

УПРАВЛЕНИЕ УРОВНЕМ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МОДЕЛИ НЕПРЕРЫВНОЙ ГЛИКЕМИЧЕСКОЙ КРИВОЙ

Михальский А.И., Новосельцева Ж.А.

*Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН,
Россия, г. Москва ул. Профсоюзная д.65
ipuram@yandex.ru, novoselc.janna@yandex.ru*

Шестакова Т.П.

*ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
Россия, г Москва ул. Щепкина д. 61/2
t240169@yandex.ru*

Аннотация: Предлагается адаптированная к пациенту система управления, обеспечивающая значительное снижение эффекта гипергликемии при контроле гипогликемии. Показано, что для больных сахарным диабетом 1 типа адаптация может быть проведена путем идентификации выделенных параметров на основе реальных записей гликемических кривых и дневниковых записей пациента.

Ключевые слова: персонифицированная модель, замкнутая система управления уровнем глюкозы, реальные записи непрерывных гликемических кривых, идентификация параметров персонифицированной модели пациента, ПД регулятор.

Введение

В настоящее время ведется большое число публикаций по разработке автоматической системы введения инсулина больным диабетом 1 типа с помощью инсулиновых помп [1-5]. В ряде работ такие системы основаны на принципах программного управления и построении систем с обратной связью [6], использования алгоритмов упреждающего управления [7,8] и искусственного интеллекта [9]. В последнее время появились работы по созданию «умной» помпы путём применения методов машинного обучения без использования сложных физиологических моделей зависимости уровня глюкозы в крови пациента от величины вводимого экзогенного инсулина и даже предсказывающие уровень сахара на горизонте 12 часов [1, 10]. Все эти работы в той или иной мере, в разной степени детализации используют формальное представление о реакции организма на инъекции инсулина (монотерапия) или инсулина в сочетании с глюкагоном (комбинированная терапия) – цифровой модели. При этом возникает вопрос о возможности и об эффективности использования модели, учитывающей индивидуальные характеристики пациента. Этот вопрос необходимо рассматривать как при выборе структуры модели, при оценке её параметров, так и при разработке алгоритма управления диабетической помпой, управляющей режимом введения препарата в организм пациента в замкнутой системе. Результаты исследований всех перечисленных этапов с помощью математического моделирования представлены в данной работе.

Вопрос о построении математической модели пациента, страдающего сахарным диабетом 1 типа, широко обсуждается в литературе [11-13]. При этом исследуются не только детальность построения модели, её математические свойства, но и возможность оценки, идентификации параметров модели. Проблема в отношении идентификации двояка. С одной стороны, для повышения точности оценок параметров необходимо большое число данных, а с другой стороны, для получения большого числа экспериментальных данных необходимо проводить обследование больших групп людей. При этом невозможно учесть в достаточной степени все индивидуальные факторы, присущие отдельным людям, такие как связанные с наследственностью, образом жизни, историей болезни и прочее. В результате, собранные большие объёмы данных описывают не пациента, а группу обследованных пациентов, а математическая модель, построенная на этих данных, является моделью не пациента, а моделью разнородной, гетерогенной популяции людей.

Чтобы иметь возможность построить математическую модель пациента необходимо, во-первых, использовать относительно «простые» модели взаимодействия систем организма при диабете 1 типа, а во-вторых, среди параметров модели выделить группу «индивидуальных» параметров, по отношению к которым модель особенно чувствительна, и группу «популяционных» параметров, изменение которых мало влияет на выходные характеристики модели. В этом случае для конкретного пациента необходимо оценивать лишь «индивидуальные» параметры, для чего может быть достаточно не слишком большого числа данных, которые можно получить в результате обследования

одного человека. В качестве значений «популяционных» параметров можно принять результаты обследования больших групп людей и данные литературы.

Построение «простых» моделей сахарного диабета 1 типа рассматривается в [14-16]. Отправляясь от сложной, всеобъемлющей модели [17], в [14] предложена упрощенная модель, модифицированная в [18]. Исследования, представленные в настоящей работе, основаны на модели [14]. Выделение «индивидуальных» параметров из параметров модели [14] схоже с процедурой снижения сложности модели в машинном обучении [19], при которой как число параметров модели, так и размерность пространства признаков снижается, чтобы повысить статистическую надёжность получаемого результата. В [20] представлены результаты поиска «индивидуальных» параметров для модифицированной модели.

1 Персонализированная модель изменения концентрации глюкозы в крови

Основой использованной модели является линеаризованная модель регулирования уровня глюкозы в крови [14] с учетом поступления глюкозы, обусловленного принятием пищи, и подачи экзогенного инсулина в кровоток. Кроме того, модель дополнена уравнением, отражающим динамику обмена глюкозы между кровью и интерстициальным пространством, где расположен сенсор, как это рекомендуется в работе [18].

Обозначения переменных и констант, входящих в модель:

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 крови (мг/дл),

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 описывается следующей системой уравнений, включающей описание усвоения пищи в ЖКТ:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= -p_3x_1 - x_4G \\
 \frac{dx_2}{dt} &= -p_4x_2 + p_5x_3 + a \times meal \\
 \frac{dx_3}{dt} &= -g_3x_3 + alpha \times \max(0, (c_3 - G)) \\
 \frac{dx_4}{dt} &= -p_1x_4 + p_2x_5 \\
 \frac{dx_5}{dt} &= -g_5x_5 + beta \times \max(0, (G - c_5)) + input \\
 \frac{dx_6}{dt} &= -p_6(x_6 - G) \\
 \frac{dmeal}{dt} &= -p_m(meal - meal_{inp}) \\
 G &= n_1 + x_1 + x_2
 \end{aligned} \tag{1}$$

Обозначения параметров:

p_1 – величина, обратная постоянной времени снижения действия инсулина (1/мин),

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

p_3, p_4 – величины, обратные постоянным времени снижения концентрации глюкозы (1/мин),

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

p_6 – обратная постоянная времени запаздывания измерения (0.075 1/мин),
 p_m – обратная постоянная времени усвоения пищи в ЖКТ,
 a – коэффициент интенсивности влияния пищи на концентрацию глюкозы (б/р),
 g_3 – величина, обратная постоянной времени снижения концентрации глюкагона (1/мин),
 g_5 – величина, обратная постоянной времени снижения концентрации инсулина (1/мин),
 $alpha$ – 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).

В [20] для решения задачи выделения персонафицированных параметров рассматривалась модель (1) с популяционными параметрами здорового человека без воздействия экзогенного инсулина. В [21] та же задача решалась для случая больного сахарным диабетом 1 типа при полном отсутствии выработки эндогенного инсулина и управлении уровнем концентрации глюкозы путем поступления экзогенного инсулина. При этом также использовалась модель (1) с популяционными параметрами. В результате в качестве персонафицированных были выделены 5 параметров p_2, p_3, p_4, p_m и a , оказывающие наибольшее влияние на свойства гликемической кривой и требующие персональной идентификации. Модель (1) с персонафицированными значениями этих параметров будем называть «персонафицированной».

2 Идентификация параметров персонафицированной модели

Идентификация персонафицированных параметров модели проводилась на основе записей фрагментов реальных непрерывных гликемических кривых больных сахарным диабетом первого типа и сопутствующих дневниковых записей о режиме питания и терапевтического лечения. В работе приводится один пример такого подхода, в котором в качестве персонафицированных параметров рассматривались параметры p_2, p_3, p_4, p_m и a модели (1). Остальным параметрам присваивались их популяционные значения, взятые из работ [14, 18].

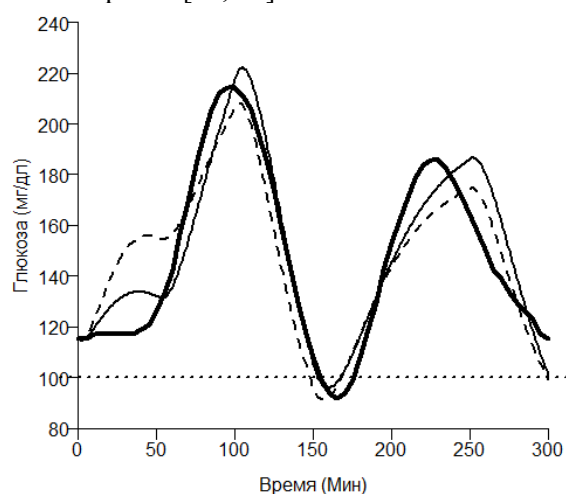


Рис. 1. Фрагмент гликемической кривой (жирная линия) и результаты моделирования с использованием модели (1) с пятью персонафицированными по первой половине фрагмента параметрами (тонкая линия) и с популяционным набором параметров (точки)

Фрагмент записи реальной гликемической кривой соответствовал периоду длительностью 300 мин, от завтрака до обеда с промежуточным перекусом, приблизительно совпадающим с минимумом концентрации глюкозы, зафиксированным сенсором. Для проведения идентификации использовалась первая половина фрагмента (165 мин – до перекуса), которая включала один прием пищи, сопровождавшийся болюсом инсулина, на фоне действия долговременного инсулина. Значения гликемической кривой после перекуса рассчитывались по модели (1) с использованием идентифицированных параметров. Контроль результата проводился по всему фрагменту путём сравнения рассчитанной по модели и заданной гликемической кривой.

Поиск значений персонифицированных параметров, обеспечивающих минимизацию среднеквадратической ошибки приближения выделенного полуфрагмента реальной гликемической кривой, проводился с помощью пакета Матлаб. На рис.1 приведен рассматриваемый фрагмент гликемической кривой (жирная линия) и результат ее моделирования с использованием модели (1) с пятью персонифицированными по первой половине фрагмента параметрами (тонкая линия). Для сравнения там же точками показана гликемическая кривая, рассчитанная на основе модели (1) с полностью популяционным набором параметров (точки).

Среднеквадратическая ошибка приближения при идентификации параметров модели по первой половине фрагмента равна 12.5, в то время как при использовании популяционных параметров она равна 15.8. Интересно отметить, что если идентификация проводится на всем рассматриваемом фрагменте, то выигрыш в точности оказывается незначительным (величина среднеквадратической ошибки равна 12.2).

3 Управление уровнем глюкозы в крови больных сахарным диабетом первого типа на основании персонифицированной модели

Замкнутая система управления уровнем концентрации глюкозы в крови больного сахарным диабетом 1 типа строится в предположении о том, что в качестве управляющего воздействия выступает экзогенный инсулин (переменная $input$ в системе (1)), а выходной величиной является измеренная сенсором концентрация глюкозы в крови. При этом в роли возмущающего воздействия (переменная $meal_{inp}$ в системе (1)) рассматриваются прямоугольные 100-минутные импульсы с амплитудой 9,6 и 5,3 и началом при $t=0$ и $t=150$, соответствующие завтраку и перекусу. Критерием качества управления является разность максимального и минимального значений концентрации глюкозы $M=G_{max}-G_{min}$ на интервале $[0, 300]$.

Уравнение (2) описывает линейный ПД алгоритм управления с пропорциональной и дифференциальной компонентами:

$$input = \max \left(0, (x_6 - n_1) * K + \frac{dx_6}{dt} * K_d \right). \quad (2)$$

В [21] рассматривался линейный алгоритм управления с пропорциональной, дифференциальной и интегральной составляющими – ПИД регулятор. Путём математического моделирования было показано, что включение в алгоритм управления только дифференциальной и пропорциональной составляющих достаточно для устранения гипергликемического эффекта, возникающего при приёме пищи. При законе управления, содержащем и интегральную компоненту, увеличивается перерегулирование, а, следовательно, и опасность гипогликемического эффекта. Выигрыш за счет обнуления установившейся ошибки оказывается незначительным (порядка 4 мг/дл).

При управлении уровнем глюкозы в крови человека важно не допускать не только больших отклонений в сторону увеличения от базального уровня (гипергликемический эффект), но и больших отклонений в сторону уменьшения от базального уровня (гипогликемический эффект). При этом допускается значительно больший диапазон положительных отклонений, чем диапазон отрицательных отклонений.

Уменьшения гипогликемического эффекта можно достигнуть путём применения закона управления, основанного на минимизации нелинейного критерия качества, который учитывает не только «размах» гликемической кривой, но и ее положение относительно базального уровня. В работе рассматривается кусочно-линейный критерий качества управления, в котором достаточно большому штрафу подвергается снижение ниже минимально допустимого гипогликемического уровня n_h :

$$M = (G_{max} - n_h) - K_c * (G_{min} - n_h), \quad (3)$$

$$\text{где } K_c = \begin{cases} 1, & (G_{min} - n_h) > 0 \\ m > 1, & \text{иначе} \end{cases}.$$

Для персонифицированной модели (1) минимум критерия (3) при $n_h=70$ $M_{min} = 92$ достигается при параметрах алгоритма управления (2) $K = 0.45$, $K_d = 91$. Кривые изменения концентрации глюкозы в крови, полученные при терапевтическом, использованном врачом, лечении (пунктирная линия), и предлагаемом ПД управлении (тонкая линия), показаны на рис.2. Там же жирной линией показана гипотетическая кривая изменения концентрации глюкозы без управления.

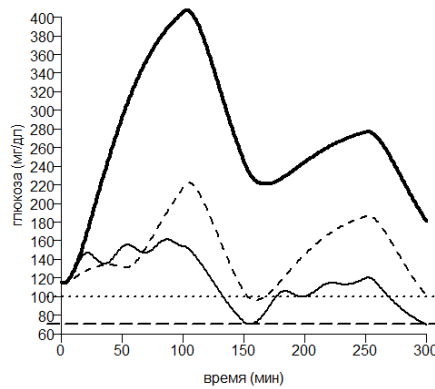


Рис. 2. Кривые изменения концентрации глюкозы в крови при отсутствии управления (жирная), при терапевтическом управлении (пунктир) и при оптимальном ПД управлении (тонкая)

Заключение

При моделировании сложных физиологических процессов возникают две противоположные задачи. Одна задача - дать подробное описание процесса, и вторая – по возможности упростить получающуюся модель так, чтобы можно было на основании имеющихся экспериментальных данных получить надежные оценки её параметров. В работе для управления уровнем концентрации глюкозы в крови используется модель [14] - упрощённая версия более сложной модели [17], в которую добавлены уравнения, описывающие усвоения пищи в ЖКТ и связь концентрации глюкозы в крови с показаниями сенсора, отражающего динамику обмена глюкозы между кровью и интерстициальным пространством. В работах [20,21] был проведён анализ чувствительности выходного сигнала модели при вариациях её параметров как в разомкнутом режиме, так и в замкнутом контуре управления концентрацией глюкозы в крови. В результате были выявлены пять персонифицированных параметров, требующих индивидуального подбора для конкретного пациента. Значения остальных параметров модели можно взять из литературы.

В настоящей публикации рассмотрен вопрос идентификации в замкнутой системе управления персонифицированных параметров модели концентрации глюкозы в крови с использованием реальной гликемической кривой больного диабетом первого типа. Режим питания и введения лекарств, отражённый в дневниковых записях, моделировался входными сигналами модели. Расчёты показали, что для воспроизведения изменения концентрации глюкозы на интервале 300 минут достаточно провести идентификацию параметров модели только в течение первых 165 минут. При этом точность приближения при оценке параметров по всему интервалу повышается незначительно.

Также исследовался результат применения алгоритма ПД управления концентрацией глюкозы, рассмотренный в [21]. Используя значения персонифицированных параметров, которые были идентифицированы в течение первых 165 минут, был рассчитан режим введения экзогенного инсулина на всём интервале в 300 минут. Полученный режим привёл к значительному снижению экстремальных значений концентрации глюкозы, не допустил развития гипогликемии и, качественно, соответствует режиму терапевтического лечения, которое применили в рассматриваемом случае врачи.

Дальнейшее развитие и повышение качества управления заключается в персонификации для лучшего учёта индивидуальных характеристик пациента, не только модели, но и критерия качества, по которому строится ПД управление.

Литература

1. Климонтов В.В., Бериков В.Б., Сайк О.В. Искусственный интеллект в диабетологии // Сахарный диабет. Т. 24. 2021, №2. – С. 156–166.
2. Ortmann L., Dassau D., Shi, E., Doyle F.J., Leonhardt S., Misgeld B.J.E. Gaussian Process-based model predictive control of blood glucose for patients with type 1 diabetes mellitus // 2017 11th Asian Control Conference (ASCC). 2017. – P. 1092–1097.
3. Shirin A., Dilla R.F., Klickstein I., Russell J., Sorrentino F. Optimal regulation of blood glucose level in type 1 diabetes using insulin and glucagons // PloS ONE. Vol. 14. 2019, № 3. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213665>.
4. Guo Y., Hao Z., Zhao S., Gong J., Yang F. Artificial intelligence in health care: bibliometric analysis // J Med

- Internet Res. Vol. 22. 2020, № 7. <https://doi.org/10.2196/18228>.
5. *Steil G.M., Rebrin K., Darwin C., Hariri F., Saad M.F.* Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes // *Diabetes*. Vol. 55. 2006, № 12. – P. 3344–3350.
 6. *Yadav J., Rani A., Singh V.* Performance analysis of fuzzy-PID controller for blood glucose regulation in type-1 diabetic patients // *J Med Syst*. Vol. 40. 2016, 254. doi: 10.1007/s10916-016-0602-6.
 7. *Биленко А.А., Биленко А.Ф., Белов Ю.С.* Прогнозирование уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на основе нейросетевой парадигмы // *Современные наукоемкие технологии*. 2018, № 2. – С. 21–26.
 8. *Magni L., Raimondo D.M., Dalla Man C., De Nicolao G., Kovatchev B., Cobelli C.* Model predictive control of glucose concentration in type I diabetic patients // An in silico trial. *Biomedical Signal Processing and Control*. Vol. 4. 2009, № 4. – P. 338–346. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2009.04.003>.
 9. *Singla R, Singla A, Gupta Y, Kalra S.* Artificial intelligence machine learning in diabetes care // *Indian J Endocr Metab*. Vol. 23. 2019. – P. 495–497.
 10. *Tuppad A., Devi Patil S.D.* Machine learning for diabetes clinical decision support: a review // *Adv. in Comp. Int.* Vol.2. 2022, 22. doi.org/10.1007/s43674-022-00034-y.
 11. *Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю.В., Боярский М.Д., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И.* Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом // *Вестник РАМН*. Т. 70. 2015, № 5. – С. 549–560.
 12. *Balakrishnan N.P., Rangaiah G.P., Samavedham L.* Review and analysis of blood glucose (BG) models for type 1 diabetic patients // *Ind. Eng. Chem. Res*. Vol. 50. 2011, № 21. – P. 12041–12066.
 13. *Kouidere A., Labzai A., Ferjouchia H., Balatif O., Rachik M.* A new mathematical modeling with optimal control strategy for the dynamics of population of diabetics and its complications with effect of behavioral factors // *Journal of Applied Mathematics*. Vol. 2020. 2020. – P. 1–12.
 14. *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, Canada*. 2008. – P.5445-5448.
 15. *Glauber H., Vollmer W.M.; Nichols G.A.* A Simple model for predicting two-year risk of diabetes development in individuals with prediabetes // *Perm J*. Vol. 22. 2018. – P. 17–50.
 16. *Bergman R.N.* Origins and history of the minimal model of glucose regulation // *Front. Endocrinol*. Vol. 11. 2021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.583016>.
 17. *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.
 18. *Древаль А.В., Шестакова Т.П., Древаль О.А., Свешникова А.Н., Пантелеев М.А., Медведев О.С.* Сложная математическая модель регулирования гликемии, включающая данные непрерывного мониторингирования гликемии и предназначенная для оптимизации помповой инсулинотерапии. В сб. «Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование гликемии» (Ред. А.В. Древаль). – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. – С. 255–265.
 19. *Мерков А.Б.* Распознавание образов. Введение в методы статистического обучения. – М.: Едиториал УРСС. 2011. – 256 с.
 20. *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.
 21. *Михальский А.И., Новосельцева Ж.А.* Построение замкнутой системы управления уровнем глюкозы в крови с выделением персонализированных параметров модели объекта // *Труды 14-й Международной конференции «Управление развитием крупномасштабных систем» (MLSD-2021)*. М.: ИПУ РАН. 2021. С. 1733–1740.