

# ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ АВТОМАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ УРОВНЕМ ГЛЮКОЗЫ ПО РЕАЛЬНЫМ ДАННЫМ

А.И. Михальский, Ж.А. Новосельцева, Т.П. Шестакова

**Аннотация.** Приведен обзор применения методов машинного обучения и анализа данных в медицине. Рассмотрена проблема построения замкнутой персонализированной системы автоматического управления уровнем глюкозы в крови человека, ориентированной на конкретного больного, с использованием измерений сенсором уровня глюкозы в интерстициальном пространстве. Описаны модификация модели регулирования уровня глюкозы в крови больного диабетом 1 типа при поступлении глюкозы с принятием пищи и подачи экзогенного инсулина в кровоток, а также методика выделения группы персонализированных параметров модели, требующих индивидуальной идентификации. Приведен пример идентификации параметров модели по реальным данным больного диабетом 1 типа и расчета результата применения оптимального ПД-управления подачей экзогенного инсулина в идентифицированной модели. Результат сравнен с реальным поведением гликемической кривой после однократного введения пациенту инсулина по рекомендации врача. Показано, что оптимальное ПД-управление эффективно стабилизирует уровень глюкозы в крови, помогая избежать развития гипогликемии. Полученные результаты могут использоваться при проектировании систем автоматического управления уровнем глюкозы в крови человека – инсулиновых помп.

**Ключевые слова:** управление уровнем глюкозы в крови, непрерывная гликемическая кривая, «упрощенная» математическая модель, персонализированные параметры модели, ПД-регулятор.

## ВВЕДЕНИЕ

В XXI в. роль автоматизированных систем поддержки принятия решений в медицине многократно возросла [1]. Это явилось результатом двух процессов: резкого повышения производительности систем автоматической обработки информации и экспоненциально растущего объема доступной медицинской и биологической информации, результатов научных экспериментов, а также данных о диагностике и лечении различных заболеваний среди больших групп пациентов. Накопление эмпирических данных позволяет применять обучающиеся алгоритмы, широко используемые в различных областях науки и техники для поддержки принятия решений, такие как алгоритмы классификации, анализа зависимостей и вероятностные прогностические модели для решения медицинских задач диагностики, выделения ведущих факторов риска здоровью, прогноза результата лечения.

Считается, что применение формальных систем поддержки принятия решений в медицине нача-

лось в 1976 г. с публикации экспертной системы MYCIN [2], предназначенной для диагностики патогенных бактерий, назначения антибиотиков и расчета их дозировки. В то же время появились первые работы по применению методов распознавания при дифференциальной диагностике рака [3], экспертного подхода при назначении лекарств [4], лингвистического метода в кардиологии [5]. Эти задачи понимались как задачи распознавания альтернатив на основании данных лабораторных анализов и результатов опроса пациентов и построения прогностических моделей. В дальнейшем, по мере развития теории распознавания образов и анализа данных точные методы получили широкое распространение в медицинских приложениях.

В настоящее время автоматизированные системы поддержки принятия решений используются при постановке диагноза, формировании прогноза результата лечения, обработке и обобщении больших объемов информации и эмпирических данных для установления связей условий жизни, работы, индивидуальных привычек, наследственности и



других важных для сохранения здоровья и лечения патологий факторов с состоянием организма, заболеваемостью [1, 6].

По мере проникновения таких систем в здравоохранение вскрылись новые методологические проблемы, требующие развития новых методологических подходов. Многие авторы пытаются строить «подробные» математические описания изучаемых патологий, привлекая все более детальное описание заболевания на физиологическом, молекулярном и генетическом уровне. При этом предполагается, что для человека с определенными значениями используемых в модели факторов полученная модель воспроизведет присущее этому человеку развитие заболевания. Однако построенная математическая модель отражает не индивидуального человека, а группу людей, данные которых использовались. При этом значимость разных факторов, определенная для группы людей, может не совпадать со значимостью этих факторов для конкретного индивидуума. В статистике такое явление известно как парадокс Симпсона (парадокс объединения) [7] и является следствием случайного распределения факторов в исследуемой группе. Для корректного принятия индивидуализированного решения необходимо применять модели и процедуры, использующие доступную индивидуальную информацию.

Весь спектр методов машинного обучения и анализа данных применяется и в области профилактики, диагностики и лечения сахарного диабета – группы эндокринных заболеваний, связанных с нарушением усвоения глюкозы и развивающихся вследствие абсолютной или относительной недостаточности гормона инсулина, вырабатываемого поджелудочной железой, в результате чего развивается стойкое увеличение содержания глюкозы в крови – гипергликемия [8].

В работах [9–14] рассматривались различные методы отбора признаков для выделения биомаркеров и других признаков, важных при применении современных методов классификации для диагностики и прогноза развития сахарного диабета. В работе [11] предложено вычислять апостериорную вероятность ансамбля моделей (гипотез), используя байесовское усреднение апостериорной вероятности модели из ансамбля при имеющихся данных. В статье [13] рассматривался метод линейного дискриминантного анализа в сочетании с SVM (Support Vector Machines) при использовании вэйвлетов. В работе [14] для прогноза уровня глюкозы строилась многомерная регрессия SVR (Support Vector Regression). В статье [15] классифика-

ция с помощью SVM дополняется ансамблевым обучением, что позволяет получать легко интерпретируемые решающие правила. Методы машинного обучения и анализа данных применяются и для прогноза осложнений при сахарном диабете и, в частности, гипогликемии – понижения концентрации глюкозы в крови в результате приема противодиабетических средств. При этом широко применяются алгоритм случайного леса, метод  $k$  ближайших соседей, SVM, наивный байесовский классификатор, регрессия SVR [16–18].

По мере совершенствования элементной базы стало возможным создание миниатюрных электронных устройств (носимая электроника), выполняющих задачи стабилизации работы органов человека (слуховые аппараты, кардиостимуляторы); измерения и визуализации основных параметров организма – кровяного давления, пульса, температуры тела (смарт-часы); регулирования жизненно важных параметров организма – таких, как, например, уровень сахара в крови (инсулиновые помпы). Они сочетают в себе измерительные средства, устройства отображения результатов измерения и электронные элементы для реализации простейших алгоритмов терапевтического воздействия (стабилизация сердечного ритма, лечение апноэ сна, заживление хронических ран).

Следующий этап развития носимых электронных устройств медицинского назначения – разработка и реализация математических алгоритмов, в реальном времени управляющих дозировкой лекарств и их введением в организм больного для стабилизации его состояния. Современный уровень развития микроэлектроники позволяет реализовать сложные математические алгоритмы в виде миниатюрных электронных схем и размещать их в носимых устройствах.

Работы по автоматизации процесса введения инсулина больным диабетом 1 типа активно ведутся в настоящее время [19]. Существенным элементом таких автоматизированных систем является математическая модель, служащая для прогнозирования изменения уровня глюкозы в крови и выработки оптимального режима медикаментозного воздействия. Подробный обзор математических моделей, применяемых в системе регуляции концентрации глюкозы в плазме крови содержится в работе [20]. Для управления уровнем глюкозы разработаны алгоритмы линейного ПИД-управления, предсказательного управления, управления с использованием машинного обучения [21–23].

При практической реализации алгоритмов управления возникает вопрос о точности иденти-

фикации параметров используемой модели. При идентификации модели для конкретного человека на практике приходится использовать данные большого числа людей, не учитывая многих факторов, влияющих на изучаемый процесс, таких, например, как генетические особенности, история болезни, влияние окружающей среды, вредные привычки и т. д. Набрать группу людей, похожих по изучаемым параметрам на конкретного больного, практически невозможно [24]. В то же время построение математических моделей для конкретного пациента актуально в рамках современной концепции 4П-медицины (предиктивная, превентивная, персонализированная, парситипативная) [25, 26].

Чтобы повысить достоверность оценки параметров математической модели, можно идти по пути снижения числа параметров – разрабатывать модели для описания наиболее важных для конкретного применения процессов [26–29] и разделять параметры на «индивидуальные», в наибольшей степени влияющие на результат работы модели, и на «популяционные», значения которых допустимо брать из научной литературы [30, 31]. При идентификации модели необходимо оценивать лишь индивидуальные параметры, для чего потребуется существенно меньший объем данных, которые необходимо получить из результатов наблюдения конкретного пациента. Результирующую модель будем называть «персонализированной моделью пациента». При построении автоматизированной системы управления замыкание персонализированной модели пациента автоматическим регулятором уровня глюкозы приводит к необходимости выделения «индивидуальных» параметров как для исходной математической модели, так и для регулятора. Результатом является «персонализированная система автоматического управления», учитывающая индивидуальные характеристики пациента.

## 1. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МОДЕЛЬ БОЛЬНОГО ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

С самого начала внедрения математических методов в медицину разрабатывались математические модели метаболизма глюкозы с целью управления лечением диабета [32, 33], а также модели метаболизма глюкозы, детально описывающие физиологические изменения в организме при диабете [20, 34], но в то же время велись работы по созданию «упрощенных» моделей, содержащих не большое число коэффициентов, подлежащих оце-

ниванию, например, с помощью метода оценивания главной динамической моды [35]. Сложную нелинейную модель метаболизма глюкозы удалось свести к упрощенной квадратичной модели [27] и затем к «минимальной модели», описывающей метаболические эффекты влияния введения инсулина на уровень глюкозы в крови [28]. Исходная модель описывала 22 состояния и включала 44 параметра. Минимальная модель описывает 5 состояний и содержит 11 параметров.

Аналогичная проблема «упрощения» модели данных известна в машинном обучении и решается путем уменьшения числа подлежащих оцениванию параметров, ввода дополнительных априорных ограничений, детерминированных связей или решения задачи оптимизации вспомогательных функционалов [36]. Многие подходы схожи с подходами, используемыми при анализе нелинейных динамических систем. Например, метод главных компонент, широко применяемый при анализе эмпирических данных, схож с методом выделения главных динамических мод, позволяющим разложить передаточную функцию системы высокой степени нелинейности на совокупность передаточных функций нелинейности меньшей степени [37]. Другой подход использует оценки матрицы коэффициентов корреляций между значениями переменных и целевой переменной. Этот подход схож с анализом чувствительности выхода системы при вариации входных сигналов.

В настоящей работе в качестве «упрощенной» модели больного диабетом 1 типа была принята с небольшими модификациями модель регулирования уровня глюкозы в крови больного диабетом 1 типа при поступлении глюкозы с принятием пищи и подачи экзогенного инсулина в кровотоки [28]. Оттуда же взяты и параметры модели. Уравнения модели представлены в Приложении.

Влияние малых изменений параметров «упрощенной» модели на форму полученной непрерывной гликемической кривой рассмотрено в работе [31]. Из 11-ти найдены пять параметров, оказывающих существенное влияние на форму гликемической кривой:  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $p_4$ ,  $p_m$  и  $a$ . Именно эти параметры характеризуют индивидуальность пациента и требуют оценки по индивидуальным наблюдениям. В качестве значений остальных параметров модели можно использовать значения из научных публикаций. В таблице приведены смысловые значения индивидуальных параметров.

Оценку параметров персонализированной модели больного диабетом 1 типа проводили с использованием фрагмента реальной гликемической

кривой длиной 165 мин от момента приема пищи, сопровождавшегося болюсом инсулина ультракороткого действия, и дневниковых записей, из которых брались значения переменных  $input$  и  $meal_{inp}$  в системе, приведенной в Приложении.

### Индивидуальные параметры

Наименование параметра, единица измерения	Описание параметра
$p_2$ , 1/(МЕД/л)/мин	Коэффициент интенсивности влияния концентрации инсулина на его действие
$p_3$ , 1/мин	Величина, обратная постоянной времени снижения концентрации глюкозы под действием инсулина
$p_4$ , 1/мин	Величина, обратная постоянной времени изменения концентрации глюкозы под действием пищи и глюкагона
$p_m$ , 1/мин	Обратная постоянная времени усвоения пищи в ЖКТ
$a$ , б/р	Коэффициент интенсивности влияния пищи на концентрацию глюкозы

На рис. 1 приведена запись гликемической кривой на длительном интервале. Здесь и на других рисунках по оси ординат отложен уровень глюкозы, измеренный сенсором в интерстициальном (межклеточном) пространстве. Фрагмент кривой

длительностью в 300 мин, использованный для идентификации параметров и проверки качества полученного результата, отмечен красным. На фрагменте наблюдается подъем концентрации глюкозы, измеряемой сенсором, после приема пищи и затем спад в результате действия инсулина ультракороткого действия, который был введен перед приемом пищи. Оценивались параметры  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $p_4$ ,  $p_m$  и  $a$ . Значения остальных параметров, входящих в модель (П1), были взяты из работ [28, 29]. Оценка параметров проводилась путем численной минимизации среднеквадратичной ошибки расчетной и реальной гликемической кривых нелинейным методом наименьших квадратов. Найденные значения параметров использовались для расчета гликемической кривой после 165-й минуты, когда больной принял небольшое количество пищи без введения инсулина.

На рис. 2 приведен рассматриваемый фрагмент гликемической кривой (красные круги) и результат ее моделирования с использованием модели (П1) с пятью оцененными по первой половине фрагмента параметрами. Сравнение кривых на интервале от 165 до 300 мин показывает, что оценка пяти параметров на части интервала наблюдения (синяя линия) позволяет спрогнозировать будущее поведение гликемической кривой на интервале, не участвовавшем в оценке параметров (зеленая линия). Рассогласование между реальной гликемической кривой и результатом моделирования в первые 60 мин возможно, связан с влиянием терапии, проведенной раньше, действие которой не учтено при моделировании.

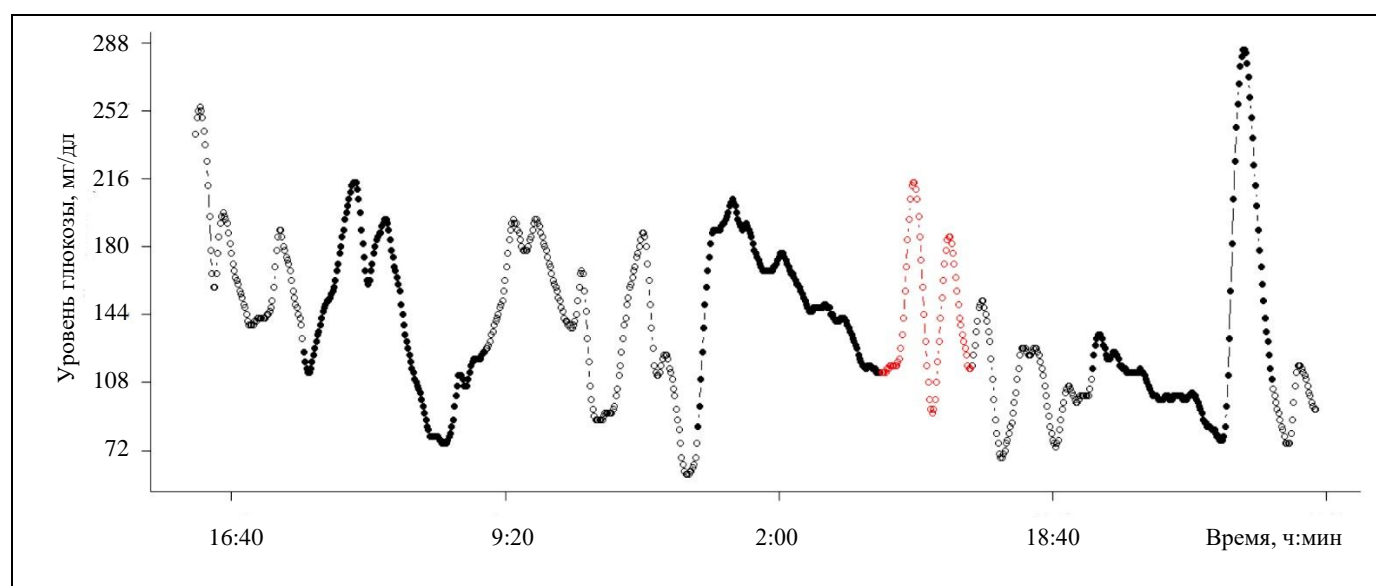


Рис. 1. Реальная гликемическая кривая и фрагмент, по которому производилась идентификация модели (красные круги)

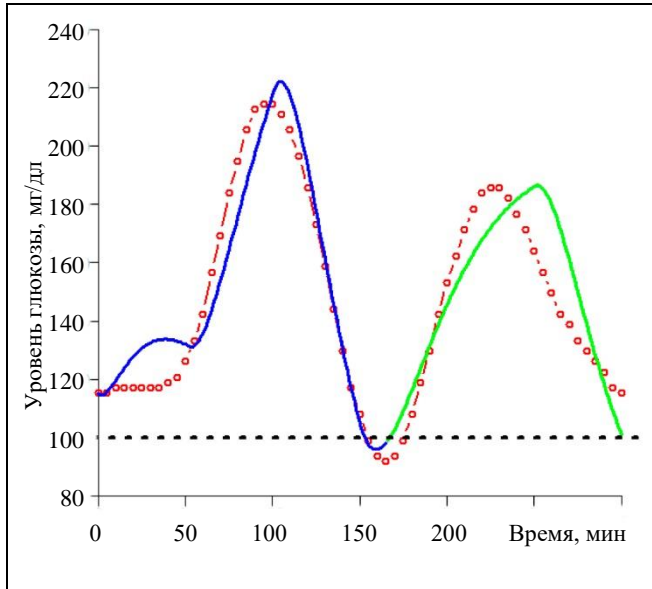


Рис. 2. Фрагмент гликемической кривой (красные круги) и результаты моделирования с использованием модели (П) с пятью персонализированными по первой половине фрагмента параметрами (синяя линия) и будущее поведение гликемической кривой (зеленая линия)

## 2. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА АВТОМАТИЧЕСКОГО УПРАВЛЕНИЯ УРОВНЕМ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ БОЛЬНОГО ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

При построении системы автоматического управления уровнем концентрации глюкозы в крови больного сахарным диабетом 1 типа модель (П) замыкалась контуром обратной связи, формирующим управляющее воздействие – экзогенный инсулин. На вход управляющего устройства поступает измеренная сенсором концентрация глюкозы в крови. Возмущающее воздействие (переменная  $meal_{inp}$ ) задавалось в виде прямоугольных импульсов длительностью 100 мин с амплитудой 9,6 во время завтрака при  $t = 0$  и 5,3 при  $t = 150$ , соответствующем перекусу. Амплитуды импульсов соответствовали дневниковым записям. За критерий качества управления принималась разность максимального и минимального значений концентрации глюкозы  $M = G_{\max} - G_{\min}$  на интервале  $[0, 300]$ . Рассматривался закон управления, соответствующий ПД-регулятору с пропорциональной и дифференциальной компонентами, описываемый уравнением (1). В работе [31] было показано, что включение в алгоритм управления только дифференциальной и пропорциональной составляющих достаточно для обеспечения управления уровнем глюкозы, в частности для устранения гипергликемического эффекта, возникающего

при приеме пищи, и опасности гипогликемического эффекта – сильного падения уровня глюкозы относительно базального уровня, возникающего вследствие перерегулирования:

$$input = \max\left(0, (x_6 - n_1) K + \frac{dx_6}{dt} K_d\right). \quad (1)$$

Здесь переменная  $input$  обозначает поступление экзогенного инсулина в кровотоки; переменная  $x_6$  – измеренная сенсором концентрация глюкозы в интерстициальном пространстве;  $n_1$  – базальное значение концентрации глюкозы в крови;  $K$  и  $K_d$  – коэффициенты при пропорциональной и дифференциальной части алгоритма ПД-управления.

С медицинской точки зрения сильное понижение концентрации глюкозы в крови может привести к осложнениям, сравнимым по тяжести с теми, которые возникают при ее сильном повышении, или к более серьезным [38]. Экспериментально было обнаружено, что при линейном критерии качества управления с помощью ПД-регулятора не удается снизить максимальный уровень глюкозы без существенного уменьшения его минимального значения на интервале регулирования [31]. Эффективное уменьшение гипогликемического эффекта при управлении уровнем глюкозы достигается путем применения нелинейного критерия качества, который учитывает не только диапазон гликемической кривой, но и ее положение относительно базального уровня. К таким критериям относятся логарифмический критерий качества [39], а также кусочно-линейный критерий качества управления, задаваемый соотношением (2), в котором достаточно большому штрафу подвергается снижение концентрации глюкозы ниже минимально допустимого гипогликемического уровня  $n_h = 70$  мг/дл:

$$M = (G_{\max} - n_h) - K_c (G_{\min} - n_h), \quad (2)$$

где  $K_c = 1$  если  $(G_{\min} - n_h) > 0$  и  $K_c = m > 1$  в противном случае;  $m$  – параметр алгоритма, выбираемый из практических медицинских соображений. При  $K_c = 1$  кусочно-линейный критерий совпадает с критерием, учитывающим только величину изменения уровня глюкозы.

Идея логарифмического критерия качества управления связана с упрощением формулы показателя риска, предложенной Б.П. Ковачевым с соавторами [39]. Логарифмическое преобразование

$$f(x) = m \ln(x/n_h) + n_h;$$

где  $m = -n_h(1 - \gamma) / \ln \gamma$ ,  $0 < \gamma \leq 1$ , определенное на интервале  $[\gamma n_h, n_h / \gamma]$ , обладает следующими дву-

мя свойствами:  $f(\gamma n_h) = \gamma n_h$ ,  $f(n_h) = n_h$ ,  $f(n_h/\gamma) = (2 - \gamma)n_h$ . Таким образом, интервал  $[f(\gamma n_h), f(n_h/\gamma)]$  оказывается симметризованным относительно базального значения  $n_h$ , и при  $x > n_h$  происходит уменьшение масштаба значений функции  $f(x)$ . Логарифмический критерий качества управления имеет вид

$$M_{\ln} = f(G_{\max}) - f(G_{\min}) = m \ln \frac{G_{\max}}{G_{\min}}.$$

Графики изменения концентрации глюкозы в крови, соответствующие режиму введения инсулина, использованному врачом – терапевтическому лечению (красные круги), и оптимальному ПД-управлению с применением критерия качества управления (2) (сплошная линия), показаны на рис. 3. Разница между кривыми на рисунке объясняется принципиально различными характеристиками использованного управления. При терапевтическом управлении в начальный момент времени врач ввел пациенту дозу инсулина длительного действия и болус инсулина короткого действия. Другого воздействия в течение 300 мин не было. При автоматическом управлении поступление инсулина ультракороткого действия производится непрерывно во времени, что отражается на непрерывной гликемической кривой. В результате оптимальное ПД-управление в сочетании с персонализированной моделью пациента позволяет существенно уменьшить максимальный уровень глюкозы в сравнении с «терапевтическим управлением»

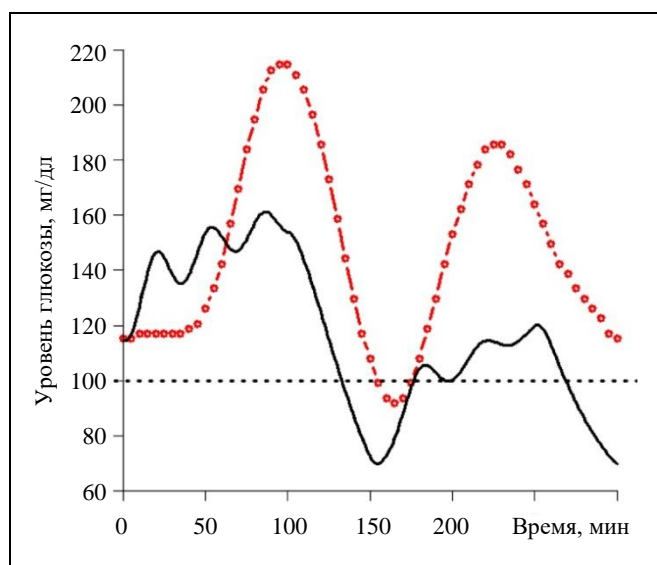


Рис. 3. Кривые изменения уровня глюкозы при терапевтическом управлении (красные круги) и при оптимальном ПД-управлении (сплошная линия)

и избежать сильного снижения уровня глюкозы относительно базального уровня в 100 мг/дл.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое внедрение в медицину средств хранения больших объемов информации, методов машинного обучения и анализа данных создало не только новые возможности повышения эффективности в области медицины и здравоохранения, но и выдвинуло новые требования к разработчикам автоматизированных систем. Миниатюризация электронных схем и увеличение скорости обработки информации позволило создавать как индивидуальные носимые медицинские многофункциональные измерительные приборы (умные часы), так и приборы лечебного назначения (инсулиновые помпы). Их высокая вычислительная мощность позволяет реализовать сложные алгоритмы лечения, опираясь на математические модели и современные алгоритмы оценивания наблюдений и прогноза состояния систем. Однако большое число уравнений в математических физиологических моделях обеспечивает детальное отображение процессов в организме, для определения значений параметров в таких моделях требуется и большое количество однородных данных, которые можно рассматривать как представителей одной и той же генеральной совокупности. Такое требование возможно обеспечить только при проведении строго контролируемых исследований, для которых сложно набрать число участников, достаточное для получения статистически надежных оценок. Особенно такая ситуация критична при создании индивидуализированных медицинских систем, в которых применяемая модель и алгоритм управления должны соответствовать особенностям конкретного человека, а подобрать группу людей, максимально схожих с данным человеком, невозможно.

В статье для решения этой проблемы предложено использовать упрощенную математическую модель и выделять группу ее параметров, изменение которых в наибольшей степени влияет на результат моделирования и на критерий качества управления. Анализ чувствительности критерия качества управления позволил существенно уменьшить число оцениваемых параметров при построении персонализированной модели пациента, полагая параметры, изменение которых мало влияет на результат моделирования, равными их

популяционным оценкам. На примере анализа фрагмента реальной непрерывной гликемической кривой показано, что оценка персонализированных параметров может проводиться по части кривой, давая хорошее согласие прогноза с кривой на интервале, на котором оценка параметров не проводилась. Исследование управления персонализированной моделью пациента с помощью линейного ПД-регулятора продемонстрировало эффективность автоматического управления по сравнению с «терапевтическим». Особенности поведения расчетной гликемической кривой при идентификации модели (см. рис. 2) и уровня глюкозы при оптимальном ПД-управлении (см. рис. 3) в первые 60 мин, по-видимому, являются следствием того, что начальные значения, использованные при расчетах, не соответствовали реальному состоянию пациента, отражающему влияние ранее проведенной терапии. Но из рисунков видно, что по истечении 60-минутного интервала влияние этого рассогласования снижается. Расширение описанной методологии построения персонализированной системы автоматического управления во врачебной практике моделирования позволит создавать персонализированные модели и алгоритмы управления, отражающие индивидуальные свойства пациентов. Такие модели будут эффективны при апробировании на новых подходах к лечению, при настройке медицинского оборудования, в частности носимого, с учетом особенностей пациентов.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

В уравнениях использованы следующие обозначения констант и переменных:

$x_1$  – отклонение концентрации глюкозы в крови от базального значения под действием инсулина (мг/дл),

$x_2$  – отклонение концентрации глюкозы в крови от базального значения под действием пищи и глюкагона (мг/дл),

$x_3$  – концентрации глюкагона в крови (нг/л),

$x_4$  – действие инсулина (1/мин),

$x_5$  – концентрации инсулина в крови (мЕД/л),

$x_6$  – измеренная сенсором концентрация глюкозы в интерстициальном пространстве,

$G$  – концентрация глюкозы в крови (мг/дл),

$meal$  – поступление глюкозы с пищей (мг/дл/мин),

$meal_{inp}$  – прямоугольный импульс длительностью 100 мин,

$input$  – поступление экзогенного инсулина в кровоток (мЕД/л/мин),

$n_1$  – базальное значение концентрации глюкозы в крови (100 мг/дл),

$t$  – время (мин).

Модель имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -p_3 x_1 - x_4 G, \\ \frac{dx_2}{dt} &= -p_4 x_2 + p_5 x_3 + a \times meal, \\ \frac{dx_3}{dt} &= -g_3 x_3 + alpha \times \max(0, (c_3 - G)), \\ \frac{dx_4}{dt} &= -p_1 x_4 + p_2 x_5, \\ \frac{dx_5}{dt} &= -g_5 x_5 + beta \times \max(0, (G - c_5)) + input, \\ \frac{dx_6}{dt} &= -p_6 (x_6 - G), \\ \frac{dmeal}{dt} &= -p_m (meal - meal_{inp}), \\ G &= n_1 + x_1 + x_2. \end{aligned} \quad (П1)$$

Параметры в модели имеют следующий смысл:

$p_1$  – величина, обратная постоянной времени снижения действия инсулина (мин<sup>-1</sup>),

$p_2$  – коэффициент интенсивности влияния концентрации инсулина на его действие (1/(мЕД/л)/мин),

$p_3, p_4$  – величины, обратные постоянным времени изменения концентрации глюкозы (мин<sup>-1</sup>),

$p_5$  – коэффициент интенсивности влияния концентрации глюкагона на концентрацию глюкозы ((мг/дл)/(нг/л)/мин),

$p_6$  – обратная постоянная времени запаздывания измерения (0,075 мин<sup>-1</sup>),

$p_m$  – обратная постоянная времени усвоения пищи в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ),

$a$  – коэффициент интенсивности влияния пищи на концентрацию глюкозы (б/р),

$g_3$  – величина, обратная постоянной времени снижения концентрации глюкагона (мин<sup>-1</sup>),

$g_5$  – величина, обратная постоянной времени снижения концентрации инсулина (мин<sup>-1</sup>),

$alpha$  – коэффициент интенсивности влияния снижения концентрации глюкозы относительно заданного уровня на концентрацию глюкагона ((нг/л)/(мг/дл)/мин),

$beta$  – коэффициент интенсивности влияния превышения концентрации глюкозы относительно заданного уровня на концентрацию инсулина ((мЕД/л)/(мг/дл)/мин),

$c_3, c_5$  – заданные уровни концентрации глюкозы в процессе выработки глюкагона и эндогенного инсулина соответственно (мг/дл).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Amisha F., Malik P., Pathania M., Rathaur V.K. Overview of Artificial Intelligence in Medicine // J. Family Med. Prim. Care. – 2019. – Vol. 8, no. 7. – P. 2328–2331.
2. Shortliffe, E.H. Computer-Based Medical Consultations: MYCIN. – New York: Elsevier, 1976. – 286 p.
3. Глазкова Т.Г., Гурарий К.Н., Даниленко С.И. и др. Возможности применения ЭВМ для клинико-рентгенологической



- дифференциальной диагностики рака и доброкачественного поражения пищевода // Вестник радиологии и рентгенологии. – 1971. – № 2. – С. 15–21. [Glazkova, T.G., Gurarii, K.N., Danilenko, S.I., et al. Vozmozhnosti primeneniya EHVМ dlya kliniko-rentgenologicheskoi differentsial'noi diagnostiki raka i dobrokachestvennogo porazheniya pishchevoda // Vestnik radiologii i rentgenologii. – 1971. – No. 2. – P. 15–21. (In Russian)]
4. Захарова Л.М., Панкова Л.А., Петровский А.М., Шнейдерман М.В. Использование методов коллективной экспертизы для анализа характеристик сложных объектов на примере лекарственных препаратов // Автоматика и телемеханика. – 1980. – № 2. – С. 135–142. [Zakharova, L.M., Pankova, L.A., Petrovskii, A.M., Shneiderman, M.V. Ispol'zovanie metodov kollektivnoi ehkspertizy dlya analiza kharakteristik slozhnykh ob'ektov na primere lekarstvennykh preparatov // Avtomatika i Telemekhanika. – 1980. – No. 2. – P. 135–142. (In Russian)]
  5. Захарова Л.М., Киселева Н.Е., Мучник И.Б. и др. Анализ развития гипертонической болезни по эмпирическим данным // Автоматика и телемеханика. – 1977. – № 9. – С. 114–122. [Zakharova, L.M., Kiseleva, N.E., Muchnik, I.B., et al. Analyzing the course of the hypertonic disease from empirical data // Avtomatika i Telemekhanika. – 1977. – No. 9. – P. 114–122. (In Russian)]
  6. Hamlet, P., Tremblay, J. Artificial Intelligence in Medicine // Metabolism. – 2017. – Vol. 69S. – P. S36–S40.
  7. Blyth, C.R. On Simpson's Paradox and the Sure-Thing Principle // Journal of the American Statistical Association. – 1972. – Vol. 67. – P. 364–366.
  8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. – МИА, 2016. – 504 с. [Dedov, I.I., Shestakova, M.V. Sakharnyi diabet tipa 1: realii i perspektivy. – MIA, 2016. – 504 s.]
  9. Georga, E.I., Protopappas, V.C., Polyzos, D., Fotiadis, D.I. Evaluation of Short-Term Predictors of Glucose Concentration in Type 1 Diabetes Combining Feature Ranking with Regression Models // Med. Biol. Eng. Comput. – 2015. – Vol. 53, no. 12. – P. 1305–1318.
  10. Meng, X.H., Huang, Y.X., Rao, D.P., et al. Comparison of three data mining models for predicting diabetes or prediabetes by risk factors // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 29, no. 2. – P. 93–99.
  11. Anderson, J.P., Parikh, J.R., Shenfeld, D.K., et al. Reverse Engineering and Evaluation of Prediction Models for Progression to Type 2 Diabetes: An Application of Machine Learning Using Electronic Health Records // J. Diabetes. Sci. Technol. – 2015. – Vol. 10, no. 1. – P. 6–18.
  12. Choi, S.B., Kim, W.J., Yoo, T.K., et al. Screening for Prediabetes Using Machine Learning Models // Comput. Math. Methods Med. – 2014. – Vol. 2014. – Art. ID 618976.
  13. Çalisir, D., Dogantekin, E. An Automatic Diabetes Diagnosis System Based on LDA Wavelet Support Vector Machine Classifier // Expert Syst. Appl. – 2011. – Vol. 38, no. 7. – P. 8311–8315.
  14. Georga, E.I., Protopappas, V.C., Ardigò, D., et al. Multivariate Prediction of Subcutaneous Glucose Concentration in Type 1 Diabetes Patients Based on Support Vector Regression // IEEE J. Biomed. Health Inform. – 2013. – Vol. 17, no. 1. – P. 71–81.
  15. Han, L., Luo, S., Yu, J., et al. Rule Extraction from Support Vector Machines Using Ensemble Learning Approach: An Application for Diagnosis of Diabetes // IEEE J. Biomed. Health Inform. – 2015. – Vol. 19, no. 2. – P. 728–734.
  16. Sudharsan, B., Peeples, M., Shomali, M. Hypoglycemia Prediction Using Machine Learning Models for Patients with Type 2 Diabetes // J. Diabetes Sci. Technol. – 2015. – Vol. 9, no. 1. – P. 86–90.
  17. Georga, E.I., Protopappas, V.C., Ardigò, D., et al. A Glucose Model Based on Support Vector Regression for the Prediction of Hypoglycemic Events under Free Living Conditions // Diabetes Technol. Ther. – 2013. – Vol. 15, no. 8. – P. 634–643.
  18. Jensen, M.H., Mahmoudi, Z., Christensen, T.F., et al. Evaluation of an Algorithm for Retrospective Hypoglycemia Detection Using Professional Continuous Glucose Monitoring Data // J. Diabetes Sci. Technol. – 2014. – Vol. 8, no. 1. – P. 117–122.
  19. Nallicheri, A., Mahoney, K.M., Gutow, H.A., et al. Review of Automated Insulin Delivery Systems for Type 1 Diabetes and Associated Time in Range Outcomes // touchREV Endocrinol. – 2022. – Vol. 18, no. 1. – P. 27–34.
  20. Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю.В. и др. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 5. – P. 549–560. [Karpel'ev, V.A., Filippov, Yu.I., Tarasov, Yu.V., et al. Mathematical Modeling of the Blood Glucose Regulation System in Diabetes Mellitus Patients // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2015. – Vol. 70, no. 5. – P. 549–560. (In Russian)]
  21. Soyly, S., Danisman, K. Comparison of PID based Control Algorithms for Daily Blood Glucose Control // Proceedings of the 2<sup>nd</sup> World Congress on Electrical Engineering and Computer Systems and Science (EECSS'16). – Budapest, Hungary, 2016. – DOI: 10.11159/eee16.130.
  22. Ortmann, L., Shi, D., Dassau, E., et al. Gaussian Process-Based Model Predictive Control of Blood Glucose for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus // 11th Asian Control Conference (ASCC). – Gold Coast, Australia, 2017. – P. 1092–1097.
  23. Tuppad, A., Patil, S.D. Machine Learning for Diabetes Clinical Decision Support: A Review // Adv. in Comp. Int. – 2022. – Vol. 2. – Art. no. 22. – DOI: 10.1007/s43674-022-00034-y.
  24. Meng, X.H. Statistical Paradises and Paradoxes in Big Data (i): Law of Large Populations, Big Data Paradox, and the 2016 US Presidential Election // The Annals of Applied Statistics. – 2018. – Vol. 12, no. 2. – P. 685–726.
  25. Auffray, C., Charron, D., Hood, L. Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Medicine: Back to the Future // Genome Medicine. – 2010. – Vol. 2. – Art. no. 57.
  26. Пальцев М.А., Белушкина Н.Н., Чабан Е.А. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в российской федерации // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2. – С. 48–54. [Pal'tsev, M.A., Belushkina, N.N., Chaban, E.A. 4P-meditsina kak novaya model' zdravookhraneniya v rossiiskoi federatsii // ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. – 2015. – No. 2. – P. 48–54. (In Russian)]
  27. Sorensen, 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.
  28. Markakis, M.G., Mitsis, G.D., Marmarelis, V.Z. Computational Study of an Augmented Minimal Model for Glycaemia Control // Proceedings of the 30-th IEEE EMBS Annual International Conference. – Vancouver, Canada, 2008. – P. 5445–5448.
  29. Древаль А.В., Шестакова Т.П., Древаль О.А. и др. Сложная математическая модель регулирования гликемии, включающая данные непрерывного мониторингирования гликемии и предназначенная для оптимизации помповой инсулиноте-



- рапии. В сб. «Помповая инсулиноterapia и непрерывное мониторингирование гдикемии» (Ред. А.В. Древал). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 255–265. [Dreval', A.V., Shestakova, T.P., Dreval', O.A., et al. Slozhnaya matematicheskaya model' regulirovaniya glikemii, vkluchayu-shchaya dannye nepreryvnogo monitorirovaniya gдикемии i prednaznachennaya dlya optimizatsii pomповой insulinoterapii. V sb. «Pomповая insulinoterapiya i nepreryvnoe monitorirovanie gдикемии» (Red. A.V. Dreval'). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – P. 255–265. (In Russian)]
30. Михальский А.И., Новосельцева Ж.А. Моделирование непрерывной гликемической кривой // Труды 12-й Международной конференции «Управление развитием крупномасштабных систем» (MLSD-2019). – М.: ИПУ РАН, 2019. – С. 1161–1166. [Mikhail'skii, A.I., Novosel'tseva, Zh.A. Modelirovanie nepreryvnoi glikemicheskoi krivoi // Trudy 12-i Mezhduna-rodnoi konferentsii «Upravlenie razvitiem krupnomasshtabnykh sisteM» (MLSD-2019). – М.: IPU RAN, 2019. – P. 1161–1166. (In Russian)]
31. Михальский А.И., Новосельцева Ж.А. Построение замкнутой системы управления уровнем глюкозы в крови с выделением персонализированных параметров модели объекта // Тр. 14-й Международной конференции «Управление развитием крупномасштабных систем» (MLSD-2021). – М.: ИПУ РАН. – 2021. – P. 1733–1740. [Mikhail'skii, A.I., Novosel'tseva, Zh.A. Postroenie zamknutoi sistemy upravleniya urovнем glyukozy v krovi s vydeleniem personalizirovannykh parametrov modeli ob'ekta // Trudy 14-i Mezhdunarodnoi konferentsii «Upravlenie razvitiem krupnomasshtabnykh sistem» (MLSD-2021). – М.: IPU RAN, 2021. – S. 1733–1740. (In Russian)]
32. Древал А.В., Новосельцев В.Н., Оркина Е.Л. Сложная математическая модель сахарного диабета в оценке различных механизмов патогенеза гипергликемии и подбора оптимальной помповой инсулиноterapia // Автоматика и телемеханика. – 1982. – № 11. – С. 174–176. [Dreval', A.V., Novosel'tsev, V.N., Orkina, E.L. Slozhnaya matematicheskaya model' sakharnogo diabeta v otsenke razlichnykh mekhanizmov patogeneza giperglikemii i podbora optimal'noi pomповой insulinoterapii // Avtomatika i Telemekhanika. – 1982. – No. 11. – P. 174–176. (In Russian)]
33. Древал А.В., Маколкин В.И., Новосельцев В.Н. и др. Проверка некоторых гипотез о патогенезе диабета методом математического моделирования // Биофизика. – 1983. – Т. 28, № 5. – С. 866–872. [Dreval', A.V., Makolkin, V.I., Novosel'tsev, V.N., et al. Proverka nekotorykh gipotez o patogeneze diabeta metodom matematicheskogo modelirovaniya // Biofizika. – 1983. – Vol. 28, no. 5. – P. 866–872. (In Russian)]
34. Shirin, A., Della Rossa, F., Klickstein, I., et al. Optimal Regulation of Blood Glucose Level in Type 1 Diabetes Using Insulin and Glucagon // PloS ONE. – 2019. – Vol. 14, no. 3. – e0213665, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213665>.
35. Marmarelis, V. Modeling Methodology for Nonlinear Physiological Systems // Ann. Biomed. Eng. – 1997. – Vol. 25. – P. 239–251.
36. Мерков А.Б. Распознавание образов. Введение в методы статистического обучения. – М.: Едиториал УРСС, 2011. – 256 с. [Merkov, A.B. Raspoznavanie obrazov. Vvedenie v metody statisticheskogo obucheniya. – М.: Editorial URSS, 2011. – 256 s. (In Russian)]
37. Marmarelis, V. Identification of Nonlinear Biological Systems Using Laguerre Expansions of Kernels // Ann. Biomed. Eng. – 1993. – Vol. 21. – P. 573–589.
38. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – № 1S. – С. 42–114. [Dedov, I.I., Shestakova, M.V., Mayorov, A.Y., et al. Diabetes Mellitus Type 1 in Adults. // Diabetes Mellitus. – 2020. – Vol. 23, no. 1S. – P. 42–114. (In Russian)]
39. Covachev, B.P., Cox, D.J., Kumar, A.L., et al. Algorithmic Evaluation of Metabolic Control and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes Using Self-Monitoring Blood Glucose Data // Diabetes Technol. Ther. – 2003. – Vol. 5. – P. 817–828.
40. Nallicheri, A., Mahoney, K.M., Gutow, H.A., et al. Review of Automated Insulin Delivery Systems for Type 1 Diabetes and Associated Time in Range Outcomes // touchREV Endocrinol. – 2022. – Vol. 18, no. 1. – P. 27–34.

Статья представлена к публикации членом редколлегии И.Б. Ядыкиным.

Поступила в редакцию 12.12.2022.  
Принята к публикации 30.01.2023.

**Михальский Анатолий Иванович** – д-р биол. наук, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, г. Москва, ✉ [ipuran@yandex.ru](mailto:ipuran@yandex.ru),

**Новосельцева Жанна Анатольевна** – канд. техн. наук, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, г. Москва, ✉ [novoselc.janna@yandex.ru](mailto:novoselc.janna@yandex.ru),

**Шестакова Татьяна Петровна** – канд. мед. наук, ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ, г. Москва, ✉ [t240169@yandex.ru](mailto:t240169@yandex.ru).



# REAL DATA-BASED PERSONALIZATION OF AN AUTOMATIC GLUCOSE CONTROL SYSTEM

A.I. Mikhalskii<sup>1</sup>, J.A. Novoseltseva<sup>2</sup>, and T.P. Shestakova<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Trapeznikov Institute of Control Sciences, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Vladimirskii Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

<sup>1</sup>✉ ipuran@yandex.ru, <sup>2</sup>✉ novoselc.janna@yandex.ru, <sup>3</sup>✉ t240169@yandex.ru

**Abstract.** This paper overviews the application of machine learning and data analysis methods in medicine. The problem of constructing a closed personalized automatic control system for blood glucose level is considered. Such a system focuses on a particular patient and involves glucose level measurements in the interstitial space by a sensor. We describe a modification of the glucose level regulation model for the blood of a patient during the intake of glucose with meals and the supply of exogenous insulin into the bloodstream. Also, we propose an isolating search method for a group of personalized model parameters to be identified individually. As an example, model parameters are identified for a patient with type 1 diabetes based on real data, and the optimal PD control law of exogenous insulin supply is applied in the identified model. The result is compared with the actual glycemic curve after a single administration of insulin to the patient as recommended by a physician. As shown, the optimal PD control law effectively stabilizes blood glucose level to avoid the development of hypoglycemia. The results of this paper can be used to design automatic glucose control systems for humans (insulin pumps).

**Keywords:** blood glucose control, continuous glycemic curve, simplified mathematical model, personalized model parameters, PD controller.