inf}(t)$ и $\alpha_{of}(t)$ на данных предшествующей статистики, продолжая затем построенные аппроксимирующие функции на горизонт прогнозирования, и использовали их для построения прогноза динамики системы притока-оттока (2.6-2.10) распространенности болезни Альцгеймера в течение следующих 10 лет. В таблицах 2, 3 и 4 представлены ретроспективные десятилетние прогнозные значения интегральных объемов притока пациентов $\tilde{C}(\tau)$, интегральных объемов оттока пациентов $\tilde{R}(\tau)$, количества болеющих пациентов $\tilde{I}(\tau)$ в соответствии с системой (2.6-2.10) для t, равных 2005, 2010 и 2015.

3.1. Ретроспективный прогноз 2005 года на период с 2006 до 2015 года

Используя данные статистики института IHME с 1990 по 2005 год [12], найдем с учетом выбора 10-летнего горизонта прогнозирования аппроксимирующие функции для средних годовых скоростей снижения процентных приростов интегрального притока и интегрального оттока. Наилучшая аппроксимация значений $\alpha_{inf}(\tau)$ и $\alpha_{of}(\tau)$ на промежутке значений τ от 2000 до 2005 года находится с помощью метода наименьших квадратов и достигается при использовании степенной функции $\tilde{\alpha}_{inf}(\tau) = 0,0949(\tau - 1999)^{-1,231}$ для притока и $\tilde{\alpha}(\tau) = 0,095(\tau - 1999)^{-1,226}$ для оттока. Результаты прогноза представлены в таблице 2. Результат экстраполяции полученных функций на промежуток от 2006г. до 2015г. представлен в столбцах 5 и 6 таблицы 2. В столбцах 2, 3 и 4 помещены прогнозные значения основных переменных системы. Оценка MAPE количества болеющих людей на рассматриваемом промежутке прогнозирования равна $0,43\%$.

3.2. Ретроспективный прогноз 2010 года на период с 2011 до 2020 года

Наилучшая аппроксимация значений $\alpha_{inf}(\tau)$ и $\alpha_{of}(\tau)$ на промежутке значений τ от 2000 до 2010 года достигается при использовании степенной функции $\tilde{\alpha}_{inf}(\tau) = 0,1019(\tau - 1999)^{(-1,319}$ для притока и $\tilde{\alpha}_{of}(\tau) = 0,1029(\tau - 1999)^{-1,324}$ для оттока. Результаты прогноза представлены в таблице 3. Результат экстраполяции полученных функций на промежуток от 2011г. до 2020г. представлен в столбцах 5 и 6 таблицы 3. В столбцах 2, 3 и 4 помещены прогнозные значения основных переменных системы. Оценка MAPE количества болеющих людей на рассматриваемом промежутке прогнозирования равна $0,2\%$.

3.3. Ретроспективный прогноз 2015 года на период с 2016 до 2021 года и прогноз до 2025 года

Наилучшая аппроксимация значений $\alpha_{inf}(\tau)$ и $\alpha_{of}(\tau)$ на промежутке значений τ от 2000 г. до 2015 г. достигается при использовании степенной функции $\tilde{\alpha}_{inf}(\tau) = 0,1088(\tau-1999)^{-1,319}$ для притока и $\tilde{\alpha}_{of}(\tau) = 0,112(\tau-1999)^{-1,324}$ для оттока. Результаты прогноза представлены в таблице 4. Результат экстраполяции полученных функций на промежуток от 2016 до 2025 года представлен в столбцах 5 и 6 таблицы 4. В столбцах 2, 3 и 4 помещены прогнозные значения основных переменных системы. В этом эксперименте точность прогноза рассчитана до 2021года, так как данные на период 2022г.–2025г. еще не опубликованы на момент написания этой статьи. На промежутке с 2016г. до 2021 г., оценка MAPE прогнозирования количества болеющих людей равна $0,08\%$.

Таблица 2: Ретроспективный прогноз 2005 года

Год	$\tilde{C}(t_0,t)$ тыс. чел.	$\tilde{R}(t_0,t)$ тыс. чел.	$\tilde{I}(\tau)$ тыс.чел	$\tilde{\alpha}_{inf}(t)$, %	$\tilde{\alpha}_{of}(t)$, т%	Точность прогноза $\tilde{I}(\tau),\%$
2006	82581,84	14844,57	67737,27	0,86	0,87	99,92
2007	88925,36	16004,85	72920,50	0,73	0,74	99,77
2008	95480,49	17202,78	78277,71	0,63	0,64	99,61
2009	102222,8	18440,85	83781,99	0,56	0,56	99,48
2010	109124,4	19720,29	89404,12	0,50	0,50	99,4
2011	116153,6	21046,32	95107,34	0,45	0,45	99,43
2012	123275,6	22419,72	100855,9	0,40	0,41	99,59
2013	130452,1	23840,79	106611,3	0,37	0,37	99,9
2014	137641,9	25312,26	112329,7	0,34	0,34	99,62
2015	144801,4	26835,95	117965,4	0,31	0,32	98,97

Таблица 3: Ретроспективный прогноз 2010 года

Год	$\tilde{C}(t_0,t)$ тыс. чел.	$\tilde{R}(t_0,t)$ тыс. чел.	$\tilde{I}(\tau)$ тыс.чел	$\tilde{\alpha}_{inf}(t)$, %	$\tilde{\alpha}_{of}(t)$, т%	Точность прогноза $\tilde{I}(\tau),\%$
2011	115694,2	21094,62	94599,58	0,38	0,38	100
2012	123030,0	22504,04	100525,9	0,35	0,34	99,9
2013	130609,4	23967,12	106642,3	0,31	0,31	99,9
2014	138420,8	25482,19	112938,6	0,29	0,29	99,8
2015	146450,1	27047,16	119403,0	0,26	0,26	99,8
2016	154681,6	28659,56	126022,1	0,24	0,24	99,9
2017	163097,4	30316,5	132780,9	0,23	0,22	99,9
2018	171677,4	32014,65	139662,7	0,21	0,21	99,9
2019	180399,8	33750,31	146649,5	0,20	0,19	99,7
2020	189240,6	35519,31	153721,3	0,18	0,18	99,4

Таблица 4: Ретроспективный прогноз 2015 года на период с 2016 по 2025

Год	$\tilde{C}(t_0,t)$ тыс. чел.	$\tilde{R}(t_0,t)$ тыс. чел.	$\tilde{I}(\tau)$ тыс.чел	$\tilde{\alpha}_{inf}(t)$, %	$\tilde{\alpha}_{of}(t)$, т%	Точность прогноза $\tilde{I}(\tau), \%$
2016	154541,6	28695,5	125846,1	0,24	0,23	99,9
2017	163101,1	30400,0	132701,1	0,22	0,21	100
2018	171922,7	32166,2	139756,4	0,20	0,19	99,98
2019	180997,8	33993,2	147004,6	0,19	0,18	99,94
2020	190316,7	35879,7	154436,9	0,18	0,17	99,89
2021	199868,0	37824,4	162043,6	0,17	0,16	99,72
2022	209638,8	39825,2	169813,5	0,16	0,15	
2023	219614,7	41880,1	177734,5	0,15	0,14	
2024	229779,9	43986,6	185793,2	0,14	0,13	
2025	240116,8	46141,9	193974,8	0,13	0,13	

4. Долгосрочный прогноз до 2050 года

Наилучшая аппроксимация значений $\alpha_{inf}(\tau)$ и $\alpha_{of}(\tau)$ на промежутке значений τ от 2000 до 2021 года достигается при использовании степенной функции $\tilde{\alpha}_{inf}(\tau) = 0,1193(\tau-1999)^{-1,422}$ для притока и $\tilde{\alpha}_{of}(\tau) = 0,112(\tau-1999)^{-1,442}$ для оттока. Использование таких функций для экстраполяции дает прогноз динамики распространенности болезни Альцгеймера на 2022-2050 годы, представленный в столбце 2 таблицы 5.

Если при построении прогноза на 2026-2050 годы временной ряд значений $\alpha_{inf}(\tau)$ и $\alpha_{of}(\tau)$ на промежутке значений τ от 2000 до 2021 года продолжить до 2025 года спрогнозированными значениями $\tilde{\alpha}_{inf}(\tau)$ и $\tilde{\alpha}_{of}(\tau)$ для 2022-2025 годов, то аппроксимирующие функции для периода 2000-2025 г. изменятся: $\tilde{\alpha}_{inf}(\tau) = 0,1168(\tau-1999)^{-1,408}$ для притока и $\tilde{\alpha}_{of}(\tau) = 0,1198(\tau-1999)^{-1,43}$ для оттока. Использование таких степенных функций для прогнозирования на промежутке 2026г.-2050г. изменит прогнозируемые траектории распространенности болезни. Полученные прогнозы количества болеющих людей находятся в столбце 3 таблицы 5.

Такой способ прогнозирования принято называть модельным (Model Based Forecasting), так как при его построении используются не фактические, а спрогнозированные данные. В столбце 4 внесен модельный прогноз 2035 года, а в столбце 5 — модельный прогноз 2045 года.

5. Заключение

Предложенный в статье теоретико-игровой подход, основанный на модели динамической игры против природы, насколько нам известно, ранее не применялся при прогнозировании распространенности невирусных болезней. Множество стратегий природы в предлагаемой модели распространенности болезни Альцгеймера ассоциируется с множеством будущих траекторий процентных приростов общего количества заболевших и общего количества умерших пациентов. Ретроспективные десятилетние прогнозы распространенности болезни Альцгеймера в мире, построенные в 2005, 2010 и 2015 годах, показывают, что линейные динамические тренды интегрального притока больных и интегрального оттока больных с выбранными в процессе проведенного анализа коэффициентами, обеспечивают приемлемые уровни значений ошибки MAPE, равные для прогнозов 2005 года 0,43%, для прогнозов 2010 года – 0,2%, для прогнозов 2015 года – 0,08%. Такие оценки подтверждают, что использование экстраполяции средних годовых скоростей снижения процентных приростов интегрального притока и интегрального оттока как программных стратегий ЛПР в течение горизонта прогнозирования, а также программные стратегии изменения процентных приростов в течение этого горизонта, обеспечивают приемлемую точность ретроспективного прогнозирования. Долгосрочное прогнозирование распространенности болезни Альцгеймера основано на тех же подходах, что и ретроспективное прогнозирование, и дает следующий прогноз количества болеющих к 2050 году людей – 496 млн. При этом при использовании метода модельного прогнозирования (Model Based Forecasting) этот прогноз несколько корректируется – 454-458 млн.

Таблица 5: Долгосрочный прогноз 2021 года

Год	$\tilde{I}$ тыс. чел.	$\tilde{I}$ тыс. чел. Модельный прогноз 2025	$\tilde{I}$ тыс.чел Модельный прогноз 2035	$\tilde{I}$ тыс.чел. Модельный прогноз 2045
2022	170704,4			
2023	178937,8			
2024	187370,6			
2025	195994			
2026	204876,3	204654,3		
2027	214016,7	212944,9		
2028	223414,3	221695,8		
2029	233067,1	230621,2		
2030	242972,7	239713,2		
2031	253128,3	248963,1		
2032	263529,97	258361,4		
2033	274173,4	267898		
2034	285053,5	277561,9		
2035	296164,6	287341,5		
2036	307559,4	297317,7	297455,9	
2037	319237,3	307487,2	307775,3	
2038	331197,6	317846,2	318296,4	
2039	343438,8	328390,5	329015,5	
2040	355959,2	339115,4	339928,5	
2041	368756,3	350015,8	351030,6	
2042	381827,3	361086,1	362317	
2043	395169	372320,2	373782,2	
2044	408777,3	383711,8	385420,2	
2045	422647,9	395254	397224,6	
2046	436818	406928,2	409188,6	409188,6
2047	451286,3	418725,4	421304,9	421304,9
2048	466051,1	430636	433565,8	433565,8
2049	481110,3	442649,9	445962,9	445962,9
2050	**496461,2**	**454756,3**	**458487,6**	**458487,6**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балыкина Ю.Е., Захаров В.В. *Интегральная модель притока и оттока и ее приложения* // Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2024. Т 24. Вып. 2. С. 120–134.

2. Белов А.Б. *Академик В. Д. Беляков - основоположник отечественной теории эпидемиологической науки XXI века* // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. №6 (91). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/akademik-v-d-belyakov-osnovopolozhnik-otechestvennoy-teorii-epidemiologicheskoy-nauki-xxi-veka.

3. *Всемирная Организация Здравоохранения.* https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia.

4. Захаров В.В. *Принцип динамического баланса демографического процесса и пределы роста населения Земли* //Докл. РАН. Матем., информ., проц. упр., 2023. Вып.513, С. 108–114.

5. Захаров В.В., Ндиайе С.М. *Прогнозирование численности населения и динамические игры против природы* // Математическая теория игр и её приложения, 2024, Том 16, выпуск 1, С.17–37.

6. Саркисов А.С. Академик В.Д. *Беляков и его вклад в развитие эпидемиологии* // БЮЛЛЕТЕНЬ НАЦИОНАЛЬНОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ ИМЕНИ Н.А. СЕМАШКО. 2020. № 4. С.68–72.

7. Bhuia M.R., Islam M.A., Nwaru B.I., Weir C.J., Sheikh A. *Models for estimating and projecting global, regional and national prevalence and disease burden of asthma: a systematic review.* // J Glob Health.

2020. Dec 10(2):020409. doi: 10.7189/jogh.10.020409. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33437461; PMCID: PMC7774028.

8. *GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.* // Lancet. 2017;390:1211-59. Medline:28919117 doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2.

9. Ghith N. *Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.* // The Lancet. 2022. N 7. P.105–125.

10. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.* // Lancet. 2015;386:743-800. Medline:26063472 doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4.

11. Hebert L.E., Weuve J., Scherr P.A., Evans DA. *Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census.* // Neurology. 2013. May 7. 80(19):1778-83. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23390181; PMCID: PMC3719424.

12. Institute for Health Metrics and Evaluation. https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-alzheimers-disease-and-other-dementias.

13. Lynch, C., *Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey.* 2020. Alzheimer's Dement., 16: e038255. https://doi.org/10.1002/alz.038255.

14. Staruch R.M., Beverly A., Sarfo-Annin J.K., Rowbotham S. *Calling for the next WHO Global Health Initiative: the use of disruptive innovation to meet the health care needs of displaced populations.*// J. Glob Health. 2018;8:010303. Medline:28919116 doi:10.7189/jogh.08.010303.

PREDICTING THE PREVALENS OF ALZHEIMER'S DISEASE AND DYNAMIC GAMES AGAINST NATURE

Victor V. Zakharov, Saint Petersburg State University, Dr.Sc., professor (mcvictor@mail.ru).
Elena E. Lezhnina, Saint Petersburg State University,PhD, (e.lezhnina@spbu.ru).
Pavel E. Kalinin, Saint Petersburg State University, (pavelkalinin@yandex.ru).

Abstract: The article proposes a game-theoretic approach to predicting the prevalence of Alzheimer's disease in the world based on a dynamic game against nature. The dynamics of the spreading process is described using an integral inflow-outflow model previously used by the scientific team of the Center for Analytics of Dynamic Processes and Systems of St. Petersburg State University to predict the epidemic process of the COVID-19 pandemic and predict the population of the World and some regions and countries. The results of retrospective forecasting of the dynamics of the main variables of the integral inflow-outflow model based on the construction of program strategies of the decision-maker on the rate of change in percentage increases in integral inflow and outflow volumes and taking into account the approximation of actual values of percentage increases calculated on the basis of data on the prevalence of the disease during the years preceding the construction of forecasts. Retrospective forecasts of 2005, 2010 and 2015 have MAPE errors of no more than 1%. Long-term prediction of Alzheimer's disease prevalence is based on the same approaches as retrospective prediction, as well as model-based forecasting.

Keywords: dynamic games against nature, disease prevalence prediction, percentage growth, uncertainty, integral inflow-outflow model.