

СИНТЕЗ АВТОМАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ УРОВНЕМ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ НА ОСНОВАНИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Михальский А.И., Новосельцева Ж.А.

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, Москва, Россия
ipuran@yandex.ru

Аннотация. Рассматривается проблема построения автоматической системы управления концентрацией глюкозы в крови, основанной на персонализированных данных и оценках, отражающих индивидуальные особенности пациента, а не популяции. Предложен алгоритм оптимального ПД управления с учётом риска гипогликемии. На реальных данных продемонстрирована допустимость полученного закона управления.

Ключевые слова: управление уровнем глюкозы, ПД управление, персонализированная модель, персонализированный закон управления.

Введение

Большое число публикаций по разработке автоматической системы введения инсулина больным диабетом 1 типа с помощью инсулиновых помп основаны на принципах программного управления и построении систем с обратной связью [1], использования алгоритмов упреждающего управления [2, 3] и искусственного интеллекта [4]. При этом важными этапами являются разработка модели управления уровнем глюкозы в крови, включая этап идентификации, и выбор критерия управления [5]. В [6] в качестве показателя качества управления принимается уровень гликогемоглобина (HbA1c) — биохимический показатель крови, отражающий среднее содержание сахара в крови за длительный период (от трёх до четырёх месяцев). Большое число работ, посвящённых использованию методов искусственного интеллекта для предсказания осложнений при диабете, приведено в обзоре [7]. Последовательный выбор лечебного назначения рассматривается в [8]. Автоматизированная рекомендательная система APPRAISE-RS для выбора лечения предложена в [9].

Специфическим требованием, которому должен удовлетворять алгоритм управления глюкозой, является ограничение снизу на уровень глюкозы в крови. Чрезмерное снижение этого уровня вызывает развитие состояния гипогликемии, которое даже опаснее для здоровья, чем временное повышение уровня глюкозы – гипергликемия. Это ограничение закладывается либо в алгоритм предиктивного управления [10], либо в критерий управления на заданный период времени [11].

Другая особенность построения системы автоматического управления инсулином связана с высокой сложностью физиологического процесса управления секрецией инсулина [12]. Это приводит к необходимости рассмотрения математических моделей с большим числом компарментов и систем уравнений высокого порядка. Идентификация подобных моделей на основании реальных данных осложняется не только требованием наличия большого фактического материала, но и высокой вариабельностью индивидуальных физиологических параметров. Результатом этого является использование данных, полученных при наблюдениях группы «однотипных» пациентов, и игнорирование имеющейся в группе неоднородности. Качество алгоритма управления, построенного на таких данных, определяется с помощью контроля вариабельности индивидуальных результатов управления в терминах максимального и минимального достигнутых значений уровня глюкозы в крови (CVGA) [13]. На плоскости с координатами «максимальный» и «минимальный» значения глюкозы выделяют области благоприятных, опасных и недопустимых значений. Доля участников группы, попавших в ту или иную область характеризует «групповое» качество управления [13].

Для создания системы управления, ориентированной на конкретного пациента, необходимо использовать модели, для определения параметров которых не требуется большого числа экспериментальных данных, которые можно получить от одного человека, и которые достаточно точно отражают изменения уровня глюкозы в крови. Исследования по упрощению математической модели метаболизма глюкозы велись в направлениях уменьшения числа коэффициентов, подлежащих оцениванию, на основе метода оценивания главной динамической моды [14], перехода к упрощённой квадратичной модели [15] и затем к минимальной модели, описывающей влияние на уровень глюкозы в крови внутривенного введения инсулина [16 - 18]. Результатом явилось снижение числа коэффициентов модели с 44 до 14. Эта модель с учётом влияния желудочно-кишечного тракта описывается системой уравнений в приложении. В [19, 20] с помощью анализа чувствительности число параметров, подлежащих идентификации при построении индивидуальной модели, было уменьшено до пяти:

- $p_2(1/(\text{мЕД/л})/\text{мин})$ - коэффициент интенсивности влияния концентрации инсулина на его действие;
- $p_3(1/\text{мин})$ - величина, обратная постоянной времени снижения концентрации глюкозы под действием инсулина;
- $p_4(1/\text{мин})$ - величина, обратная постоянной времени изменения концентрации глюкозы под действием пищи и глюкагона;
- $p_m(1/\text{мин})$ - обратная постоянная времени усвоения пищи в ЖКТ;
- $a(\text{б/р})$ - коэффициент интенсивности влияния пищи на концентрацию глюкозы.

Остальные параметры имеют смысл «популяционных», их значения берутся из научных публикаций. Возможность использования автоматического управления построенной упрощённой моделью исследовалась в [19, 20].

1. Исследование системы автоматического управления упрощённой моделью концентрации глюкозы в крови

В работе [19] исследовалась задача построения персонализированного алгоритма управления глюкозой. Было показано, что лучшие результаты при сравнении ПИД и ПД управлений получаются для ПД регулятора. То есть, контроль истории процесса через звено интегрирования снижает точность управления. Аналогичный вывод о преимуществе ПД регулятора опубликован в [21]. В [19] показано, что параметрами модели, в наибольшей степени влияющими на функционал качества являются параметры, характеризующие коэффициент интенсивности влияния концентрации инсулина на его действие и величины, обратные постоянным времени клиринга глюкозы.

Рассматривался простейший линейный алгоритм управления с пропорциональной и дифференциальной составляющими:

$$inpit = \max\left(0, (x_6 - n_h)K + \frac{dx_6}{dt} K_d\right)$$

Качество управления характеризовалось кусочно-линейным критерием, в котором снижение концентрации глюкозы в крови ниже заданного уровня - гипогликемический эффект подвергается большому штрафу по сравнению с увеличением концентрации глюкозы в крови выше заданного уровня – состояние гипергликемии. Кусочно-линейный критерий задается выражением:

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

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.

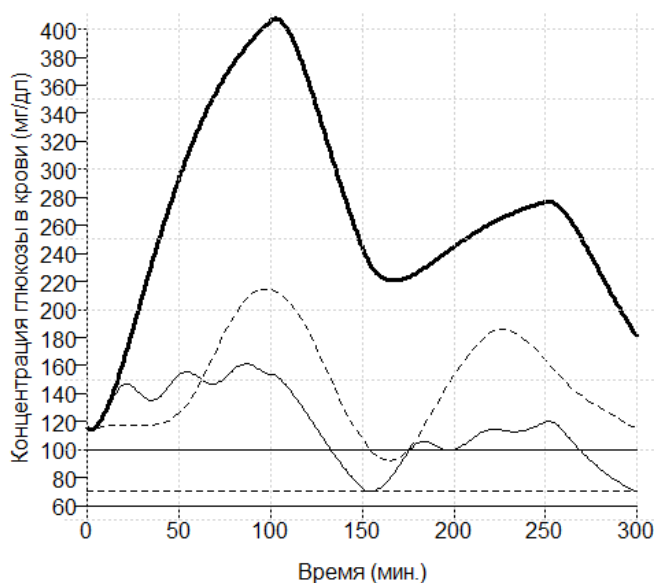


Рис. 1. Кривые изменения концентрации глюкозы в крови при отсутствии управления (жирная линия), при терапевтическом управлении (пунктир), при оптимальном ПД управлении (тонкая линия)

В работе [20] показана возможность идентификации персонализированных параметров пациента по записи фрагмента непрерывной гликемической кривой, разработан алгоритм поиска параметров ПД регулятора, соответствующих оптимальному закону управления. Результат показан на рис. 1, где приведены три кривые изменения концентрации глюкозы в крови. Жирная линия соответствует гипотетическому случаю отсутствия лечения. При этом концентрация глюкозы в крови достигает значения 400(мг/дл), что превышает жизненно допустимый уровень. Пунктирная линия показывает изменения концентрации глюкозы в крови, при назначенном врачом лечении. Концентрация глюкозы в крови при оптимальном ПД управлении отмечена тонкой непрерывной линией. Из рисунка видно, что назначенное врачом лечение не допустило повышение концентрации глюкозы в крови выше 220(мг/дл). Оптимальное ПД управление снизило максимальное значение концентрации глюкозы до 160(мг/дл), но не позволило снизиться ниже допустимого уровня гликемии 70(мг/дл). Таким образом, оптимальное ПД управление указывает врачу возможные пределы изменения концентрации глюкозы в крови.

2. Синтез ПД системы автоматического управления упрощённой моделью уровня глюкозы в крови

В настоящей работе рассматривается применимость описанной методики управления глюкозой в крови на интервале длительностью в 720 минут, при использовании модели, идентифицированной на интервале длиной 150 минут. На рис.2 показана результирующая гликемическая кривая. При расчётах учитывалось питание, которое получал пациент, выступавшее в роли внешнего возмущения на систему регуляции глюкозы. Время приёма пищи отмечено чёрными точками. Там же показана реальная гликемическая кривая, зарегистрированная в процессе лечения этого же больного на том же самом временном интервале в 720 минут – результат терапевтического лечения.

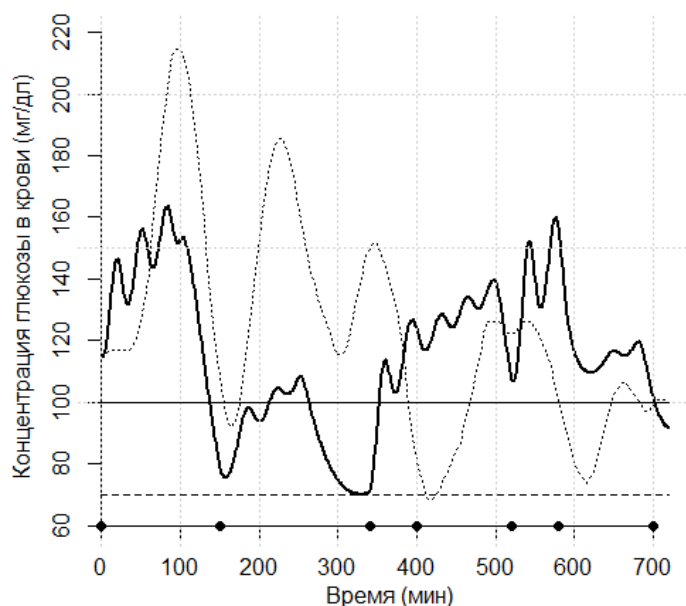


Рис. 2. Кривые изменения концентрации глюкозы в крови при терапевтическом управлении (пунктир) и при оптимальном ПД управлении (сплошная линия)

Из рис.2 видно, что оптимальное ПД управление, как и терапевтическое лечение, не допускает возникновения гипогликемии, а максимальная концентрация глюкозы в крови на интервале длительностью 720 минут не превосходит значения 165(мг/дл), при том, что максимальная концентрация глюкозы при терапевтическом лечении доходит до 215(мг/дл).

На рис.3 показана результирующая гликемическая кривая, полученная при применении описанного выше управления для того же пациента, но на совершенно ином интервале в 720 минут. Там же показана реальная гликемическая кривая, являющаяся результатом терапевтического лечения.

Как на рис.2, так и на рис.3 оптимальное ПД управление не допускает возникновения гипогликемии, максимальная на интервале длительностью 720 минут концентрация глюкозы в крови не превосходит значения 172(мг/дл), при том, что максимальная концентрация глюкозы при терапевтическом лечении доходит до 197(мг/дл).

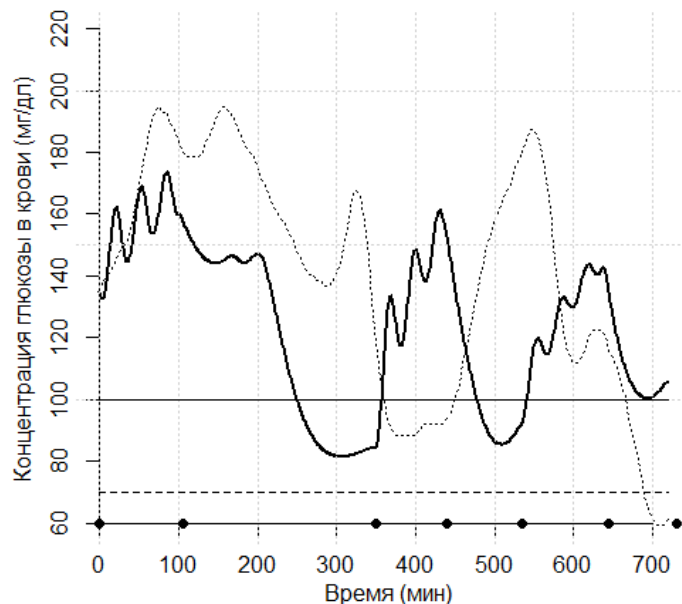


Рис. 3. Кривые изменения концентрации глюкозы в крови терапевтическом управлении (пунктир) и при оптимальном ПД управлении (сплошная линия)

3. Заключение

Доклад является завершением исследований, представленных в [18-20] по персонализации модели концентрации глюкозы в крови больного и построению персонализированной автоматической системы управления глюкозой. Персонализация модели и закона управления необходима для более точной настройки алгоритма управления при конструировании автоматических приборов поддержания жизни [22], например, носимой инсулиновой помпы.

Персонализация модели концентрации глюкозы проводилась с использованием упрощённой модели [16, 17] с включением в систему уравнений описания желудочно-кишечного тракта. Существенным является то, что управление осуществляется по измерениям сенсора концентрации глюкозы в интерстициальном пространстве, что не требует измерения глюкозы в крови. С этой целью система уравнений модели дополнена уравнением сенсора.

Исследование общего ПИД регулятора, содержащего контуры интегрирования и дифференцирования, показало, что для целей управления концентрацией глюкозы контур интегрирования может быть исключён без потери качества управления. В результате был выбран вариант управления с помощью ПД регулятора, для настройки которого достаточно задания двух коэффициентов усиления – по пропорциональному и по дифференциальному контурам. В качестве критерия управления был выбран кусочно-линейный критерий, в котором повышение концентрации глюкозы в крови, и снижение ниже уровня, при котором возникает гипогликемический эффект, учитывалось с различными весами.

При синтезе системы автоматического управления глюкозой показано, что персонализированная модель [20], идентифицированная на коротком отрезке времени в 150 минут, и персонализированный оптимальный закон управления, построенный на отрезке 340 минут, может применяться и на расширенном отрезке времени в 720 минут. Причём, расширенный отрезок времени может не включать в себя отрезок, на котором проводилась идентификация модели и настройка алгоритма управления.

4. Приложение

В приложении приведена система уравнений упрощенной математической модели метаболизма глюкозы. 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 – концентрация глюкагона в крови (нг/л),
- x_4 – действие инсулина (1/мин),
- x_5 – концентрация 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:

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

Параметры в модели имеют следующий смысл:

- p_1 – величина, обратная постоянной времени снижения действия инсулина (мин^{-1}),
- p_2 – коэффициент интенсивности влияния концентрации инсулина на его действие ($1/(\text{мЕД/л/мин})$),
- p_3, p_4 – величины, обратные постоянным времени изменения концентрации глюкозы (мин^{-1}),
- p_5 – коэффициент интенсивности влияния концентрации глюкагона на концентрацию глюкозы ($((\text{мг/дл})/(\text{нг/л})/\text{мин})$),
- p_6 – обратная постоянная времени запаздывания измерения ($0,075 \text{ мин}^{-1}$),
- 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^{-1}),
- g_5 – величина, обратная постоянной времени снижения концентрации инсулина (мин^{-1}),
- $alpha$ – коэффициент интенсивности влияния снижения концентрации глюкозы относительно заданного уровня на концентрацию глюкагона ($((\text{нг/л})/(\text{мг/дл})/\text{мин})$),
- $beta$ – коэффициент интенсивности влияния превышения концентрации глюкозы относительно заданного уровня на концентрацию инсулина ($((\text{мЕД/л})/(\text{мг/дл})/\text{мин})$),
- c_3, c_5 – заданные уровни концентрации глюкозы в процессе выработки глюкагона и эндогенного инсулина соответственно (мг/дл).

Литература

1. Yadav J., Rani A., Singh V. Performance analysis of fuzzy-PID controller for blood glucose regulation in type-1 diabetic patients // J Med Syst.. – 2016. . – Vol. 40:254. doi: 10.1007/s10916-016-0602-6.
2. 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. N 2. – С. 21–26.
3. Magni L., Raimondo D.M., Dalla Man C., et al. Model predictive control of glucose concentration in type I diabetic patients // Biomedical Signal Processing and Control. – 2009. – Vol. 4, N 4. – P. 338–346. doi.org/10.1016/j.bspc.2009.04.003.
4. Singla R., Singla A., Gupta Y., Kalra S. Artificial intelligence machine learning in diabetes care // Indian J Endocr Metab. – 2019. – Vol. 23. – P. 495–497.
5. Kovatchev B. Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas // Bioelectronic Medicine. – 2018. – N 4, 14. doi.org/10.1186/s42234-018-0015-6
6. Schmidt S., Meldgaard M., Serifovski N., et al. Use of an automated bolus calculator in MDI-Treated type 1 Diabetes // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, N. 5. – P. 984–990.

7. Gosak L., Martinovic K., Lorber M., Stiglic G. Artificial intelligence based prediction models for individuals at risk of multiple diabetic complications: A systematic review of the literature // *J Nurs Manag.* – 2022. – Vol. 30, N. 8. – P. 3765–3776. doi:10.1111/jonm.13894.
8. Wright A.P., Wright A.T., McCoy A.B., Sittig D.F. The use of sequential pattern mining to predict next prescribed medications // *Journal of Biomedical Informatics.* – 2015. – Vol. 53. – P. 73–80.
9. Lopez B., Raya O., Baykova E., et al. APPRAISE-RS: Automated, updated, participatory, and personalized treatment recommender systems based on GRADE methodology // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9, N. 2. e13074.
10. Patek S.D., Breton M.D., Hughes C., Kovatchev B.P. Control of hypoglycemia via estimation of active insulin, glucose forecasts, and risk-based insulin reduction // *Proc. 2nd Advanced Technol. Treatment for Diabetes*, – Athens, Greece, 2009, e804.
11. Cobelli C., Man C.D., Sparacino G., et al. Diabetes: Models, Signals, and Control // *IEEE Reviews in biomedical engineering.* – 2009. – Vol. 2. – P. 54 – 96.
12. Sturis J., Polonsky K.S., Mosekilde E., Van Cauter E. Computer model for mechanisms underlying ultradian oscillations of insulin and glucose // *Amer. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260. – P. E801–E809.
13. Magni L., Raimondo D.M., Man C.D., et al. Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis (CVGA) // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2008. – Vol. 2. – P. 630–635.
14. Marmarelis V. Modeling methodology for nonlinear physiological systems // *Ann. Biomed. Eng.* – 1997. – Vol.25. – P.239-251.
15. 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.
16. Markakis M.G., Mitsis G.D., Marmarelis V.Z. Computational study of an augmented minimal model for glycaemia control // *Proc. of the 30-th IEEE EMBS Annual International Conference.* – Canada, 2008. – P. 5445–5448.
17. Древаль А.В., Шестакова Т.П., Древаль О.А., Свешиникова А.Н., Пантелеев М.А., Медведев О.С. Сложная математическая модель регулирования гликемии, включающая данные непрерывного мониторинга гликемии и предназначенная для оптимизации помповой инсулинотерапии // *Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование гликемии (Ред. А.В. Древаль).* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 255–265.
18. Михальский А.И., Новосельцева Ж.А. Моделирование непрерывной гликемической кривой // *Управление развитием крупномасштабных систем (MLSD'2019): Труды Двенадцатой междунар. конф: в 2 т.* – М.: ИПУ РАН, 2019. – Т.2. – С. 1161–1166.
19. Михальский А.И., Новосельцева Ж.А. Построение замкнутой системы управления уровнем глюкозы в крови с выделением персонализированных параметров модели объекта // *Управление развитием крупномасштабных систем (MLSD'2021): Труды Двадцать первой междунар. конф: в 2 т.* – М.: ИПУ РАН, 2021. – Т.2. – С. 1733 – 1740.
20. Михальский А.И., Новосельцева Ж.А., Шестакова Т.П. Персонализация автоматической системы управления уровнем глюкозы по реальным данным // *Проблемы управления.* 2023. N 1. – С. 26-35.
21. Shugen K., Hisashi O., Eiko F., et al. Novel control system for blood glucose using a model predictive method // *ASAIO.* – 2000. – Vol. 46, N 6. – P. 657-662.
22. Gupta N, Castillo-Laborde C, Landry MD. Health-related rehabilitation services: assessing the global supply of and need for human resources // *BMC Health Services Research.* – 2011. – N. 11:276.