Вестник ТвГУ. Серия: Химия. 2018. № 1. С. 169-178

УДК 519.6

ИССЛЕДОВАНИЕ И ЧИСЛЕННАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЗАДАЧИ КОРРЕКЦИИ УРОВНЯ САХАРА В КРОВИ

Л.Г. Кожеко, В.М. Цирулёва, И.А. Шаповалова

ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет,»
г. Тверь

В работе анализируются некоторые базовые математические модели сахарного диабета. Уточняется и исследуется одна из дифференциальных моделей задачи лечения сахарного диабета за счет введения в неё новых компонентов: функции, отвечающей за «быстро используемый» запас гликогена в печени; дополнительной дозы инъекции инсулина в зависимости от уровня сахара в крови перед едой; формулы для расчета максимальной дозы инъекции инсулина. Построен алгоритм решения задачи регуляции уровня сахара в крови, как задачи коррекции управляемого процесса. В рассматриваемой модели рассчитывается оптимальная последовательность моментов коррекции (времени введения инсулина), находятся требуемые дозы инсулина, обеспечивающие возвращение уровня сахара в крови к номинальному, даются соответствующие рекомендации. Алгоритм реализован на ЭВМ. Все расчеты проводились в реальных единицах. Полученные результаты не противоречат клинической практике.

Ключевые слова: *математическая модель, дифференциальная модель, многошаговая игра, многоимпульсная коррекция, уровень инсулина.*

DOI: 10.26456/vtchem22

Сахарный диабет (СД) – это заболевание, в основе которого лежит недостаток гормона инсулина – главного гормона, регулирующего обмен веществ в организме. Это обусловлено воздействием ряда факторов М иммунных, эндокринных, генетических, факторов внешней среды. Этой болезнью страдают 5 % населения развитых стран, причем число заболевших стремительно растет. По тяжести заболевания и количеству осложнений диабет находится на третьем месте после сердечно–сосудистых и онкологических заболеваний.

Диабет развивается, когда инсулина вырабатывается в недостаточном количестве или когда организм не может его эффективно использовать, поэтому инсулин необходимо вводить дополнительно [4; 5; 9].

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 работе [8] исследуется процесс саморегуляции уровня сахара в крови. В моделях [2; 7] формализован процесс инсулинотерапии, приведены результаты численной реализации. В статье [7] задача регулирования уровня сахара в крови рассматривается как задача оптимального управления, в которой для построения оптимального решения используются необходимые и достаточные условия оптимальности [1].

Дифференциальная модель сахарного диабета

Возьмём за основу одну из базовых дифференциальных математических моделей СД [3], которая представляется системой уравнений вида *(1)-(2)*,

$$\frac{dx}{dt} = -a_1 xy + a_2(x^0 - x)H(x^0 - x) + a_3 P(t), \tag{1}$$

$$\frac{dy}{dt} = b_1(x - x^0)H(x - x^0) - b_2 y + b_3 u(t), \tag{2}$$

где $x(t)$ – уровень сахара в крови; $y(t)$ – уровень инсулина в крови (это две основные переменные модели, представляющие собой величины, которые можно изменять или управлять ими в клинической практике); x^0 – уровень сахара при голодании.

Постоянные a_1, a_2, a_3 и b_1, b_2, b_3 – положительны и являются соответственно чувствительностями градиентов уровня сахара и инсулина: a_1 – чувствительность уровня сахара к присутствию инсулина, a_2 – чувствительность уровня сахара к низкому уровню сахара, a_3 – чувствительность уровня сахара к приему пищи; b_1 - чувствительность уровня инсулина к высокому сахару, b_2 – чувствительность уровня инсулина к уровню инсулина, b_3 - чувствительность уровня инсулина к вводу инсулина.

Несколько меньшую роль играют две дополнительные переменные – ввод пищи $P(t)$ и, для больных диабетом, ввод инсулина u. Функция $u(t)$ имеет вид

$$u(t) = \sum_{k=1}^{n} u_k \delta(t - t_k),$$

где $\delta(t)$ – дельта-функция; u_k – объем инсулина, вводимого в момент времени t_k.

Сложность учета фактора (a) можно отразить при помощи ступенчатой функции вида

$$H(\xi)=\begin{cases}0 & при\ \xi<0,\\ 1 & при\ \xi\geq 0.\end{cases}$$

(3)

Функция *P(t)* –поступление сахара за счет внешних источников – определяется по формуле

$$P(t)=\begin{cases}0 & \text{при } t<t_0,\\ Qe^{-K(t-t_0)} & \text{при } t\geq t_0.\end{cases}$$

(4)

где *Q* – количество пищи; *K*–параметр, характеризующий тип сахара, поступающего с пищей, t_0 - время приема пищи.

Усовершенствуем рассматриваемую модель.

Уточнение некоторых элементов дифференциальной модели сахарного диабета

Изменение уровня сахара в крови больного диабетом достигается с помощью корректирующего воздействия инсулина (необходимого количества в определенное время) ($u_1(t)$). Если уровень сахара в крови перед едой был уже высокий, то необходимо увеличить дозу инсулина:

- на 2 Ед. при сахаре 11-14 ммоль/л (200–250 мг%);
- на 4 Ед. при сахаре 14-15,5 ммоль/л (250–290 мг%);
- на 6 Ед. при сахаре 15,5-18,8 ммоль/л (290–340 мг%);
- на 9 Ед. при сахаре больше 18,8 ммоль/л (более 340 мг%).

На основании этой рекомендации можно вывести формулу для дополнительной дозы инсулина:

$$u_2(t)=\begin{cases}2,\ если\ \ 11<x(t)<14\,(ммоль/л)\,(200-250мг\%)\,;\\ 4,\ если\ \ 14<x(t)<15{,}5\,(ммоль/л)\,(250-290мг\%)\,;\\ 6,\ если\ \ 15{,}5<x(t)<18{,}8\,(ммоль/л)\,(290-340мг\%)\,;\\ 9,\ если\ \ x(t)>18{,}8\,(ммоль/л)\,(>340мг\%)\,.\end{cases}$$

Естественно возникает ограничение на суммарный ресурс этого воздействия:

$$\sum_{k=1}^{n}|u_{1k}|\leq Q_0,$$

(избыточное количество инсулина может вызвать некоторые осложнения). Максимальная доза вводимого инсулина определяется в зависимости от длительности заболевания, веса и уровня глюкозы в крови:

- Если СД выявлен впервые, а уровень сахара в крови менее

14 ммоль/л (240 мг%), то среднесуточная доза инсулина
определяется из расчета 0,3 Ед на 1кг массы тела; при уровне
сахара 14–16 ммоль/л (240–280 мг%) - 0,45 Ед на 1 кг массы тела;
при уровне сахара 16–20 ммоль/л (280–360 мг%) – 0,6 Ед на 1 кг
массы тела; при уровне сахара выше 20 ммоль/л (360 мг%) -
0,7 Ед на 1 кг массы тела;

- Если СД существует более года, а уровень сахара в крови менее 14 ммоль/л (240 мг%), то среднесуточная доза инсулина определяется из расчета 0,5 Ед на 1 кг массы тела; при уровне сахара 14-16 ммоль/л(240– 280 мг%) - 0,6 Ед на 1 кг массы тела; при уровне сахара 16-20ммоль/л(280–360 мг%) – 0,9 Ед на 1 кг массы тела, при уровне сахара более 20 моль/л (360 мг%) – 1 Ед 1 кг массы тела.

В итоге – получаем формулу для расчета максимальной дозы инсулина:

$$Q_0 = \begin{cases} ves*0{,}3,\ если\ x^0 < 240,\ god < 1; \\ ves*0{,}45,\ если\ 240 < x^0 < 280,\ god < 1; \\ ves*0{,}6,\ если\ 280 < x^0 < 360,\ god < 1; \\ ves*0{,}7,\ если\ 360 < x^0,\ god < 1; \\ ves*0{,}5,\ если\ x^0 < 240,\ god > 1; \\ ves*0{,}6,\ если\ 240 < x^0 < 280,\ god > 1; \\ ves*0{,}9,\ если\ 280 < x^0 < 360,\ god > 1; \\ ves,\ если\ x^0 > 360,\ god > 1. \end{cases}$$

Гормон инсулин попадает сразу в кровь, минуя печень, что не позволяет создать более высокий уровень инсулина в печеночной клетке (обычно у здорового человека уровень инсулина в клетке печени в 2 раза больше, чем в крови). В этих условиях снижается способность печени утилизировать глюкозу (т.е. снижать ее уровень при высоком содержании) вместо 60% на 30% и активно продуцирует ее в течение суток со скоростью 1,8-2,2 мг в несколько минут на 1 кг. веса.

Изменение запасов гликогена в печени на основании вышесказанного можно представить формулой

$\dot{x}(t) = 0{,}3 \cdot P(t) - H3(t)$,

а соответствующее поступление сахара за счет печени соотношением

$$H3(t)=\begin{cases}\lambda(t),\ \text{если}\ 0\le\lambda(t)<vv*ves;\\ vv*ves,\ \text{если}\ \lambda(t)>vv*ves.\end{cases}$$

где vv – скорость продуцирования глюкозы печенью.

Коррекция уровня сахара в крови как задача многоимпульсной коррекции

Учитывая изложенное, задачу лечения сахарного диабета можно формализовать в задачу многоимпульсной коррекции вида: *(5)-(14)* [6],

$$I=\left|x(T)-x^0\right|\to\min_u\max_v, \qquad (5)$$

$$\dot{x}=-a_1x\left(e^{-b_2t}+\frac{b_1}{b_2}(x-x^0)H(x-x^0)\right)+a_2(x^0-x)H(x^0-x)+0.7\cdot a_3P(t)-$$
$$-a_1x\frac{b_3}{b_2}u(t)+\psi(t)v(t)+H3(t), \qquad (6)$$

$$0\le\psi(t)\le1,\quad \left|v(t)\right|\le1, \qquad (7)$$

$$x(t_0)=\mathrm{x}_0, \qquad (8)$$

$$u(t)=u_1(t)+u_2(t), \qquad (9)$$

$$u_1(t)=\sum_{k=1}^{n}u_{1k}\delta(t-t_k), \qquad (9')$$

$$u_2(t)=\begin{cases}2,\ \text{если}\ 11<x(t)<14\ (\text{ммоль}/\text{л})\ (200-250\text{мг}\%),\\ 4,\ \text{если}\ 14<x(t)<15{,}5\ (\text{ммоль}/\text{л})\ (250-290\text{мг}\%),\\ 6,\ \text{если}\ 15{,}5<x(t)<18{,}8\ (\text{ммоль}/\text{л})\ (290-340\text{мг}\%),\\ 9,\ \text{если}\ x(t)>18{,}8\ (\text{ммоль}/\text{л})\ (>340\text{мг}\%),\end{cases} \qquad (10)$$

$$H3(t)=\begin{cases}\lambda(t),\ \text{если}\ 0\le\lambda(t)<vv*ves,\\ vv*ves,\ \text{если}\ \lambda(t)>vv*ves,\end{cases} \qquad (11)$$

$$\dot{\lambda}(t)=0{,}3\cdot P(t)-H3(t), \qquad (12)$$

$$\lambda(t_0)=\lambda_0, \qquad (13)$$

$$\sum_{k=1}^{n}\left|u_k\right|\le Q_0, \qquad (14)$$

$$Q_0 = \begin{cases} ves*0{,}3,\ если\ \ x^0 < 240,\ \ god < 1, \\ ves*0{,}45,\ если\ \ 240 < x^0 < 280,\ \ god < 1, \\ ves*0{,}6,\ если\ \ 280 < x^0 < 360,\ \ god < 1, \\ ves*0{,}7,\ если\ \ 360 < x^0,\ \ god < 1, \\ ves*0{,}5,\ если\ \ x^0 < 240,\ \ god > 1, \\ ves*0{,}6,\ если\ \ 240 < x^0 < 280,\ \ god > 1, \\ ves*0{,}9,\ если\ \ 280 < x^0 < 360,\ \ god > 1, \\ ves,\ если\ \ x^0 > 360,\ \ god > 1, \end{cases} \qquad (14')$$

$$H(\xi) = \begin{cases} 0,\ при\ \ \xi < 0, \\ 1,\ при\ \ \xi \ge 0, \end{cases} \quad P(t) = \begin{cases} 0,\ при\ \ t < t_0, \\ R \cdot e^{-K(t-t_0)},\ при\ \ t \ge t_0, \end{cases} \qquad (15)$$

где

- Функционал терминальный, имеет вид *(5),* целью которого является приближение сахарной кривой больного к заданному моменту времени к некоторому номинальному значению;
- Уравнение *(6)* описывает изменение уровня сахара в крови. Была введена аддитивно в уравнение *(6)* функция *H3(t),* характеризующая повышение уровня сахара за счет запасов гликогена в печени. Изменение запаса гликогена в печени определяется уравнением *(12)*, причем запас гликогена в начальный момент времени предполагается известным *(13),* функция *H3(t)* определяется соотношением *(11);*
- Изменение уровня сахара в крови достигается с помощью корректирующего воздействия инсулина *(9,)* состоящего из двух частей. Первая часть управления *(9')* имеет импульсный характер и соответствует количеству вводимого инсулина в момент времени t_k; вторая часть имеет вид *(10)* и описывает дополнительную дозу инсулина, если уровень сахара в крови остался высоким перед приемом пищи [4; 5],
- Естественно возникают ограничения на суммарный ресурс *(14),* где *Q0* зависит от веса, длительности заболевания и уровня глюкозы в крови, определяется по формуле *(14').*

Для решения поставленной задачи будем использовать игровой подход [6].

Эквивалентная многошаговая игра

Задача *(5) – (14)* сводится к многошаговой игре, замену переменной $z(t) = x^0 - x(t)$.

Тогда задача *(5) – (14)* перейдет в задачу *(16) – (19):*

$$\dot{z}(t) = -\dot{x}(t) = \varphi(t)u(t) + \tilde{\varphi}(t) - \psi(t)v(t), \tag{16}$$

$$\varphi(t) = a_1 \frac{b_3}{b_2} x, \tag{17}$$

$$\tilde{\varphi}(t) = a_1 x\left(e^{-b_2 t} + \frac{b_1}{b_2}(x - x^0)H(x - x^0)\right) - a_2(x^0 - x)H(x^0 - x) - a_3 P(t) * 0{,}7 - H3, \tag{18}$$

$$I = \left|x(T) - x^0\right| = \left|z(T)\right|, \tag{19}$$

и соответствующая многошаговая игра будет иметь вид *(20) – (25),* где q_k обозначают ресурс, оставшийся перед подачей *k*-го импульса:

$$I = \left|z_{n+1}\right|, \tag{20}$$

$$z_{k+1} = z_k + \varphi_k u_k + \tilde{\varphi}_k, \tag{21}$$

$$\lambda_{k+1} = \lambda_k + 0{,}3 * P(t_k) - H3(t_k), \tag{22}$$

$$z_0 = x^0 - x_0, \tag{23}$$

$$q_{k+1} = q_k - \left|u_k\right|, \tag{24}$$

$$\left|u_k\right| \le q_k,\ q_0 = Q_0,\ u_0 = 0. \tag{25}$$

Так как вводимый инсулин не может быть отрицательной величиной, то из общего решения задачи *(20) – (24)*[6] можно взять только те формулы, которые отвечают неотрицательному управлению*:*

$$u_{\text{К}}^* = -\frac{z_{\text{К}} + \tilde{\varphi}_{\text{К}}}{\varphi_{\text{К}}}, \left|z_{\text{К}} + \tilde{\varphi}_{\text{К}}\right| \le q_{\text{К}}\varphi_{\text{К}}, \tag{26}$$

$$u_{\text{К}}^* = -sign(z_{\text{К}} + \tilde{\varphi}_{\text{К}})q_{\text{К}},\ \left|z_{\text{К}} + \tilde{\varphi}_{\text{К}}\right| > q_{\text{К}}\varphi_{\text{К}},\ \ \varphi_{\text{К}} > \varphi_{\text{К}+1}^*, \tag{27}$$

$$u_k^* = 0, \quad \varphi_{\text{К}} < \varphi_{\text{К}+1}^*. \tag{28}$$

Численная реализация задачи лечения сахарного диабета (задачи коррекции уровня сахара в крови)

Для решения задачи был составлен и реализован на ЭВМ алгоритм решения поставленной задачи. Для работы алгоритма были заданы, согласованные с экспериментальными данными, дополнительные параметры модели [8]: линейная скорость производства инсулина Ri; линейный рост в крови уровня свободного инсулина Ria; скорость снижения инсулина в крови A; линейное снижение в крови уровня свободного инсулина B; линейное снижение сахара в крови C; время, необходимое для производства инсулина в клетках поджелудочной железы H; продолжительность болезни god; вес ves; начальный запас гликогена в печени lm0; скорость продуцирования глюкозы печенью vv.

Результаты получены в виде таблиц, отражающих уровень сахара в крови до и после введения инсулина. Некоторые из них приведены ниже.

При значениях параметров: A1=0,03, B1=0,05, A=0,01, B=-1,3, C=0,2, Ri=0,75, Ria=0,2, H=2,5 (табл. 1) выявляется заболевание – **сахарный диабет**. Рассчитана максимальная доза инсулина – 35Ед. Вместо трех предполагаемых инъекций в этом случае необходимо только две. Уровень сахара в крови понижается с 10 ммоль/л до 5 ммоль/л.

Таблица 1

Повышенный уровень сахара в крови (сахарный диабет)

ТАБЛИЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
среднее значение связного и активного инсулина KI= 250 KIA= 10
чувствительности организма к:
Высокому уровню сахара B1= 0,05; Уровню инсулина B2= 2; Вводу инсулина B3= 1
Присутствию инсулина A1= 0,03; Низкому уровню сахара A2= 1; Приему пищи A3= 4
параметры модели:
скорость снижения инсулина в крови A= 0,01; линейное снижение сахара в крови C= 0,2
линейное снижение в крови уровня свободного инсулина B= -1,3
скорость производства инсулина RI= 0,75;
линейный рост в крови уровня свободного инсулина RIA= 0,2
время, необходимое для производства инсулина в поджелудочной железе H= 2,5
МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА ИНСУЛИНА Q0=35

tpp[k]	qp[k]	x[k]	I[k]	Ia[k]	tvi[k]	u[k]	x1[k]
вр.пр.	кол.	у.сахара без	связный	активный	вр.ввода	доза	у.сахара с
пищи	пищи	инъекций ин.	инсулин	инсулин	инсулина	инсулина	инъекций
8	70	114 (6ммоль/л)	316	2	8	0	114 (6 ммоль/л)
14	100	145 (8ммоль/л)	200	18	13	2	145 (8 ммоль/л)
19	80	176 (10ммоль/л)	283	2	18	21	159 (9 ммоль/л)
		171 (10 ммоль/л)					83 (5 ммоль/л)

При значениях параметров: A1=0,03, B1=0,05, A=0,1, B=0,75, C=7, Ri=3, Ria=0,8, H=3,5, X0=25 было выявлено состояние гипогликемии (табл. 2). Рассчитана максимальная доза инсулина – 10,5 Ед. Вместо трех предполагаемых инъекций необходима одна. Уровень сахара в крови понижается с 6,5 ммоль/л до 3,2 ммоль/л. Вследствие низкого уровня сахара были сделаны соответствующие рекомендации, и уровень сахара в крови повысился до 4,5 ммоль/л.

Таблица 2

Пониженный уровень сахара в крови (гипогликемия)

ТАБЛИЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

ГИПОГЛИКЕМИЯ

начальный уровень сахара в крови x0=25

среднее значение связного и активного инсулина KI= 266 KIA= 150

чувствительности организма к:

Высокому уровню сахара B1= 0,05; Уровню инсулина B2= 2; Вводу инсулина B3= 1

Присутствию инсулина A1= 0,03; Низкому уровню сахара A2= 1; Приему пищи A3= 4

параметры модели:

скорость снижения инсулина в крови A= 0,1; линейное снижение сахара в крови C= 7

линейное снижение в крови уровня свободного инсулина B= 0,75

скорость производства инсулина RI= 0,8;

линейный рост в крови уровня свободного инсулина RIA= 3

время, необходимое для производства инсулина в поджелудочной железе H= 3,5

МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА ИНСУЛИНА Q0=10,5

tpp[k]	qp[k]	x[k]	I[k]	Ia[k]	tvi[k]	u[k]	x1[k]
вр.пр.	кол.	у.сахара без	связный	активный	вр.ввода	доза	у.сахара с
пищи	пищи	инъекций ин.	инсулин	инсулин	инсулина	инсулина	инъекций
8	70	29 (2ммоль/л)	159	141	8	0	29 (2 ммоль/л)
14	100	71 (4ммоль/л)	446	155	13	0	71 (4 ммоль/л)
19	80	113 (6ммоль/л)	84	150	18	10	113 (6 ммоль/л)
		114 (6 ммоль/л)					58 (3 ммоль/л)

Список литературы

1. Андреева Е.**А.**, Цирулева В.М. Методы оптимизации. Тверь: Твер. гос. ун-т, 1995. 584 с.
2. Быкова И.Н., Кожеко Л.Г. Математическая модель задачи лечения сахарного диабета // Фундаментальные физико-математические проблемы и моделирование технико-технологических систем. М: Янус-К, 2005. №8. С. 202 – 208.
3. Дэвис М. Дж. Математическое моделирование. М.: Мир, 1979. 282 с.
4. Касаткина Э.П. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1990. 272 с.
5. Васюткова Л.А. Сахарный диабет. Тверь: ТГМА, 2002. 116 с.
6. Ф.Л. Черноусько, А.А. Меликян. Игровые задачи управления и поиска. М.: Наука, 1978. 265 с.
7. Шаповалова И.А. Математические методы управления в модели регуляции уровня сахара в крови // Математические методы управления. Тверь: ТвГУ, 2011. С. 96–104
8. Швирта Д.И. Исследование математической модели саморегуляции уровня сахара в крови // Лит. Математ. сб. 1985. Т.25, № 1. С. 184–193.
9. Хюртер П. Вводный курс для больных диабетом 1-го типа. М.: Авентис, 2002. 245 с.

STUDY AND IMPLEMENTATION OF NUMERICAL MATHEMATICAL MODEL THE TASK OF ADJUSTING THE LEVEL OF SUGAR IN THE BLOOD

L.G. Kozheko, V.M. Tsiruleva, I.A. Shapovalova
Tver State University,
Tver

Some base mathematical models of diabetes mellitus are in-process analysed. Specified and investigated one of differential models of task of treatment of diabetes mellitus due to introduction to her new components: to the function responsible for the «quickly used» supply of hepatin in a liver; additional dose of injection of insulin depending on the level of blood sugar before a meal; formulas for the calculation of maximal dose of injection of insulin. The algorithm of decision of task of adjusting of level of blood sugar is built, as tasks of correction of the guided process. The optimal sequence of moments of correction (to time of introduction of insulin) settles accounts in the examined model, there are the required doses of insulin, providing the return of level of blood sugar to nominal, corresponding recommendations are given. An algorithm is realized on COMPUTER. All calculations were conducted in the real units. The got results do not conflict with clinical practice.
Key words: *mathematical model, differential model, multi-step game, mnogoimpulsnaja correction, insulin levels.*

Об авторах:

КОЖЕКО Людмила Георгиевна – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры компьютерной безопасности и математических методов управления, Тверской государственный университет, e-mail: kocheko@mail.ru

ЦИРУЛЁВА Валентина Михайловна – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры компьютерной безопасности и математических методов управления, Тверской государственный университет, e-mail: VTsiruljova@mail.ru

ШАПОВАЛОВА Инна Анатольевна – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры компьютерной безопасности и математических методов управления, Тверской государственный университет, e-mail: inna_shap@mail.ru