

## АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ ГЛІКЕМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПРИ ДІАБЕТІ В УМОВАХ НЕРЕГУЛЯРНИХ ВИМІРЮВАНЬ

С.І. Кіфоренко<sup>1</sup>, І.Ю. Васильєв<sup>2</sup>, М.В. Лавренюк<sup>2</sup>, Т.М. Гонтар<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій та систем НАН та МОН України, Київ, Україна

<sup>2</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

\*Corresponding author: gtm\_kiev@ukr.net

Received 8 December 2020; Accepted 10 March 2021

**Проблематика.** Протягом останніх років створено сучасні технічні пристрої, які використовуються в практиці лікування цукрового діабету. Це – системи неперервного моніторингу глікемії, що є суттєвим доповненням до широко прийнятих вимірювань рівня глюкози глюкометром, різні інфузійні системи, які значно удосконалюють процес прийняття рішень лікарем. Але такі технічні засоби досить дорогі й недоступні широкому загалу користувачів. Крім того, користування ними пов'язане як із небажаними реакціями при їх носінні, так і з проблемами комплаєнтності пацієнта. Альтернативою в цьому випадку може бути використання інструментарію математичного моделювання.

**Мета.** Довести можливість використання математичного моделювання для прогнозування глікемічного профілю як альтернативи давачам постійного моніторингу рівня глюкози в крові в умовах обмежених нерегулярних вимірювань.

**Методика реалізації.** Для розв'язання задачі пропонується застосування технології математичного моделювання з використанням моделі, структура якої надає можливість реалізації математичного формалізму за аналітичними формулами.

**Результати.** Розроблено інсуліно-глюкозо-толерантний тест, який надає можливість оцінити кількісно персональну чутливість пацієнта до інсуліно-болюсної терапії. Запропоновано математичну модель для розв'язання задачі за аналітичними формулами. Розроблено методи ідентифікації параметрів моделі, обчислення дози інсуліну, що компенсує вуглеводну складову в передбачуваному прийнятті їжі, а також процедуру прогнозування добового глікемічного профілю. Розроблено програмно-алгоритмічну структуру для реалізації математичного формалізму.

**Висновки.** Проведене імітаційне дослідження з використанням технології математичного моделювання дає можливість оцінити функціонування розроблених процедур на доклінічному етапі. Простота обчислень за аналітичними формулами може бути передумовою для реалізації алгоритму в портативних автономних пристроях спеціального призначення або в смарт-додатках під ОС Android, що є певним внеском у розвиток цифрової діабетології.

**Ключові слова:** діабет; регуляція глікемії; математичне моделювання; метод ідентифікації; алгоритм прогнозування; програмно-алгоритмічна структура; комп'ютерно-імітаційне дослідження.

### Вступ

Діабет – складне метаболічне захворювання, яке потребує втручання спеціалістів із багатьох суміжних дисциплін: ендокринологів, патофізіологів, фармакологів, спеціалістів із комп'ютерної техніки тощо. На сьогоднішньому етапі розвитку суспільства майже в усіх галузях діяльності математичне моделювання практично є невід'ємним компонентом, що їх супроводжує. Сучасні інформаційні технології, які базуються на математичному моделюванні, можуть бути ефективним допоміжним засобом підтримки прийняття рішень також у багатьох сегментах ендокринології на різних етапах процесів діагностики та лікування цукрового діабету [1–4].

Пацієнт, хворий на діабет, змушений виконувати багато рутинних обчислень під час формування дієти, узгодженої з фізичною активністю і лікувальними засобами. Для цього розроблені додатки зі спеціальними базами даних, які містять інформацію про кількісно-якісний склад продуктів харчування, фізичну активність. Ці програми дають можливість швидко розрахувати оптимальний баланс між енергією, що надходить із продуктами харчування, і витратами організму, а також розрахувати компенсуючу дозу інсуліну в пацієнтів із цукровим діабетом, які перебувають на інсулінотерапії [5].

Індикатором адекватності взаємодії терапевтичних заходів і режиму узгодження з ними харчових навантажень і активної діяльності є

глікемічний добовий профіль пацієнта, в якому міститься інформація щодо вимірювань рівня глікемії протягом дня.

Безумовно, дуже важливим є регулярне вимірювання рівня глюкози в крові – основного показника, що характеризує стан вуглеводного обміну та діабетичний статус організму. Для вирішення цієї проблеми сучасна промисловість випускає глюкометри, доступні за ціною, за допомогою яких пацієнт може проводити вимірювання згідно з індивідуальними потребами та рекомендаціям лікаря кілька разів на день, що сприяє поліпшенню якості самоконтролю глікемії.

Удосконалення контролю глікемії в діабетичній практиці відбулося завдяки розробці давачів безперервного моніторингу глюкози в крові. Вони можуть майже безперервно, наприклад кожні 5 хв, вимірювати концентрацію глюкози в підшкірній клітковині [6, 7]. Інформація про результати досліджень щодо використання цих пристроїв містяться в оглядовій праці [8].

Найбільш поширені перешкоди на шляху використання таких давачів пов'язані з високими витратами на пристрої та відсутністю страхового покриття на їх закупівлю [9, 10]. Крім того, поширеними причинами відмови від їх використання були вартість, передбачувана неточність давача і несприйняття пацієнтами носіння пристроїв, які спричиняють тривогу і втому від дискомфорту, що з цим пов'язані. Отже, давачі безперервного моніторингу глюкози в крові – це прогресивно, але дорого та не всім доступно і зручно. Тож важливим завданням дослідників залишається постійний пошук альтернативних рішень. Одним із таких методів може бути використання розв'язків рівнянь математичних моделей на інтервалах відсутності реальних вимірювань.

*Метою* виконаної роботи було розроблення методу прогнозування добової динаміки глікемії в умовах, наближених до реальних життєвих ситуацій, що обумовлені нерегулярними її вимірюваннями.

## Матеріали і методи

Об'єктом дослідження є система регуляції рівня глікемії при діабеті. Для розв'язання задачі прогнозування глікемії в умовах нерегулярних вимірювань використовується технологія математичного моделювання з використанням моделі, структура якої надає можли-

вість реалізації математичного формалізму за аналітичними формулами. Реалізація розроблених методів і алгоритмів виконується в середовищі ліцензійного пакета Matlab, що являє собою базову систему прикладних програм, яка призначена для розв'язання широкого кола наукових і технічних задач різної складності.

## Результати

*Сучасний стан проблеми.* За всю історію вивчення системи регуляції глікемії з використанням методів математичного моделювання, що почалася з класичної роботи Больє, 1961 [11], накопичено велику кількість публікацій, інформація про які міститься в оглядових працях [1, 2, 5, 12, 13].

Структура і математичний формалізм цих моделей ґрунтуються на різному рівні абстракції та залежать від мети, якою керувались дослідники при вивченні різних аспектів функціонування такої складної та важливої для нормального функціонування організму системи вуглеводного обміну, порушення якої викликає важке захворювання на діабет.

Технологія математичного моделювання постійно удосконалюється за рахунок створення нових інструментів і методів, доступних для біомедичного моделювання. Крім того, не зменшується попит на теоретичні імітаційні дослідження перевірки різних гіпотез функціонування системи регуляції вуглеводного обміну і також на кількісне оцінювання взаємозв'язків елементів у складних біологічних системах. Це привело до створення обчислювальних структур, що надають можливість всебічного аналізу теоретичних уявлень про функціонування цілісної біологічної системи [14].

Основа цих обчислювальних комплексів становлять математичні моделі з розвиненою архітектурою зв'язків, які більш детально описують сукупність фізіологічних механізмів метаболічної регуляції глікемії. Ідентифікація таких моделей є досить складною проблемою, яка аналізується і обговорюється, наприклад, у працях [2, 15, 16].

У роботі В.Н. Новосельцева [13] запропоновано ідентифікацію за рахунок виокремлення в складних моделях мінімальної структури, яка допускає обчислення невідомих параметрів за наявними даними конкретних вимірювань. Залишок параметрів, які не належать цій мінімальній структурі, верифікується на підставі принципових функціональних залежностей

відомих із фізіології й апіорної персональної інформації про конкретного пацієнта. Зазначимо, що ці моделі, в зв'язку з ускладненістю ідентифікації, дещо обмежують їх прогнозуючі персональні властивості. Але вони є ефективним інструментом для наукових досліджень щодо перевірки різних варіантів гіпотез про функціонування реальних фізіологічних процесів, оскільки тенденцію їх динамічних характеристик вони відтворюють.

Важко переоцінити роль використання таких математичних об'єктів у навчальному процесі. В таких моделях багаторічні знання про функціонування системи регуляції, що закладені в математичних структурах і параметрах, можуть наочно використовуватись як навчальні посібники [18, 19]. Оснащені спеціальним інтерфейсом, адаптованим для використання в медичних навчальних закладах, такі модельні комплекси можуть бути стендом для імітації різних механізмів виникнення захворювання і, як наслідок, його перебігу. Багаторазове повторювання різних сценаріїв лікування, що неможливо в умовах, клінічної практики, надасть можливість набути попереднього досвіду, щоб уникнути помилок у майбутній лікарській діяльності. Безумовно, цей спосіб навчання може бути лише доповненням до навчання під керівництвом досвідчених лікарів-практиків.

Методологічний аналіз і приклади використання *мінімального підходу* до моделювання проведено в роботах [2, 16, 20, 21]. Ключові вимоги до *мінімальних* моделей полягають у тому, що вони повинні мати мінімальну кількість параметрів, які мають бути ідентифікованими за даними єдиного динамічного відгуку за умов обмеженої кількості вимірювань системи і, в той же час, задовольняти мету, для якої вона створена, – відтворювати основну передбачувану функціональність системи регуляції.

Прикладом наймінімальнішої моделі, яка в своїй структурі має тільки один глюкозний компартмент, є фізіологічно адекватна математична модель регуляції глікемії у вигляді диференціального рівняння 1-го порядку з запізнюючим аргументом, розроблена українськими вченими, що дає змогу досить точно відтворювати динаміку глікемічної кривої за різних зовнішніх впливів. За використання такої компактною математичною структурою автори провели цілу низку імітаційних досліджень: з урахуванням особливостей всмоктування глюкози з кишківника вдосконалили процедуру виявлення латентних форм цукрового діабету,

виконали аналіз оптимального режиму інсуліно-терапії для автоматизованого дозатора [4, 22].

### **Математична модель, адаптована для використання в системах корекції рівня глікемії за обмеженої кількості вимірювань**

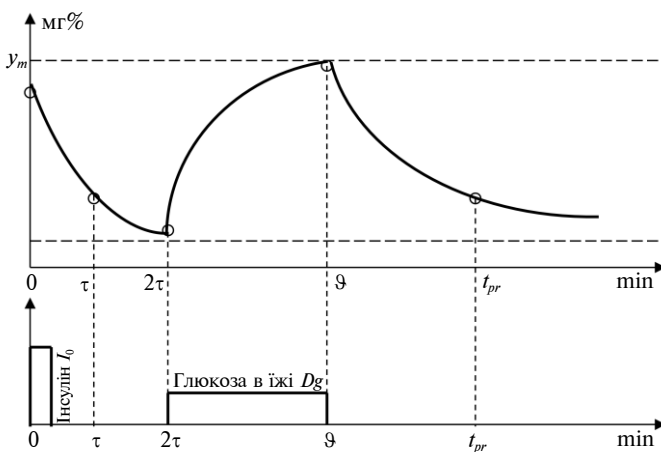
*Модель для аналітичного розв'язання.* Пропонується проста математична модель – MIN MOD, яка уможливіє ідентифікацію невідомих параметрів за аналітичними формулами та обмежену кількість вимірювань концентрації цукру в крові, що дає змогу оцінити дозу інсуліну для утилізації кількості вуглеводів, прийнятих з їжею, не допустивши водночас виходу рівня глікемії за межі заданого діапазону:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= -k(y - y_n) - \lambda I + b_2 G(t), \quad y(0) = y_0, \\ \frac{dI}{dt} &= -b_1 I, \quad I(0) = I_0, \\ G(t) &= \begin{cases} G_0, & 2\tau \leq t < \theta, \\ 0, & t \geq \theta, \end{cases} \end{aligned} \quad (1)$$

де  $y$  – поточний рівень глюкози в крові (мг%),  $y_0$  – початковий рівень глюкози,  $y_n$  – рівень глюкози натщесерце,  $I_0$  – доза інсуліну перед прийняттям їжі,  $I$  – швидкість інфузії інсуліну,  $G_0$  – швидкість всмоктування вуглеводів із шлунково-кишкового тракту в кров'яне русло  $k$ ,  $\lambda$ ,  $b_1$ ,  $b_2$  – коефіцієнти розмірності та пропорційності,  $2\tau$  – момент початку прийняття їжі,  $\theta$  – тривалість всмоктування вуглеводів прийнятих з їжею в кров.

Для ідентифікації параметрів описаної вище моделі використовується *інсуліно-глюкозотолерантний тест*. Успіхом розв'язання задачі прогнозування добового клінічного профілю в умовах нерегулярних вимірювань рівня глюкози в крові є кількісне оцінювання в єдиному комплексі чутливості пацієнта до ін'єкцій інсуліну та глюкозного складника в їжі. В основу ідентифікації персональних особливостей динаміки глікемії в цьому випадку покладені дані розробленого нами спеціального інсуліно-глюкозо-толерантного тесту. Відповідно до методики цього тесту проводиться вимірювання глюкози натщесерце на тлі введення перед їжею інсуліну й у момент передбачуваного піка на тлі всмоктування їжі, кількість вуглеводної складової якої відома. Більш детально здійснюється це таким чином. Береться натщесерце проба крові на цукор –  $y_n(0)$ . Наприклад,

хворому вранці (для нас це  $t = 0$ ) вводиться підшкірно інсулін у кількості  $I_0$  одиниць. До першого прийняття їжі необхідно виконати друге вимірювання  $y_1(\tau)$  через  $\tau$  (хв), а в момент прийняття їжі – третє  $y_2(2\tau)$ . Останнє вимірювання в тесті проводиться через деякий час після прийняття їжі –  $y_3(2\tau + \vartheta)$ . Довжину інтервалу  $\vartheta$  бажано вибрати так, щоб процес всмоктування вуглеводів, що надійшли з їжею, майже закінчився. Це потрібно для того, щоб оцінити величину максимального підйому рівня глікемії на тлі прийнятої їжі. Вміст вуглеводів у тестовому сніданку повинен бути регламентованим. Вводиться параметр  $b_1$ , що характеризує тип інсуліну – його динамічні властивості. Швидкість всмоктування вуглеводів із шлунково-кишкового тракту  $G_0$  задається з фізіологічних даних, це в середньому становить 1 г/кг/год. Зазначаються  $I_0$  – кількість інсуліну, що вводиться підшкірно перед сніданком,  $Dg$  – кількість вуглеводів у сніданку,  $\tau$  – дискретність вимірювань (хв), величина  $2\tau + \vartheta$  – час передбачуваного максимуму глікемії після прийняття їжі. Схематично структуру тестового дослідження наведено на рис. 1.



**Рисунок 1:** Схема інсуліно-глюкозо-толерантного тестового дослідження

Невідомі параметри  $k$ ,  $b_2$  і  $\lambda$ , які характеризують індивідуальну чутливість користувача до інсуліно-болюсної терапії, обчислюються в процесі ідентифікації параметрів математичної моделі за аналітичними формулами.

*Алгоритм ідентифікації.* Процедура обчислення невідомих параметрів є такою.

Запишемо розв'язок рівняння (1) на тлі дії інсуліну:

$$y - y_n = \frac{\lambda b_1 I_0}{k - b_1} [\exp(-kt) - \exp(-b_1 t)]. \quad (2)$$

Підставляючи в це рівняння значення вимірювань глюкози в моменти  $\tau$  і  $2\tau$ :  $y_1(\tau)$  і  $y_2(2\tau)$ , одержимо таку систему:

$$y_1 - y_n = \frac{\lambda b_1 I_0}{k - b_1} [\exp(-k\tau) - \exp(-b_1 \tau)],$$

$$y_2 - y_n = \frac{\lambda b_1 I_0}{k - b_1} [\exp(-2k\tau) - \exp(-2b_1 \tau)],$$

у результаті розв'язку якої отримано формули для обчислення невідомих параметрів  $k$  і  $\lambda$ :

$$k = -1/\tau \cdot \ln \left[ \frac{y_2 - y_n - \exp(-b_1 \tau)}{y_1 - y_n} \right], \quad (3)$$

$$\lambda = \frac{(k - b_1)(y_2 - y_n)}{b_1 I_0 [\exp(-2k\tau) - \exp(-2b_1 \tau)]}. \quad (4)$$

Для знаходження невідомого параметра  $b_2$  використовується розв'язок рівняння (2) на тлі всмоктування вуглеводів із шлунково-кишкового тракту:

$$y - y_n = \frac{\lambda b_1 I_0}{k - b_1} [\exp(-kt) - \exp(-b_1 t)] + \frac{b_2 G_0}{k} [1 - \exp(-k(t - 2\tau))]$$

для  $t > 2\tau$ .

Використовуючи вимірювання глюкози в точці передбаченого максимуму –  $y_3(2\tau + \vartheta)$ , отримаємо формулу для обчислення коефіцієнта  $b_2$ :

$$b_2 = k \frac{\left[ y_3 - y_n - \frac{\lambda b_1 I_0}{k - b_1} [\exp(-k(2\tau + \vartheta)) - \exp(-b_1(2\tau + \vartheta))] \right]}{G_0 [1 - \exp(-k(\vartheta))]} \quad (5)$$

Ці параметри використовуються в обчисленні прогнозованої глікемічної кривої за заданих глюкозних навантажень. Зазначимо, що їх ідентифікацію можна проводити не в спеціальному тестовому дослідженні, а в умовах звичайного сніданку, в якому відома кількість вуглеводної складової в їжі.

*Алгоритм обчислення компенсуючої дози інсуліну за умов нерегулярного вимірювання рівня глікемії.* У постановці задачі керування в умовах стандартної ін'єкційної інсулінотерапії необхідно

врахувати, що основна задача полягає у виборі такої дози інсуліну, яка сприяла би засвоєнню їжі, необхідної для компенсації енерговитрат, для адекватної життєдіяльності конкретного пацієнта, і яка забезпечувала би зміну рівня глікемії в допустимих межах. Увесь керувальний процес розподіляється на стільки циклів, скільки прийомів їжі та ін'єкцій інсуліну передбачається. Один цикл від моменту початкової ін'єкції до наступної розділяється на три інтервали. Перший інтервал  $[0, \tau_i]$  – проміжок часу від початку ін'єкції до прийняття їжі, другий  $[\tau_i, \vartheta_i]$  – тривалість засвоєння  $i$ -го прийняття їжі, третій –  $[\vartheta_i, \tau_{i+1}]$  – тривалість часу між засвоєнням їжі та наступним її прийняттям або ін'єкцією інсуліну залежно від передбачуваного регламенту.

Розв'язок рівнянь на цих трьох інтервалах має вигляд

$$y - y_n = (y_0 - y_n) \exp(-kt) + \frac{\lambda b_1 I_0}{k - b_1} (\exp(-kt) - \exp(-b_1 t)), \quad 0 \leq t \leq \tau_i, \quad (6)$$

$$y - y_n = (y_0 - y_n) \exp(-kt) + \frac{\lambda b_1 I_0}{k - b_1} (\exp(-kt) - \exp(-b_1 t)) + \frac{b_2 G_0}{k} (1 - \exp(-k(t - \tau_i))), \quad \tau_i < t \leq \vartheta_i, \quad (7)$$

$$y - y_n = (y_0 - y_n) \exp(-kt) + \frac{\lambda b_1 I_0}{k - b_1} (\exp(-kt) - \exp(-b_1 t)) + \frac{b_2 G_0}{k} (\exp(-k(t - \vartheta_i)) - \exp(-k(t - \tau_i))), \quad \vartheta_i < t \leq \tau_{i+1}. \quad (8)$$

Для отримання формули обчислення дози інсуліну  $I_0$  в ін'єкції перед їжею, щоб не допустити виходу рівня глікемії на тлі засвоєння їжі за допустимі межі, використовується розв'язок рівняння на інтервалі засвоєння їжі (7), згідно з яким

$$I_0 = \frac{k - b_1}{\gamma b_1} \cdot \frac{A(y_0 - y_n) + B \cdot b_2 G_0 / k - (y_m - y_n)}{C - A}, \quad (9)$$

де

$$A = \exp(-k(\tau + D/G_0)), \\ B = 1 - \exp(-k \cdot D/G_0), \\ C = \exp(-b_1(\tau + D/G_0)),$$

$y_m$  – верхня границя діапазону керування.

За описаним алгоритмом на підставі попереднього інсуліно-глюкозного тестування можна отримати добове прогнозування глікемічного профілю з урахуванням передбачуваного режиму харчування на тлі розрахованих за алгоритмом компенсувальних доз інсуліну. Вхідними даними є концентрація глюкози натщесерце і перед їжею, вуглеводна складова їжі, верхній допустимий рівень глюкози, проміжок часу, через який треба вживати їжу після ін'єкції інсуліну. В результаті обчислюються прогнозоване значення глюкози і доза інсуліну.

*Структура імітаційного дослідження.* У модельному дослідженні інсуліно-глюкозо-толерантного тесту для прогнозування глікемічного профілю розроблено спеціальний моделювальний комплекс, який дає змогу імітувати весь комплекс процедур, що супроводжує цей процес [3].

Структура програмно-алгоритмічного забезпечення складається з моделей 2-х типів. Перший тип – MAXMOD – віртуальний пацієнт, представлений системою диференціальних рівнянь, праві частини яких містять велику кількість параметрів і нелінійностей сигмоїдального типу, в які закладено механізми гепатичного глюкозного балансу (глікогеноліз і глікогеносинтез), інсулінозалежний та інсулінонезалежний складники регуляції процесу утилізації, видалення надлишків глюкози завдяки нирковій елімінації.

Другий тип – значно простіша модель – MINMOD – з обмеженими функціональними можливостями, яка не імітує складних внутрішніх фізіологічних механізмів регуляції, що закладено в моделі 1-го типу. Але її проста структура уможливує отримання аналітичних розв'язків, що дають змогу виконувати обчислення за аналітичними формулами з перспективою використання в автономних пристроях підтримки рішень для корекції глікемії у пацієнтів, хворих на діабет. Загальна принципова схема комп'ютерно-імітаційного стенда зображена на рис. 2.

Імітація процедури прогнозування складається з таких етапів: 1-й етап виконується за використання моделі 1-го типу – віртуального пацієнта. Тестова доза болюсного інсуліну та глюкозна складова в їжі подаються у відповідні рівняння моделі. Розв'язання рівнянь у точках, регламентованих за тестом ( $y_0(0)$ ,  $y_1(\tau)$ ,  $y_2(2\tau)$ ,  $y_3(2\tau + \vartheta)$ ), візуалізуються і використовуються для ідентифікації параметрів простішої моделі 2-го типу – MINMOD – за формулами (3)–(5).

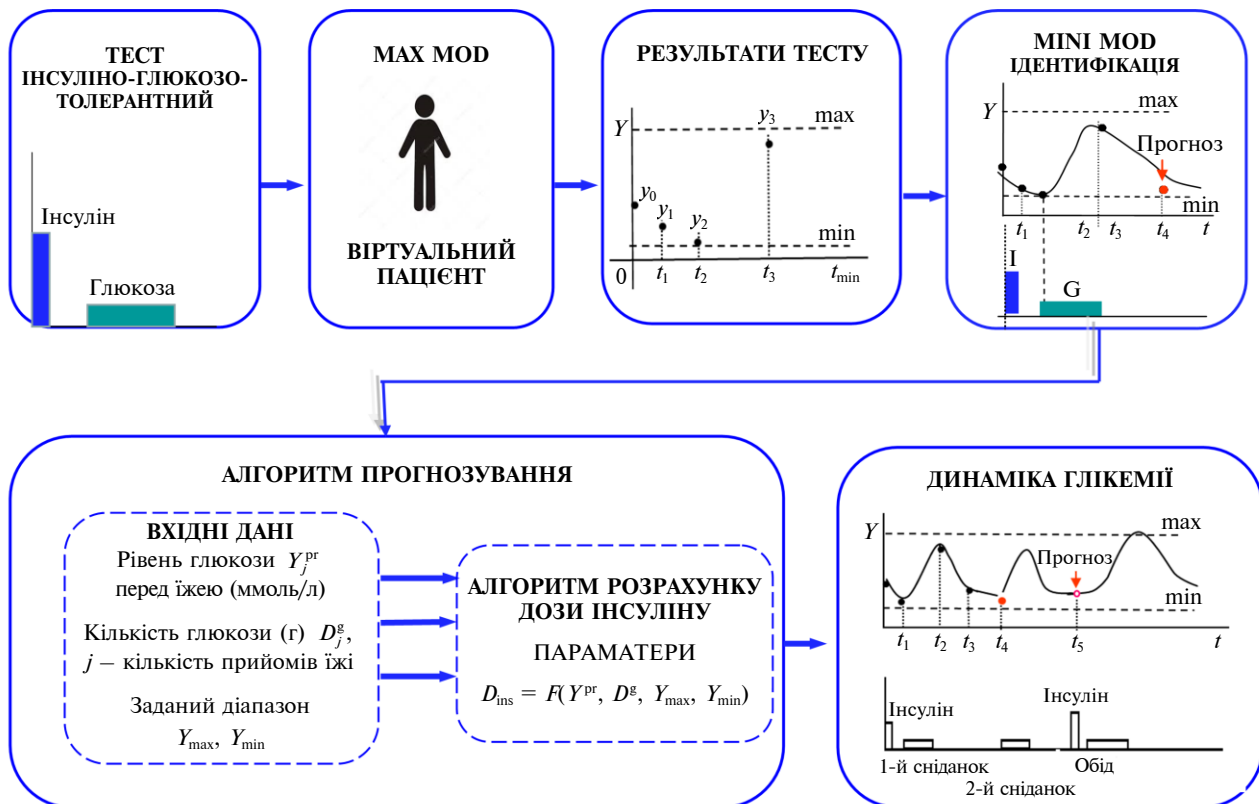


Рисунок 2: Принципова схема технології імітаційного моделювання глікемічного профілю

Обчислення компенсальної дози виконується за формулою (9) за умови утримання глікемії в зазначених допустимих межах. Далі на третьому етапі обчислювальна процедура прогнозування профілю здійснюється в циклічному режимі. Весь процес розподіляється на стільки циклів, скільки прийомів їжі та ін'єкцій інсуліну передбачається.

На рис. 3 ілюструється розв'язання задачі прогнозування глікемічного профілю, отримане за аналітичними формулами (6)–(9) на запланованих 6 прийомів їжі з відомою вуглеводною складовою. Відповідні ін'єкції інсуліну обчислюються за описаним вище алгоритмом за формулою (9).

На рис. 4 наведено керовані глікемічні профілі, отримані на моделях різної складності (суцільна крива – розв'язок за використання моделі Maxmod, штрих-пунктирна – аналітичний розв'язок задачі Minimod).

Очікуваний результат розбіжності розв'язків, отриманий на різних за складністю математичних моделях, що спостерігається на рис. 4, можна вважати недоліком, але він компенсується за рахунок досить простої обчислюваль-

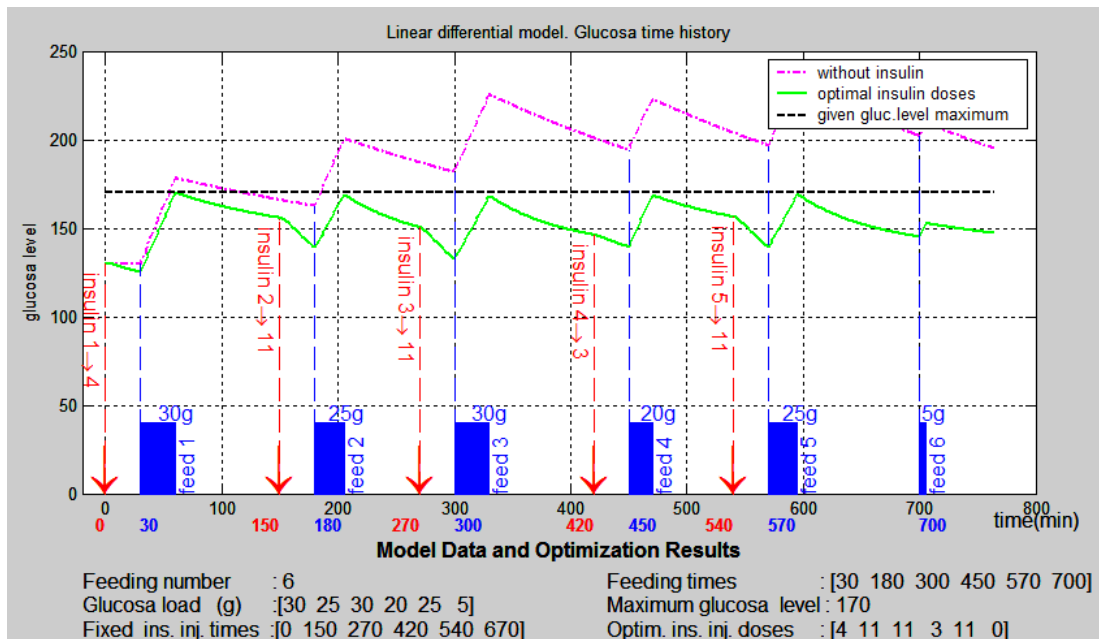
ної процедури отримання компенсуючих доз інсуліну, які практично не відрізняються від тих, що застосовують інсулінозалежні пацієнти.

## Обговорення

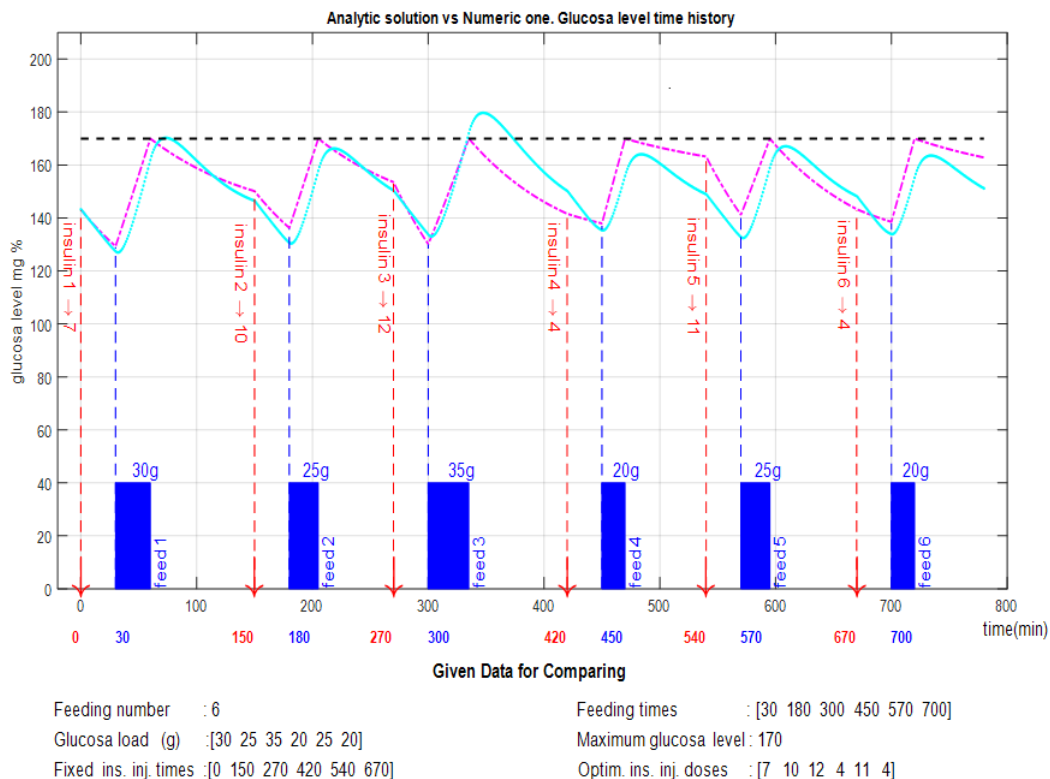
Зауважимо, що технологія математичного моделювання із застосуванням моделей різної складності широко використовується в діабетології на різних етапах удосконалення діагностично-лікувального процесу.

Імітаційні дослідження на складних моделях використовуються в ситуаціях, коли в реальних умовах дослідження ефективності лікувальних заходів проводити складно і ризиковано або ж вони дороговартісні. У зарубіжних працях ці дослідження публікуються під терміном “*in silico*” і вважаються необхідним етапом заміни доклінічних випробувань на тваринах перед санкціонованим дозволом до клінічних випробувань безпосередньо на людях [23–25].

Значно простіші математичні конструкції використовуються при синтезі алгоритмів керування і при обчисленні прогнозувальних значень рівня глікемії на невеликих проміжках



**Рисунок 3:** Динаміка глікемії за використання аналітичного розв’язку задачі керування: суцільна лінія – керований процес, штрих-пунктирна лінія – некерований процес, спрямовані вниз стрілки – болюсні дози інсуліну, прямокутники – кількість вуглеводів у передбачуваній їжі



**Рисунок 4:** Порівняння розв’язань задачі керування за різними моделями: суцільна лінія – числове інтегрування розв’язання задачі прогнозування; штрих-пунктирна лінія – аналітичне розв’язання задачі прогнозування, спрямовані вниз стрілки – болюсні дози інсуліну, прямокутники – кількість вуглеводів у передбачуваній їжі

*Примітка.* На рис. 3, 4: feeding number – кількість прийомів їжі, glucosa load – глюкозна складова в передбачуваній їжі (г), fixed ins. inj. times – час введення болюсних доз інсуліну (хв), feeding times – час прийому їжі (хв), maximum glucosa level – максимально допустимий рівень глюкози (mg%), optimum ins. inj. doses – оптимальні за алгоритмом дози інсуліну (Од)

часу, на яких відсутні вимірювання. Це стосується адаптивних алгоритмів керування зі зворотнім зв'язком, у яких передбачається корекція параметрів моделі в реальному часі, і в цьому випадку структура моделі може мати просту лінійну конструкцію. Про запатентовану реалізацію такого алгоритму йдеться в публікації [26].

Така корекція необхідна в зв'язку з тим, що чутливість пацієнта до інсуліну може змінюватися протягом досить коротких проміжків часу в зв'язку з впливом різних зовнішніх непередбачених чинників, які врахувати точно важко: це й кількісно-якісний склад їжі, й різні фізичні навантаження, й емоційний складник, інші випадкові збурення, які, безперечно, впливають на рівень глікемії та врахувати які точно за нерегулярних вимірювань неможливо.

За описаним алгоритмом корекцію болюсної дози інсуліну можна проводити за наявності глюкометра, враховуючи не прогнозоване значення глікемії, а реальні вимірювання. В той же час розроблений алгоритм дає змогу не тільки враховувати вуглеводний складник, рівень глюкози перед їжею, але й обмеження його максимального підйому на тлі прийняття їжі, який не можна перевищити.

У запропонованому дослідженні реалізується синтез програмного керування за збуренням, коли враховується вуглеводний складник у їжі, з дискретним підключенням зворотного зв'язку за врахування в алгоритмі або прогнозованого значення глікемії за моделлю, які можна корегувати, якщо є можливість проводити вимірювання глюкометром.

## Висновки

Револьюційні зрушення в контролюванні глікемії в діабетичній терапії відбулися завдяки розробці датчиків безперервного моніторингу глюкози крові, які можуть майже безперервно

вимірювати концентрацію глюкози в підшкірній клітковині. Але найбільш поширені перешкоди на шляху їх використання пов'язані з високими витратами на пристрої та відсутністю страхового полісу на їх закупівлю, передбачуваною неточністю давача і втомою від тривоги, що пов'язана з неприязню до носіння пристроїв. Певною мірою як альтернативу давачам неперервного контролю запропоновано використовувати розв'язки математичної моделі як доповнення до нерегулярних вимірювань глюкози глюкометром. Розроблено інсуліно-глюкозотолерантний тест, який надає можливість оцінити кількісно персональну чутливість пацієнта до болюсної терапії та цим удосконалити процедуру прогнозування глікемії на часових інтервалах відсутності вимірювань.

Розроблений алгоритм прогнозування дає можливість передбачити зони ризиків виходу рівня глікемії за допустимі межі. Запропонована технологія ієрархічного моделювання надає можливість оцінити особливості використання алгоритму в імітаційному дослідженні на доклінічному етапі й запобігти помилкам безпосередньо в практиці лікування.

Простота обчислень за аналітичними формулами може бути передумовою для реалізації алгоритму в портативних автономних пристроях спеціального призначення або в смарт-додатках під ОС Android, що є певним внеском у розвиток цифрової діабетології.

## Фінансування

Робота виконана у відділі використання математичних та технічних засобів в біології та медицині Міжнародного науково-навчального центру інформаційних технологій та систем НАН та МОН України в рамках фундаментальної цільової теми 0117U002285 "Розробити мобільні інтелектуальні інформаційні технології цифрової медицини".

## References

- [1] Karpel'ev VA, Filippov YI, Tarasov YV, Boyarsky MD, Mayorov AY, Shestakova MV, et al. Mathematical modeling of the blood glucose regulation system in diabetes mellitus patients. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2015;(5):549-60. DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1441
- [2] Cobelli C, Dalla Man C, Sparacino G, Magni L, De Nicolao G, Kovatchev BP. Diabetes: models, signals, and control. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2009 Jan 1;2:54-96. DOI: 10.1109/RBME.2009.2036073
- [3] Kiforenko SI. Hierarchical modeling – the basis of technology of preclinical testing of glycemic level control algorithms. *Cybern Com Eng J.* 2017;1:80-96. DOI: 10.15407/kvt187.01.080
- [4] Sokol EI, Lapta SS. Mathematical model for the regulation of carbohydrate metabolism. *Vestnik NTU KHPI.* 2015;33:152-7.
- [5] Gomenyuk SM, Emel'yanov AO, Karpenko AP, Cherezov SA. Review of optimal insulin dose forecasting methods and systems for insulin-dependant diabetes patients. *Inform Technol.* 2010;3;48-57. DOI: 10.7463/0409.0119663



- [6] Cappon G, Acciaroli G, Vettoretti M, Facchinetti A, Sparacino G. Wearable continuous glucose monitoring sensors: a revolution in diabetes treatment. *Electronics*. 2017;6(3):65. DOI: 10.3390/electronics6030065
- [7] Vettoretti M, Facchinetti, A. Combining continuous glucose monitoring and insulin pumps to automatically tune the basal insulin infusion in diabetes therapy: a review. *Biomed Eng Online*. 2019 Mar 29;18(1):37. DOI: 10.1186/s12938-019-0658-x
- [8] Rodbard D. Continuous glucose monitoring: A review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S3):S25-37. DOI: 10.1089/dia.2017.0035
- [9] Heinemann L, DeVries JH. Reimbursement for continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(Suppl 2):S248-52. DOI: 10.1089/dia.2015.0296
- [10] Heinemann L, Franc S, Phillip M, Battelino T, Ampudia-Blasco FJ, Bolinder J, et al. Reimbursement for continuous glucose monitoring: A European view. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Nov 1;6(6):1498-502. DOI: 10.1177/193229681200600631
- [11] Bolie V. Coefficients of normal blood glucose regulation. *J Appl Physiol*. 1961;16:783-8. DOI: 10.1152/jappl.1961.16.5.783
- [12] Palumbo P, Ditlevsen S, Bertuzzi A, De Gaetano A. Mathematical modeling of the glucose–insulin system: A review. *Math Biosci*. 2013;244(2):69–81. DOI: 10.1016/j.mbs.2013.05.006
- [13] Nefedov VP, Yasaytis AA, Novoseltsev VN. Homeostasis at different levels of the organization of biosystems. Novosibirsk: Nauka; 1991. 232 p.
- [14] Gavaghan D, Garny A, Maini PK, Kohl P. Mathematical models in physiology. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2006 May 15;364(1842):1099–106. DOI: 10.1098/rsta.2006.1757
- [15] Cobelli C, Carson ER, Finkelstein L, Leaning MS. Validation of simple and complex models in physiology and medicine. *Am J Physiol*. 1984 Feb;246(2 Pt 2):R259–66. DOI: 10.1152/ajpregu.1984.246.2.R259
- [16] Cobelli C, Carson ER. Introduction to modeling in physiology and medicine. New York: Elsevier/Academic Press; 2008. 328 p.
- [17] Cobelli C, Federspil G, Pacini G, Salvan A, Scandellari C. An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control. *Math Biosci*. 1982;58(1):27–60. DOI: 10.1016/0025-5564(82)90050-5
- [18] Lehmann ED, Chatu SS, Hashmy SS. Retrospective pilot feedback survey of 200 users of the AIDA Version 4 Educational Diabetes Program. I—Quantitative survey data. *Diabetes Technol Ther*. 2006 Jun;8(3):419–32. DOI: 10.1089/dia.2006.8.419
- [19] Rutscher A, Salzsieder E, Thierbach U, Fischer U, Albrecht G. Kadis—A computer-aided decision support system for improving the management of type-1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol*. 1990 Feb;95(1):137–47. DOI: 10.1055/s-0029-1210946
- [20] Dartau LA, Orkina EL, Novoseltsev VN. Carbohydrate metabolism: Minimal models and management. *Engineering physiology and modeling of body systems*. Novosibirsk: Nauka; 1987. p. 70–5.
- [21] Cobelli C, Man CD, Pedersen MG, Bertoldo A, Toffolo G. Advancing our understanding of the glucose system via modeling: A perspective. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2014 May;61(5):1577–92. DOI: 10.1109/TBME.2014.2310514
- [22] Lapta SS, Pospelov LA, Solovieva OI. Computerized early diagnosis of diabetes mellitus by methods of mathematical modeling. *Vestnik NTU KHPI*. 2014;36:55–61.
- [23] Kovatchev BP, Breton MD, Dalla Man C, Cobelli C. In silico model and computer simulation environment approximating the human glucose/insulin utilization. *Food and Drug Administration Master File MAF1521*. 2008.
- [24] Kovatchev BP, Breton M, Man CD, Cobelli C. In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(1):44–55. DOI: 10.1177/193229680900300106
- [25] Dalla Man C, Micheletto F, Lv D, Breton M, Kovatchev B, Cobelli C. The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: New features. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Jan;8(1):26–34. DOI: 10.1177/1932296813514502
- [26] Kapuro J, Sheable T, McCan T. Method and system for controlling the tuning factor in connection with the replacement of a sensor for a feedback controller with an artificial pancreas [Internet]. 2021 [cited 2020 Dec 7]. Available from: <https://findpatent.ru/patent/267/2672121.html>

С.И. Кифоренко<sup>1</sup>, И.Ю. Васильев<sup>2</sup>, Н.В. Лавренюк<sup>2</sup>, Т.М. Гонтарь<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Международный научно-учебный центр информационных технологий и систем НАН и МОН Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup>Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

#### **АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ДИАБЕТЕ В УСЛОВИЯХ НЕРЕГУЛЯРНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ**

**Проблематика.** В последние годы созданы современные технические устройства, которые используются в практике лечения сахарного диабета. Это – системы непрерывного мониторинга гликемии, которые являются существенным дополнением к широко принятым измерениям уровня глюкозы глюкометром, различные инфузионные системы, значительно совершенствующие процесс принятия решений врачом. Но такие технические средства достаточно дороги и недоступны широкому кругу пользователей. Кроме того, пользование ими связано как с нежелательными реакциями при их ношении, так и с проблемами комплаентности пациента. Альтернативой в этом случае может быть использование инструментария математического моделирования.

**Цель.** Доказать возможность использования математического моделирования для прогнозирования гликемического профиля в качестве альтернативы датчикам постоянного мониторинга уровня глюкозы в крови в условиях ограниченных нерегулярных измерений.

**Методика реализации.** Для решения задачи предлагается применение технологии математического моделирования с использованием модели, структура которой предоставляет возможность реализации математического формализма по аналитическим формулам.

**Результаты.** Разработан инсулино-глюкозо-толерантный тест, который позволяет количественно оценить персональную чувствительность пациента к инсулино-болюсной терапии. Предложена математическая модель для решения задачи по аналитическим формулам. Разработаны алгоритмы идентификации параметров модели, алгоритм вычисления дозы инсулина, которая компенсирует углеводную составляющую в предполагаемом приеме пищи, алгоритм прогноза суточного гликемического профиля. Разработана программно-алгоритмическая структура для реализации математического формализма.

**Выводы.** Проведенное имитационное исследование с использованием технологии математического моделирования дает возможность оценить функционирование разработанных процедур на доклиническом этапе. Простота вычислений по аналитическим формулам может быть предпосылкой для реализации алгоритма в портативных автономных устройствах специального назначения или в смартприложениях под ОС Android, что является определенным вкладом в развитие цифровой диабетологии.

**Ключевые слова:** диабет; регуляция гликемии; математическое моделирование; метод идентификации; алгоритм прогнозирования; программно-алгоритмическая структура; компьютерно-имитационное исследование.

S.I. Kiforenko<sup>1</sup>, I.Yu. Vasyliiev<sup>2</sup>, M.V. Lavrenyuk<sup>2</sup>, T.M. Hontar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>International Research and Training Center for Information Technologies and Systems, NASU and MESU, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

#### ALGORITHM FOR PREDICTING THE GLICEMIC PROFIL IN DIABETES UNDER REGULAR MEASUREMENTS

**Background.** In recent years, modern technical devices have been created so that to use in the practice of treating diabetes mellitus. These are systems for continuous monitoring of glycemia, which is a significant addition to the widely accepted measurements of glucose levels with a glucometer, various infusion systems, which significantly improve the doctor's decision-making process. However, such technical means are quite expensive and inaccessible to a wide range of users. In addition, their use is associated with both adverse reactions when wearing them and with patient compliance issues. In this case an alternative can be using mathematical modeling tools.

**Objective.** The aim of the paper is to prove the possibility of using mathematical modeling to predict the glycemic profile as a certain degree of alternative to a sensor for continuous monitoring of blood glucose levels under conditions of limited irregular measurements.

**Methods.** To solve the problem it is proposed to employ the technology of mathematical modeling. The structure of the model makes it possible to implement the mathematical formalism by analytical formulae.

**Results.** As a result, the insulin-glucose-tolerance test has been developed that allows quantitatively assessing a patient's personal sensitivity to insulin-bolus therapy. We proposed the mathematical model for solving the problem by analytical formulae. Algorithms for identifying model parameters, an algorithm for calculating the insulin dose that compensates for the carbohydrate component in the intended meal, and an algorithm for predicting the daily glycemic profile have been developed. The software-algorithmic structure for the implementation of the mathematical formalism has been developed.

**Conclusions.** The conducted simulation study employing the technology of mathematical modeling makes it possible to evaluate the functioning of the developed procedures at the preclinical stage. The simplicity of calculations using analytical formulae can be a prerequisite for the implementation of the algorithm in portable autonomous special-purpose devices or in smartdata under the Android OS, which is a definite contribution to development of digital diabetology.

**Keywords:** diabetes; glycemic regulation; mathematical modeling; identification method; forecasting algorithm; software and algorithmic structure; computer simulation research.