

ПОСТРОЕНИЕ ЗАМКНУТОЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ УРОВНЕМ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ С ВЫДЕЛЕНИЕМ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ ОБЪЕКТА

Михальский А.И., Новосельцева Ж.А.

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

Аннотация: Изучается проблема построения замкнутой системы управления уровнем глюкозы в крови с учётом изменчивости параметров пациентов. Исследуется возможность выделения параметров алгоритма управления, требующих индивидуальной подстройки к параметрам пациента. Показано, что такой подход повышает качество управления по сравнению с регулированием без учёта индивидуальности пациента.

Ключевые слова: персонализированная модель, замкнутая система управления уровнем глюкозы, учёт влияния сенсора.

Введение

Современные тенденции развития медицины ориентируются на внедрение в практику концепции 4П-медицины (персонализированная, предиктивная, превентивная, партисипативная) [1]. Следуя этой концепции усилия по сохранению здоровья и борьбе с недугами должны быть направлены на конкретного человека, а не на абстрактного пациента. Другими словами, лечить следует человека, а не болезнь. Проецируя этот подход на задачу автоматизации, насколько это возможно, процесса лечения, приходим к заключению, что математическая модель организма и алгоритмы управления должны отражать конкретного человека через персонализацию настраиваемых в модели параметров. Применительно к проблеме управления уровнем глюкозы в крови такой подход требует применения моделей, отражающих индивидуальные свойства пациента, а не построенных на основании параметров, основанных на «популяционных» оценках, часто получаемых в результате анализа разнородных, гетерогенных групп пациентов. Требование персонализации модели противоположно стремлению максимально подробно описать физиологический процесс в силу недоступности полного описания индивидуальных различий между пациентами. В [2] было предложено использовать относительно простую модель непрерывной гликемической кривой, но среди её параметров выделить те, которые больше других изменяют характер результирующей кривой. Именно эти параметры и следует оценивать при построении «персонализированной модели» по наблюдениям за конкретным пациентом. Для значений оставшихся параметров можно использовать «популяционные» оценки, например, взятые из литературы. В результате такого подхода получается не только индивидуальная настройка модели, но и сокращается число настраиваемых параметров, что ведёт к повышению их статистической точности.

Развитием подхода, изложенного в [2], является рассмотрение замкнутой системы управления уровнем глюкозы в крови больных сахарным диабетом первого типа и выделение параметров алгоритма управления, требующих индивидуальной подстройки к параметрам пациента. Таким образом, индивидуализируется не только модель пациента, но и алгоритм управления. В докладе рассматривается именно такая задача. Для описания непрерывной гликемической кривой использована упрощённая модель [3], а алгоритм управления уровнем глюкозы основан на широко применяющемся ПИД регуляторе [4].

1 Упрощённая модель непрерывного мониторинга гликемии

Основой использованной модели является линеаризованная модель регулирования уровня глюкозы в крови [3] без учета обмена глюкозы между кровью и интерстициальным пространством и влияния экзогенного инсулина.

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 глюкагона (мг/дл),

x_3 – отклонение концентрации глюкагона в крови от базального значения (нг/л),

x_4 – действие инсулина (1/мин),

x_5 – отклонение концентрации инсулина в крови от базального значения (мЕД/л),

G - концентрация глюкозы в крови (мг/дл),
 N - концентрация глюкагона в крови (нг/л),
 I - концентрация инсулина в крови (мЕД/л),
 $meal$ – поступление глюкозы с пищей (мг/дл/мин),
 $input$ – поступление экзогенного инсулина в кровоток (мЕД/л/мин),
 n_1 - базальное значение концентрации глюкозы в крови (90 мг/дл),
 n_3 - базальное значение концентрации глюкагона в крови (75 нг/л),
 n_5 - базальное значение концентрации инсулина в крови (15 мЕД/л),
 t – время (мин).

Модель описывается следующей системой уравнений:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= -p_1x_1 - x_4G \\
 \frac{dx_2}{dt} &= -p_4x_2 + p_5N + a \times meal \\
 \frac{dx_3}{dt} &= -g_3x_3 + alpha \times \max(0, (c_3 - G)) \\
 \frac{dx_4}{dt} &= -p_2x_4 + p_3I \\
 \frac{dx_5}{dt} &= -g_5x_5 + beta \times \max(0, (G - c_5)) + input \\
 G &= n_1 + x_1 + x_2 \\
 N &= n_3 + x_3 \\
 I &= n_5 + x_5
 \end{aligned} \tag{1}$$

Обозначения параметров:

p_1, p_4 – величины, обратные постоянным времени снижения концентрации глюкозы (1/мин),
 p_2 – величина, обратная постоянной времени снижения действия инсулина (1/мин),
 p_3 – коэффициент интенсивности влияния концентрации инсулина на его действие (1/(мЕД/л)/мин),
 p_5 – коэффициент интенсивности влияния концентрации глюкагона на концентрацию глюкозы ((мг/дл)/(нг/л)/мин),
 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 [2] показано, что из 8 параметров модели значимое влияние на изучаемые характеристики гликемической кривой оказывают вариации лишь трёх параметров: обратной постоянной времени снижения концентрации глюкозы, коэффициента интенсивности влияния концентрации глюкагона на концентрацию глюкозы, коэффициента интенсивности влияния пищи на концентрацию глюкозы. Именно эти три параметра следует оценивать при построении персонализированной модели человека, полагая остальные параметры равными их популяционным оценкам.

Система уравнений модели (1) должна быть дополнена уравнением, отражающим динамику обмена глюкозы между кровью и интерстициальным пространством, где расположен сенсор, как это рекомендуется в работе [5] :

$$\frac{dx_6}{dt} = -p_6(x_6 - G), \tag{2}$$

где x_6 – измеренная сенсором концентрация глюкозы, p_6 – обратная постоянная времени запаздывания измерения ($p_6 = 0.075 \text{ мин}^{-1}$).

2 Моделирование замкнутой системы управления уровнем глюкозы в крови больных сахарным диабетом первого типа

Замкнутая система управления уровнем концентрации глюкозы в крови больного диабетом первого типа моделировалась в предположении о том, что в качестве управляющего воздействия выступает экзогенный инсулин (переменная *input* в системе (1)), а выходной величиной является концентрация глюкозы в крови G . При этом в роли возмущающего воздействия рассматривалась серия из трех 60-минутных импульсов поступления глюкозы с амплитудой $200p_4$, вызванных принятием пищи (переменная *meal* в системе (1)). За критерий качества управления была выбрана разность максимального и минимального значений выброса концентрации глюкозы $D = G_{max} - G_{min}$ для двух последних импульсов. Такие ограничения позволяют рассматривать процесс управления с «естественными» начальными условиями.

Рассматривался простейший линейный алгоритм управления с пропорциональной, дифференциальной и интегральной составляющими:

$$input = (x_6 - n_1) * K + dx_6 * K_d + x_7 * K_i, \quad (3)$$

где dx_6 – разностное приближение производной x_6 , а x_7 – интегральная переменная, для формирования которой в систему (1) было добавлено уравнение

$$\frac{dx_7}{dt} = G - n_1. \quad (4)$$

Результаты моделирования замкнутой системы управления представлены на приведенных ниже рисунках. На рис. 1 показана серия гликемических кривых, полученных при включении в закон управления только пропорциональной составляющей, что соответствует нулевым значениям коэффициентов K_d и K_i в уравнении (3). Значения коэффициента K изменяются от 0 (случай разомкнутой системы, верхняя кривая) до 2 (нижняя кривая) с шагом 0.5. Из рисунка видно, что управление обеспечивает значительное уменьшение амплитуды выброса концентрации глюкозы и времени релаксации, одновременно вызывая опасность возникновения гипогликемического эффекта из-за процесса перерегулирования (снижения концентрации глюкозы ниже базального уровня).

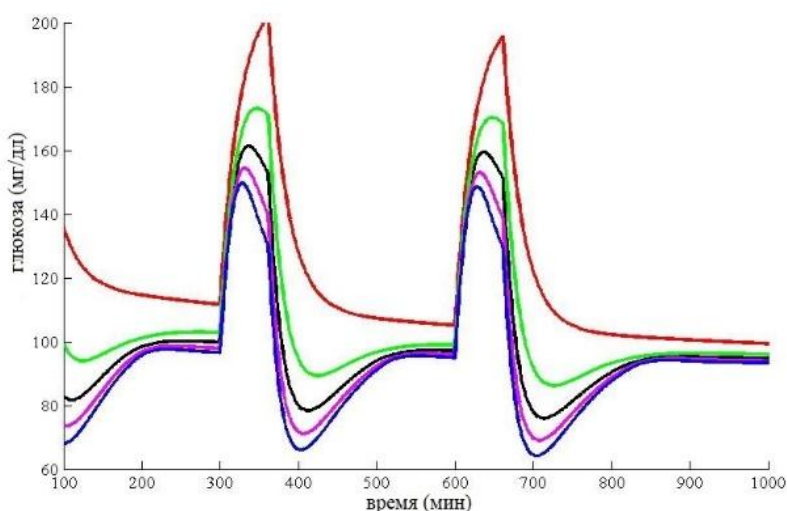


Рис. 1. Гликемические кривые при $K_d = K_i = 0$ и различных значениях K (красный 0, зелёный 0.5, чёрный 1.0, пурпурный 1.5, синий 2.0)

Рис. 2 иллюстрирует влияние включения в закон управления дифференциальной составляющей при постоянстве веса пропорциональной компоненты $K=1$. Коэффициент K_d изменяется от 0 (верхняя кривая) до 25 (нижняя кривая) с шагом 5. Коэффициент K_i равен нулю. Рисунок показывает существенное уменьшение амплитуды перерегулирования и времени возвращения к установившемуся состоянию. Улучшение динамики процессов релаксации обуславливает

практически одинаковую реакцию концентрации глюкозы на оба приема пищи, разделенные пятичасовым интервалом.

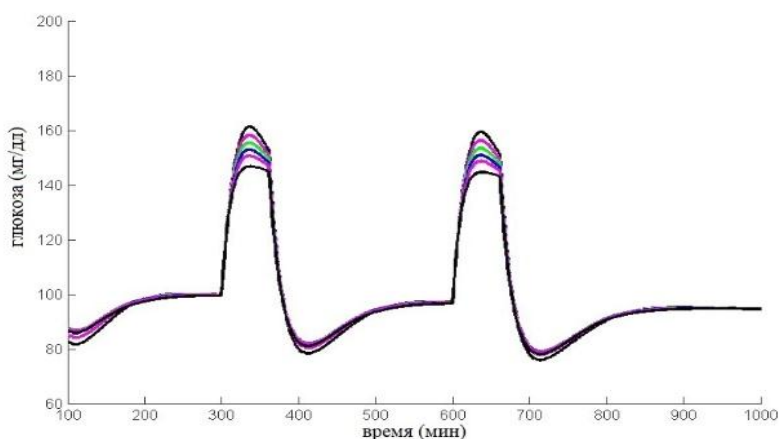


Рис. 2. Гликемические кривые при $K=1$, $K_i=0$ и различных значениях K_d (чёрный 0, пурпурный 5, зелёный 10, синий 15, пурпурный' 20, чёрный' 25)

Исследование необходимости включения в закон управления интегральной составляющей отражено на рис. 3. Веса пропорциональной и дифференциальной компонент остаются неизменными $K=1$, $K_d=20$. Коэффициент K_i принимает значения 0, 0.001, 0.01, 0.1. При таком законе управления увеличивается перерегулирование, а следовательно, и опасность гипогликемического эффекта, а выигрыш за счет обнуления установившейся ошибки оказывается незначительным (порядка 4 мг/дл).

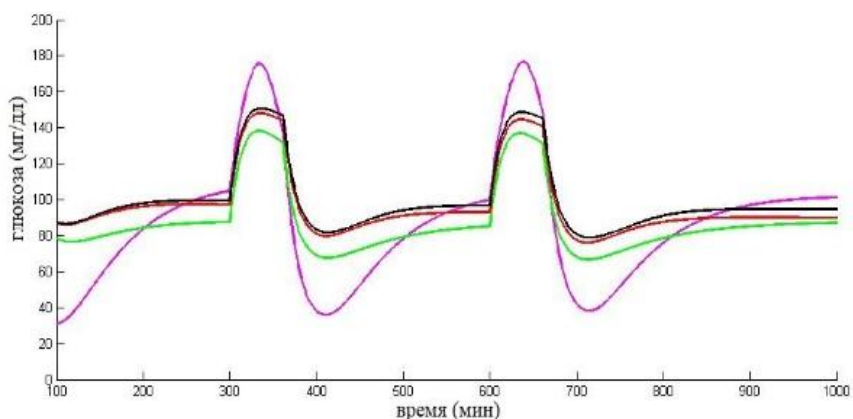


Рис. 3. Гликемические кривые при $K=1$, $K_d=20$ и различных значениях K_i (чёрный 0, красный 0.001, зелёный 0.01, пурпурный 0.1)

Приведенные соображения позволяют ограничиться только пропорциональной и дифференциальной составляющими алгоритма управления (PD управление), положив в (3) $K_i=0$ и определив значения коэффициентов K и K_d из условия минимума критерия качества управления $M=G_{max} - G_{min}$. Путём подбора значений коэффициентов K и K_d были найдены следующие оптимальные значения параметров $K=0.1$, $K_d=31$. При этом значение критерия качества управления равно $M=69.6$. Значение установившейся ошибки (относительно базального уровня) равно 4.6.

На рис. 4 красным цветом показано изменение уровня глюкозы в крови больного сахарным диабетом первого типа при использовании линейного алгоритма управления (3) с найденными параметрами. Чёрным цветом показана гликемическая кривая в случае отсутствия подачи экзогенного инсулина, то есть без управления. Видно, что PD управление позволяет существенно снизить уровень гипергликемии.

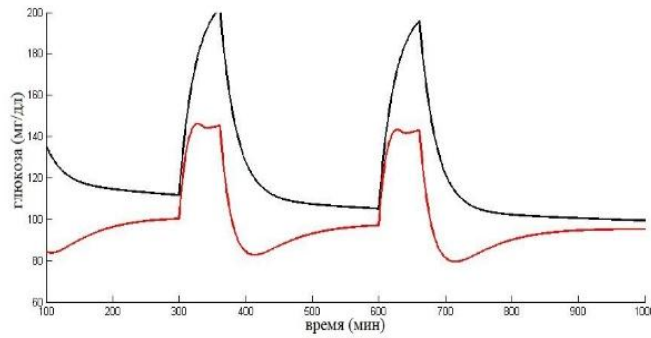


Рис. 4. Гликемическая кривая при отсутствии управления (чёрная) и при PD управлении (красная $K=0.1, K_d=31, K_i=0$)

3 Уменьшение гипогликемического эффекта

Характерной особенностью процесса управления уровнем глюкозы в крови является тот факт, что допускается значительно больший диапазон положительных отклонений уровня от базального значения (гипергликемический эффект), чем диапазон отрицательных отклонений (гипогликемический эффект). Уменьшение гипогликемического эффекта может быть достигнуто при использовании нелинейного критерия качества. Алгоритм управления, основанный на минимизации нелинейного критерия, учитывает не только «размах» гликемической кривой, но и ее положение относительно базального уровня.

В работе рассматриваются два нелинейных критерия качества управления – кусочно-линейный и логарифмический. Наиболее «радикальным» оказывается первый из них, в котором гипогликемический эффект подвергается достаточно большому штрафу. Кусочно-линейный критерий задается в следующем виде:

$$M = (G_{\max} - n_1) - K_c * (G_{\min} - n_1), \quad (5)$$

$$\text{Где } K_c = \begin{cases} 1, & (G_{\min} - n_1) > 0 \\ m > 1, & \text{иначе} \end{cases}.$$

При $m=5$ минимум критерия M , равный 77.9, достигается при параметрах алгоритма управления $K=0.1, K_d=10$. Отметим, что изменяется только коэффициент дифференциальной составляющей алгоритма. Соответствующая гликемическая кривая показана на рис. 5 красным цветом. Там же чёрным цветом показана гликемическая кривая, полученная при линейном критерии PD управления. Также на рисунке зелёной линией отмечен базальный уровень. В случае полной информации о параметрах модели путём минимизации этого критерия можно свести гипогликемический эффект к нулю.

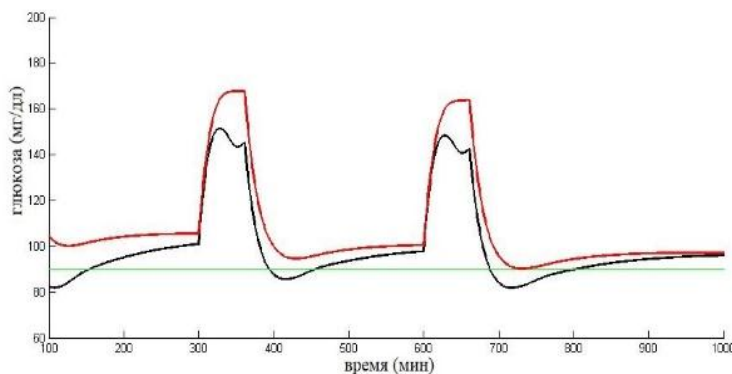


Рис. 5. Гликемические кривые для алгоритмов управления при линейном (чёрный) и кусочно-линейном (красный) критериях качества

Идея логарифмического критерия качества управления связана с упрощением формулы показателя риска, предложенной Ковачевым с соавторами [6]. Логарифмическое преобразование

$$f(x) = m \ln\left(\frac{x}{n_1}\right) + n_1; \quad (6)$$

где $m = -n_1(1 - \gamma) / \ln \gamma$, $0 < \gamma \leq 1$, определенное на интервале $[m_1, n_1 / \gamma]$, обладает следующими свойствами

$$f(m_1) = m_1, f(n_1) = n_1, f(n_1 / \gamma) = (2 - \gamma)n_1 \quad (7)$$

Таким образом, интервал $[f(m_1), f(n_1 / \gamma)]$ оказывается симметризованным относительно базального значения n_1 , и при $x > n_1$ происходит уменьшение масштаба значений функции $f(x)$.

Логарифмический критерий качества управления имеет вид

$$M_{лог} = f(G_{max}) - f(G_{min}) = m \ln \frac{G_{max}}{G_{min}}. \quad (8)$$

Минимальное значение критерия достигается при параметрах алгоритма управления $K=0.1$, $K_d=22$. Гликемическая кривая, полученная при таком алгоритме управления, показана на рис. 6 зеленым цветом. Можно отметить уменьшение гипогликемического эффекта по сравнению с использованием линейного критерия (черная кривая), однако не обеспечивается его полная компенсация, как это имеет место в случае кусочно-линейного критерия (красная кривая).

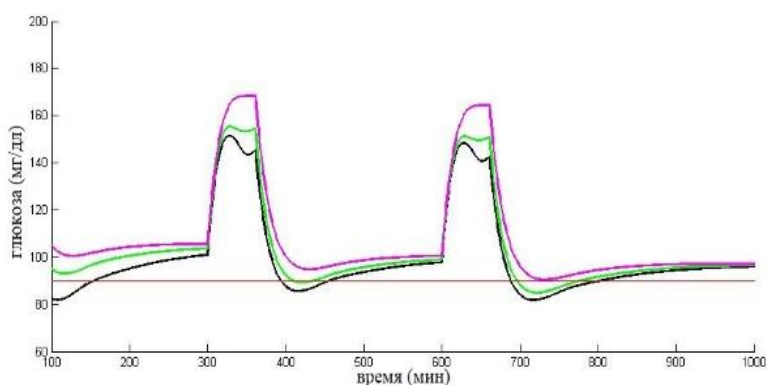


Рис. 6. Гликемические кривые для алгоритмов управления при линейном (черный), логарифмическом (зеленый) и кусочно-линейном (красный) критериях качества

4 Исследование чувствительности критерия качества управления относительно изменения параметров модели

Оценка чувствительности критерия качества к значениям параметров модели помогает провести хотя бы предварительное выделение тех параметров, которые требуют персонализированной идентификации, от так называемых «популяционных» параметров, допускающих использование значений, полученных в результате усреднения по популяции. Такое исследование для незамкнутой модели было проведено в работе [6]. В данном случае рассматривается замкнутая система управления уровнем глюкозы в крови больного сахарным диабетом 1 типа с предложенными критериями качества.

Методика оценки чувствительности предполагает вычисление критерия качества M при вариации рассматриваемого параметра на 30% от номинального значения в предположении о сохранении номинальных значений остальных параметров. При этом во внимание принимаются только те значения критерия, которые превышают его номинальное значение. Относительное изменение величины критерия δM определяется как отношение разности максимального и номинального значений критерия $M_{max} - M_{nom}$ к его номинальному значению. В свою очередь чувствительность вычисляется как $\delta M / 0.3$, где 0.3 - относительное изменение параметра. Результаты вычислений приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Чувствительность критериев качества управления к изменениям параметров модели

Параметр	Линейный критерий	Логарифмический критерий	Кусочно-линейный критерий
p1	0.30	0.31	1.00
p2	0.23	0.03	0.33
p3	0.23	0.43	1.19
p4	0.76	0.65	1.42
p5	0.13	0.05	0.42
g3	0.04	0.10	0.36
alpha	0	0	0
c3	0.05	0	0.06

Из Таблицы 1 видно, что наибольшая чувствительность всех вариантов критериев качества проявляется к параметрам p_4 и p_1 (величины, обратные постоянным времени клиринга глюкозы) и p_3 (коэффициент интенсивности влияния концентрации инсулина на его действие). Таким образом, эти параметры можно определить как «персонализированные».

Рис. 7 иллюстрирует влияние изменения параметра p_4 на форму гликемической кривой при алгоритмах управления, соответствующих линейному и кусочно-линейному критериям качества.

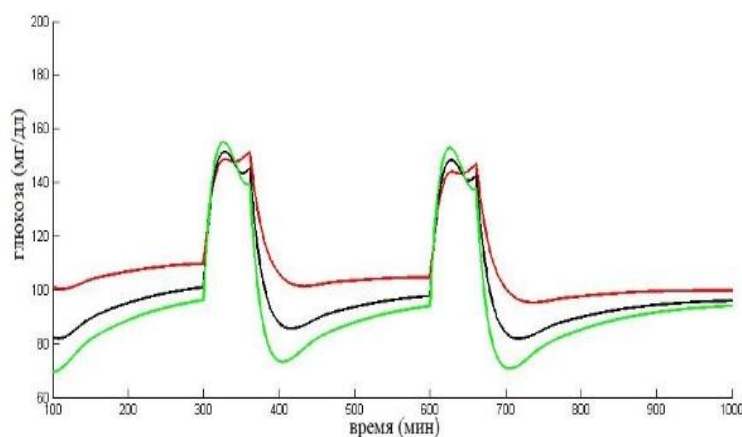


Рис. 7. Гликемические кривые при вариациях параметра p_4 для алгоритма управления при линейном критерии качества для номинального значения p_4 (чёрный), значение p_4 на 30% меньше номинального (красный), значение p_4 на 30% больше номинального (зелёный)

Аналогичную процедуру оценки чувствительности критериев качества управления к изменениям параметров модели можно провести в предположении об оптимизации закона управления в замкнутой системе с учетом измененных значений рассматриваемых параметров. Полученные результаты приведены в Таблице 2. Как и ранее, но в меньшей степени, наибольшая чувствительность всех критериев наблюдается по отношению к параметрам p_4, p_3, p_1 .

Таблица 2. Чувствительность критериев качества управления к изменениям параметров модели в оптимальной замкнутой системе

Параметр	Линейный критерий	Логарифмический критерий	Кусочно-линейный критерий
p1	0.11	0.31	0.34
p2	0.18	0.02	0.07
p3	0.19	0.41	0.47
p4	0.56	0.52	0.73
p5	0.04	0.05	0.17
g3	0.04	0.10	0.19
alpha	0	0	0
c3	0.01	0	0

Заключение

В докладе рассмотрен вопрос о построении замкнутой системы управления уровнем глюкозы крови. Особенностью представленного подхода является учёт того, что часть параметров объекта управления имеют уникальный индивидуальный характер и алгоритм управления должен настраиваться с учётом этого обстоятельства. В исследовании для описания непрерывной гликемической кривой использована упрощённая модель [3], а алгоритм управления уровнем глюкозы основан на широко применяющемся ПИД регуляторе [4] с учётом влияния сенсора [5]. Качество алгоритма управления определялось по критерию разности максимального и минимального значений выброса концентрации глюкозы для двух последних импульсов в серии из трех 60-минутных импульсов поступления глюкозы, вызванных принятием пищи. Дополнительно рассматривался вопрос уменьшения гипогликемического эффекта, путём использования нелинейного критерия качества управления. Приведены результаты для кусочно-линейного и для логарифмического критериев.

В исследовании показано, что ПИД регулятор в рассматриваемой задаче может быть замен ПД регулятором, не содержащим контур интегрирования. Проведён численный анализ чувствительности критериев качества управления к изменениям параметров объекта управления как при фиксированных параметрах алгоритма управления, так и при оптимальных по каждому из рассмотренных критериев качества управления.

Из расчётов следует, что наибольшая чувствительность всех вариантов критериев качества проявляется к параметрам, характеризующим коэффициент интенсивности влияния концентрации инсулина на его действие и величины, обратные постоянным времени клиринга глюкозы. Этот вывод сохраняется как при фиксированных параметрах алгоритма управления, так и при оптимальных по каждому из рассмотренных критериев качества управления. Эти параметры объекта можно рассматривать как «персонализированные», которые необходимо идентифицировать для каждого пациента. Значения прочих параметров модели можно принимать равными оценкам, полученным по большим неоднородным группам людей.

Литература

1. Пальцев М.А., Балушкина Н.Н., Чабан Е.А. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в Российской Федерации // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Т.2. 2015, №2. – С.48-54.
2. Michalskii A.I., Novosetseva J.A. Simplified Modeling of Continuous Glycaemia Curve. Simple model of diabetes // Proceedings of the 12th International Conference "Management of Large-Scale System Development" (MLSD). М.: IEEE, 2019. – С.1-4 <https://ieeexplore.ieee.org/document/8910986>.
3. 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.
4. Cobelli C., Man Ch. D., Sparacino G. et al. Diabetes: Models, Signals, and Control. // IEEE Rev. Biomed Eng. Vol. 1. 2009, № 2. – P.54-96. doi:10.1109/RBME.2009.2036073.
5. Древаль А.В., Шестакова Т.П., Древаль О.А., др. Сложная математическая модель регулирования гликемии, включающая данные непрерывного мониторинга 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.
6. Covachev B.P., Cox D.J., Kumar A. 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.