УДК 519.6 DOI: 10.14529/ctcr200415

ОПТИМАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ДИНАМИКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА

И.П. Болодурина, Ю.П. Иванова (Луговскова), Л.М. Анциферова
Оренбургский государственный университет, г. Оренбург, Россия

Работа посвящена проблеме математического моделирования и поиска оптимального управления динамикой баланса инсулин – глюкоза в крови человека, представленной негладкой системой дифференциальных уравнений с постоянным запаздыванием. **Цель исследования.** Данное исследование направлено на разработку и численное решение задачи оптимального управления гликемическим профилем у больных сахарным диабетом первого типа путем инсулинотерапии, основанного на условиях оптимальности для негладких систем с постоянным запаздыванием в фазовой переменной. **Методы.** Общая методика исследования изучаемой проблемы базируется на математической теории оптимального управления, теории численных методов, теории дифференциальных уравнений с негладкой правой частью и с запаздывающим аргументом. При реализации программного комплекса применены методы объектно-ориентированного проектирования. **Результаты.** В данном исследовании на базе исходной динамической модели, предложенной Н.А. Широковой, построена задача оптимального управления динамикой регуляции гликемии у больных сахарным диабетом первого типа с негладкой правой частью и постоянным запаздыванием в фазовой переменной. На основании полученного для построенной задачи оптимального управления необходимого условия оптимальности разработан алгоритмический и программный инструментарий, с помощью которого получены оптимальные программы, представлена их содержательная интерпретация. **Заключение.** Результаты, полученные на основе программной реализации численных алгоритмов разработанной негладкой задачи оптимального управления балансом инсулин – глюкоза с постоянным запаздыванием в фазовых переменных, позволяют получить данные, которые необходимы при мониторинге ситуации по изменению гликемического профиля, при прогнозировании заболевания сахарным диабетом и выборе эффективного лечения.

Ключевые слова: моделирование, оптимальное управление, сахарный диабет, оптимальные программы компенсации.

Введение

Сахарный диабет первого типа – это метаболическое, аутоиммунное заболевание, характеризующееся неспособностью организма поддерживать уровень глюкозы в крови в целевом интервале по причине разрушения β-клеток поджелудочной железы, отвечающих за секрецию инсулина. Диабет вызывает множество опасных осложнений, избежать которые можно только путем контроля уровня глюкозы в крови человека и его удержания в физиологическом интервале [1].

Наиболее эффективный способ улучшения гликемического профиля и качества жизни больного сахарным диабетом первого типа является использование интенсивной инсулинотерапии, основанной на индивидуальном подборе схемы и доз вводимого инсулина. Поэтому оправдана и актуальна разработка специализированных методов поиска оптимального введения инсулина для поддержания уровня глюкозы в крови человека в целевом интервале, для чего широко используется математическое моделирование [2–9].

Данное исследование посвящено разработке и численному решению задачи оптимального управления влияния инсулинотерапии на гликемический профиль у больных сахарным диабетом первого типа, основанному на условиях оптимальности для негладких систем с постоянным запаздыванием в фазовой переменной.

1. Математическая модель изменения динамики инсулин – глюкоза в крови человека

Для изучения наиболее общих закономерностей изменения динамики инсулин – глюкоза в организме человека рассмотрим математическую модель, предложенную Н.А. Широковой [10–12]. Данная модель построена на основе соотношения баланса уровня глюкозы ($\Gamma = \Gamma(t)$) и концентрации инсулина ($I = I(t)$) в крови человека на временном отрезке $t \in [t_0; T]$и представлена системой нелинейных дифференциальных уравнений, записанных в нормальной форме Коши:

$$\frac{dI}{dt} = \alpha(\Gamma - \Gamma_0)\theta(\Gamma - \Gamma_0) - \beta\Gamma I, \quad (1)$$
$$\frac{d\Gamma}{dt} = \gamma(\Gamma_0 - \Gamma)\theta(\Gamma_0 - \Gamma) - \sigma\Gamma I - \mu(\Gamma - \Gamma_{cr})\theta(\Gamma - \Gamma_{cr}) + S(t)$$

с начальными условиями

$$I(t_0) = I^0,\ \Gamma(t_0) = \Gamma^0, \quad (2)$$

и фазовыми ограничениями

$$I(t) \geq 0, \Gamma(t) \geq 0,\ t \in [t_0; T]. \quad (3)$$

Биологический смысл и значения параметров модели (1)–(3) представлены в табл. 1. Параметры определены согласно соотношениям, полученным в [10–12], на основе качественного исследования модели (1)–(3) и уточнены в ходе вычислительных экспериментов по настройке модели на данные обобщенной картины баланса инсулин – глюкоза.

Предположим идеальную модель питания, когда человек, не испытывающий физических нагрузок, ест в строго определенное время три раза в сутки. $S(t) = A\left(e^{-\frac{(t-8)^2}{2D^2}} + 2e^{-\frac{(t-14)^2}{2D^2}} + e^{-\frac{(t-20)^2}{2D^2}}\right)$ – внешний источник поступления глюкозы в течение одних суток. $\theta(x) = \begin{cases}1, x > 0\\ 0, x < 0\end{cases}$ – функция Хевисайда, определяющая нарушение гладкости системы дифференциальных уравнений (1).

Уровень концентрации глюкозы в крови человека служит основным показателем, определяющим его гликемический профиль и позволяющим диагностировать нарушение углеводного обмена. Путем численного решения системы (1)–(3) на интервале $T = 24$ ч при начальных условиях $I(t_0) = 0, \Gamma(t_0) = 5$, где $t_0 = 0$ и параметрах, представленных в табл. 1, получены графики гликемического профиля при различных значениях параметра α, представленные на рис. 1.

Таблица 1

Значения параметров модели динамики инсулин – глюкоза

Table 1

Values of the parameters of the insulin-glucose dynamics model

Параметр	Смысловая интерпретация	Значение	Размерность
Γ_0	Нормальный уровень глюкозы	≈ 5	ммоль/л
Γ_{cr}	Критический уровень глюкозы, т. е. уровень глюкозы, выше которого происходит вывод ее из организма через почки	≈ 10	ммоль/л
α	Коэффициент, отвечающий за чувствительность к глюкозе	1	1/ч
β	Коэффициент утилизации инсулина глюкозой	2	1/Ед.·ч
γ	Коэффициент, отвечающий за выход глюкозы из печени для поддержания ее нормального уровня	6	1/ч
σ	Коэффициент утилизации глюкозы инсулином	44	1/Ед.·ч
μ	Параметр, отвечающий за вывод глюкозы через почки, если она превышает критический уровень	5	1/ч
D^2	Скорость усвоения пищи или гликемический индекс принимаемой пищи	0,5	ч
A	Среднесуточное потребление глюкозы	31	ммоль/л·ч

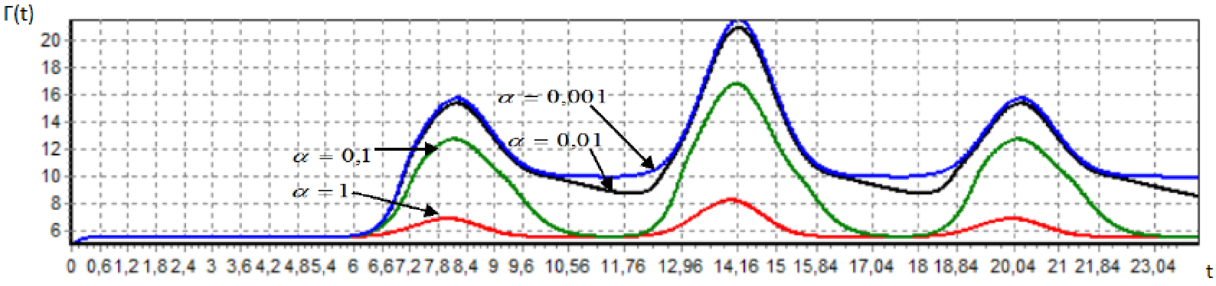

Рис. 1. Гликемический профиль при различных значениях параметра α

Fig. 1. Glycemic profile at different values of the parameter α

Согласно графикам, представленным на рис. 1, уменьшение параметра α, определяющего скорость выработки инсулина, приводит к заболеванию сахарным диабетом 1-го типа. Причем $\alpha = 1$ определяет случай здорового организма, $\alpha = 0{,}1$ – скрытую форму диабета, $\alpha = 0{,}01$ и $\alpha = 0{,}001$ – явную форму диабета, что подтверждают результаты численного моделирования системы (1)–(3), представленные в табл. 2.

Таблица 2
Table 2

Формула Смысловая интерпретация	Случай здорового организма $\alpha = 1$	Скрытая форма диабета $\alpha = 0{,}1$	Явные формы диабета	
			$\alpha = 0{,}01$	$\alpha = 0{,}001$
$<\Gamma> = \int_0^{24} \Gamma(t)dt/24$ – среднесуточный уровень гликемии	5,89	7,94	10,06	10,44
$<I> = \int_0^{24} I(t)dt/24$ – среднесуточная концентрация инсулина	0,029	0,01	0,001	0,0001
$\Delta I = \alpha\int_0^{24}(\Gamma(t) - \Gamma_0)\theta(\Gamma(t) - \Gamma_0)dt \cdot V, V = 5$ – общий произведенный инсулин за сутки	48,33	29,4	5,47	0,59
$\Delta\Gamma = \mu\int_0^{24}(\Gamma(t) - \Gamma_{cr})\theta(\Gamma(t) - \Gamma_{cr})dt \cdot V/5{,}5$, $V = 5$ – количество глюкозы, выведенной через почки за сутки	0	75,6	168,74	187,01

2. Построение управляемой модели лечения сахарного диабета первого типа

Для разработки оптимальных методов стабилизации концентрации глюкозы в крови человека больного сахарным диабетом первого типа в пределах ее нормального уровня на базе исходной динамической модели (1)–(3), предложенной Н.А. Широковой [10–12], путем введения искусственного инсулина и расширения пространства фазовых переменных за счет учета концентрации искусственного инсулина в крови человека ($K = K(t)$), построена управляемая модель баланса инсулин ($I = I(t)$) – глюкоза ($\Gamma = \Gamma(t)$), представленная нелинейной системой дифференциальных уравнений с негладкой правой частью и запаздывающим аргументом:

$$\frac{dI}{dt} = \alpha(\Gamma - \Gamma_0)\theta(\Gamma - \Gamma_0) - \beta\Gamma I, \tag{4}$$
$$\frac{d\Gamma}{dt} = \gamma(\Gamma_0 - \Gamma)\theta(\Gamma_0 - \Gamma) - \sigma\Gamma I - \sigma_1\Gamma K(t - \tau) - \mu(\Gamma - \Gamma_{cr})\theta(\Gamma - \Gamma_{cr}) + S(t),$$
$$\frac{dK}{dt} = (1 - \alpha)u\theta(\Gamma - \Gamma_0) - \beta_1\Gamma K$$

с начальными условиями

$$t \in [-\tau, 0],\ I(t) = I^0,\ \Gamma(t) = \Gamma^0, K(t) = K^0 \tag{5}$$

и фазовыми ограничениями

$$I(t) \geq 0, \Gamma(t) \geq 0, K(t) \geq 0, t \in [t_0; T]. \tag{6}$$

Функция $u = u(t)$ описывает поступление искусственного инсулина извне и удовлетворяет ограничению, учитывающему физиологически допустимую дозу вводимого инсулина

$$0 \leq u(t) \leq B, t \in [t_0; T], \tag{7}$$

где максимальная доза вводимого инсулина B определяется длительностью заболевания, весом и уровнем глюкозы в крови и имеет вид, представленный в [13].

В модели (4) параметр α – весовой коэффициент, характеризующий степень влияния естественного и искусственного инсулина и определяющий форму диабета ($\alpha = 1$ определяет случай здорового организма, $\alpha = 0{,}1$ – скрытую форму диабета, $\alpha = 0{,}01$ и $\alpha = 0{,}001$ – явную форму диабета,); $\tau -$ временная задержка начала действия инсулина с момента введения, определяющая тип вводимого инсулина.

3. Выбор критерия качества в модели управления метаболизмом при сахарном диабете первого типа и постановка задачи оптимального управления

Цель инсулинотерапии заключается в том, чтобы копировать естественную реакцию человеческого организма на изменение уровня глюкозы в крови и вводить инсулин в организм в нужные моменты в необходимых количествах. В качестве критериев оптимизации, выражающих цель управления динамикой сахарного диабета первого типа, могут быть использованы различные показатели, направленные, например, на стабилизацию уровня сахара в крови человека; уменьшение доз вводимого инсулина, с целью экономии государственных средств или избежания побочных действий инсулина, способствующего развитию метаболического синдрома и прогрессирования ряда заболеваний; наибыстрейшее достижение заданного допустимого показателя сахара после приема пищи и другие критерии.

Гликемический профиль у больных сахарным диабетом первого типа определяется динамикой концентрации глюкозы $\Gamma = \Gamma(t)$ в крови человека. Для исследования закономерностей динамики инсулин – глюкоза в крови человека предположим, что среди допустимых вариантов управления реализуются те, которые обеспечивают близость $\Gamma = \Gamma(t)$ к опорному решению Γ_0, соответствующему поддержанию нормального уровня глюкозы.

Тогда в рамках построенной управляемой модели (4)–(7) выбор оптимального управления рассмотрим как задачу минимизации функционала

$$I(u) = \sqrt{\frac{1}{T}\int_{t_0}^{T}(\Gamma(t) - \Gamma_0)^2 dt} \to \min. \qquad (8)$$

Минимизация функционала (8) позволяет подобрать инсулинотерапию, стабилизирующую уровень сахара в крови человека в пределах показателей нормы Γ_0.

Таким образом, задача оптимального управления динамикой сахарного диабета первого типа определяется системой нелинейных дифференциальных уравнений с негладкой правой частью и постоянным запаздыванием в фазовых переменных, записанной в нормальной форме Коши вида (4), с начальными условиями (5), фазовыми ограничениями (6), где функция $u = u(t)$ описывает поступление искусственного инсулина извне в единицу времении удовлетворяет ограничению (7). Момент окончания T динамики системы (4) задан. Целью управления является минимизация функционала (8).

Задача оптимального управления состоит в нахождении оптимального управления $u(t)$, $t \in [t_0; T]$, которое минимизирует функционал (8) при ограничениях (4)–(7). Задача (4)–(7) является задачей Лагранжа оптимального управления.

4. Необходимое условие оптимальности и численное решение задачи оптимального управления балансом инсулин – глюкоза при сахарном диабете первого типа, заданной негладкой системой с постоянным запаздыванием в фазовых переменных

В оптимизационной задаче (4)–(8) система дифференциальных уравнений (4) представляет собой систему с негладкой правой частью и с запаздывающим аргументом, общий вид которой

$$\dot{x} = \begin{cases} f_{1i}\big(t, x(t), x(t-\tau), u(t)\big), S_i(\Gamma) < 0, \\ f_{2i}\big(t, x(t), x(t-\tau), u(t)\big), S_i(\Gamma) \geq 0, \end{cases} \qquad (9)$$

где $x = x(t) = \big(\Gamma(t), I(t), K(t)\big)$ – абсолютно непрерывная на отрезке $[t_0; T]$ вектор-функция состояния; $u = u(t)$ – кусочно-непрерывная на отрезке $[t_0; T]$ функция управления. Поверхность переключения $S(t, x)$ – непрерывно дифференцируемая по совокупности аргументов вектор-функция, имеющая вид $S(t,x) = S(\Gamma) = (\Gamma - \Gamma_0, \Gamma_0 - \Gamma, \Gamma - \Gamma_{cr})$, где $\Gamma_0 = 5$ ммоль/л; $\Gamma_{cr} = 10$ ммоль/л – нормальный и критический уровни глюкозы соответственно. Будем считать $S_1(\Gamma) = \Gamma - \Gamma_0$; $S_2(\Gamma) = \Gamma_0 - \Gamma; S_3(\Gamma) = \Gamma - \Gamma_{cr}$. Рассмотрим случай многократного протыкания траекторией $x = x(t) = (\Gamma(t), I(t), K(t))$ поверхностей переключения $S_i(\Gamma), i = \overline{1,3}$ в точках, определенных вектором $\tau_{\alpha i}^k, k = \overline{1,n}, i = \overline{1,3}$, где $\tau_{\alpha i}^k, k = \overline{1,n}, i = \overline{1,3}$ – моменты переключения, то есть точки, в которых $S_i\left(\Gamma\left(\tau_{\alpha i}^k\right)\right) = 0, k = \overline{1,n}, i = \overline{1,3}$. Функции $f_{1i}\big(t, x(t), x(t-\tau), u(t)\big)$ и $f_{2i}\big(t, x(t), x(t-\tau), u(t)\big)$, $i = \overline{1,3}$ в (9) – функции, описывающие правую часть системы дифференциальных уравнений (4) до и после моментов переключения $\tau_{\alpha ji}^k, k = \overline{1,n}, j = \overline{1,2}, i = \overline{1,3}$ соответственно.

Для построения оптимального управления применим принцип максимума Понтрягина [14–16]. Так как в задаче имеются фазовые ограничения (6), то обеспечим их выполнение путем введения штрафного слагаемого в функционал (8) и перейдем к постановке задачи, в которой отсутствуют фазовые ограничения, а функционал имеет вид

$$I(u)=\sqrt{\frac{1}{T}\int_{t_0}^{T}(\Gamma(t)-\Gamma_0)^2dt+A}\rightarrow \min, \qquad (10)$$

где $A=A_k\int_{t_0}^{T}[(\max\{-\Gamma,0\})^2+(\max\{-I,0\})^2+(\max\{-K,0\})^2]dt$,

$k=1,2\ldots,\ A_k>0,\ \lim\limits_{k\to\infty}A_k=\infty,\ A_k$ – параметры штрафа.

Функция Понтрягина для задачи (4), (5), (7), (10) имеет вид

$$H(t,x(t),x(t-\tau),u(t),\psi(t),\lambda_0)=\begin{cases}H_{1i}(t,x(t),x(t-\tau),u(t),\psi_{1i}(t),\lambda_0), S_i(\Gamma)<0,\\ H_{2i}(t,x(t),x(t-\tau),u(t),\psi_{2i}(t),\lambda_0), S_i(\Gamma)\geq 0,\end{cases}$$

где

$$H_{ji}(t,x(t),x(t-\tau),u(t),\psi(t),\lambda_0)=\Big(\psi_{ji},f_{ji}\big(t,x(t),x(t-\tau),u(t)\big)\Big)-$$
$$-\lambda_0\left[\sqrt{\frac{1}{T}}(\Gamma(t)-\Gamma_0)+A_k(\max\{-\Gamma,0\})^2+(\max\{-I,0\})^2+(\max\{-K,0\})^2)\right],$$

$j=\overline{1,2},\ i=\overline{1,3},\ k=1,2\ldots,\ A_k>0,\ \lim\limits_{k\to\infty}A_k=\infty,\ A_k$ – параметры штрафа.

Функции $\psi_{ji}(t):T_{ji}\to R, j=\overline{1,2}, i=\overline{1,3}$ – сопряженные вектор-функции, определенные на промежутках $[t_0;\tau_{\alpha i}^k]=T_{1i}^k, k=\overline{1,n}, i=\overline{1,3}$ и на промежутках $[\tau_{\alpha i}^k;T\,]=T_{2i}^k, k=\overline{1,n}, i=\overline{1,3}$ непрерывны и почти всюду непрерывно дифференцируемы на этих отрезках.

Обозначим скалярные функции $H_{ji}(t)=H_{ji}(t,x(t),x(t-\tau),u(t),\psi(t),\lambda_0),\ t\in T_{ji}^k, k=\overline{1,n}, j=\overline{1,2}, i=\overline{1,3}$.

Воспользовавшись принципом максимума Понтрягина, сформулируем теорему о необходимых условиях оптимальности для задачи оптимального управления (4), (5), (7), (10) с негладкой правой частью и постоянным запаздыванием [4].

Теорема: Пусть процесс $\overline{\omega}=\big(\bar{x}(t),\bar{x}(t-\tau),\bar{u}(t),\tau_{\alpha i}^k\big)k=\overline{1,n}, i=\overline{1,3}$, где $\tau_{\alpha i}^k$ – точки протыкания траекторией поверхностей переключения $S_i\Big(\Gamma\big(\tau_{\alpha i}^k\big)\Big)=0, k=\overline{1,n}, i=\overline{1,3}$, является оптимальным в поставленной задаче (4), (5), (7), (10). Тогда с необходимостью существует множитель $\lambda_0\geq 0$ и неравные одновременно нулю функции $\psi_{1i}(t)\psi_{2i}(t)$, $i=\overline{1,3}$ такие, что выполняются следующие условия:

1) оптимальное управление $\bar{u}(t)$ во всех точках непрерывности доставляет максимум функции Понтрягина $H_{ji}\big(t,\bar{x}(t),\bar{x}(t-\tau),u(t),\psi_{ji}(t),\lambda_0\big), j=\overline{1,2}, i=\overline{1,3}$ по всем $0\leq u(t)\leq B$, то есть

$$H_{ji}\big(t,\bar{x}(t),\bar{x}(t-\tau),\bar{u}(t),\psi_{ji}(t),\lambda_0\big)=\max\nolimits_{0\leq u(t)\leq B}H_{ji}\big(t,\bar{x}(t),\bar{x}(t-\tau),u(t),\psi_{ji}(t),\lambda_0\big),$$

$j=\overline{1,2}, i=\overline{1,3}$;

2) сопряженные вектор-функции $\psi_{ji}(t), j=\overline{1,2}, i=\overline{1,3}$ удовлетворяют системе дифференциальных уравнений:

$$\dot{\psi}_{ji}(t)=-\frac{\partial H_{ji}\big(t,\bar{x}(t),\bar{x}(t-\tau),\bar{u}(t),\psi_{ji}(t),\lambda_0\big)}{\partial x}-\frac{\partial H_{ji}\big(t+\tau,\bar{x}(t+\tau),\bar{x}(t),\bar{u}(t+\tau),\psi_{ji}(t+\tau),\lambda_0\big)}{\partial x},$$

$j=\overline{1,2}, i=\overline{1,3}, t\in[t_0;T]$,

$\psi_{ji}(t)\equiv 0, j=\overline{1,2}, i=\overline{1,3}, t>T$;

3) условие трансверсальности

$\psi_{ji}(T)=0, j=\overline{1,2}, i=\overline{1,3}$;

4) условия допустимости (4)–(5);

5) в точках $\tau_{\alpha i}^k, k=\overline{1,n}, i=\overline{1,3}$ пересечения траекторией поверхности переключения выполняется условие скачка сопряженной вектор-функции:

$$\psi_{1i}\big(\tau_{\alpha i}^k-0\big)=\psi_{2i}\big(\tau_{\alpha i}^k+0\big)+\lambda_i\frac{dS\big(\bar{\Gamma}(\tau_{\alpha i}^k)\big)}{d\Gamma}, H_{1i}\big(\tau_{\alpha i}^k-0\big)=H_{2i}\big(\tau_{\alpha i}^k+0\big),$$

$$\lambda_i = \frac{\left(f_{2i}\left(\tau_{\alpha i}^k, \bar{x}(\tau_{\alpha i}^k), \bar{x}(\tau_{\alpha i}^k-\tau), \bar{u}(\tau_{\alpha i}^k+0)\right) - f_{1i}\left(\tau_{\alpha i}^k, \bar{x}(\tau_{\alpha i}^k), \bar{x}(\tau_{\alpha i}^k-\tau), \bar{u}(\tau_{\alpha i}^k-0)\right)\right)\cdot\psi_{2i}(\tau_{\alpha i}^k)}{\frac{dS\left(\bar{\Gamma}(\tau_{\alpha i}^k)\right)}{d\Gamma}\cdot f_{1i}\left(\tau_{\alpha i}^k, \bar{x}(\tau_{\alpha i}^k), \bar{x}(\tau_{\alpha i}^k-\tau), \bar{u}(\tau_{\alpha i}^k-0)\right)},$$

где λ_i – величины скачка в точках $\tau_{\alpha i}^k, k = \overline{1,n}, i = \overline{1,3}$.

Так как поверхность переключения $S(t,x) = S(\Gamma) = (\Gamma - \Gamma_0, \Gamma_0 - \Gamma, \Gamma - \Gamma_{cr})$ не зависит от аргумента t, то функция Понтрягина постоянна и не имеет скачков на оптимальном решении.

Так как функция Понтрягина линейна по управлению, то введем функции переключения: $\varphi = (1-\alpha)\theta(\Gamma - \Gamma_0)\psi^3$. Из условия максимума функции Понтрягина находим оптимальное управление $\bar{u} = \begin{cases} 0, & \varphi < 0, \\ B, & \varphi > 0, \\ \in [0; B], & \varphi = 0. \end{cases}$

Таким образом, имеем краевую задачу принципа максимума Понтрягина, замкнутую управлением $\bar{u}$.

Для решения краевой задачи принципа максимума Понтрягина применен метод множителей Лагранжа, основанный на сведении исходной непрерывной задачи оптимального управления к дискретной задаче. Для реализации численного алгоритма получены условия стационарности функции Лагранжа и условие минимума функции Лагранжа по управлению, которым с необходимостью удовлетворяет оптимальный процесс. Для поиска оптимальных динамических траекторий и оптимального управления программно реализованы алгоритмы, основанные на итерационном методе и методе проекции градиента по управлению, позволяющие получить численные результаты решения поставленной задачи.

5. Оптимальные программы компенсации сахарного диабета первого типа

Путем программной реализации численных алгоритмов решения задачи оптимального управления (4)–(8) на интервале $T = 24$ ч при начальных условиях $I(t_0) = 0, K(t_0) = 0, \Gamma(t_0) = 5$, где $t_0 = 0$, и параметрах, представленных в табл. 1, получены графики гликемического профиля у больных сахарным диабетом первого типа при разных значениях параметра α, соответствующих явной и скрытой форме диабета, представленные на рис. 2–4 и в табл. 3. Решение задачи (4)–(8) получено на основе программной реализации алгоритмов итерационного метода и метода проекции градиента по управлению.

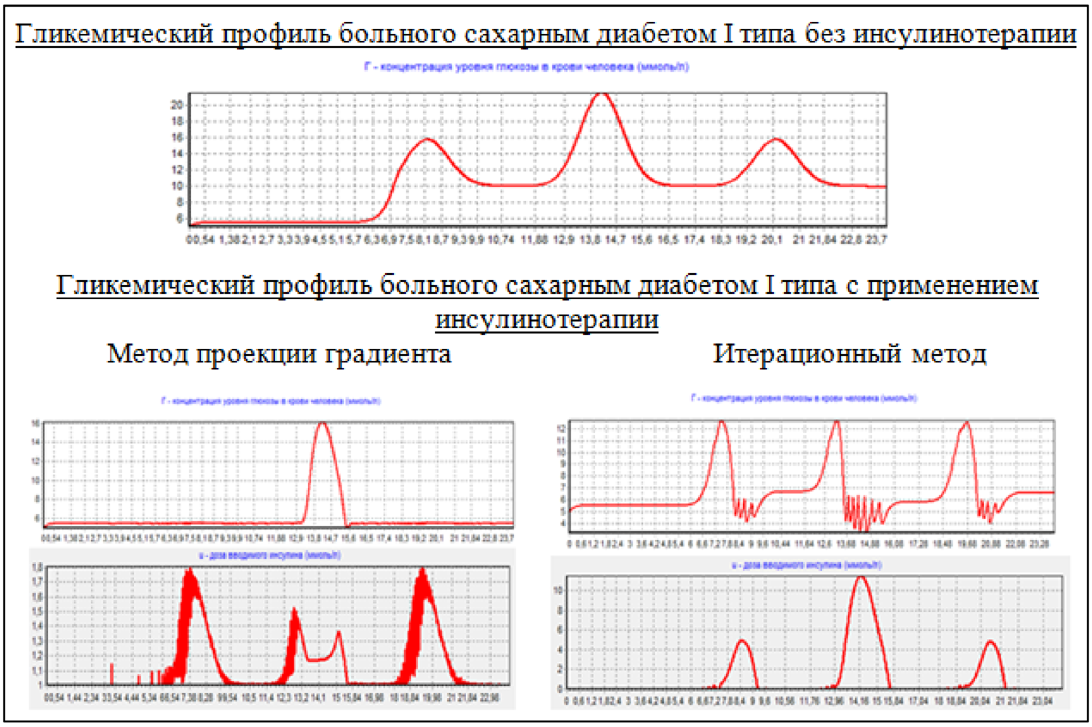

Рис. 2. Гликемический профиль при $\alpha = 0{,}001$
Fig. 2. Glycemic profile at $\alpha = 0{,}001$

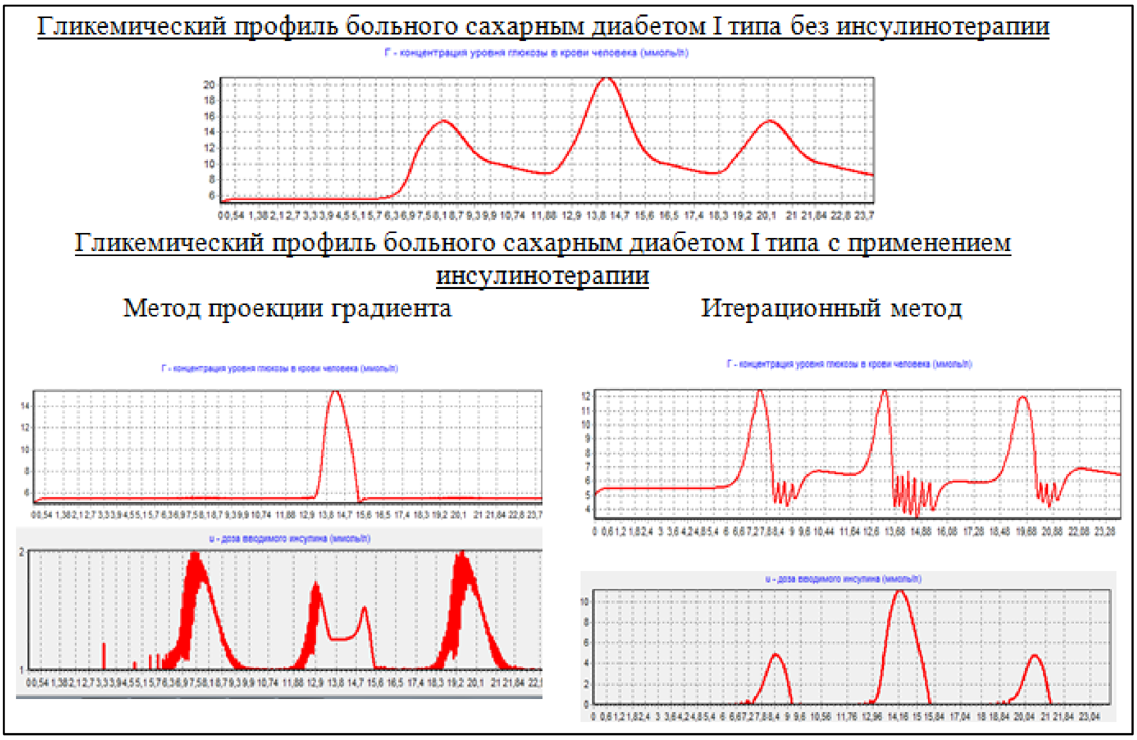

Рис. 3. **Гликемический профиль при** $\alpha = 0,01$
Fig. 3. **Glycemic profile at** $\alpha = 0,01$

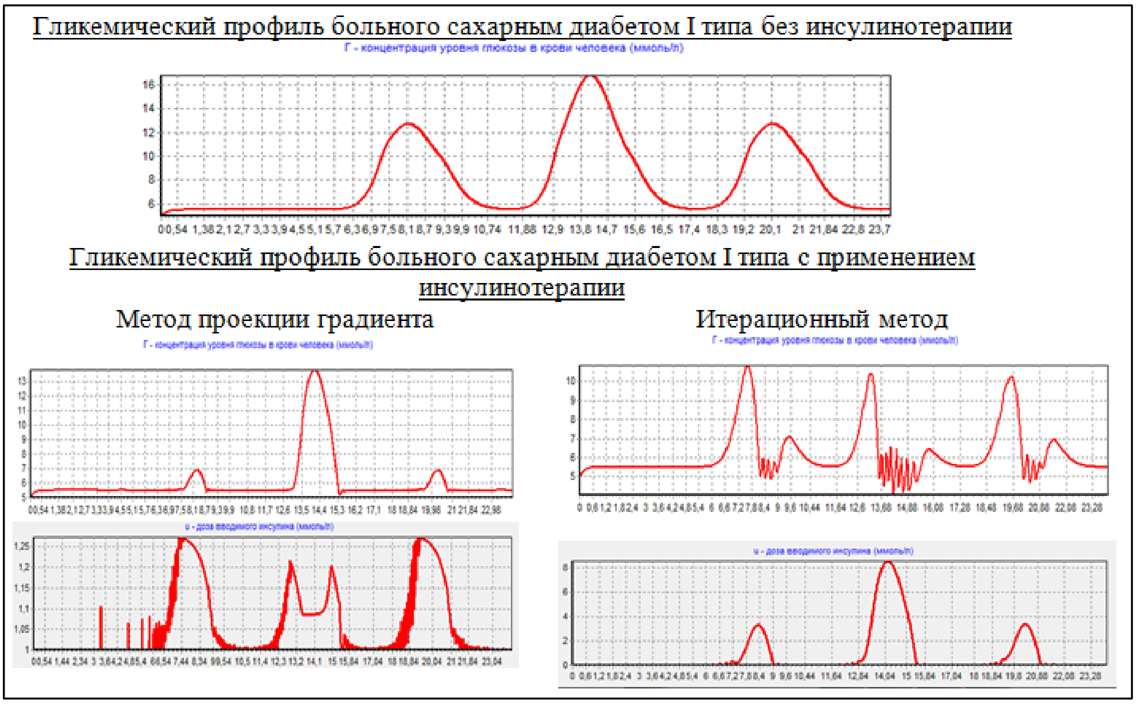

Рис. 4. **Гликемический профиль при** $\alpha = 0,1$
Fig. 4. **Glycemic profile at** $\alpha = 0,1$

Таблица 3

Сравнительные данные программ лечения

Table3

Comparative data of treatment programs

Формула, смысловая интерпретация	Скрытая форма диабета $\alpha = 0{,}1$		Явная форма диабета $\alpha = 0{,}01$		Явная форма диабета $\alpha = 0{,}001$	
$<\Gamma> = \int_0^{24}\Gamma(t)dt/24$ – среднесуточный уровень гликемии	7,94	6,04/ 6,17	10,06	5,9/ 6,5	10,44	6,07/ 6,53
$<I> = \int_0^{24}I(t)dt/24$ – среднесуточная концентрация естественного инсулина	0,01	0,002/ 0,004	0,001	0,0002/ 0,0006	0,0001	0,000022/ 0,000064
$\Delta I = \alpha\int_0^{24}(\Gamma(t)-\Gamma_0)\theta(\Gamma(t)-\Gamma_0)dt\cdot V,\ V=5$ – общий произведенный инсулин за сутки	29,4	4,8/ 1,57	5,47	0,48	0,59	0,07/ 0,14
$\Delta\Gamma = \mu\int_0^{24}(\Gamma(t)-\Gamma_{cr})\theta(\Gamma(t)-\Gamma_{cr})dt\cdot V/5{,}5$, $V=5$ – количество глюкозы, выведенной через почки за сутки	75,6	15,8/ 8,76	168,74	21,899/ 15,35	187,01	27,1/ 18,86
$\Gamma_{\max} = \max\{\Gamma(t), t\in[t_0;T]\}$ – максимальная концентрация глюкозы за сутки	16,75	13,79/ 10,8	20,93	14,9/ 12,3	21,52	16/ 12,6
$\Gamma_{\min} = \min\{\Gamma(t), t\in[t_0;T]\}$ – минимальная концентрация глюкозы с момента приема пищи	5,5	5,47/ 5,5	8,5	5,49/ 6,44	9,9	5,49/ 6,58
$<K> = \int_0^{24}K(t)dt/24$ – среднесуточная концентрация искусственного инсулина	0	0,002/ 0,004	0	0,0002/ 0,0006	0	0,00002/ 0,00006
$I(u) = \sqrt{\frac{1}{T}\int_{t_0}^{T}(\Gamma(t)-\Gamma_0)^2dt}$ – целевой функционал поставленной задачи оптимального управления	12,01	2,68/ 3,29	22,38	2,44/ 4,9	24,23	2,81/ 5,07

Согласно результатам численного моделирования, представленным на рис. 2–4 и табл. 3, управление, отражающее реализацию инсулинотерапии при скрытой и явных формах заболеваний сахарным диабетом первого типа, приводит к компенсации сахарного диабета первого типа, снижению максимальной концентрации глюкозы за сутки, снижению среднесуточного уровня гликемии, что является желаемым результатом.

Заключение

С использованием численных методов решения (метод проекции градиентов, итерационный метод) задачи оптимального управления (4)–(8) реализуется подбор корректных доз вводимого инсулина для стабилизации уровня сахара в крови человека в пределах нормального уровня.

Построенные оптимальные программы компенсации сахарного диабета первого типа позволяют создать безопасные устройства для автоматического поддержания заданной концентрации глюкозы в плазме крови, тем самым воплотив идею искусственной поджелудочной железы, функционирующей в замкнутом контуре.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-07-01065, а также гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-2502.2020.9).

Литература

1. Ханас, Р. Диабет 1 типа у детей, подростков и молодых людей: как стать экспертом в своем диабете / Р. Ханас. – М.: Арт-Бизнес-Центр, 2011. – 431 с.

2. Древаль, А.В. Сложная математическая модель сахарного диабета в оценке различных механизмов патогенеза гипергликемии и подбора оптимальной помповой инсулинотерапии / А.В. Древаль, В.Н. Новосельцев, Е.Л. Оркина // Автоматика и телемеханика. – 1982. – № 11. – С. 174–176.

3. Проверка некоторых гипотез о патогенезе диабета методом математического моделирования / А.В. Древаль, В.И. Маколкин, В.Н. Новосельцев, Е.Л. Оркина // Биофизика. – 1983. – Т. 28, № 5. – С. 866–872.

4. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом / В.А. Карпельев, Ю.И. Филиппов, Ю.В. Тарасов и др. // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 5. – С. 549–560.

5. Лябах Н.Н. Сахарный диабет: Мониторинг, моделирование, управление.– Ростов н/Д., 2004. – 138 с.

6. Теоретическая оценка параметров метаболизма глюкозы на основе данных непрерывного мониторирования гликемии с помощью математического моделирования / А.Н. Свешникова, М.А. Пантелеев, А.В. Древаль и др. // Биофизика. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 1023–1029.

7. Makroglou, A. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview / A. Makroglou, J. Li, Y. Kuang // Applied Numerical Mathematics. – 2006. – No. 56. – P. 559–573.

8. Thomas, S.J. A physiological model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes. Thesis (Sc. D.) / S.J. Thomas. – Boston: MIT, 1985. – 556 p.

9. Markakis, M.G. Computational study of an augmented minimal model for glycaemia control / M.G. Markakis, G.D. Mitsis, V.Z. Marmarelis // Proceedings of the 30-th IEEE EMBS Annual International Conference. – Canada, 2008. – P. 5445–5448.

10. Широкова, Н.А. Математическое моделирование баланса инсулин-глюкоза в крови и системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом / Н.А. Широкова // Математические структуры и моделирование. – 2002. – Вып. 10. – С. 106–115.

11. Широкова, Н.А. Математическое моделирование источников глюкозы и инсулинов в модели баланса «инсулин-глюкоза» / Н.А. Широкова // Математические структуры и моделирование. – 2004. – Вып. 14. – С. 47–52.

12. Широкова, Н.А. Математическая модель баланса «глюкоза – инсулин – глюкагон» в крови человека / Н.А. Широкова, И.В. Широков // Вестник Омского университета. – 2006. – № 3. – С. 51–53.

13. Кожеко, Л.Г. Исследование и численная реализация математической модели задачи коррекции уровня сахара в крови / Л.Г. Кожеко, В.М. Цирулева, И.А. Шаповалова // Вестник ТвГУ. Серия: Химия. – 2018. – № 1. – С. 169–178.

14. Андреева, Е.А. Математическое моделирование : учеб. пособие для вузов / Е.А. Андреева, В.М. Цирулева. – Тверь: Тверской государственный университет, 2004. – 502 с.

15. Андреева, Е.А. Вариационное исчисление и методы оптимизации / Е.А. Андреева, В.М. Цирулева. – Тверь: Тверской государственный университет, 2004. – 575 с.

16. Громов, Ю.Ю. Специальные разделы теории управления. Оптимальное управление динамическими системами / Ю.Ю. Громов, О.Г. Иванова, В.В. Алексеев. – Тамбов: Изд-во ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. – 108 с.

Болодурина Ирина Павловна, д-р техн. наук, профессор, заведующий кафедрой прикладной математики, Оренбургский государственный университет, г. Оренбург; prmat@mail.osu.ru.

Иванова (Луговскова) Юлия Петровна, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры прикладной математики, Оренбургский государственный университет, г. Оренбург; ulia_lugovskova@inbox.ru.

Анциферова Лариса Михайловна, канд. пед. наук, доцент кафедры прикладной математики, Оренбургский государственный университет, г. Оренбург; antsiferova_68@mail.ru.

Поступила в редакцию 10 сентября 2020 г.

DOI: 10.14529/ctcr200415

OPTIMAL CONTROL OF GLYCEMIA REGULATION DYNAMICS IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

***I.P. Bolodurina**, prmat@mail.osu.ru,*
***Yu.P. Ivanova (Lugovskova)**, ulia_lugovskova@inbox.ru,*
***L.M. Antsiferova**, antsiferova_68@mail.ru*
Orenburg State University, Orenburg, Russian Federation

The work is devoted to the problem of mathematical modeling and search for optimal control of the dynamics of the insulin-glucose balance in human blood, represented by a nonsmooth system of differential equations with a constant delay. **Aim.** This study is aimed at developing and numerically solving the problem of optimal control of the glycemic profile in patients with type 1 diabetes mellitus by insulin therapy, based on the optimality conditions for nonsmooth systems with a constant delay in the phase variable. **Methods.** The general research technique of the problem under study is based on the mathematical theory of optimal control, the theory of numerical methods, the theory of differential equations with a nonsmooth right-hand side and with a lagging argument. When implementing the software package, the methods of object-oriented design are used. **Results.** In this study, on the basis of the initial dynamic model proposed by N.A. Shirokova, the problem of optimal control of the dynamics of glycemic regulation in patients with type 1 diabetes mellitus with a nonsmooth right side and a constant delay in the phase variable is constructed. On the basis of the necessary optimality condition obtained for the constructed optimal control problem, algorithmic and software tools have been developed, with the help of which optimal programs are obtained, and their meaningful interpretation is presented. **Conclusion.** The results obtained on the basis of the software implementation of numerical algorithms of the developed nonsmooth problem of optimal control of the insulin-glucose balance with a constant lag in the phase variables, make it possible to obtain the data that are necessary for monitoring the situation regarding the change in the glycemic profile, for predicting diabetes mellitus and choosing an effective treatment.

Keywords: modeling, optimal management, diabetes mellitus, optimal compensation programs.

References

1. Hanas R. *Diabet 1 tipa u detey, podrostkov i molodykh lyudey: stat' ekspertom v svoyem diabete* [Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Young People: How to Become an Expert in Your Diabetes]. Moscow, Art-Business-Center, 2011. 431 p.

2. Dreval A.V., Novoseltsev V.N., Orkina E.L. [A Complex Mathematical Model of Diabetes Mellitus in the Assessment of Various Mechanisms of Hyperglycemia Pathogenesis and the Selection of Optimal Pump Insulin Therapy]. *Automation and Telemechanics*, 1982, no. 11, pp. 174–176. (in Russ.)

3. Dreval A.V., Makolkin V.I., Novoseltsev V.N., Orkina E.L. [Testing Some Hypotheses about the Pathogenesis of Diabetes by the Method of Mathematical Modeling]. *Biophysics*, 1983, vol. 28, no. 5, pp. 866–872. (in Russ.)

4. Karpelyev VA, Filippov Yu.I., Tarasov Yu.V., Boyarsky M.D., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V., Dedov I.I. [Mathematical Modeling of the Glycemic Regulation System in Patients with Diabetes Mellitus]. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2015, vol. 70, no. 5, pp. 549–560. (in Russ.)

5. Lyabakh N.N. *Sakharnyy diabet: Monitoring, modelirovaniye, upravleniye* [Diabetes Mellitus: Monitoring, Modeling, Management]. Rostov-on-Don, 2004. 138 p.

6. Sveshnikova A.N., Panteleev M.A., Dreval A.V. [Theoretical Estimation of the Parameters of Glucose Metabolism on the Basis of Data from Continuous Monitoring of Glycemia Using Mathematical Modeling]. *Biophysics*, 2017, vol. 62, no. 5, pp. 1023–1029. (in Russ.)

7. Makroglou A., Li J., Kuang Y. Mathematical Models and Software Tools for the Glucose-Insulin Regulatory System and Diabetes: an Overview. *Applied Numerical Mathematics*, 2006, no. 56, pp. 559–573.

8. Thomas S.J. A Physiological Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes. Thesis (Sc. D.). Boston, MIT, 1985. 556 p.

9. Markakis M.G., Mitsis G.D., Marmarelis V.Z. Computational Study of an Augmented Minimal Model for Glycaemia Control. *Proceedings of the 30th IEEE EMBS Annual International Conference*. Canada, 2008, pp. 5445–5448.

10. Shirokova N.A. [Mathematical Modeling of the Insulin-Glucose Balance in the Blood and the Glycemic Regulation System in Patients with Diabetes Mellitus]. *Mathematical Structures and Modeling*, 2002, no. 10, pp. 106–115.(in Russ.)

11. Shirokova N.A. [Mathematical Modeling of Glucose and Insulin Sources in the Insulin-Glucose Balance Model]. *Mathematical Structures and Modeling*, 2004, no. 14, pp. 47–52. (in Russ.)

12. Shirokova N.A., Shirokov I.V. [Mathematical Model of the Balance "Glucose – Insulin – Glucagon" in Human Blood]. *Bulletin of Omsk University*, 2006, no. 3, pp. 51–53. (in Russ.)

13. Kozheko L.G., Tsiruleva V.M., Shapovalova I.A. [Research and Numerical Implementation of the Mathematical Model of the Problem of Correcting Blood Sugar Levels]. *Vestnik TVGU. Series: Chemistry*, 2018, no. 1, pp. 169–178. (in Russ.)

14. Andreeva E.A., Tsiruleva V.M. *Matematicheskoye modelirovaniye: ucheb. posobiye dlya vuzov* [Mathematical Modeling: Textbook. Manual for Universities]. Tver,Tver State University, 2004. 502 p.

15. Andreeva E.A., Tsiruleva V.M. *Variatsionnoye ischisleniye i metody optimizatsii* [Calculus of Variations and Optimization Methods]. Tver, Tver State University, 2004. 575 p.

16. Gromov Yu.Yu., Ivanova O.G., Alekseev V.V. *Spetsial'nyye razdely teorii upravleniya. Optimal'noye upravleniye dinamicheskimi sistemami* [Special Sections of Control Theory. Optimal Control of Dynamic Systems]. Tambov, Publishing house of TSTU, 2012. 108 p.

Received 10 September 2020

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Болодурина, И.П. Оптимальное управление динамикой регуляции гликемии у больных сахарным диабетом первого типа / И.П. Болодурина, Ю.П. Иванова (Луговскова), Л.М. Анциферова // Вестник ЮУрГУ. Серия «Компьютерные технологии, управление, радиоэлектроника». – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 144–154. DOI: 10.14529/ctcr200415

FOR CITATION

Bolodurina I.P., Ivanova (Lugovskova) Yu.P., Antsiferova L.M. Optimal Control of Glycemia Regulation Dynamics in Patients with Type I Diabetes Mellitus. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Computer Technologies, Automatic Control, Radio Electronics*, 2020, vol. 20, no. 4, pp. 144–154. (in Russ.) DOI: 10.14529/ctcr200415