

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Е. С. Акулич

*Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4,
220030, г. Минск, Беларусь fpm.akulichES@bsu.by
Научный руководитель — Н. М. Дмитрук, кандидат физико-математических наук,
доцент*

В статье анализируется математическая модель, которая описывает влияние питания и инсулинотерапии болюсными дозами короткого и длинного инсулина на динамику уровня сахара в крови больного сахарным диабетом, так же описываются параметры, идентифицируемые для пациента, и рассматривается оптимизация доз для инъекций короткого инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет; модель инсулина и глюкозы; система нелинейных дифференциальных уравнений; управление; ограничения; параметры зависящие от пациента; оптимизация инсулинотерапии.

В работе рассматривается глюкорегуляторная модель, описывающая влияние питания и инсулинотерапии болюсными дозами короткого и длинного инсулина на динамику уровня сахара в крови больного сахарным диабетом 1 типа. Модель имеет вид:

$$\frac{dI(t)}{dt} = u_s(t) + u_l(t) - k_e I(t),$$

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -k_{a1}x_1(t) + k_{b1}I(t),$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = -k_{a2}x_2(t) + k_{b2}I(t),$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = -k_{a3}x_3(t) + k_{b3}I(t),$$

$$\begin{aligned} \frac{dQ_1(t)}{dt} = & -x_1(t)Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) - [F_{01}^c(G(t)) + F_R(G(t))] + U_G(t) \\ & + EGP_0(1 - x_3(t)) \end{aligned}$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = x_1(t)Q_1(t) - (k_{12} + x_2(t))Q_2(t),$$

$$\frac{dD_1(t)}{dt} = A_G D(t) - k_D D_1(t),$$

$$\frac{dD_2(t)}{dt} = k_D D_1(t) - k_D D_2(t),$$

$$G(t) = Q_1(t)/V_G,$$

$$t \geq 0$$

где $I(t)$ — концентрация инсулина в плазме крови (мМЕ/л); $u_s(t)$ — введение инсулина короткого действия; $u_l(t)$ — введение инсулина длительного действия; k_e — скорость поглощения инсулина (1/мин); $x_1(t)$ — коэффициент влияния инсулина на транспортировку и распространение глюкозы (1/мин); k_{a1} — скорость деактивации глюкозы; k_{b1} — чувствительность инсулина при распределении / транспортировке; $x_2(t)$ — коэффициент влияния инсулина на утилизацию глюкозы (1/мин); k_{a2} — скорость деактивации глюкозы; k_{b2} — чувствительность инсулина при удалении; $x_3(t)$ — коэффициент действия инсулина на выработку эндогенной глюкозы в печени (1/мин); k_{a3} — скорость деактивации глюкозы; k_{b3} — чувствительность инсулина при производстве глюкозы печенью; $Q_1(t)$ — масса глюкозы в кровяном потоке (ммоль); k_{12} — скорость передачи глюкозы из кровяного потока периферийным тканям (1/мин); $Q_2(t)$ — масса глюкозы в периферийных тканях (ммоль); $F_{01}^c(G)$ — скорость потребления глюкозы (ммоль/мин) в центральной нервной системе; $G(t)$ — уровень глюкозы в крови (ммоль/л); $F_R(G)$ — скорость производства глюкозы в почках (ммоль/мин); $U_G(t)$ — поступление глюкозы; $D_2(t)$ — количество переваренных углеводов в периферийных тканях в момент t (г); EGP_0 — скорость производства печенью глюкозы при нулевом уровне инсулина; $D_1(t)$ — количество переваренных углеводов в кровяном потоке в момент t (г); A_G — биодоступность углеводов (безразмерная); $D(t)$ — количество переваренных углеводов в момент времени t ; k_D — скорость перетекания углеводов между отделами (гр/мин); V_G — объем распределения глюкозы (л).

Данная модель имеет 8 переменных состояния, изменение которых описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений, в системе 2 управляемых входа (ввод инсулина короткого и длительного действия), один неуправляемый вход (ввод пищи), и один выход (концентра-

ция глюкозы в крови), поддающийся непосредственному измерению. Система содержит одну алгебраическую связь между переменными — выражение для уровня измеряемой глюкозы. Коэффициенты модели делятся на: константы, выделенные в [2], 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 состоит из 3 подсистем: подсистема глюкозы (поглощение, распределение и удаление), подсистема инсулина (абсорбция, распределение, удаление), рассмотренная в [1], подсистема инсулинового действия (инсулиновое действие при транспортировке, удалении и эндогенном производстве глюкозы).

На основании данных пациента (замеры уровня глюкозы в крови в течение суток, определенный план питания и инсулинотерапия) в ходе численных экспериментов идентифицировались 7 параметров, зависящих от пациента. Такими параметрами являются EGP_0 , F_{01} , k_{b1} , k_{b2} , k_{b3} , k_s , k_l . С помощью метода наименьших квадратов оценивалось квадратичное отклонение модельных данных от реальных, минимизируя это отклонение удалось получить более точные параметры для пациента. Используя эти параметры можно строить прогнозирование уровня сахара пациента при различных графиках питания. Результаты одного из экспериментов показаны на рис. 2 (синий график — спрогнозированный моделью уровень глюкозы в крови; розовый график со знаком «*» — построенный по реальным данным).

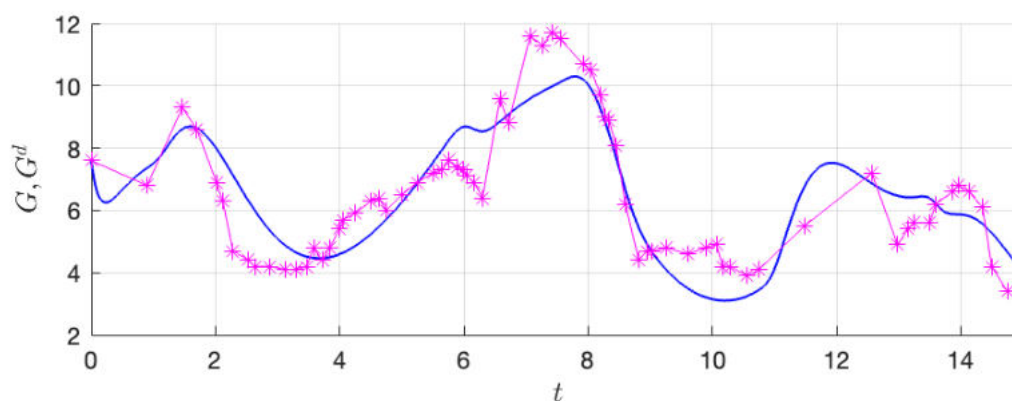


Рис. 2. Результаты первого эксперимента — поведение глюкозы в крови

После получения значений параметров для конкретного пациента рассматривается задача оптимизации инсулинотерапии, то есть подбор оптимальных доз короткого инсулина, используемого на протяжении суток. Цель оптимизации — удерживать сахар на уровне 6 при этом минимизируя

объёмы применяемого короткого инсулина. На рис. 3 показаны результаты (синий график — спрогнозированный моделью уровень глюкозы в крови; розовый график со знаком «*» — построенный по реальным данным; красный график — поведение глюкозы при использовании полученных оптимальных доз короткого инсулина).

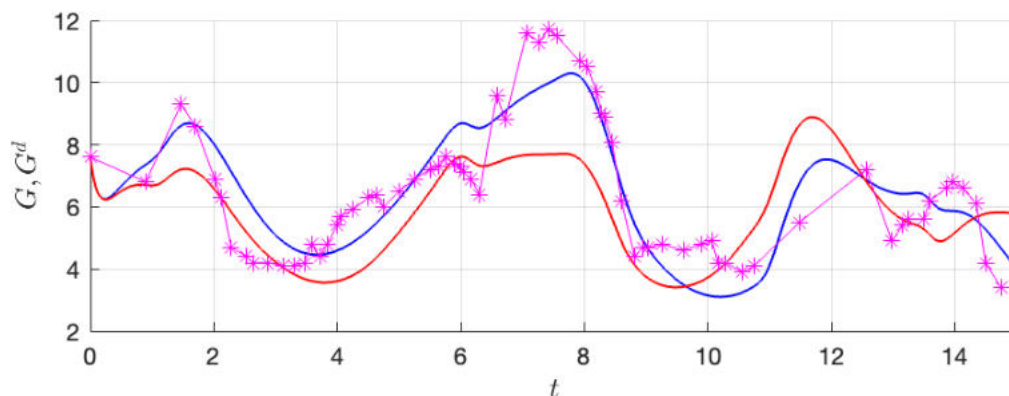


Рис. 3. Результаты второго эксперимента — поведение глюкозы в крови

Таким образом, анализируя графики выхода модели, можно видеть, что оптимизация позволяет избегать резких скачков сахара у пациентов — что является одной из основных целей терапии при сахарном диабете.

Библиографические ссылки

1. 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.
2. 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.