

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ И
ИНФОРМАТИКИ**

Кафедра методов оптимального управления

АКУЛИЧ

Елизавета Сергеевна

**МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ
ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ**

Дипломная работа

Научный руководитель:
канд. физ.-мат. наук
доцент Н.М. Дмитрук

Допущена к защите

«_____» _____ 2024 г.

Зав. кафедрой методов оптимального управления
канд. физ.-мат. наук, доцент Н.М. Дмитрук

Минск, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 9 |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 10 |
| ГЛАВА 2 МОДЕЛЬ КИНЕТИКИ ГЛЮКОЗЫ И ИНСУЛИНА | 16 |
| 2.1 Общие положения модели | 16 |
| 2.2 Инсулиновая подсистема. | 17 |
| 2.3 Подсистема взаимодействия инсулина и глюкозы | 19 |
| 2.4 Подсистема глюкозы. | 21 |
| 2.5 Основная математическая модель | 23 |
| 2.6 Константы и параметры модели. | 25 |
| 2.7 Модификация базовой минимальной модели инсулина | 26 |
| 2.8 Модификация подсистемы питания | 30 |
| 2.9 Модифицированная система управления | 32 |
| ГЛАВА 3 ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАЦИЕНТОЗАВИСИМЫХ ПАРАМЕТРОВ | 34 |
| 3.1 Условия проведения численных экспериментов | 34 |
| 3.2 Результаты эксперимента 1 | 35 |
| 3.3 Результаты эксперимента 2 | 41 |
| 3.4 Программная реализация решения задачи идентификации (3.2) в MATLAB | 44 |
| ГЛАВА 4 ОПТИМИЗАЦИЯ ДОЗ ИНЪЕКЦИЙ КОРОТКО- ГО ИНСУЛИНА | 48 |
| 4.1 Формулировка задачи оптимизации и результаты численных экспериментов. | 48 |
| 4.2 Программная реализация задачи оптимизации в MATLAB. | 54 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 55 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ | 56 |

РЕФЕРАТ

Дипломная работа: 57 с., 17 рис., 5 табл., 14 источников.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, МОДЕЛЬ ИНСУЛИНА, ГЛЮКОЗЫ, СИСТЕМА НЕЛИНЕЙНЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ, УПРАВЛЕНИЕ, ОГРАНИЧЕНИЯ, ПАЦИЕНТОЗАВИСИМЫЕ ПАРАМЕТРЫ, ОПТИМИЗАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ.

Объектом исследования дипломной работы являются математические модели, описывающие процессы, протекающие в организме пациента с сахарным диабетом 1 типа, и связанные с ними подсистемы инсулина, глюкозы и их взаимодействия.

Цель исследования — построение математической модели, описывающей влияние питания и инсулинотерапии боюсными дозами короткого и длинного инсулина на динамику уровня сахара в крови больного сахарным диабетом, идентификация пациентозависимых параметров, а так же подбор оптимального плана доз инъекций короткого инсулина.

В работе используются, методы нахождения явных решений линейных дифференциальных уравнений, методы численного анализа — методы Рунге-Кутта, методы оптимизации и оптимального управления, метод наименьших квадратов.

В результате работы построена математическая модель, описывающая влияние питания и инсулинотерапии на поведение уровня сахара в крови человека больного сахарным диабетом, подобраны пациентозависимые параметры под конкретного пацента, а так же оптимизированы дозы короткого инсулина, подходящего данному пациенту и его план питания.

Автор работы подтверждает, что приведенный в ней расчетно-аналитический материал правильно и объективно отражает состояние исследуемого процесса, а все заимствованные из литературных и других источников теоретические, методологические и методические положения и концепции сопровождаются ссылками на их авторов.

(подпись студента)

РЭФЕРАТ

Дыпломная праца: 57 с., 17 мал., 5 табл., 14 крыніц.

ЦУКРОВЫ ДЫЯБЕТ, МАДЭЛЬ ІНСУЛІНУ, ГЛЮКОЗЫ, СІСТЭМА НЕЛІНЕЙНЫХ ДЫФЕРЭНЦЫЯЛЬНЫХ РАЎНАННЯЎ, КІРАВАННЕ, АБМЕЖАВАННІ, ПАЦЬЕНТАЗАЛЕЖНЫЯ ПАРАМЕТРЫ, АПТЫМІЗАЦЫЯ ІНСУЛІНАТЭРАПІІ.

Аб'ектам даследавання дыпломнай працы з'яўляюцца матэматычныя мадэлі, якія апісваюць працэсы, якія праходзяць у арганізме пацыента з цукровым дыябетам 1 тыпу, і звязаныя з імі падсістэмы інсуліну, глюкозы і іх узаемадзеяння.

Мэта даследавання — пабудова матэматычнай мадэлі, якая апісвае ўплыў прыёму ежы і інсуліна-тэрапіі болюснымі дозамі кароткага і доўгага інсуліну на дынаміку ўзроўню цукру ў крыві хворага на цукровы дыябет, ідэнтыфікацыя пацыентазалежных параметраў, а гэтак жа падбор аптымальнага плана доз ін'екцый кароткага інсуліну.

У працы выкарыстоўваюцца метады знаходжання відавочных рашэнняў лінейных дыферэнцыяльных раўнанняў, метады лікавага аналізу — метады Рунге-Кутта, метады аптымізацыі і аптымальнага кіравання, метады найменшых квадратаў.

У выніку працы пабудавана матэматычная мадэль, якая апісвае ўплыў прыёму ежы і інсуліна-тэрапіі на паводзіны ўзроўню цукру ў крыві чалавека хворага на цукровы дыябет, падбраныя пацыентазалежныя параметры пад канкрэтнага патэнта, а гэтак жа аптымізаваныя дозы кароткага інсуліну, прыдатнага дадзенаму пацыенту і яго плану прыёму ежы.

Аўтар працы пацвярджае, што прыведзены ў ёй разлікова-аналітычны матэрыял правільна і аб'ектыўна адлюстроўвае стан доследнага працэсу, а ўсе запазычаныя з літаратурных і іншых крыніц тэарэтычныя, метадалагічныя і метадычныя становішча і канцэпцыі суправаджаюцца спасылкамі на іх аўтараў.

(подпіс студэнта)

ANNOTATION

Degree paper: 57 p., 17 ill., 5 tab., 14 sources.

DIABETES MELLITUS, INSULIN MODEL, GLUCOSE, NONLINEAR DIFFERENTIAL EQUATION SYSTEM, CONTROL, CONSTRAINTS, PATIENT-DEPENDENT PARAMETERS, INSULIN THERAPY OPTIMIZATION.

The object of study of the degree is mathematical models that describe the processes occurring in the body of a patient with type 1 diabetes mellitus and the associated subsystems of insulin, glucose and their interactions.

The purpose of the study — is to construct a mathematical model describing the effect of nutrition and insulin therapy with bolus doses of short and long insulin on the dynamics of blood sugar levels in a patient with diabetes, identification of patient-dependent parameters, as well as selection of the optimal dose plan for short insulin injections.

The work uses methods for finding explicit solutions to linear differential equations, methods of numerical analysis — Runge-Kutt methods, methods of optimization and optimal control, least squares method.

As a result of the work, a mathematical model was built that describes the effect of nutrition and insulin therapy on the behavior of blood sugar levels in a person with diabetes, patient-dependent parameters were selected for a specific patient, and doses of short insulin suitable for this patient and his nutritional plan were optimized.

The author of the work confirms that computational and analytical material presented in it correctly and objectively reproduces the picture of investigated process, and all the theoretical, methodological and methodical positions and concepts borrowed from literary and other sources are given references to their authors.

(Student's signature)

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ И ТЕРМИНОВ

Математическая модель кинетики глюкозы и инсулина в организме человека с сахарным диабетом (СД) 1 типа использует следующие условные обозначения:

1. Состояния (фазовые переменные) модели и единицы их измерения

- $Q_1(t)$ — масса глюкозы в кровяном потоке (ммоль);
- $Q_2(t)$ — масса глюкозы в периферийных тканях (ммоль);
- $S_1(t)$ — количество инсулина в крови (мМЕ);
- $S_2(t)$ — количество инсулина в периферийных тканях (мМЕ);
- $I(t)$ — концентрация инсулина в плазме крови (мМЕ/л);
- $x_1(t)$ — коэффициент влияния инсулина на транспортировку и распространение глюкозы (1/мин);
- $x_2(t)$ — коэффициент влияния инсулина на утилизацию глюкозы (1/мин);
- $x_3(t)$ — коэффициент действия инсулина на выработку эндогенной глюкозы в печени (1/мин);
- $D_1(t)$ — количество переваренных углеводов в кровяном потоке в момент t (г);
- $D_2(t)$ — количество переваренных углеводов в периферийных тканях в момент t (г).

2. Управления (управляющие переменные) модели, другие входные переменные, не являющиеся переменными оптимизации, и единицы их измерения

- $U_G(t)$ — скорость абсорбции глюкозы (ммоль/мин);
- $v(t)$ — проглоченная углеводная пища в минуту (г/мин);
- $u(t)$ — введение инсулина;
- $u_s(t)$ — введение инсулина короткого действия;

- $u_l(t)$ — введение инсулина длинного действия.

3. Константы модели

- k_{12} — скорость передачи глюкозы из кровяного потока к периферийным тканям (1/мин);
- k_{a1} — скорость деактивации глюкозы;
- k_{a2} — скорость деактивации глюкозы;
- k_{a3} — скорость деактивации глюкозы;
- k_e — скорость поглощения инсулина (1/мин);
- V_I — объем зоны распределения инсулина (л);
- V_G — объем распределения глюкозы (л);
- A_G — биодоступность углеводов (безразмерная);
- $t_{max,G}$ — максимальное время появления глюкозы в кровяном потоке (мин);
- k_D — скорость перетекания углеводов между отделами (гр/мин);
- $M_w G$ — молекулярный вес глюкозы (1/мин).

4. Параметры

- EGP_0 — скорость производства печенью глюкозы при нулевом уровне инсулина (ммоль/мин);
- $t_{max,I}$ — время (мин) абсорбции введенного инсулина;
- k_{b1} — чувствительность инсулина при распределении / транспортировке;
- k_{b2} — чувствительность инсулина при удалении;
- k_{b3} — чувствительность инсулина при производстве глюкозы печенью;
- k_l — скорость поглощения длинного инсулина (1/мин);
- k_s — скорость поглощения короткого инсулина (1/мин).

5. Зависимые переменные

- $G(t)$ — уровень глюкозы в крови пациента (ммоль/л);
- $F_{01}^c(G)$ — скорость потребления глюкозы (ммоль/мин) в центральной нервной системе;
- $F_R(G)$ — скорость производства глюкозы в почках пациента (ммоль/мин);
- $D_G(t)$ или $D(t)$ — количество переваренных углеводов в момент t .

ВВЕДЕНИЕ

Изучение и разработка математических моделей биологических процессов, протекающих в теле человека, является очень важным этапом на пути к лечению, профилактике и организации медицинской помощи при различных заболеваниях. В данной работе рассматривается математическая модель, связанная с биологическими процессами в организме человека с сахарным диабетом 1 типа.

Сахарный диабет 1 типа (инсулинозависимый) — это хроническое неинфекционное заболевание, которое возникает в случаях, когда поджелудочная железа человека не вырабатывает достаточное количество инсулина. Инсулин — это гормон, регулирующий уровень глюкозы в крови. Основой терапии сахарного диабета 1 типа является введение инсулина путем инъекций.

С позиции математического моделирования СД рассматривается довольно часто. Исследования основных подходов к моделированию взаимодействий основных компонентов системы регулирования углеводного обмена при СД начались еще во второй половине 20 века. Совершенствование уже существующих и создание новых математических моделей самого диабета и его контроля становятся все более востребованными.

В настоящее время довольно широко распространено использование инсулиновых помп, которые делают лечение неинвазивным, уменьшает боль и позволяет улучшить качество жизни пациента.

Искусственная поджелудочная железа объединяет три компонента: инсулиновую помпу, подкожный непрерывный мониторинг уровня глюкозы и алгоритм управления помпой. Алгоритмы управления должны быть адаптированы к физиологическим особенностям пациентов.

Искусственная эндокринная поджелудочная железа является предметом обширных исследований с 1970-х годов. Первое поколение методов управления лечением было разработано для внутривенного отбора проб глюкозы и внутривенного введения инсулина. Подкожное введение инсулина менее инвазивно, чем внутривенное введение инсулина, и подходит для использования с искусственной поджелудочной железой. Тем не менее, было отмечено, что недостатком подкожного введения инсулина является замедленное всасывание инсулина.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С точки зрения математического моделирования, биологические функциональные системы рассматриваются как стохастические нелинейные системы с мультикомпаратментными взаимодействиями. Рассматриваемая нами система инсулин-глюкоза так же относится к таким функциональным биологическим системам. Она включает в себя взаимодействия множества компонентов на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровне, основанные на динамических изменениях концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови. Существует 2 основных класса математических моделей разработанных для предсказания значения концентрации глюкозы в крови и управления ею: на основе фактических данных (эмпирические модели), и на основе физиологических и патофизиологических принципов (теоретические модели).

Эмпирические модели создаются на основе анализа данных, вводимых в систему и данных получаемых в результате, при этом физиология организма и особые механизмы функционирования практически не учитываются. Обычно на выходе таких моделей можно получить концентрацию глюкозы в крови, а входными данными могут служить как множество ранее измеренных значений глюкозы, так и другая информация (питание, физическая активность, инсулинотерапия, температура тела и т.д.). С другой стороны, предварительные знания физиологических закономерностей регуляции системы инсулин-глюкоза являются основой для создания теоретических моделей. Существуют модели, относящиеся к этому классу, которые содержат минимальное число уравнений, они выделяют только на основные физиологические процессы, в то время как другие модели (с большим числом уравнений) детально отражают физиологические закономерности регуляции системы инсулин-глюкоза.

Стоит отметить, что для пациентов с СД смоделировать систему инсулин-глюкоза без учета таких параметров, как доза вводимого инсулина, приемы пищи и влияние физической нагрузки, практически невозможно. Разработаны математические модели, характеризующие скорость всасывания глюкозы из пищи в плазму крови, описывающие фармакокинетику и фармакодинамику инсулина, а также учитывающие влияние физических нагрузок. Теоретические модели системы глюкоза-инсулин учитывают физиологические взаимодействия на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровне, связанные с метаболизмом глюкозы. Теоретические модели можно разделить

на смешанные модели и полные [2, 3].

Смешанными моделями, с ограниченным числом динамических уравнений, считаются те, у которых функции различных органов или тканей тела смешиваются в один или более компартментов (например, вне- и внутриклеточные компартменты). Параметры и многие коэффициенты таких моделей можно определить только на основе результатов клинических тестов и исследований, что и приводит к их полуэмпирическому характеру. Полными принято считать те модели, в разработке которых рассматривают детализированную физиологию.

Рассмотрим наиболее популярные смешанные модели.

Минимальная базовая модель (модель Бергмана). Эта модель включает три обыкновенных дифференциальных уравнения (ОДУ), описывающие изменения концентрации глюкозы в крови и инсулина в плазме, а также выведение инсулина из организма (не рассматривая внешних воздействий). Отличительные особенности этой модели — ее структурная простота и способность рассчитать важные физиологические параметры, используя значения концентрации глюкозы в крови и инсулина в плазме, полученные из клинических тестов. Модель проверялась на пациентах с целью определения таких важных физиологических параметров, как гликемический индекс глюкозы (степень повышения концентрации глюкозы в крови при введении глюкозы в организм тем или иным путем), чувствительность инсулина и реактивность поджелудочной железы.

Несмотря на популярность, у минимальной модели Бергмана есть существенные недостатки. В исследованиях показано, что в минимальной модели применяется завышенное значение гликемического индекса глюкозы и заниженное — показателя чувствительности к инсулину.

Ниже приведена наиболее популярная модель из работы [12] — минимальная, состоящая из системы трех ОДУ:

$$\begin{aligned}\frac{dg(t)}{dt} &= -(b_1 + x(t))g(t) + b_1g_b, \\ \frac{dx}{dt} &= -b_2x(t) + b_3(i(t) - i_b), \\ \frac{di}{dt} &= b_4(g(t) - b_5)^+ - b_6(i(t) - i_b),\end{aligned}\tag{1.1}$$

где $t \geq 0$ — время, и $g(t)$ — концентрация глюкозы в крови, $i(t)$ — концентрация инсулина в крови, $x(t)$ — вспомогательная переменная, описывающая зависимость концентрации инсулина в крови от количества поглощенной

глюкозы, g_b — базовый уровень глюкозы в крови (гликемия), i_b — базовый уровень инсулина в крови, $b_0, b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6, b_7$ — известные константы,

$$(f)^+ = \begin{cases} 0, & \text{если } f \leq 0, \\ f, & \text{если } f > 0. \end{cases}$$

Недостатком модели (1.1) является ее некорректность — неустойчивость при некоторых условиях.

Модель Леманна. Для обучения пациентов и медицинского персонала была разработана клиническая модель взаимодействия глюкозы и инсулина при инсулинозависимом сахарном диабете. Модель пытается отразить основную патофизиологию действия инсулина и всасывания углеводов в количественных показателях, таких как чувствительность к инсулину, объем распределения глюкозы и инсулина и максимальная скорость очищения желудка. Прогнозы модели также позволяют генерировать 24-часовое моделирование профилей глюкозы в крови пациентов.

В работе [9] приведена полуэмпирическая однокомпартиментная модель системы инсулин–глюкоза у больных СД 1-го типа. Четыре дифференциальных уравнения вместе с двенадцатью вспомогательными соотношениями и экспериментальными данными составляют модель, которая решается путем численного интегрирования.

Основная система ОДУ состоит из 4 дифференциальных уравнений, описывающих изменение концентрации инсулина в плазме I , наращивание и дезактивация действующего инсулина, изменение концентрации глюкозы со временем, количество глюкозы в кишечнике G после приема пищи:

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \frac{I_{abs}}{V_i} - k_e I, \\ \frac{dG}{dt} &= \frac{G_{in}(t) + NHGB(t) - G_{out}(t) - G_{ren}(t)}{V_G}, \\ \frac{dI_a}{dt} &= k_1 I - k_2 I_a, \\ \frac{d(G_{gut})}{dt} &= G_{empt} - k_{gabs} G_{gut}. \end{aligned}$$

Модель Стариса. На основе данных клинических исследований, демонстрирующих, что секреция инсулина в поджелудочной железе следует колебательному поведению с быстрой малой амплитудой и более медленной большой амплитудой в зависимости от инфузии глюкозы, была разработана модель Стариса. Модель основана на двух отрицательных обратных связях:

поглощение глюкозы тканями под воздействием инсулина и секреция инсулина в ответ на поступление глюкозы. Модель описывается системой ОДУ 6-го порядка и 5 нелинейными уравнениями. Первые 3 дифференциальных уравнения этой модели описывают концентрации инсулина плазмы, межклеточного инсулина и глюкозы плазмы, соответственно. Следующие 3 дифференциальных уравнения моделируют физиологическую задержку инсулина плазмы, чтобы подавить производство глюкозы печенью. Пять нелинейных уравнений этой модели характеризуют поджелудочное выделение инсулина, утилизацию глюкозы (мозгом, жировой тканью и клетками мышц) и физиологическую задержку.

$$\begin{aligned}\frac{dG(t)}{dt} &= G_{in} - f_2(G(t)) - f_3(G(t))f_4(I_i(t)) + f_5(x_3(t)), \\ \frac{dI_p(t)}{dt} &= f_1(G(t)) - E\left(\frac{I_p(t)}{V_p} - \frac{I_i(t)}{V_i}\right) - \frac{I_p(t)}{t_p}, \\ \frac{dI_i(t)}{dt} &= E\left(\frac{I_p(t)}{V_p} - \frac{I_i(t)}{V_i}\right) - \frac{I_i(t)}{t_i}, \\ \frac{dx_1(t)}{dt} &= \frac{3}{t_d}(I_p(t) - x_1(t)), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= \frac{3}{t_d}(x_1(t) - x_2(t)), \\ \frac{dx_3(t)}{dt} &= \frac{3}{t_d}(x_2(t) - x_3(t)).\end{aligned}$$

Недостатком такой модели является неустойчивость решения при определенных условиях.

Модель Fabietti. В работе [7] предложена математическая модель системы инсулин–глюкоза у больных СД 1-го типа, проектирующая алгоритмы контроля подачи инсулина в искусственной поджелудочной железе. Эта модель состоит из 2 главных подсистем, описывающих динамику содержания инсулина и глюкозы. Подсистема глюкозы включает два компартмента — кровь и межтканевую жидкость (тканевой компартмент), а также учитывает наличие инсулинзависимого и инсулиннезависимого пути утилизации глюкозы. Кроме того, модель предусматривает ряд переменных для описания зависимости динамики концентрации глюкозы от пути ее поступления: при абсорбции в кишечнике, в результате производства печенью или внутривенного введения. Подсистема инсулина включает три компартмента, описывающих концентрацию инсулина в месте введения, содержание инсулина в плазме и процесс вывода инсулина из организма, соответственно. В более

поздней работе с использованием экспериментальных данных, было успешно подтверждено то, что предложенная модель с достаточной точностью описывает изменения глюкозы как при подкожной, так и при внутривенной инфузии инсулина.

$$\begin{aligned}\frac{dI}{dt} &= \frac{1}{T_{xi}}(-I + K_i(V_{iv} + S)), \\ \frac{dX}{dt} &= \frac{1}{T_m}(-X + I), \\ \frac{dS}{dt} &= \frac{1}{T_i}(-S + V_{sc}), \\ \frac{dG}{dt} &= -\frac{G}{T_{yg}} + \frac{Y}{T_{gy}} + \frac{1}{V_g}(-M_i + E_g + E_b + G_{iv}) - E_r, \\ \frac{dY}{dt} &= K_{yg}\left(\frac{G}{T_{yg}} - \frac{Y}{T_{gy}}\right) - K_{is}P_{circ}XY,\end{aligned}$$

где V_{iv} — скорость появления в плазме инсулина, введенного путем непрерывной инфузии, S — инсулин введенный подкожно, I — концентрация инсулина в плазме, X — эквивалентная концентрация инсулина в удаленном отсеке, V_{sc} — скорость подкожного введения, S — скорость высвобождения в плазму, G и Y концентрации глюкозы, в зависимости от типа и местонахождения. Переменная, описывающая поступление глюкозы с пищей, получается путем обработки зависящих от времени входных данных, представляющих скорость поступления пищи. Всю пищу можно условно поделить на три типа по скорости всасывания углеводов(легкоусвояемые, сложноусвояемые, крахмал полученный из белков/жиров).

Модель Дала Мана. В работе [5] представили новую математическую модель физиологических изменений организма человека на фоне приема пищи. Число пациентов (88) в этой работе позволили определить негауссовы распределения некоторых параметров. Была представлена модель вложенных подсистем, адаптировав ее параметры к популяции из 204 клинически здоровых людей. Размышляя о ее сложности, было предложено использовать эту модель только как симулятор. Следуя тенденции предыдущих минимальных моделей, эта модель также не учитывает уравнения для других регуляторных гормонов, таких как глюкагон, адреналин, гормон роста и инкретины, которые приобретают значение в других работах. Подсистема глюкозы включала 2 компартментарные структуры (по одному ОДУ для каждого компартмента). Их разделение было сделано на основе данных о том, что выравнивание концентрации глюкозы в межтканевой жидкости и кро-

ви занимает принципиально разное время в различных тканях, что связано со строением капилляров, наличием и свойствами гистогематических барьеров. Таким образом, одно ОДУ описывало количество глюкозы в плазме и в «быстро уравнивающихся» тканях, а другое — динамику глюкозы в «медленно уравнивающихся» тканях. Подсистема инсулина была также представлена 2 компартментарными структурами с 2 ОДУ, описывающими динамику содержания инсулина в плазме и эффект инсулина на печень. Позднее была представлена обобщенная модель включающая 4 описанных ранее с математической точки зрения элементарных физиологических процесса.

ГЛАВА 2

МОДЕЛЬ КИНЕТИКИ ГЛЮКОЗЫ И ИНСУЛИНА

В настоящей главе рассматривается глюкорегуляторная модель, предложенная в работе [10]. Исходная модель имеет восемь переменных состояния, изменение которых описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений, и одно управление, отвечающее за ввод пациенту инсулина с помощью инсулиновой помпы. Еще одно внешнее воздействие на процесс распределения глюкозы и инсулина оказывает прием пациентом пищи — это неуправляемый вход в модели. Коэффициенты модели [10] разбиты на две группы: константы, не зависящие от пациента, и параметры, которые являются индивидуальными для каждого пациента и требуют идентификации на основе данных замеров глюкозы в крови на протяжении некоторого промежутка времени.

Модель из работы [10], описанная в разделах 2.1 – 2.6 данной главы, требует модификаций в связи с тем, что исследуемый в дипломной работе пациент не имеет помпы, а принимает болюсный инсулин длинного и короткого действия. Требуемые модификации предлагаются в разделе 2.7.

2.1 Общие положения модели

Глюкорегуляторная модель, предложенная в работе [10], описывает зависимость между введением подкожного инсулина (входная переменная, управление), которое далее обозначается $u(t)$, и внутривенной концентрацией глюкозы (выходная переменная, выход), которая обозначается $G(t)$. В модели используются дополнительные входные функции — прием пищи $v(t)$ и внутривенное введение глюкозы (последнее применимо во время клинических исследований для восстановления от гипогликемии).

Модель основана на экспериментальных и модельных данных, в которых использовались индикаторы глюкозы для определения структуры и параметров кинетики глюкозы у нормальных субъектов в базальных условиях и во время внутривенного теста на толерантность глюкозы [11].

Модель состоит из следующих трех подсистем:

1. подсистемы глюкозы (поглощение глюкозы, распределение и удаление);
2. подсистемы инсулина (абсорбция инсулина, распределение, удаление);

3. подсистемы инсулинового действия (инсулиновое действие при транспортировке глюкозы, ее удалении и эндогенном производстве).

Коэффициенты модели [10] разбиты на две группы:

1. константы, не зависящие от пациента, такие как, например, V_I — объем зоны распределения инсулина или k_e — темп вывода инсулина из плазмы;
2. параметры, которые являются индивидуальными для каждого пациента, например, EGP_0 — скорость производства печенью глюкозы при нулевом уровне инсулина, $t_{max,I}$ — время поглощения введенного инсулина и др.

Константы считаются заданными экзогенно. В настоящей работе при проведении численных экспериментов будем пользоваться их значениями, приведенными в работе [10].

Индивидуальные параметры требуют идентификации на основе конкретных измерений уровня глюкозы в крови пациента, проведенных на некотором промежутке времени. Методы идентификации и результаты для исследуемого пациента приводятся в главе 3.

2.2 Инсулиновая подсистема

Описание модели начнем с формализации подсистемы инсулина. Обзор различных моделей подсистемы инсулина приведен в работе [8], где исследованы 11 различных моделей, встречающихся в литературе, а также разработанных авторами [8].

Простейшей моделью является так называемая *базовая минимальная модель*. Именно эта модель была принята в работе [10] и берется за основу в данной главе.

Базовая минимальная модель — это трехкомпарментная модель, схема которой приведена на рис. 2.1.

На рис. 2.1 каждому "отделу" поставлена в соответствие своя переменная

$$S_i = S_i(t), \quad i = 1, 2, 3, \quad t \geq 0,$$

где

- S_1 — масса инсулина в доступном, подкожном, компартменте (mU);

- S_2 — масса инсулина в недоступном, также подкожном, компартменте (mU);
- S_3 — инсулин в плазме (общий объем, mU)

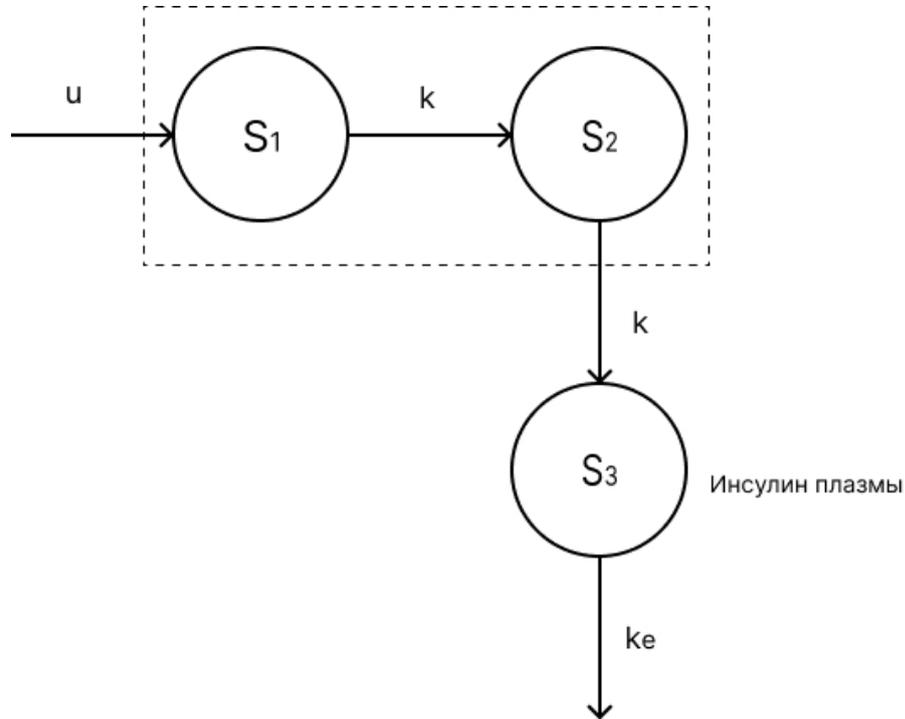


Рисунок 2.1 – Трехкомпарментное представление динамики инсулина

Тогда, согласно положениям модели [10], плазменный инсулин $I = I(t)$, который необходим в модели для связи с подсистемой глюкозы, описывается формулой:

$$I(t) = \frac{S_3(t)}{V_I}, \quad (2.1)$$

где V_I — объем распределения инсулина ($л$). Нужно учитывать, что объем распределения инсулина зависит от веса пациента W и фактическое выражение имеет вид

$$V_I = V_{I,0}W,$$

где $V_{I,0}$ — константа модели.

На рис. 2.1 представлен также единственный управляемый вход — управление $u = u(t)$, $t \geq 0$, который отвечает за ввод инсулина пациенту. Здесь может фигурировать как непрерывное подкожное введение инсулина (CSII — continuous subcutaneous insulin infusion) с помощью инсулиновой помпы, так и болюсные инъекции (bolus).

В модели подсистемы инсулина присутствуют константа k_e и подлежащий идентификации пациентозависимый параметр k :

- k — скорость передачи инсулина между компартментами;
- k_e — скорость поглощения (деградации, вывода) инсулина.

Параметр k в работе [10] принят равным $\frac{1}{t_{max,I}}$, где $t_{max,I}$ — время до пика насыщения инсулином плазмы.

Дифференциальные уравнения подсистемы инсулина описывают транспортировку инсулина от момента введения до его попадания в плазму, соответственно схеме 2.1, и выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned}\frac{dS_1(t)}{dt} &= u(t) - kS_1(t), \\ \frac{dS_2(t)}{dt} &= kS_1(t) - kS_2(t), \\ \frac{dS_3(t)}{dt} &= kS_2(t) - k_e S_3(t).\end{aligned}$$

Учитывая равенство (2.1) для плазменного инсулина I в работах [10, 11] записана модель с уравнением для I вместо S_3 :

$$\frac{dI}{dt} = \frac{dS_3}{dt} \cdot \frac{1}{V_I} = k \frac{S_2}{V_I} - k_e \frac{S_3}{V_I} = \frac{k}{V_I} S_2 - k_e I.$$

Окончательно, подсистема инсулина имеет вид

$$\begin{aligned}\frac{dS_1(t)}{dt} &= u(t) - kS_1(t), \\ \frac{dS_2(t)}{dt} &= kS_1(t) - kS_2(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{k}{V_I} S_2(t) - k_e I(t), \\ t &\geq 0.\end{aligned}\tag{2.2}$$

Начальные условия для системы (2.2) задаются в момент времени $t = 0$ и обсуждаются при проведении численных экспериментов.

2.3 Подсистема взаимодействия инсулина и глюкозы

Прежде чем переходить к описанию подсистемы глюкозы, рассмотрим подсистему взаимодействия инсулина и глюкозы. Эта подсистема осуществляет взаимосвязь между инсулином плазмы I , который можно считать вхо-

дом данной подсистемы, с подсистемой глюкозы посредством трех выходов (они же являются состояниями подсистемы)

$$x_i = x_i(t), \quad i = 1, 2, 3, \quad t \geq 0,$$

где

- $x_1(t)$ — коэффициент влияния инсулина на транспортировку и распространение глюкозы;
- $x_2(t)$ — коэффициент влияния инсулина на утилизацию глюкозы;
- $x_3(t)$ — коэффициент действия инсулина на выработку эндогенной глюкозы в печени.

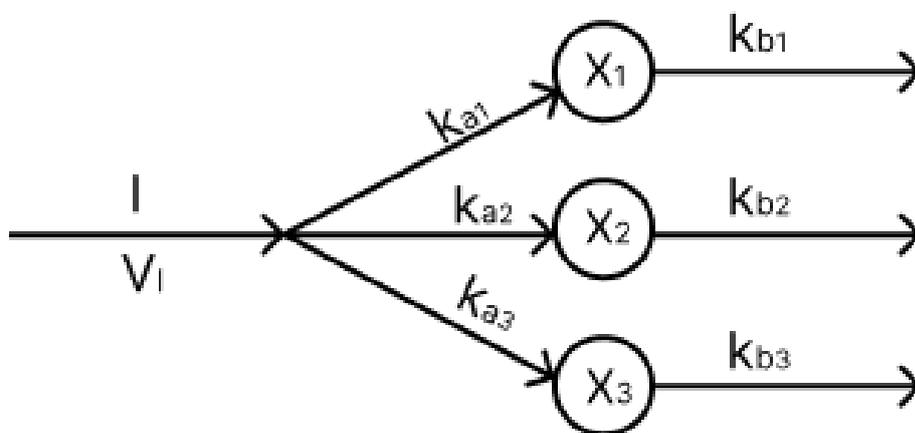


Рисунок 2.2 – Подсистема взаимодействия инсулина и глюкозы

Переменные $x_i = x_i(t)$, $i = 1, 2, 3$, описывают отдаленное воздействие инсулина, распределение/перенос глюкозы и изменяются во времени согласно дифференциальным уравнениям:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= -k_{a1}x_1(t) + k_{b1}I(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= -k_{a2}x_2(t) + k_{b2}I(t), \\ \frac{dx_3(t)}{dt} &= -k_{a3}x_3(t) + k_{b3}I(t), \\ t &\geq 0, \end{aligned} \tag{2.3}$$

где константы k_{ai} , $i = 1, 2, 3$, — скорости деактивации, а пациентзависимые параметры k_{bi} , $i = 1, 2, 3$, представляют скорости активации глюкозы.

Переменные $x_i = x_i(t)$, $i = 1, 2, 3$, являются входами для подсистемы глюкозы, которая обсуждается в следующем разделе.

2.4 Подсистема глюкозы

В основе математической модели подсистемы глюкозы лежит двухком-
партментное представление динамики глюкозы.

Подсистема состоит из двух отделов (компартов), как изображено
на рис. 2.3, где

- $Q_1(t)$ — количество глюкозы в кровяном потоке;
- $Q_2(t)$ — количество глюкозы в периферийных тканях.

Сразу отметим, что непосредственное измерение глюкозы в тканях невоз-
можно, тогда как измерение в кровном потоке возможно посредством изме-
рения величины

- $G = G(t)$ — концентрации глюкозы в кровеносном потоке.

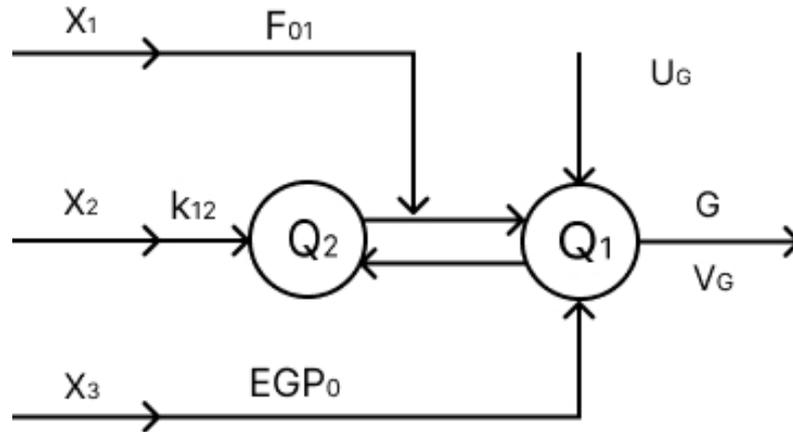


Рисунок 2.3 – Двухкомпартовое представление динамики глюкозы

Отметим также, что переменные $G(t)$ и $Q_1(t)$ связаны отношением

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G},$$

где $V_G = V_{G,0}W$ — объем распределения глюкозы ($л$). Как видно, из указанно-
го соотношения, величина V_G является пациентозависимой, выражается через
вес пациента W . При этом величина $V_{G,0}$ ($л/кг$), измеряемая на единицу веса,
является константой модели.

Динамика глюкозы в компартах Q_1 , Q_2 описывается системой двух
дифференциальных уравнений, линейных относительно Q_1 и Q_2 , но в целом, с
учетом взаимосвязей с другими подсистемами, являющихся нелинейными:

$$\begin{aligned}
\frac{dQ_1(t)}{dt} &= -x_1(t)Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) - [F_{01}^c(G(t)) + F_R(G(t))] + \\
&\quad + k_G D_2(t) + EGP_0(1 - x_3(t)), \\
\frac{dQ_2(t)}{dt} &= x_1(t)Q_1(t) - (k_{12} + x_2(t))Q_2(t), \\
t &\geq 0.
\end{aligned} \tag{2.4}$$

Константы в (2.4) имеют следующий смысл:

- k_{12} — темп передачи глюкозы из кровяного потока к периферийным тканям;
- EGP_0 — скорость производства печенью глюкозы при нулевом уровне инсулина (ммоль/мин) (EGP — Endogenous Glucose Production).

Величина EGP_0 , как и V_G , является пациент-специфической, зависит от веса пациента. Кроме того, ее значение на единицу веса является идентифицируемым параметром модели.

Кроме вышеприведенных констант, уравнения (2.4) содержат функции $F_R(G)$, $F_{01}^c(G)$, зависящие от концентрации глюкозы в кровеносном потоке $G = G(t)$.

Обсудим эти функции. Функция $F_{01}^c(G)$, $G \geq 0$, — скорость потребления глюкозы (ммоль/л) в центральной нервной системе, зависит от G согласно кусочно-линейному закону:

$$F_{01}^c(G) = \begin{cases} F_{01}, & \text{если } G \geq 4.5 \\ \frac{F_{01}G}{4.5}, & \text{в остальных случаях,} \end{cases}$$

где F_{01} не инсулинозависимый поток глюкозы.

Функция $F_R(G)$, $G \geq 0$, — скорость производства глюкозы в почках пациента (ммоль/мин), также зависит от G кусочно-линейно:

$$F_R(G) = \begin{cases} 0.003(G - 9)V_G, & \text{если } G \geq 9, \\ 0, & \text{в остальных случаях} \end{cases}$$

Еще одна функция, входящая в правую часть первого дифференциального уравнения подсистемы глюкозы (2.4) — $U_G(t)$, $t \geq 0$, — скорость абсорбции глюкозы, поступающей в организм пациента извне, вместе с приемами пищи. Эта функция также является входом подсистемы глюкозы, однако не

является контролируемым входом (управлением системы), поскольку питание пациента в данной системе не подлежит оптимизации.

Поглощение глюкозы является фундаментальным процессом, влияющим на уровень глюкозы через два часа после приёма пищи. В модели [10] скорость абсорбции глюкозы $U_G = U_G(t)$, $t \geq 0$, представлена двухмерной цепью с одинаковыми скоростями передачи $\frac{1}{t_{max,G}}$:

$$U_G(t) = \frac{A_G}{t_{max,G}^2} t e^{-\frac{t}{t_{max,G}}} D_G(t), \quad (2.5)$$

где

- $t_{max,G}$ — максимальное время появления глюкозы в кровяном потоке,
- $D_G(t)$ — количество переваренных углеводов в момент t ,
- A_G — биодоступность углеводов (характеризует потери вещества при всасывании, чем больше биодоступность, тем меньше потери).

Сразу отметим, что модель питания (2.5) описывает только однократный прием пищи в начальный момент времени $t = 0$ и не подходит для изучаемого в настоящей работе поведения пациента на длительном промежутке времени.

2.5 Основная математическая модель

Схема взаимосвязи трех описанных выше подсистем — подсистемы инсулина, подсистемы глюкозы и их взаимосвязи, приведена на рис. 2.4.

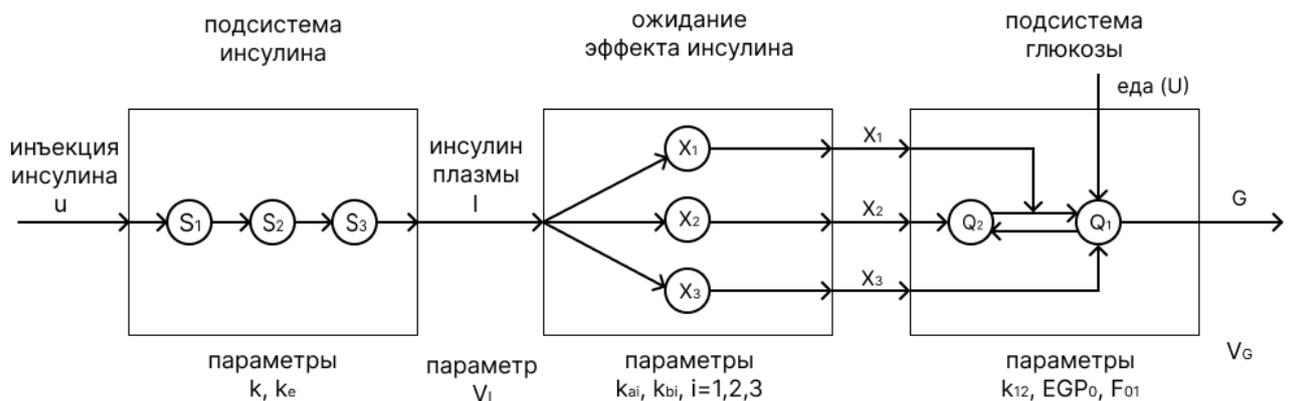


Рисунок 2.4 – Общая схема модели кинетики инсулина и глюкозы в организме пациента с диабетом 1 типа

Объединяя три подсистемы (2.2), (2.3), (2.4) получим 8 дифференциальных уравнений, которые и составляют модель, предложенную в работе [10]:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_1(t)}{dt} &= u(t) - kS_1(t), \\
\frac{dS_2(t)}{dt} &= kS_1(t) - kS_2(t), \\
\frac{dI(t)}{dt} &= \frac{k}{V_I}S_2(t) - k_e I(t), \\
\frac{dx_1(t)}{dt} &= -k_{a1}x_1(t) + k_{b1}I(t), \\
\frac{dx_2(t)}{dt} &= -k_{a2}x_2(t) + k_{b2}I(t), \\
\frac{dx_3(t)}{dt} &= -k_{a3}x_3(t) + k_{b3}I(t), \\
\frac{dQ_1(t)}{dt} &= -x_1(t)Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) - [F_{01}^c(G(t)) + F_R(G(t))] + \\
&\quad + k_G D_2(t) + EGP_0(1 - x_3(t)), \\
\frac{dQ_2(t)}{dt} &= x_1(t)Q_1(t) - (k_{12} + x_2(t))Q_2(t), \\
t &\geq 0.
\end{aligned} \tag{2.6}$$

В модели (2.6), таким образом, 8 состояний, которые можно собрать в вектор

$$L(t) = (S_1(t), S_2(t), I(t), x_1(t), x_2(t), x_3(t), Q_1(t), Q_2(t)), \quad t \geq 0,$$

один управляемый вход (управление, ввод инсулина) — $u(t)$, $t \geq 0$, один неуправляемый вход (внешнее воздействие, ввод пищи) — $U_G(t)$, $t \geq 0$, и один выход, поддающийся непосредственному измерению (в дискретные моменты времени) — $G(t)$, $t \geq 0$.

Основной результат работы [10], помимо построенной модели, заключается в идентификации параметров (см. следующий раздел) и применении методов управления по прогнозирующей модели (Model Predictive Control — MPC), которые хорошо себя зарекомендовали при управлении сложными нелинейными системами и подходят для случая управления инсулиновой помпой.

2.6 Константы и параметры модели

Все нединамические величины, возникшие при моделировании (2.6), разбиты на две группы:

- постоянные (константы), значение которых мало зависят от конкретного пациента;
- параметры, которые поддаются идентификации в результате взаимодействия с пациентом и проведения специфических анализов.

Целью этого разделения было уменьшение числа параметров, которые необходимо восстанавливать из измерений, поскольку на практике измерению поддается только концентрация глюкозы в кровеносном потоке $G(t)$.

Выделенные в [10] константы и их средние значения представлены в таблице 2.1, параметры и их усредненные идентифицированные на практике по группе пациентов значения — в таблице 2.2.

Таблица 2.1 – Константы

| Константы | Значение |
|-------------|----------|
| k_{12} | 0.066 |
| k_{a1} | 0.006 |
| k_{a2} | 0.06 |
| k_{a3} | 0.03 |
| k_e | 0.138 |
| V_I/W | 0.12 |
| V_G/W | 0.16 |
| $t_{max,G}$ | 40 |
| A_G | 0.8 |

Таблица 2.2 – Параметры модели

| Параметр | Значение |
|-------------|------------------------|
| k_{b1} | $0.3072 \cdot 10^{-4}$ |
| k_{b2} | $0.492 \cdot 10^{-4}$ |
| k_{b3} | $15.6 \cdot 10^{-4}$ |
| EGP_0/W | 0.0161 |
| F_{01}/W | 0.0097 |
| $t_{max,I}$ | 55 |

Следующие величины приведены в расчете на единицу веса пациента: V_I, V_G, EGP_0, F_{01} . Это означает, что в модели (2.6) они включены в виде

$$V_I := 0.12 \cdot W, \quad V_G := 0.16 \cdot W, \quad EGP_0 := 0.0161 \cdot W, \quad F_{01} := 0.0097 \cdot W,$$

где W — вес пациента.

2.7 Модификация базовой минимальной модели инсулина

Рассмотрим подробнее модель подсистемы инсулина (2.2). Присутствующее в модели [10] управление $u(t)$, $t \geq 0$, описывает введение инсулина пациенту с помощью инсулиновой помпы, т.е. процесс непрерывного подкожного введения инсулина CSII.

Пациент, данными которого мы располагаем при проведении исследований в данной работе, использует болюсные инъекции инсулина короткого (Новорапид) и длинного (Левемир) действия. Время инъекции достаточно мало — 1-2 минуты, что означает, что функция $u(t) \equiv 0$, на большей части рассматриваемого промежутка времени между инъекциями, значительно превышающего по продолжительности время инъекции (от 3 часов). Короткий инсулин колется пациентом под конкретные приемы пищи, длинный — дважды в сутки.

В связи с вышесказанным имеет смысл рассмотреть первое уравнение подсистемы (2.2)

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - kS_1(t), \quad S_1(0) = 0, \quad (2.7)$$

при использовании управляющей функции в виде, например

$$u(t) = \begin{cases} \frac{I_s(0)}{h}, & t \in [0, h], \\ 0, & t \geq h. \end{cases}$$

т.е. пациент получает болюс общим объемом $I_s(0)$ единиц в течении h минут, величина $\frac{I_s(0)}{h}$ — скорость введения инсулина.

Решение дифференциального уравнения (2.7) можно найти в явном виде

$$S_1(t) = \frac{I_s(0)}{hk} (1 - e^{-kt}), \quad t \in [0, h],$$

и затем

$$S_1(t) = e^{-k(t-h)} S_1(h), \quad t \geq h.$$

При t близких к 0 имеем $e^{-kt} \approx 1 - kt$. Отсюда получаем что

$$S_1(t) \approx \frac{t}{h} I_s(0), \quad t \in [0, h]; \quad S_1(h) \approx I_s(0).$$

Поэтому, при введении пациенту болюсного инсулина, первое уравнение (2.7) подсистемы (2.2) можно заменить на упрощенное

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = -kS_1(t), \quad S_1(0) = I_s(0), \quad (2.8)$$

считая, что вся доза $I_s(0)$ короткого инсулина была одномоментно введена в начальный момент времени $t = 0$.

Тогда можно записать явное решение уравнения (2.8) виде

$$S_1(t) = e^{-kt} \cdot I_s(0), \quad t \geq 0.$$

Это также позволяет найти явное решение второго уравнения подсистемы инсулина:

$$\frac{dS_2}{dt} = kS_1 - kS_2, \quad S_2(0) = 0.$$

Решение имеет вид:

$$S_2(t) = kt \cdot e^{-kt} \cdot I_s(0). \quad (2.9)$$

Теперь уравнение для инсулина I примет вид

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{k}{V_I} \cdot kt \cdot e^{-kt} \cdot I_s(0) - k_e I(t), \quad t \geq 0. \quad (2.10)$$

На рис. 2.5 слева сплошной линией изображено решение $S_1(t)$, $t \in [0, 120]$, системы инсулина (2.2) при действии управления $u(t)$, $t \geq 0$, с параметрами $I_s(0) = 6000$ (=6МЕ), $h = 2$ (мин).

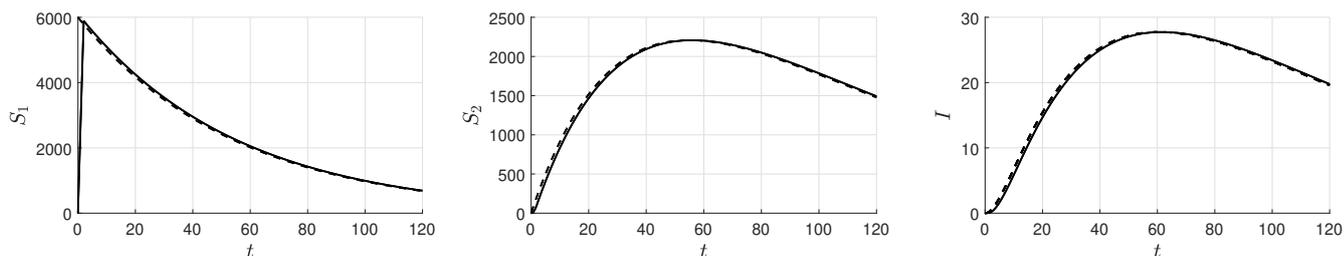


Рисунок 2.5 – Сравнение моделей для подсистемы инсулина

Пунктирная линия на рис. 2.5 — явное решение упрощенного уравнения (2.8). Уравнение устойчиво, погрешность замены упрощенным уравнением незначительна. Более того, как видно из двух других рисунков, эффект замены уравнения для S_1 на поведение переменной S_2 и, что важно, т.к. это будет входная переменная для остальных подсистем модели, инсулина $I(t)$, $t \geq 0$, в исходной модели (2.2) — сплошная линия, и в упрощенных уравнениях (2.9), (2.10) — пунктирная линия, также несущественен. Инсулин достигает пика своего действия приблизительно через 55-60 мин, что соответствует экспериментальным данным.

Понимая теперь действие болюсного инсулина на динамику инсулина в плазме $I(t)$ в упрощенном виде, мы можем предложить модель, описывающую регулярные болюсные инъекции пациенту.

Обозначим через

- τ_i , $i = 0, 1, \dots, n_s$, — моменты введения инъекций болюсного инсулина короткого действия (Новорапид), $0 = \tau_0 < \tau_1 < \dots < \tau_{n_s}$;
- $I_s(\tau_i)$, $i = 0, 1, \dots, n_s$, — дозы короткого болюсного инсулина в эти моменты времени.

Теперь можно на участках между инъекциями записать уравнение для S_1 :

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = -kS_1(t), \quad S_1(0) = I_s(0),$$

и скачки начальных условий в моменты инъекций

$$S_1(\tau_i + 0) = S_1(\tau_i - 0) + I_s(\tau_i), \quad i = 1, 2, \dots, n_s,$$

что дает следующую функцию

$$S_1(t) = \sum_{i=0}^{n_s} e^{-k(t-\tau_i)} \cdot I_s(\tau_i), \quad t \geq 0.$$

Для функции $S_2(t)$ будем иметь

$$S_2(t) = \sum_{i=0}^{n_s} k(t - \tau_i) e^{-k(t-\tau_i)} \cdot I_s(\tau_i), \quad t \geq 0.$$

Введем в рассмотрение новое управление, связанное с болюсными дозами

короткого инсулина:

$$u_s(t) = \frac{k}{V_I} S_2(t) = \frac{k}{V_I} \sum_{i=0}^{n_s} k(t - \tau_i) e^{-k(t-\tau_i)} \cdot I_s(\tau_i), \quad t \geq 0, \quad (2.11)$$

и будем далее рассматривать следующее уравнение динамики инсулина плазмы:

$$\frac{dI(t)}{dt} = u_s(t) - k_e I(t), \quad t \geq 0.$$

На рис. 2.6 приведены графики примерного плана болюсных доз короткого инсулина, функции управления (2.11) и динамика инсулина в плазме I (время указано в часах). На левом графике показано, что в моменты времени $t = 0, 3, 6, 9, 12$ (ч) пациент получил инъекции в размере (время указано в минутах)

$$I_s(0) = 6, \quad I_s(180) = 6, \quad I_s(360) = 8, \quad I_s(540) = 4, \quad I_s(720) = 6 \text{ (МЕ)}.$$

Как следует из правого графика, присутствие инсулина в плазме уже через 6 часов после последней инъекции крайне мало, через 12 часов инсулин не фиксируется вовсе.

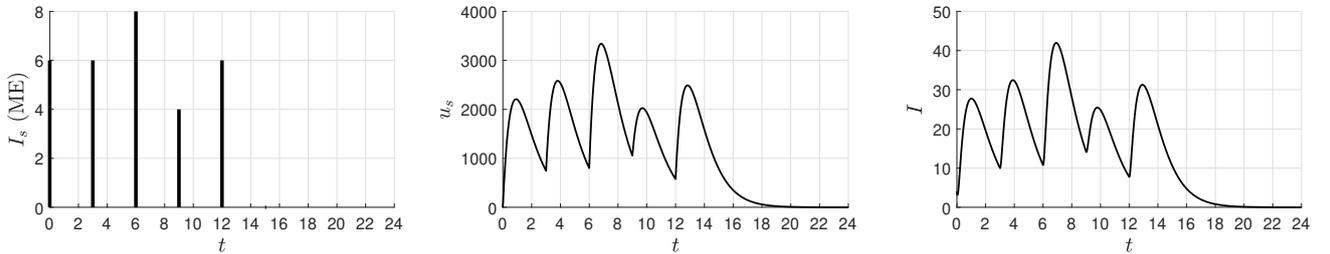


Рисунок 2.6 – Динамика инсулина плазмы (I) при введении болюсного инсулина короткого действия

Кроме короткого инсулина исследуемый в работе пациент два раза в сутки принимает инсулин длинного действия (Левемир) [6].

Будем моделировать действие длинного инсулина на динамику инсулина плазмы $I(t)$ по тем же принципам, что и для короткого инсулина, с той лишь разницей, что пик действия Левемира приходится на отметку 6 часов. Таким образом, необходимо вместо коэффициента k ввести новый коэффициент $k_l = \frac{1}{360}$.

Введем в рассмотрение еще одно управление, на этот раз связанное с болюсными дозами длинного инсулина, которые вводятся в моменты времени

$\tau'_1 = 0$ и τ'_2 в объемах $I_l(\tau'_i)$, $i = 0, 1$:

$$u_l(t) = \frac{k_l}{V_I} \sum_{i=0}^1 k_l(t - \tau'_i) e^{-k_l(t - \tau'_i)} \cdot I_l(\tau'_i), \quad t \geq 0. \quad (2.12)$$

Учитывая действия двух типов инсулина, уравнение изменения инсулина в плазме примет вид

$$\frac{dI(t)}{dt} = u_s(t) + u_l(t) - k_e I(t), \quad t \geq 0. \quad (2.13)$$

На рис. 2.7 приведены графики болюсных доз короткого инсулина как на рис. 2.6, а также доз инсулина длинного действия (светлые/зеленые столбики на графике) в размере:

$$I_l(0) = 9, \quad I_l(900) = 9 \text{ (МЕ)}.$$

Штриховая линия на среднем графике соответствует функции управления (2.12). Как видно из графика инсулина в плазме (правый), использование инъекций длинного инсулина поддерживает уровень I на протяжении, например, ночного времени суток.

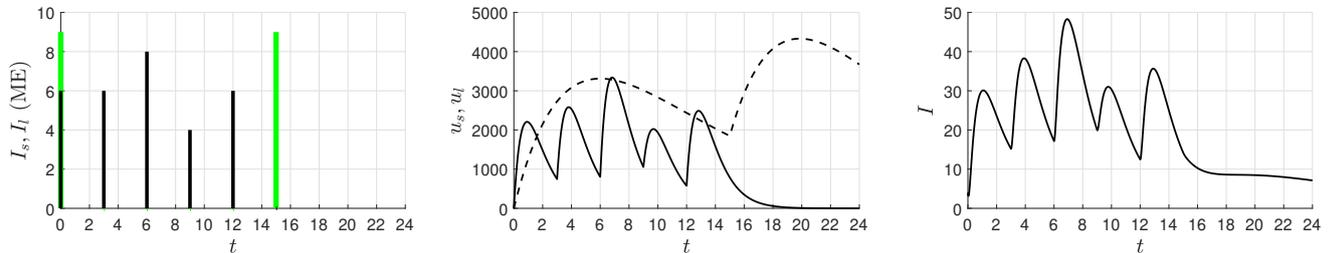


Рисунок 2.7 – Динамика инсулина плазмы (I) при введении болюсного инсулина двух типов

Таким образом, подсистема инсулина (2.2) в наших исследованиях будет заменяться более простым одним дифференциальным уравнением (2.1).

2.8 Модификация подсистемы питания

Напомним, что в работе [10] прием пищи пациентом описывается с помощью формулы (2.5), которая предполагает однократный прием углеводов в объеме $D_G(0)$, либо равномерное введение углеводов на коротком промежутке времени. Поэтому функция (2.5) не подходит для целей настоящей

дипломной работы, в которой необходимо моделировать многократные приемы пищи пациентом в течение дня.

Далее, следуя работе [1], опишем отдельную подсистему приема пищи пациентом.

Модель подсистемы питания имеет два отдела (компартамента), объемы которых характеризуются величинами $D_1(t)$, $D_2(t)$, $t \geq 0$. Введем коэффициент $k_D = \frac{1}{t_{max,G}}$, характеризующий скорость перетекания между этими отделами, и рассмотрим систему:

$$\begin{aligned} \frac{dD_1(t)}{dt} &= A_G D(t) - k_D D_1(t), \\ \frac{dD_2(t)}{dt} &= k_D D_1(t) - k_D D_2(t), \\ t &\geq 0, \end{aligned} \tag{2.14}$$

где

- $D(t)$ используется вместо $D_G(t)$ в формуле (2.5) и характеризует количество переваренных углеводов в момент времени t согласно следующей формуле:

$$D(t) = \frac{1000 v(t)}{M_{wG}},$$

- $M_{wG} = 180$ — молекулярный вес глюкозы (*ммоль*)
- $v(t)$, $t \geq 0$, — импульсная, согласно [1], функция.

Тогда поступление глюкозы $U_G(t)$ в подсистеме глюкозы (см. рис. 2.3) можно выразить через переменную $D_2(t)$:

$$U_G(t) = k_D D_2(t), \quad t \geq 0. \tag{2.15}$$

В настоящей работе вместо импульсной функции $v(t)$, $t \geq 0$, будем использовать кусочно постоянную функцию следующего вида

$$v(t) = \begin{cases} d_i/15, & t \in [t_i, t_i + 15], \quad i = 1, 2, \dots, n_d, \\ 0, & \text{иначе,} \end{cases}$$

где

- n_d — число приемов пищи в день (5 – 6 раз),

- t_i — моменты приема пищи (предполагается, что каждый прием длится 15 минут),
- d_i — объем принятых углеводов (измеряемых в х.е., т.е. хлебных единицах).

На рис. (2.8) изображена взаимосвязь функции $U_G(t)$, задаваемой согласно формуле (2.15), на 24-часовом промежутке с планом пятиразового питания в моменты $t_i = 1, 6, 9, 11, 14$ (ч) в объемах:

$$d_1 = 36, \quad d_2 = 36, \quad d_3 = 18, \quad d_4 = 42, \quad d_5 = 48.$$

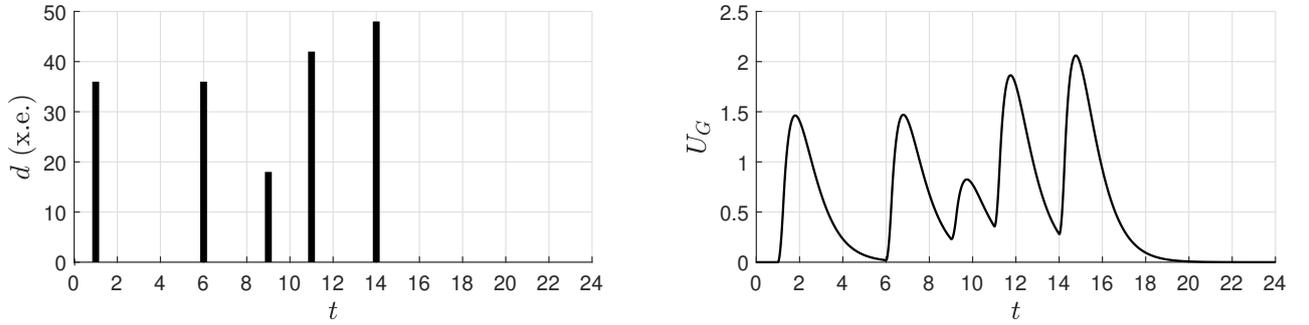


Рисунок 2.8 – План питания пациента (слева) и функция $U_G(t)$ (справа)

2.9 Модифицированная система управления

Подведем итог построения математической модели, описывающей зависимость между введением двух видов инсулина, питанием и измеряемым уровнем глюкозы у пациента с диабетом 1 типа.

Модель (2.4), (2.3), (2.13), (2.14) содержит три входных функции, связанные с введением пациенту двух видов инсулина и углеводов (питания):

$$u_s(t) = \frac{k}{V_I} S_2(t) = \frac{k}{V_I} \sum_{i=0}^{n_s} k(t - \tau_i) e^{-k(t - \tau_i)} \cdot I_s(\tau_i),$$

$$u_l(t) = \frac{k_l}{V_I} \sum_{i=0}^1 k_l(t - \tau'_i) e^{-k_l(t - \tau'_i)} \cdot I_l(\tau'_i),$$

$$D(t) = \frac{1000 v(t)}{M_{wG}}, \quad t \geq 0.$$

где $v(t)$, $t \geq 0$, связана с планом питания и задается экзогенно:

$$v(t) = \begin{cases} d_i/15, & t \in [t_i, t_i + 15], \quad i = 1, 2, \dots, n_d, \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases}$$

Функции u_s , u_l являются управлениями, но не в классическом смысле теории управления. Они содержат конечное число $(n_s + 2)$ управляющих параметров $I_s(\tau_i)$, $I_l(\tau'_i)$, отвечающих за дозы вводимого инсулина на протяжении суток. Моменты введения инъекций τ_i , τ'_i считаются экзогенно заданными. Функция $D(t)$, управлением не является, задана экзогенно.

Приведем окончательный вид модели (2.4), (2.3), (2.13), (2.14):

$$\begin{aligned} \frac{dI(t)}{dt} &= u_s(t) + u_l(t) - k_e I(t), \\ \frac{dx_1(t)}{dt} &= -k_{a1}x_1(t) + k_{b1}I(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= -k_{a2}x_2(t) + k_{b2}I(t), \\ \frac{dx_3(t)}{dt} &= -k_{a3}x_3(t) + k_{b3}I(t), \\ \frac{dQ_1(t)}{dt} &= -x_1(t)Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) - [F_{01}^c(G(t)) + F_R(G(t))] + \\ &\quad + k_G D_2(t) + EGP_0(1 - x_3(t)), \\ \frac{dQ_2(t)}{dt} &= x_1(t)Q_1(t) - (k_{12} + x_2(t))Q_2(t), \\ \frac{dD_1(t)}{dt} &= A_G D(t) - k_D D_1(t), \\ \frac{dD_2(t)}{dt} &= k_D D_1(t) - k_D D_2(t), \\ G(t) &= Q_1(t)/V_G, \\ t &\geq 0. \end{aligned} \tag{2.16}$$

Восемь переменных состояния соберем в вектор $Z = Z(t) \in \mathbb{R}^8$:

$$Z(t) = (I(t), x_1(t), x_2(t), x_3(t), Q_1(t), Q_2(t), D_1(t), D_2(t)), \quad t \geq 0.$$

Система содержит одну алгебраическую (недифференциальную) связь между переменными — выражение для уровня измеряемой глюкозы $G(t)$, $t \geq 0$. Это выходная переменная модели (2.16).

Начальные условия для подбора оптимальных параметров были взяты усредненные по данным пациентов из работы [11].

ГЛАВА 3

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАЦИЕНТОЗАВИСИМЫХ ПАРАМЕТРОВ

В настоящей главе приводятся результаты численных экспериментов для конкретного пациента, страдающего сахарным диабетом 1 типа. Эксперименты проводятся с целью идентификации пациентозависимых параметров модели (2.16) для двух наборов измерений глюкозы пациентов в течение суток.

Приводится программная реализация вычислительных экспериментов в MATLAB, а также проводится сравнительный анализ результатов.

3.1 Условия проведения численных экспериментов

В настоящей работе вес пациента принимается равным $W = 60$ (кг). Все используемые в модели константы приведены в таблице (3.1), где величины V_I , V_G скорректированы с учетом веса пациента.

Таблица 3.1 – Константы

| Константы | Значение |
|-------------|----------|
| k_{12} | 0.066 |
| k_{a1} | 0.006 |
| k_{a2} | 0.06 |
| k_{a3} | 0.03 |
| k_e | 0.2 |
| V_I | 7.2 |
| V_G | 9.6 |
| $t_{max,G}$ | 40 |
| A_G | 0.8 |
| M_{wG} | 180 |

Идентификации подлежат 7 параметров:

$$\begin{aligned} p_1 &= \frac{k_{b1}}{k_{a1}}, \quad p_2 = \frac{k_{b2}}{k_{a2}}, \quad p_3 = \frac{k_{b3}}{k_{a3}}, \\ p_4 &= EGP_0, \quad p_5 = F_{01}, \quad p_6 = \frac{1}{k_s}, \quad p_7 = \frac{1}{k_l}. \end{aligned} \tag{3.1}$$

Здесь первые три параметра соответствуют параметрам S_{IT} , S_{ID} , S_{IE} в работе [10].

Напомним, что пациент находится на инсулинотерапии с использованием двух типов инсулина:

- инсулин короткого действия — используется препарат Новорапид, который вводится подкожно незадолго до приема пищи;
- инсулин длинного действия — препарат Левемир, который колется 2 раза в день утром и вечером приблизительно в одно и то же время.

Инсулин вводится по опыту пациента, подбирается под количество углеводов в планируемом приеме пищи.

Пациент находится на плане пятиразового питания, принимая разное количество углеводов в граммах в каждый прием пищи. Как отмечалось в разделе 2.8, считается, что пациент принимает углеводную пищу в течение 15 мин, при этом количество углеводов, поступающих пациенту, равномерно распределяется на протяжении этого времени.

Пациент производит замеры с помощью глюкометра в моменты времени t_i^d . Измеренный уровень сахара обозначен G_i^d , $i = 1, 2, \dots, N^d$.

Для идентификации пациентозависимых параметров p будем минимизировать квадратичное отклонение модельной кривой $G(t)$ от измеренного уровня глюкозы в крови G_i^d , $i = 1, 2, \dots, N^d$.

Таким образом, будем решать задачу минимизации

$$\sum_{i=1}^{N^d} \left(G(t_i^d|p) - G_i^d \right)^2 \rightarrow \min_p. \quad (3.2)$$

Здесь в $G(t_i^d|p)$ после вертикальной черты явно указана зависимость выхода $G(t)$, $t \geq 0$, модели (2.16) от вектора параметров (3.1).

Детали программной реализации решения задачи (3.2) в MATLAB приведены в разделе 3.4.

3.2 Результаты эксперимента 1

Измерения сахара, инъекции инсулина и часы питания конкретного пациента, замеренные в обычный будний день осенью 2023 года, приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Данные для эксперимента 1

| Время, t^d | Сахар, G^d | Новорапид, I_s (МЕ) | Левемир, I_l (МЕ) | Углеводы, d (х.е.) |
|--------------|--------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| 7:38 | 6.8 | 6 | 9 | 36 |
| 8:03 | 5.8 | | | |
| 8:54 | 8.6 | | | |
| 9:22 | 6.1 | | | |
| 9:42 | 6.2 | | | |
| 10:07 | 4.9 | | | |
| 10:22 | 4.7 | | | |
| 10:28 | 4.9 | | | |
| 11:35 | 8.2 | | | |
| 11:40 | 8.4 | | | |
| 11:47 | 8.8 | 6 | 0 | 36 |
| 12:18 | 9.9 | | | |
| 12:29 | 9.4 | | | |
| 12:30 | 9.2 | | | |
| 12:37 | 8.8 | | | |
| 13:27 | 10.2 | | | |
| 13:42 | 10.4 | 8 | 0 | 36 |
| 16:00 | 8.1 | | | |
| 16:03 | 8.3 | 4 | 0 | 30 |
| 16:49 | 9.7 | | | |
| 17:09 | 8.0 | | | |
| 17:18 | 7.9 | | | |
| 17:29 | 8.4 | 6 | 0 | 36 |
| 17:50 | 10.6 | | | |
| 18:13 | 11.7 | | | |
| 18:22 | 11.6 | | | |
| 20:40 | 5.2 | | | |
| 20:58 | 5.6 | | | |
| 22:04 | 6.4 | 6 | 0 | 36 |
| 22:41 | 4.9 | | | |
| 23:31 | 4.1 | 0 | 9 | 12 |
| 02:16 | 7.7 | | | |

Таким образом, объем измерений в проводившемся эксперименте равен $N^d = 32$.

Данные таблицы 3.2 приведены также на графиках на рис. 3.1. Для удобства мы приняли время 7:38 начала эксперимента за момент времени, где $t = 0$. На верхнем графике черным цветом указаны инъекции коротко-

го инсулина, зеленым — длинного. На среднем графике показаны моменты и величины поступающей углеводной пищи. Измерения глюкозы отмечены на нижнем графике символом "*", ломаная их соединяющая, приведена для удобства сравнения с модельными результатами в дальнейшем эксперименте.

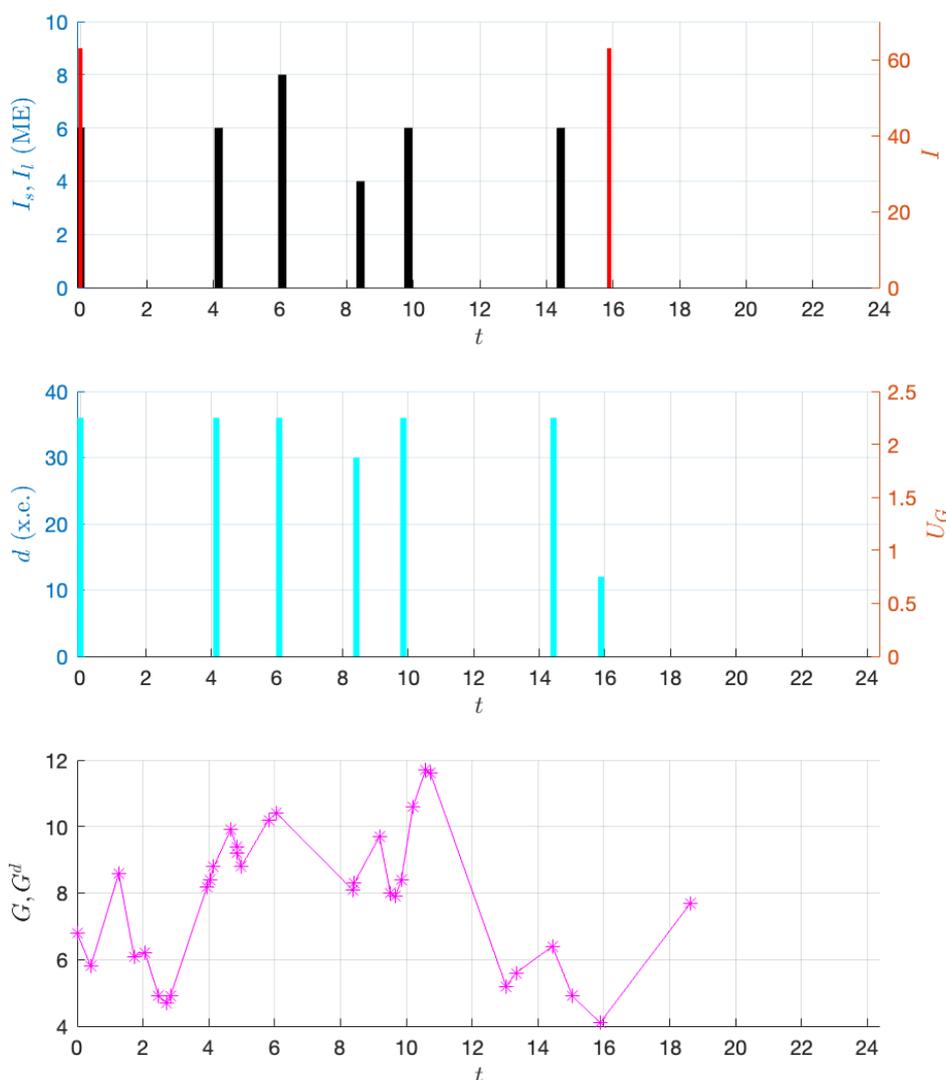


Рисунок 3.1 – Данные эксперимента 1

Начальные условия $Z(0)$ для модели (2.16) были выбраны следующими

$$I(0) = 6, \quad x_1(0) = 0.0634, \quad x_2(0) = 0.0005, \quad x_3(0) = 0.3138,$$

$$Q_1(0) = G_1^d \cdot V_G = 65.28, \quad Q_2(0) = 10.1271, \quad D_1(0) = 0, \quad D_2(0) = 0,$$

что приблизительно соответствует значениям переменных модели в момент $t = 1440$ (мин) в одном из экспериментов. Такая идея обоснована периодичностью решения — пациент находится примерно в одинаковых условиях каждые 24 часа.

В качестве начального приближения для начала метода численной минимизации был выбран вектор p_0 , построенный на основе параметров из таблицы 2.2.

В результате решения задачи (3.2) был получен следующий вектор оптимальных значений параметров

$$p^0 = [81.7073, 1.2027, 500.8538, 0.0000, 0.0000, 118.6746, 379.9999], \quad (3.3)$$

откуда следует, что можно принять за нулевые параметры EGP_0, F_{01} ,

$$k_{b1} = 4.9024 \cdot 10^{-5}, \quad k_{b2} = 7.2160 \cdot 10^{-6}, \quad k_{b3} = 0.0015,$$

$$k_s = 0.0084, \quad k_l = 0.0026.$$

На рис. 3.2 приведены графики данных с рис. 3.1 и совмещенные с ними кривые, изображающие траектории

- инсулина $I(t)$, $t \geq 0$, — вход для подсистемы взаимодействия инсулина и глюкозы,
- скорость абсорбции глюкозы $U_G(t)$, $t \geq 0$, — вход для подсистемы глюкозы,
- уровень сахара в крови $G(t)$, $t \geq 0$, — выход модели.

На нижнем графике можно оценить отклонение измеренной G^d и модельной G глюкозы в крови пациента. Квадратичное отклонение (оптимальное значение задачи минимизации (3.2)) составило 133.7058.

Для полноты представления результатов на рис. 3.3 приведены также графики всех переменных модели (2.16).

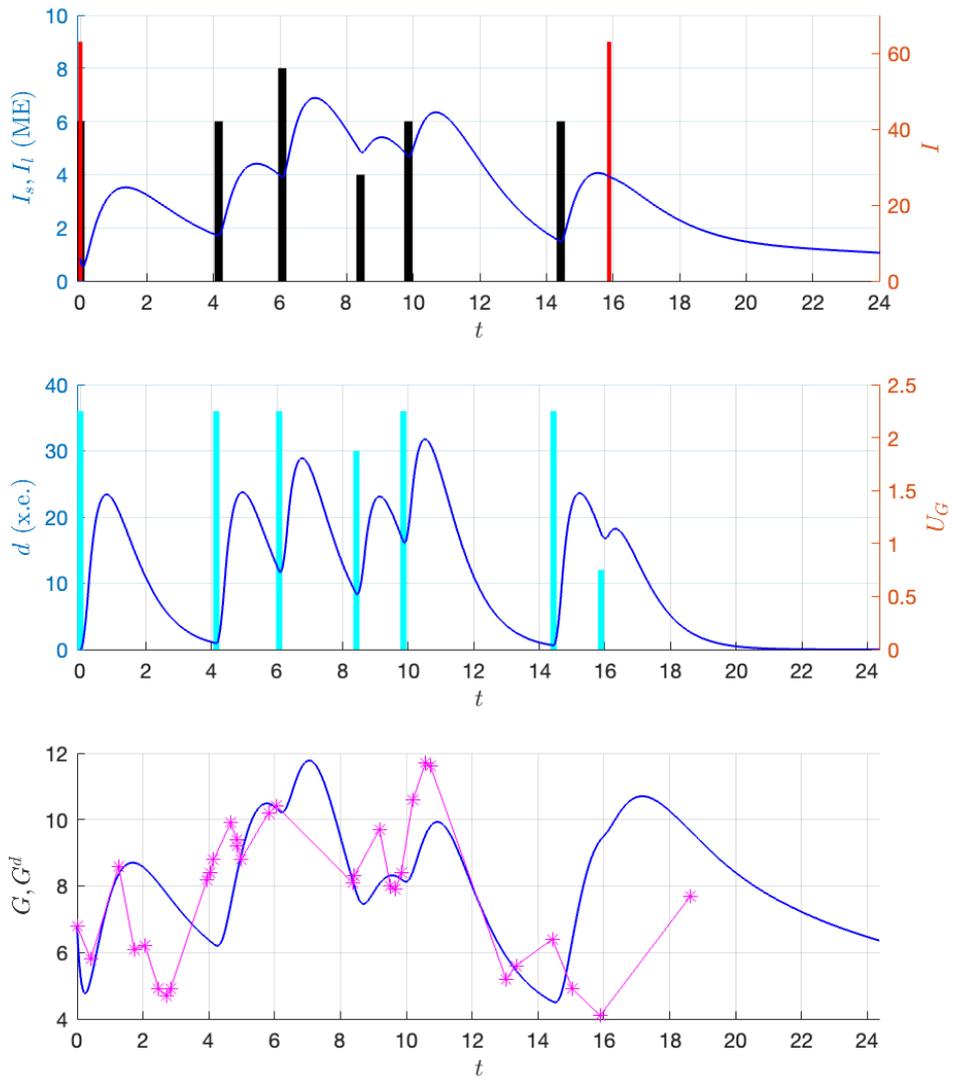


Рисунок 3.2 – Основные результаты эксперимента 1

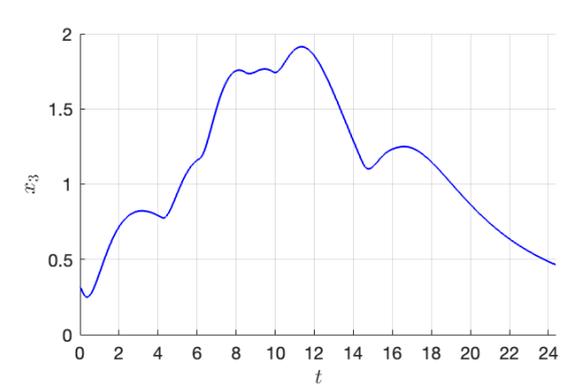
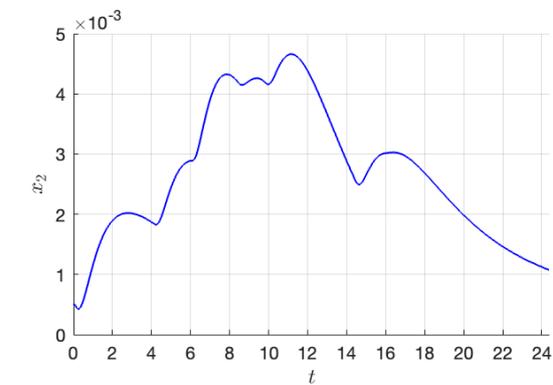
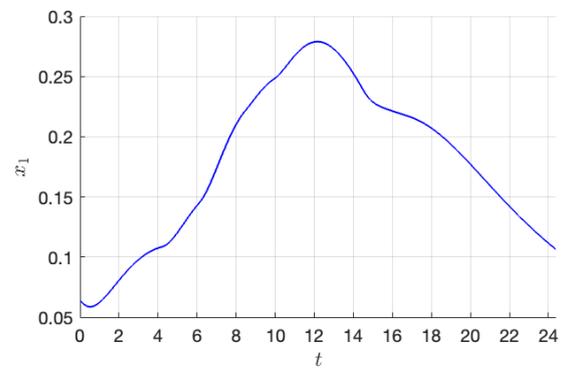
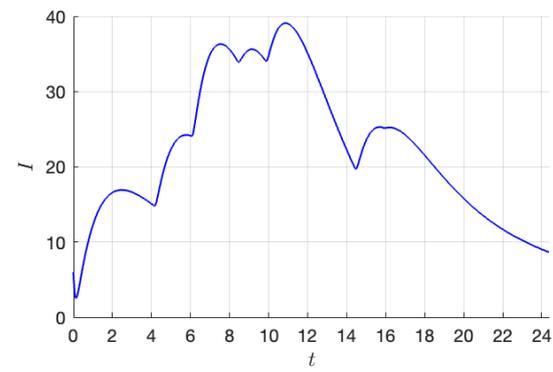
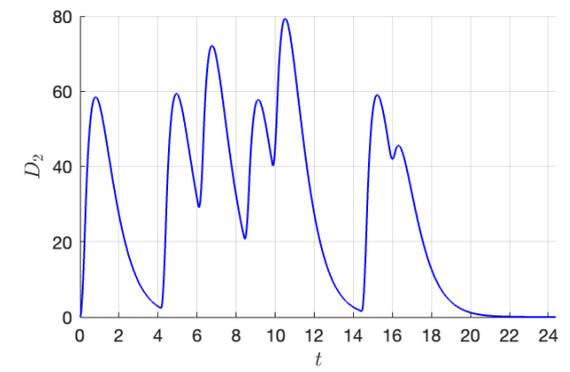
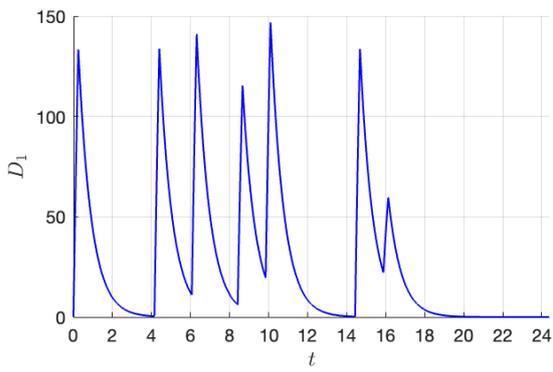
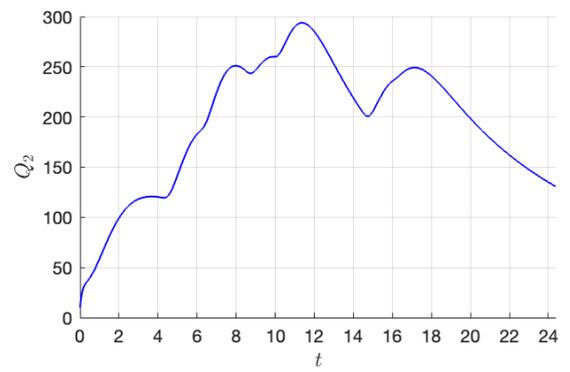
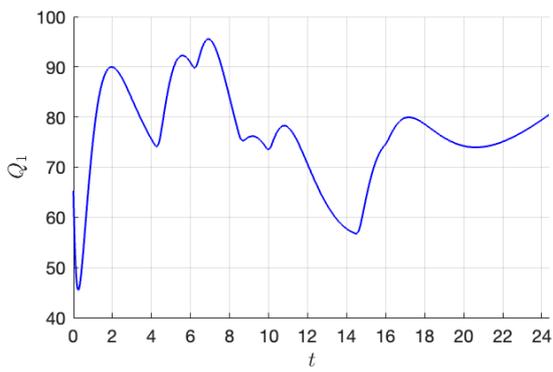


Рисунок 3.3 – Траектории модели в эксперименте 1

3.3 Результаты эксперимента 2

В таблице 3.3 представлены данные для второго эксперимента, замеренные в обычный будний день весной 2024 года. Всего для второго эксперимента было взято 69 точек.

Таблица 3.3 – Данные для эксперимента 2

| Время, t^d | Сахар, G^d | Новорапид, I_s | Левемир, I_l | Углеводы, d |
|--------------|--------------|------------------|----------------|---------------|
| 7:30 | 7.6 | 2 | 9 | 0 |
| 8:24 | 6.8 | 6 | 0 | 36 |
| 8:58 | 9.3 | | | |
| 9:12 | 8.6 | | | |
| 9:31 | 6.9 | | | |
| 9:37 | 6.3 | | | |
| 9:47 | 4.7 | | | |
| 10:02 | 4.4 | | | |
| 10:08 | 4.2 | | | |
| 10:23 | 4.2 | | | |
| 10:38 | 4.1 | | | |
| 10:48 | 4.1 | | | |
| 10:58 | 4.2 | | | |
| 11:05 | 4.8 | | | |
| 11:13 | 4.4 | | | |
| 11:20 | 4.8 | | | |
| 11:30 | 5.4 | | | |
| 11:33 | 5.7 | | | |
| 11:45 | 5.9 | | | |
| 12:00 | 6.3 | | | |
| 12:08 | 6.4 | | | |
| 12:15 | 6.0 | | | |
| 12:30 | 6.5 | | | |
| 12:45 | 6.9 | | | |
| 13:00 | 7.2 | | | |
| 13:09 | 7.3 | 5 | 0 | 36 |
| 13:15 | 7.6 | | | |
| 13:24 | 7.4 | | | |
| 13:30 | 7.3 | | | |
| 13:33 | 7.1 | | | |

| | | | | |
|--------------|-------------|----------|----------|-----------|
| 13:40 | 6.9 | | | |
| 13:48 | 6.4 | | | |
| 14:05 | 9.6 | | | |
| 14:13 | 8.8 | | | |
| 14:34 | 11.6 | | | |
| 14:46 | 11.3 | | | |
| 14:55 | 11.7 | | | |
| 15:03 | 11.5 | 5 | 0 | 18 |
| 15:25 | 10.7 | | | |
| 15:33 | 10.5 | | | |
| 15:42 | 9.7 | | | |
| 15:47 | 9.0 | | | |
| 15:50 | 8.9 | | | |
| 15:57 | 8.1 | | | |
| 16:06 | 6.2 | | | |
| 16:19 | 4.4 | | | |
| 16:27 | 4.7 | | | |
| 16:32 | 4.7 | | | |
| 16:46 | 4.8 | | | |
| 17:06 | 4.6 | | | |
| 17:24 | 4.8 | | | |
| 17:34 | 4.9 | | | |
| 17:40 | 4.2 | | | |
| 17:47 | 4.2 | | | |
| 18:04 | 3.9 | | | |
| 18:15 | 4.1 | 6 | 0 | 42 |
| 18:59 | 5.5 | | | |
| 20:04 | 7.2 | | | |
| 20:29 | 4.9 | | | |
| 20:39 | 5.4 | | | |
| 20:45 | 5.6 | 8 | 0 | 48 |
| 21:00 | 5.6 | | | |
| 21:06 | 6.2 | | | |
| 21:22 | 6.6 | | | |
| 21:28 | 6.8 | | | |
| 21:38 | 6.6 | | | |
| 21:51 | 6.1 | | | |
| 22:00 | 4.2 | | | |
| 22:15 | 3.4 | 0 | 9 | 0 |

Второй эксперимент проводился при тех же ограничениях, время его начала было в 7:30. На рисунке 3.4 показаны основные результаты эксперименты. На нижнем графике этого рисунка видно, что модель достаточно хорошо приближает данные измеренной глюкозы.

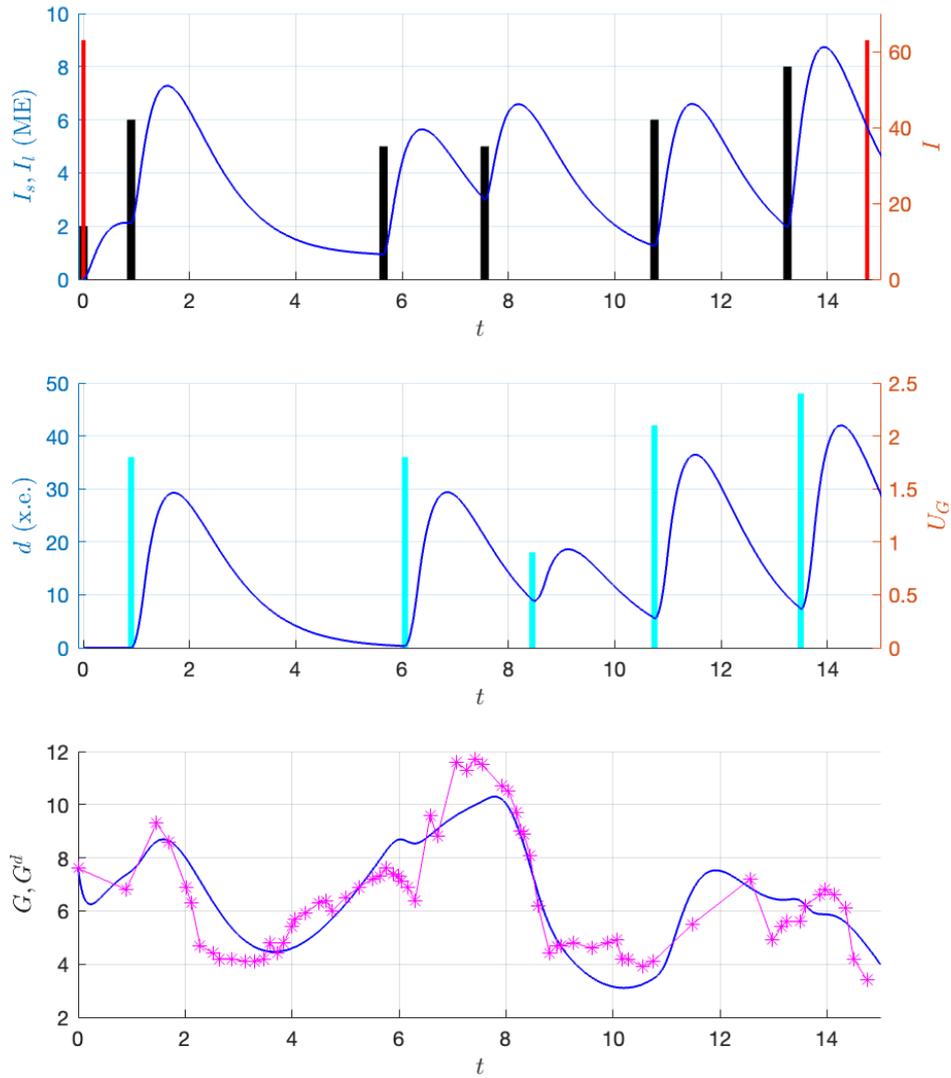


Рисунок 3.4 – Основные результаты эксперимента 2

Эти результаты были получены при тех же начальных приближениях для вектора p_0 и подборе начальных условий $Z(0)$ по тому же принципу, что и в первом эксперименте(3.2). Для второго эксперимента они имеют вид:

$$I(0) = 0, \quad x_1(0) = 0.0550, \quad x_2(0) = 0.0008, \quad x_3(0) = 0.0005, \\ Q_1(0) = G_1^d \cdot V_G = 72.96, \quad Q_2(0) = 7, \quad D_1(0) = 0, \quad D_2(0) = 0.$$

Вектор оптимальных значений параметров имеет следующие значения:

$$p^0 = [3.3998, 2.3772, 1899.9, 0.3364, 0.6145, 38.063, 379.4303],$$

откуда следует

$$\begin{aligned} EGP_0 &= 0.3364, F_{01} = 0.6145, \\ k_{b1} &= 2.0399 \cdot 10^{-6}, \quad k_{b2} = 1.4263 \cdot 10^{-5}, \quad k_{b3} = 0.0057, \\ k_s &= 0.0263, \quad k_l = 0.0026. \end{aligned}$$

По результатам проведения второго эксперимента получили более реалистичные значения для параметров, т.к. параметры EGP_0 и F_{01} уже имеют ненулевые значения. Квадратичное отклонение модельной траектории глюкозы от данных измерений в данном эксперименте составило 74.6988.

На 3.5 приведены графики всех переменных модели второго эксперимента.

3.4 Программная реализация решения задачи идентификации (3.2) в MATLAB

Приведем фрагменты кода, которые использовались при проведении численных экспериментов с наборами данных из таблиц 3.2, 3.3.

Задача (3.2) — задача безусловной нелинейной минимизации [4]. Для ее решения применялась функция `fmincon`, которая в MATLAB реализует решение задач минимизации нелинейных функций при наличии различного типа ограничений, а также задач многомерной безусловной минимизации, как в (3.2). Кроме того, использовалась функция `ode45`, которая реализует метод Рунге–Кутты 4 порядка решения задач Коши для систем дифференциальных уравнений.

В экспериментах 3.2 и 3.3 функция `fmincon` имеет вид:

```
p_opt = fmincon(@f, p_0, [], [], [], [], ...
               [0; 0; 0; 0; 0; 20; 340],
               [inf; inf; inf; inf; inf; 120; 380],
               [], optiter)
```

где f — минимизируемая функция, p_0 — начальные приближения для искомых параметров. Также из проанализированных данных из работы [11] заданы ограничения для некоторых элементов искомого вектора p_{opt} .

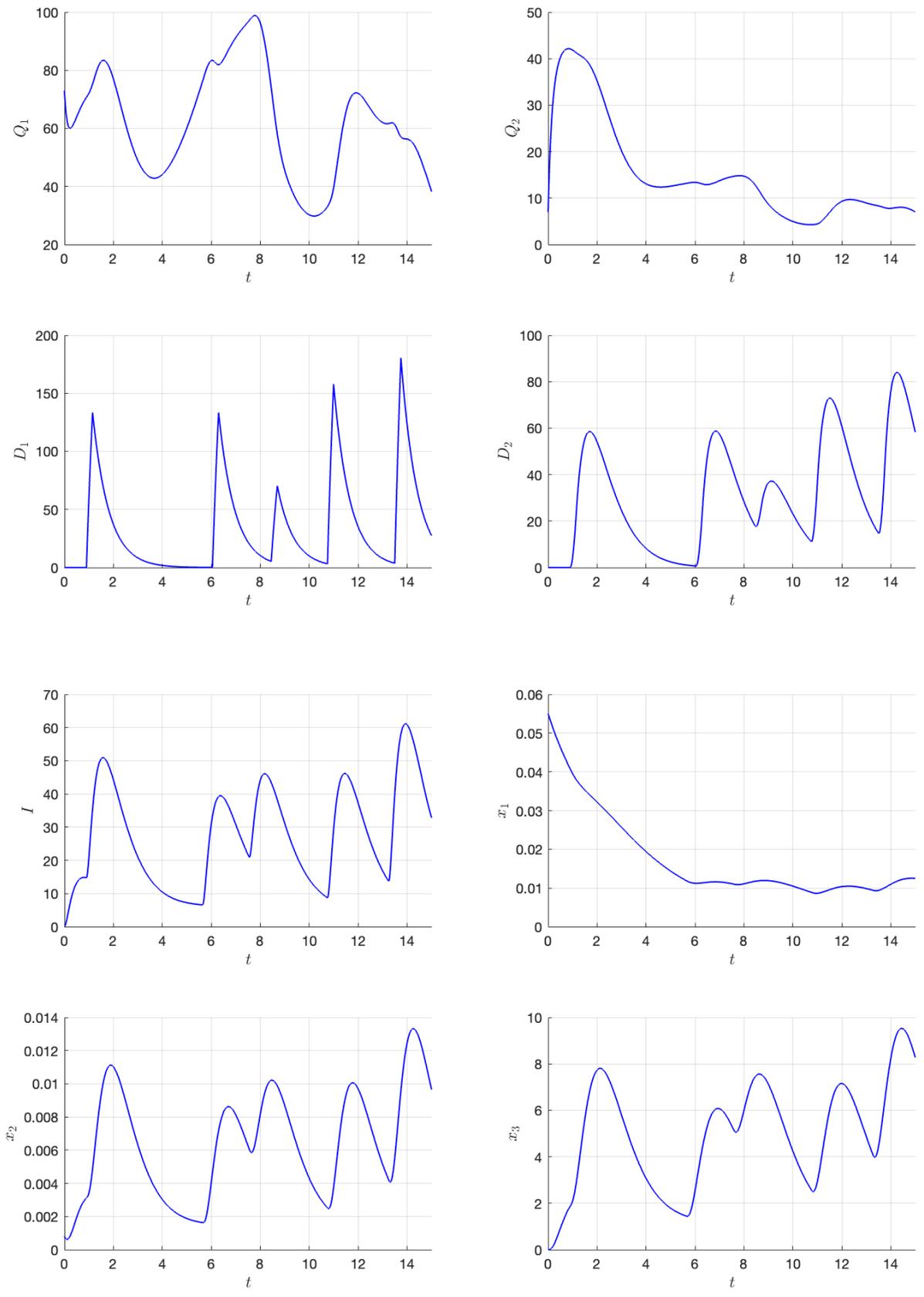


Рисунок 3.5 – Траектории модели в эксперименте 2

Функция f , использует метод наименьших квадратов для оценки отклонения реальных данных, по замерам уровня сахара, от полученных на выходе решения системы с определенным набором значений p . В программе функция f имеет следующий вид:

```
function f = f(p)
    Sol = Solve_sys(ic, p);
    f = 0;
    for i = 1:N_data
        ind = find(Sol(:,1) == T_d1exata(i),1);
        G = Sol(ind,6)/V_G;
        f = f + abs(G-G_meas1ex(i)).^2;
    end
end
```

Здесь Sol — функция-решение системы (2.16) с помощью функции `ode45`, в программе она имеет вид:

```
function Sol = Solve_sys(ic, p)
    Sol = [];
    for i = 1:length(T_d1ex)-1
        t_interval = T_d1ex(i):T_d1ex(i)+meal;
        v = d1ex(i)/meal;
        [t_int, Sol_k] = ode45(@(t,z) diabets(t,z,v),
            t_interval, ic, odeopt);
        Sol = [Sol; [t_int, Sol_k]];
        ic = Sol_k(end,:);

        t_interval = T_d1ex(i)+meal:T_d1ex(i+1);
        [t_int, Sol_k] = ode45(@(t,z) diabets(t,z,0),
            t_interval, ic, odeopt);
        Sol = [Sol; [t_int, Sol_k]];
        ic = Sol_k(end,:);
    end
end
```

Сама модель описывается функцией `diabets`, где dI, dx, dQ, dD — подсистемы инсулина, отдаленного действия инсулина, глюкозы и питания соответственно:

```

function dz = diabets(t,z,v)
    I = z(1);
    x = z(2:4);
    Q = z(5:6);
    D = z(7:8);
    U_G = k_G*D(2);

    dI = I_ode(t,I);
    dx = x_subsystem(x,I);
    dQ = Q_subsystem(Q,x,U_G);
    dD = D_subsystem(D,v);

    dz = [dI dx dQ dD]';
end

function dI = I_ode(t,I)

    dI = k_s*u_s(t)/V_I + k_l*u_l(t)/V_I - ke*I;

end

function dx = x_subsystem(x,I)

    dx(1) = -ka1*x(1) + kb1*I;
    dx(2) = -ka2*x(2) + kb2*I;
    dx(3) = -ka3*x(3) + kb3*I;

end

function dQ = Q_subsystem(Q,x,U_G)

    G = Q(1)/V_G;
    dQ(1) = -x(1)*Q(1) + k12*Q(2) - ...
            -(F_01c(G)+ F_R(G)) + ... % вывод глюкозы
            + EGP_o*(1-x(3)) + ... % эндогенное произ-во
            U_G; % поступление с едой
    dQ(2) = x(1)*Q(1) - (k12 + x(2))*Q(2);

end

```

ГЛАВА 4

ОПТИМИЗАЦИЯ ДОЗ ИНЪЕКЦИЙ КОРОТКОГО ИНСУЛИНА

В настоящей главе приводятся результаты оптимизации доз короткого инсулина для двух наборов измерений, планов питания и идентифицированных параметров модели пациента из главы 3.

4.1 Формулировка задачи оптимизации и результаты численных экспериментов

Оптимизация проводится по переменным

$$u = (I_s(\tau_i), \quad i = 1, 2, \dots, 6), \quad (4.1)$$

при условии, что в модели установлены оптимальные параметры, полученные в главе 3. Моменты инъекций остаются как в таблице 3.2, т.е. не подлежат оптимизации. Величина измерения для $I_s(\tau_i)$ в (4.1) выбрана МЕ.

В качестве целевой функции в задаче оптимизации была выбрана следующая сумма:

$$\sum_{t=0}^{1458} \left(G(t|u, p^0) - y \right)^2 \rightarrow \min_u. \quad (4.2)$$

Здесь после вертикальной черты в функции G указана зависимость ее от доз короткого инсулина u и пациентозависимых параметров, подобранных ранее, y — норма уровня сахара для больных сахарным диабетом, обычно она составляет 6 (ммоль/л).

Таким образом, цель оптимизации доз короткого инсулина состоит в минимизации квадратичного отклонения глюкозы $G(t)$, $t \geq 0$, от нормы уровня сахара. Считается, что наложено дополнительное ограничение $0 \leq I_s(\tau_i) \leq 9$, $i = 1, 2, \dots, 6$, поскольку пациент не использует короткий инсулин в дозах, превышающих 9 (МЕ).

В эксперименте 1 с вектором параметров p^0 как в (3.3) были получены следующие значения вектора оптимальных доз инсулина u^0 :

$$u^0 = [9, 9, 8.2470, 2.6855, 6.5131, 8.6793].$$

Общий объем введенного инсулина короткого действия составил 44.1249 (МЕ). Напомним, что на основе опыта пациент в данном эксперименте использовал 36 (МЕ), см. таблицу 3.2.

Значение критерия качества (4.2) оказалось равным 843.3364, тогда как терапия, использованная пациентом, давала значение (4.2) равное 7189.746.

Отметим, что для "округленного" плана терапии $u = [9, 9, 8, 3, 6, 9]$ значение (4.2) равно 850.0830.

Динамика переменных модели при использовании доз инсулина из u^0 приведена на рис. 4.1 и 4.2.

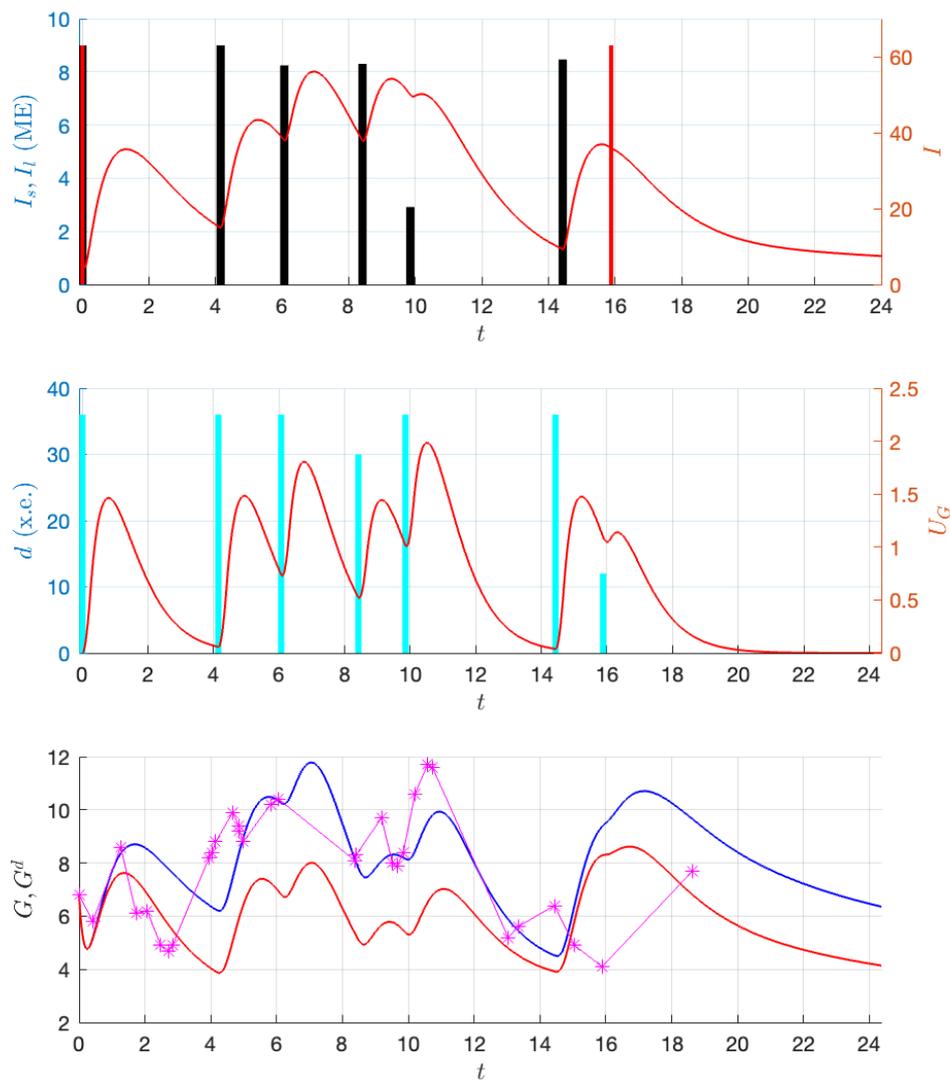


Рисунок 4.1 – Основные результаты оптимизации эксперимента 1

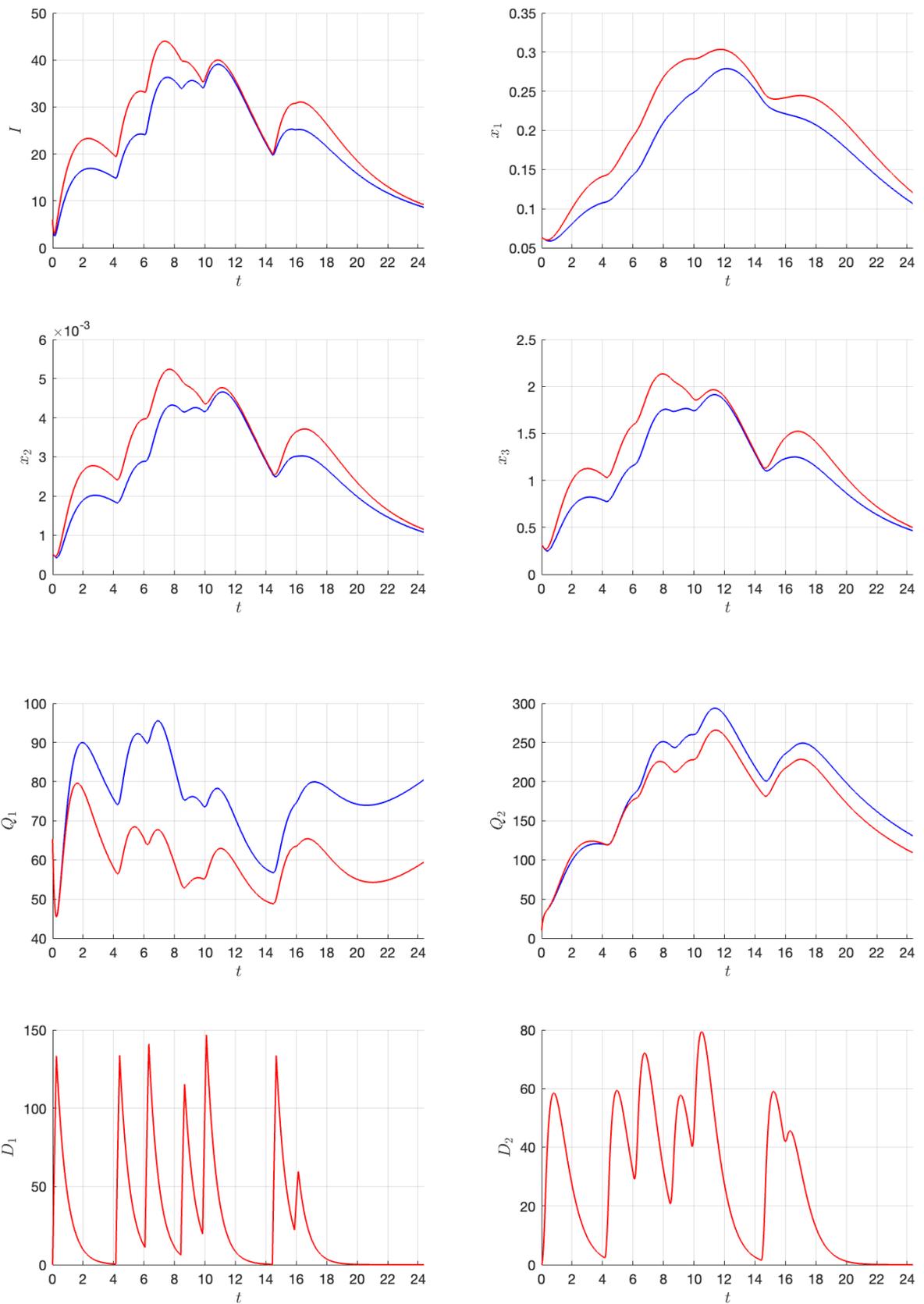


Рисунок 4.2 – Траектории модели до и после оптимизации в эксперименте 1

Траектории, соответствующие оптимизированным дозам инсулина на графиках представлены красными кривыми. Синими показаны траектории при инъекциях, подобранных пациентом самостоятельно и указанным в таблице 3.2. Таким образом, на рис. 4.1, 4.2 можно оценить отклонения траекторий, полученных после оптимизации доз короткого инсулина, от значений без оптимизации.

Программная реализация решения задачи (4.2) приведена в разделе 4.2.

Оптимизация короткого инсулина для данных таблицы 3.3 проводилась при тех же условиях и ограничениях, что и для первого эксперимента. Значение критерия качества (4.2) для терапии пациента составило 5261.747.

Были получены следующие значения вектора оптимальных доз короткого инсулина:

$$u^0 = [3.0773, 5.0746, 5.5714, 3.7332, 7.0093, 6.4462],$$

а квадратичное отклонение составило 2086.508.

На рис.4.3 и 4.4 представлены результаты полученные после подбора параметров из главы 3 и оптимизации доз короткого инсулина.

Отметим, что полученные результаты минимизации (4.2) относятся к локальным минимумам функции. Параметры второго эксперимента оказались таковы, что функция в окрестности найденного локального минимума очень быстро меняет свои значения, поэтому округление полученных оптимальных значений доз инсулина (как было сделано для первого эксперимента) приводит к значительному ухудшению плана терапии.

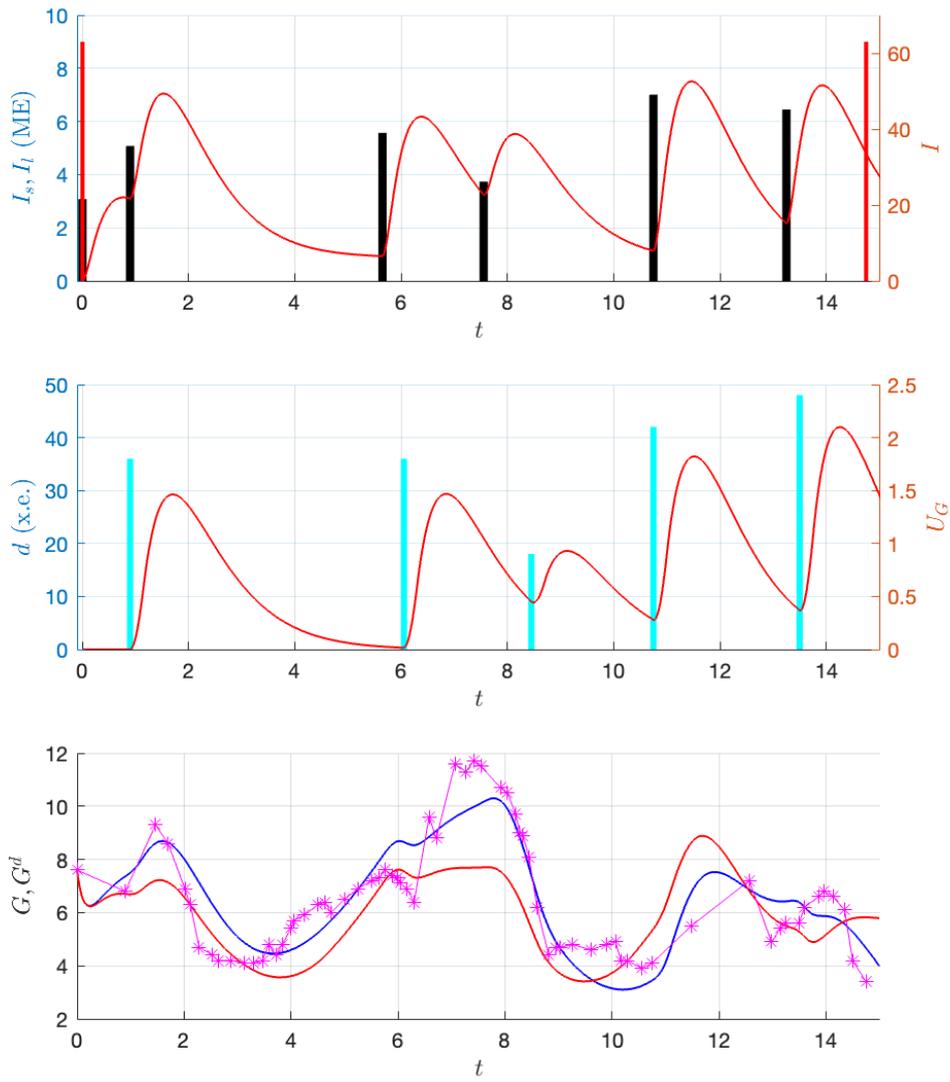


Рисунок 4.3 – Основные результаты оптимизации эксперимента 2

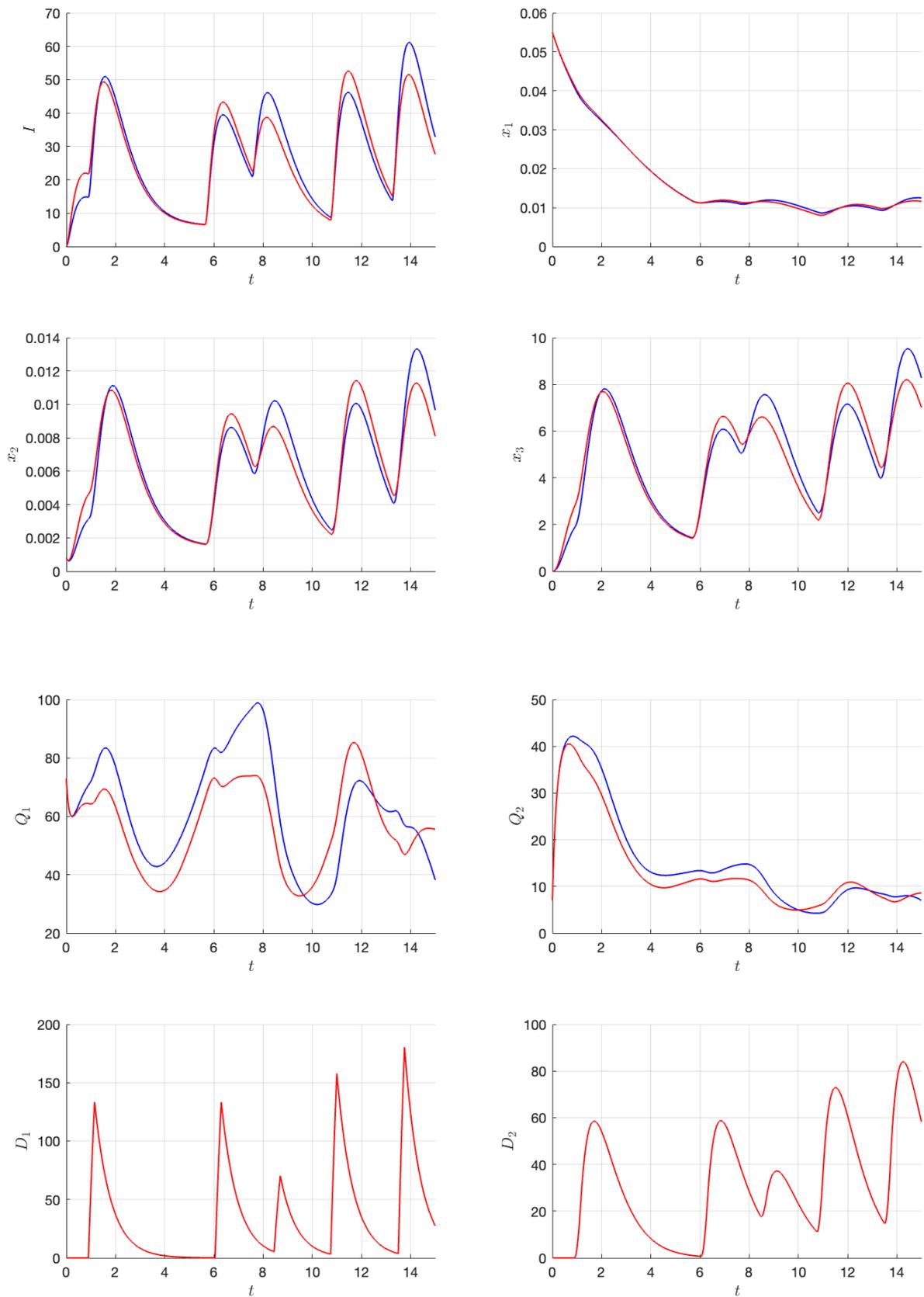


Рисунок 4.4 – Траектории модели до и после оптимизации в эксперименте 2

4.2 Программная реализация задачи оптимизации в MATLAB

Приведем фрагменты кода для, которые использовались при проведении численных экспериментов наборами данных из таблицы 3.2 и 3.3. Для получения оптимальных значений инсулина так же ставилась задача нелинейного программирования, то есть минимизации квадратичного отклонения полученных данных глюкозы от реальных данных из таблицы 3.2 и 3.3. Подбор оптимальных доз короткого инсулина осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Matlab. Была использована функция `fmincon`, которая решает задачу нелинейного программирования, а именно находит минимум ограниченной нелинейной многомерной функции. которая в MATLAB реализует решение задач минимизации нелинейных функций.

В экспериментах раздела 4.1 функция `fmincon` имеет вид:

```
u_opt = fmincon(@f1,ones(6,1), [], [], [], [], ...
               zeros(6,1), 9*ones(6,1), [], optiter)
Is     = [u_opt;0;0]*1000;
Sol    = Solve_sys(ic,p_opt);
```

Здесь `f1` — это функция, которую мы минимизируем, начальные данные для искомых доз задаем единичные — как минимальные дозы инъекции. Ограничения задаем от нуля — случай когда пациент не производит инъекцию и до 9 — максимальная доза, которую использует пацент за один раз.

Функция `f1`, использует метод наименьших квадратов для оценки отклонения реальных данных, по замерам уровня сахара, от полученных на выходе решения системы с определенным набором значений `u_opt`. В программе функция `f1` имеет следующий вид:

```
function f1 = f1(u)
    Is = [u;0;0]*1000;
    Sol = Solve_sys(ic,p_opt);
    G   = Sol(:,6)/V_G;
    f1  = norm(G-6)^2;
end
```

Здесь `Sol` это функция-решение системы (2.16), система решалась с использованием встроенной функции `ode45`, описанной в разделе 3.4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дипломная работа посвящена математическому моделированию и оптимизации процессов, протекающих в теле пациента с сахарным диабетом 1 типа. Был рассмотрен ряд моделей, предложенных в литературе, и выбрана наиболее полная из них, исследованная в работе [10, 11]. Математическая модель состоит из 8 нелинейных дифференциальных уравнений, которые содержат большое количество параметров, в том числе пациентозависимых.

Основные результаты работы:

1. Модель [10, 11] была модифицирована с учетом плана питания и инсулинотерапии конкретного пациента, в качестве дополнительной функции в управление был добавлен длинный инсулин.
2. Сформулирована и решена задача идентификации пациентозависимых параметров по данным конкретного пациента: его плану питания, приема инсулина и замеров уровня сахара на протяжении суток. Для решения задачи применялся метод наименьших квадратов, оценивающий отклонение модельных данных от реальных.
3. Сформулирована и решена задача оптимизации инсулинотерапии пациента, то есть подбор доз инсулина, который использует пациент на протяжении суток. Цель оптимизации — минимизировать квадратичное отклонение уровня сахара от 6 ммоль/л.

С использованием полученных оптимальных пациентозависимых параметров и оптимизированных доз короткого инсулина, был получен прогноз поведения уровня глюкозы в крови для конкретного пациента с конкретным планом питания, в котором видно, что при данной схеме питания и дозах короткого инсулина удалось избежать резких скачков уровня глюкозы — что является одной из главных задач больного сахарным диабетом 1 типа.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астровский, А.И. Вычислительный эксперимент с математической моделью диабета первого типа / А. И. Астровский.— Минск: Белорусский государственный экономический университет, 2021.
2. Кисиль, С.И., Существующие подходы к математической модели «инсулин-глюкоза» / С.И. Кисиль, Т.С. Залетова // Национальная Ассоциация Ученых. — 2020. — №. 54-1. — С. 4-7.
3. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом / В.А. Карпельев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2015. — Т. 70. — №. 5. — С. 549-560.
4. Методы оптимизации : учебное пособие / Р. Габасов [и др.] — Минск: Изд. «Четыре четверти», 2011. — 472 с.
5. Dalla Man, C. Meal simulation model of the glucose-insulin system / C. Dalla Man , R.A. Rizza, C. Cobelli // IEEE Transactions on biomedical engineering. — 2007. — Vol. 54, No. 10. — P. 1740-1749.
6. Ahmed Hama Karim, R. Long-acting insulin management for blood glucose prediction models / R. Ahmed Hama Karim, I. Vassányi, I. Kósa // Biomedical research-India. — 2019. — Vol. 30, No. 1. — P. 42-47.
7. Fabietti, P.G. Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics / P.G. Fabietti, V. Canonico, M.O. Federici, M.M. Benedetti, E. Sarti // Medical and Biological Engineering and Computing. — 2006. — Vol. 44. — P. 69-78.
8. Insulin kinetics in type-1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin / M.E. Wilinska [et al] // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. — 2004. — Vol. 52, No. 1. — P. 3-12.
9. Lehmann, E.D. A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus / E.D. Lehmann, T. Deutsch // Journal of biomedical engineering. — 1992. — Vol. 14, No. 3. — P. 235-242.
10. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes / R. Hovorka [et al] // Physiological measurement. — 2004. — Vol. 25, No. 4. — P. 905-920.
11. Partitioning glucose distribution/transport, disposal / R. Hovorka [et al] // American Journal Physiology — Endocrinology and Metabolism — 2005. — Vol. 288, No. 5. — P. E1038-E1046.

12. Quantitative estimation of insulin sensitivity / R.N. Bergman, Y.Z. Ider, C.R. Bowden, C. Cobelli // American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. — 1979. — Vol. 236, No. 6. — P. E667-E677.
13. Silva, J.P. Infusion Pump: Bond graph mathematical modeling for blood pressure control / J.P. Silva, B.A. Rodrigues, J.C.S. Casado, S. Rosa // IEEE Latin America Transactions. — 2018. — Vol. 16, No. 6. — P. 1569-1573.
14. Zavitsanou, S. Modelling, optimisation and model predictive control of insulin delivery systems in Type 1 Diabetes Mellitus : дис. — Imperial College London, 2014.