Краткое сообщение

УДК 519.87
DOI: 10.18101/2304-5728-2023-2-49-54

ОПТИМИЗАЦИОННАЯ ФОРМАЛИЗАЦИЯ ПРОЦЕДУРЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

© Аксенюшкина Елена Владимировна
кандидат физико-математических наук, доцент,
Байкальский государственный университет
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Ленина, 11
aksenyushkinaev@bgu.ru

Аннотация. Приводится формализация задачи, связанной с терапией диабета на основе последовательных инъекций инсулина с целью минимизации квадратичного отклонения текущей концентрации глюкозы от нормального уровня. Моделирование этой процедуры проводится в непрерывно-дискретном варианте в терминологии оптимального управления. Фазовая система описывается дифференциальными уравнениями, допустимые управления, фазовые ограничения и целевой функционал формализуются в дискретном времени на заданной сетке значений. В результате построена специальная задача квадратичного программирования, которая допускает эффективное решение за конечное число итераций.

Ключевые слова: процедура лечения диабета, оптимизация в непрерывно-дискретном времени, задача квадратичного программирования.

Для цитирования
Аксенюшкина Е. В. Оптимизационная формализация процедуры лечения диабета // Вестник Бурятского государственного университета. Математика, информатика. 2023. № 2. С. 49–54.

Введение

Возьмем за основу модель лечения сахарного диабета, представленную в [1, 2] в форме линейно-квадратичной задачи оптимального управления, но без необходимых ограничений на управление и фазовые переменные.

В статье в рамках подхода из [3] проводится построение более адекватной задачи, связанной с терапией диабета через последовательные инъекции инсулина с целью минимизации среднеквадратичного отклонения текущей концентрации глюкозы в крови пациента от нормального уровня на заданном промежутке времени.

Моделирование этой ситуации реализуется в непрерывно-дискретном варианте: фазовая система описывается дифференциальными уравнениями (непрерывное время), допустимые управления, фазовые ограничения и целевой функционал формализуются в дискретном времени по заданной сетке значений (ступенчатые функции, условия неотрицательности в узловых точках и сумма квадратов отклонений). В результате построена специальная задача квадратичного программирования, которая допускает численное решение за конечное число итераций.

1 Допустимые управления и соответствующие траектории

Пусть в момент времени $t \in [0, T]$:

$u(t)$ — инъекция инсулина;

$x(t)$ — концентрация глюкозы в крови, причем $\bar{x}$ – нормальный уровень глюкозы;

$x_0(t)$ — концентрация гормонов.

Укажем естественные ограничения на переменные

$$u(t) \in [0, u_+], \quad x(t) \ge 0, \quad \bar{x} > 0, \quad x_0(t) \ge 0.$$

Дифференциальная связь между функциями $u(t), x_0(t), x(t)$ для $t \in [0, T]$ описывается линейной системой [1, 2]:

$$\begin{aligned} \dot{x}_0(t) &= -c\,x_0(t) + u(t), \qquad x_0(0) = 0, \\ \dot{x}(t) &= -a\,x(t) - bx_0(t), \qquad x(0) = \hat{x}. \end{aligned} \tag{1}$$

с положительными коэффициентами a, b, c и начальным состоянием $\hat{x} > 0$.

Проведем дискретизацию отрезка времени $[0, T]$ с помощью заданного набора точек (моментов инъекций)

$$0 = t_0 < t_1 < \ldots < t_{m-1} < t_m = T.$$

Выделим промежутки $T_j = [t_{j-1}, t_j),\ j = \overline{1, m}$ и определим соответствующие характеристические функции

$$\chi_j(t) = \begin{cases} 1, & t \in T_j, \\ 0, & t \in [0, T] \setminus T_j. \end{cases}$$

Введем набор значений $y_j,\ j = \overline{1, m}$ (объем инъекций в момент t_{j-1}) с условием $y_j \in [0, u_+],\ y_1 > 0$ и сформируем вектор $y = (y_1, \ldots, y_m)$ (суммарная инъекция за период терапии).

Образуем допустимое управление для системы (1) (стратегия терапии)

$$u(t, y) = \sum_{j=1}^{m} y_j \chi_j(t), \qquad t \in [0, T].$$

Это кусочно-постоянная (ступенчатая) функция со значениями $u(t_{j-1}, y) = y_j, \quad j = \overline{1, m}$.

Рассмотрим решение $x_0(t, y),\ x(t, y)$ системы (1), соответствующее управлению $u(t, y),\ t \in [0, T]$. Для $j = \overline{1, m}$ определим опорные траектории $x_{0j}(t), x_j(t)$ как решения задач Коши:

$$\dot{x}_0 = -c\,x_0 + \chi_j(t), \qquad x_0(0) = 0,$$
$$\dot{x} = -a\,x - bx_0, \qquad x(0) = 0.$$

Тогда справедливо следующее представление для решения системы (1)

$$x_0(t, y) = \sum_{j=1}^{m} x_{0j}(t) y_j \,, \tag{2}$$

$$x(t, y) = \sum_{j=1}^{m} x_j(t) y_j + \hat{x} e^{-at} \,, \tag{3}$$

которое проверяется непосредственным дифференцированием.

2 Фазовое ограничение и целевой функционал

Конкретизируем ситуацию с опорными траекториями. Функция $x_{0j}(t)$ представляется по формуле:

$$x_{0j}(t) = \begin{cases} 0, \quad t \in [0, t_{j-1}), \\ \dfrac{1}{c} e^{-ct}(e^{ct} - e^{ct_{j-1}}), \quad t \in [t_{j-1}, t_j), \\ \dfrac{1}{c} e^{-ct}(e^{ct_j} - e^{ct_{j-1}}), \quad t \in [t_j, T]. \end{cases}$$

Отсюда $x_{0j} > 0$, $t \in (t_{j-1}, T]$. Следовательно, на основании (2) выполняется условие положительности для всех траекторий $x_0(t, y)$, $y \in [0, u_+]$, $y_1 > 0$, $t \in (0, T]$.

Опорная траектория $x_j(t)$ определяется уравнением (задача Коши):

$$\dot{x} = -ax - bx_{0j}(t)\,, \qquad x(0) = 0\,.$$

Отсюда получаем нулевой участок: $x_j(t) = 0$, $t \in [0, t_{j-1}]$, $j = \overline{1, m}$. В частности, для узловых точек t_k, $k = \overline{1, m-1}$ имеем $x_j(t_k) = 0$, $j > k$.

Кроме того, по формуле Коши:

$$x_j(t_k) = -be^{-at_k} \int_0^{t_k} e^{at} x_{0j}(t) dt, \qquad k = \overline{1, m}.$$

Это значит, что для $j \le k$ $x_j(t_k) < 0$.

Таким образом, согласно представлению (3) справедлива формула:

$$x(t_k, y) = \sum_{j=1}^{k} x_j(t_k) y_j + \hat{x} e^{-at_k}\,, \qquad k = \overline{1, m}\,,$$

причем $x_j(t_k) < 0$.

Это выражение допускает возможность отрицательных значений для $x(t_k, y)$ (за счет суммы), что противоречит содержательному смыслу этих значений (концентрация глюкозы).

Ограничения неотрицательности траектории $x(t, y)$, $t \in [0, T]$ будем выдерживать в узловых точках с помощью переменных $y_1, ..., y_m$: $x(t_k, y) \geq 0$, $k = \overline{1, m}$. Это система линейных неравенств с нижней треугольной матрицей:

$$\begin{pmatrix} x_1(t_1) & & & \\ x_1(t_2) & x_1(t_2) & & \\ ... & ... & .... & \\ x_1(t_m) & x_2(t_m) & ... & x_m(t_m) \end{pmatrix}.$$

Перейдем на уровень целевого требования минимизировать отклонение «глюкозной» траектории $x(t, y)$, $t \in [0, T]$ от желаемого норматива $\bar{x}$. Реализуем эту установку на сетке узловых точек с формализацией отклонения в среднеквадратическом смысле. В результате приходим к целевой функции:

$$\varphi(y) = \frac{1}{2}\sum_{k=1}^{m}(x(t_k, y) - \bar{x})^2,$$

которая подлежит минимизации.

В развернутой записи с обозначением $r_k = \hat{x}e^{-at_k} - \bar{x}$ получаем

$$\varphi(y) = \frac{1}{2}\sum_{k=1}^{m}(\sum_{j=1}^{k} x_j(t_k) y_j + r_k)^2 = \frac{1}{2}\sum_{k=1}^{m}(\sum_{j=1}^{k} x_j(t_k) y_j)^2 +$$

$$+\sum_{k=1}^{m}(\sum_{j=1}^{k} x_j(t_k) y_j) r_k + \frac{1}{2}\sum_{k=1}^{m} r_k^2 .$$

Подчеркнем, что $\varphi(y)$ – выпуклая квадратичная функция, которая имеет следующую структуру $\varphi(y) = \varphi_1(y_1) + \varphi_2(y_1, y_2) + ... + \varphi_m(y_1, ..., y_m)$. Укажем формулы для частных производных:

$$\frac{\partial \varphi(y)}{\partial y_s} = \sum_{k=s}^{m}(\sum_{j=1}^{k} x_j(t_k) y_j) x_s(t_k) + \sum_{k=s}^{m} x_s(t_k) r_k =$$

$$= \sum_{k=s}^{m}(\sum_{j=1}^{k} x_j(t_k) y_j + r_k) x_s(t_k), \qquad s = \overline{1, m}.$$

В результате задача оптимизации процесса лечения диабета (в рамках метода наименьших квадратов) на основе инъекций в объеме y^j в избранные моменты времени t_k формулируется следующим образом:

$$\varphi(y) \to \min, \qquad y_j \in [0, u_+], \quad j = \overline{1, m}, \tag{4}$$

$$\sum_{j=1}^{k} x_j(t_k) y_j + \hat{x} e^{-a t_k} \geq 0, \quad k = \overline{1, m}.$$

Это задача квадратичного программирования, которая допускает эффективное решение за конечное число итераций хорошо известными процедурами (метод особых точек, метод сопряженных градиентов) [4, 5].

По части корректности поставленной задачи (4) отметим, что ограничения на переменные y_j, $j = \overline{1, m}$ совместны: для достаточно малых положительных значений y_j ограничения-неравенства выполняются, поскольку $\hat{x} e^{-a t_k} > 0$, $k = \overline{1, m}$. Следовательно, задача (4) имеет решение $y^* = (y_1^*, ..., y_m^*)$, которое реализует оптимальную стратегию терапии.

Заключение

Проведена формализация процедуры лечения диабета на основе последовательных инъекций инсулина. В результате построена непрерывно-дискретная модель этого процесса с целевой установкой на нормализацию уровня глюкозы в крови. В оптимизационной классификации получена задача квадратичного программирования, которая допускает эффективное численное решение.

Дальнейшее исследование в этом направлении связано с проведением вычислительного эксперимента на основе реальных числовых данных из медицинской практики.

Литература

1. Lenhart S., Workman J. T. Optimal Control Applied to Biological Models. Chapman & Hall/CRC Mathematical and Computational Biology Series, 2007. 257 p.
2. Martin Eisen. Mathematical Methods and Models in the Biological Sciences. Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1988.
3. Srochko V. A., Aksenyushkina E. V. On Resolution of an Extremum Norm Problem for the Terminal State of a Linear System // Известия Иркутского государственного университета. Сер. Математика. 2020. Т. 34. С. 3–17. Текст: непосредственный.
4. Васильев Ф. П. Методы оптимизации. Москва: МЦНМО, 2011. 620 с. Текст: непосредственный.
5. Измаилов А. Ф., Солодов М. В. Численные методы оптимизации. Москва: Физматлит, 2005. 304 с. Текст: непосредственный.

Статья поступила в редакцию 13.06.2023; одобрена после рецензирования 14.06.2023; принята к публикации 23.06.2023.

OPTIMIZATION FORMALIZATION OF DIABETES TREATMENT PROCEDURE

Elena V. Aksenyushkina
Cand. Sci. (Phys. and Math.), A/Prof,
Baikal State University
11 Lenin Street, Irkutsk, 664003, Russia

Abstract. A formalization of the problem associated with diabetes therapy based on successive injections of insulin in order to minimize the quadratic deviation of the current glucose concentration from the normal level is given. Modeling of this procedure is carried out in a continuous-discrete version in the terminology of optimal control. The phase system is described by differential equations, permissible controls, phase constraints and the target functional are formalized in discrete time on a given grid of values. As a result, a special quadratic programming problem is constructed, which allows an effective solution in a finite number of iterations.

Keywords: diabetes treatment procedure, optimization in continuous-discrete time, quadratic programming problem.

For citation

Aksenyushkina E. V. Optimization Formalization of Diabetes Treatment Procedure // Bulletin of Buryat State University. Mathematics, Informatics. 2023. N. 2. P. 49–54.

The article was submitted 13.06.2023; approved after reviewing 14.06.2023; accepted for publication 23.06.2023.