

Автоматизированная система управления уровнем глюкозы в крови

Е. Л. Литинская

Национальный исследовательский университет МИЭТ
zheka101993@yandex.ru

К. В. Пожар

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
kir-p@rambler.ru

Аннотация. В работе представлена система управления, предназначенная для поддержания концентрации глюкозы в крови у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, в заданном диапазоне путем подкожного введения инсулина. Представлена математическая модель, которая учитывает основные процессы и факторы, влияющие на динамику КГК в организме человека, и описывает основные процессы, протекающие в системе управления. Модель апробирована на клинических данных базы DirecNet. Сформулированы принципы поддержки принятия решений по расчету болюса инсулина после приема пищи и коррективке уровня глюкозы в крови по прогнозу его динамики с использованием предложенной модели.

Ключевые слова: математическая модель; система управления; поддержка принятия решений; концентрация глюкозы в крови; инсулинотерапия; сахарный диабет

I. ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа является широко распространенным заболеванием, вызванным недостаточной выработкой гормона поджелудочной железы инсулина и сопровождающимся повышенным уровнем глюкозы в крови.

Основным способом компенсации сахарного диабета 1-го типа является помповая инсулинотерапия, заключающаяся в подкожном введении инсулина для нормализации усвоения глюкозы. Инсулинотерапия сопровождается контролем концентрации глюкозы в крови (КГК). В настоящее время существуют два метода контроля КГК: ручной с использованием инвазивных (требующих нарушения кожного покрова) глюкометров и автоматизированный с использованием инвазивных мониторов глюкозы. Преимуществом мониторов глюкозы является возможность производить частые измерения КГК (~раз в 5 минут), что позволяет повысить эффективность инсулинотерапии.

Как правило, инсулиновые помпы и мониторы глюкозы используются пациентами, страдающими сахарным диабетом 1-го типа, независимо друг от друга, что требует

значительного участия пациента в принятии решений согласно рекомендациям врача и данным монитора по режиму введения инсулина и расчету вводимых доз.

Автоматизация процесса инсулинотерапии позволит значительно упростить процесс компенсации сахарного диабета для пациента, а реализация поддержки принятия решений уменьшит риск возникновения ошибки при расчете дозы инсулина, чрезмерное введение которого может привести к гипогликемической коме. Значительно повысить эффективность инсулинотерапии может позволить также метод управления на основе прогнозирующих моделей (model predictive control, MPC) [1]. Использование метода MPC в замкнутой системе из инсулинового насоса и монитора глюкозы позволит прогнозировать динамику КГК вследствие приема пищи и других факторов, учитывать физиологические задержки в усвоении инсулина и заблаговременно принимать меры по нормализации КГК.

На сегодняшний день не существует доступных систем автоматизированного поддержания уровня глюкозы в крови. В связи с чем, исследования в области автоматизированной инсулинотерапии являются актуальными и инновационными.

Задачами исследования, представленного в работе, являются:

- построение замкнутой автоматизированной системы управления уровнем глюкозы в крови;
- разработка математической модели, учитывающей основные процессы и факторы, влияющие на динамику КГК в организме человека, и описывающей основные процессы, протекающие в системе управления, а также позволяющей прогнозировать динамику КГК;
- разработка принципов поддержки принятия решений пациентом по определению режима введения инсулина.

II. СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ УРОВНЕМ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Целью системы управления уровнем глюкозы в крови является поддержания КГК пациента в заданном нормальном диапазоне путем подкожного введения инсулина. Исходя из заданного диапазона задающее

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-37-90028.

устройство (ЗУ) формирует целевое значение КГК, которое необходимо поддерживать (G_n). Исполнительное устройство (насос инсулина) осуществляет подкожное введение как базального (небольшие дозы в течение дня), так и болюсного (кратковременные значительные дозы) инсулина. При этом управляющее воздействие системы – это скорость введения инсулина, которое вырабатывается в усилительно-преобразовательном устройстве (УПУ) на основе задающего воздействия и ряда других факторов.

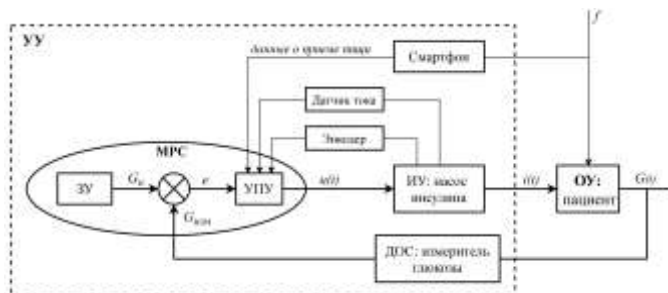


Рис. 1. Система управления уровнем глюкозы в крови

Система управления уровнем глюкозы в крови является замкнутой системой комбинированного принципа управления [2]. Методом управления в системе является прогнозирование КГК на основе математической модели (МРС). С точки зрения рассматриваемой системы управления единственным регулируемым процессом, влияющим на динамику КГК, является непосредственно введение инсулина. Такие же факторы, как прием пищи, стресс, а также ряд физиологических процессов можно отнести к внешним возмущениям, которые не регулируются системой напрямую. В этом случае возникает необходимость реализации принципов компенсации возмущений и обратной связи для обеспечения работы системы в отсутствие информации о возмущениях.

Единственным возмущением, которое можно компенсировать является прием пищи. На основе данных о приеме пищи, вводимых пациентом через смартфон или иной интерфейс, с помощью математической модели должен осуществляться прогноз о том, насколько повысится значение КГК, и с учетом этой информации расчет дозы болюса инсулина. При этом для улучшения эффективности компенсации целесообразно получать данные до начала приема пищи. Недостатком использования принципа компенсации подобным образом, является то, что необходимость введения данных о приеме пищи требует участия в ее работе пациента (система не является автоматической). Тем не менее, такой режим работы системы является более надежным, так как позволит пациенту контролировать управляющее воздействие и предотвратить введение некорректной дозы инсулина при возникновении нарушений в работе системы.

Принцип обратной связи по КГК является необходимым в системе управления уровнем глюкозы в крови для оценки отклонения реального значения КГК (выходная переменная – $G(t)$) от целевого нормального

значения и принятия мер по изменению управляющего воздействия, а также для получения начальной точки при построении прогноза.

Для повышения надежности работы системы в ней также предполагается обратная связь с насосом инсулина. Наличие в нем измерительных элементов, таких как датчик тока, энкодер и др., позволяет детектировать пережатие инфузионной системы, некорректное введение инсулина и другие ситуации ошибки в работе исполнительного устройства. Помимо этого, обратная связь по КГК также позволяет детектировать неисправности в работе системы при обнаружении значительного расхождения прогноза и измеренных значений.

Для описанной выше системы управления необходимо построение математической модели, которая отвечает следующим требованиям:

- учитывает основные процессы и факторы, влияющие на динамику КГК в организме человека, и описывает основные процессы, протекающие в системе управления;
- позволяет прогнозировать динамику КГК;
- позволяет рассчитывать дозу болюса инсулина по данным о приеме пищи.

III. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СИСТЕМЫ

В организме человека глюкоза является основным источником энергии для обеспечения метаболических процессов. В связи с исключительной важностью поддержания стабильной КГК у человека существует сложная система гормональной регуляции параметров углеводного обмена [3, 4]. Схема регуляции КГК представлена на рис. 2.



Рис. 2. Схема регуляции глюкозы и инсулина в организме человека

Большинство математических моделей динамики КГК [5] направлены на строгое описание физиологических процессов, происходящих в организме, и представляют собой системы дифференциальных уравнений высоких порядков, а также нейросетевые схемы расчёта, учитывающие множество физиологических параметров, достоверное получение которых не представляется возможным. Предложенная модель является аддитивной и строится на описании процессов с учетом разрыва обратной связи вследствие диабета.

Текущая КГК G представляется как суперпозиция функций повышения КГК вследствие приема пищи G_f , гликогенолиза и глюконеогенеза под действием глюкагона G_{gn} , базального адреналина G_{e-bas} , выброса адреналина вследствие стресса G_{e-str} , и снижения КГК вследствие действия базального G_{i-bas} , болюсного G_{i-bol} и остаточного инсулина G_{i-res} . G_0 – начальная КГК.

$$G = G_0 + G_f + G_{gn} + G_{e-bas} + G_{e-str} - G_{i-bas} - G_{i-bol} - G_{i-res}$$

Изменение КГК вследствие приёма пищи определяется средней скоростью приёма пищи v_{fi} , определяемой как отношение массы принятой пищи m_{fi} к времени приёма пищи T_i , гликемическим индексом пищи и относительным содержанием углеводов в i -м продукте v_i . Из эмпирических данных весовая функция полагается сигмоидальной, тогда функцию приема пищи можно описать формулой (1). Прочие функция строятся аналогично функции приема пищи.

$$\Delta G_i(t) = \int_{t_i}^{t_i+T_i} \frac{v_{fi} v_i}{km_T} \left(\frac{1}{1 + e^{-\alpha(t - \tilde{t}_i - t_{gluc} - \frac{\tau_1}{2\zeta_i}) / \frac{\tau_1}{\zeta_i}}} \right) d\tilde{t}_i = \frac{m_{fi} v_i \tau_1}{km_T \alpha \zeta_i} \left(\frac{\alpha \zeta_i}{\tau_1} - \frac{1}{T_i} \ln \frac{1 + e^{-\alpha(t - \tilde{t}_i - T_i - t_{gluc} - \frac{\tau_1}{2\zeta_i}) / \frac{\tau_1}{\zeta_i}}}{1 + e^{-\alpha(t - \tilde{t}_i - t_{gluc} - \frac{\tau_1}{2\zeta_i}) / \frac{\tau_1}{\zeta_i}}} \right), \quad (1)$$

где $\Delta G_i(t)$ – изменение КГК вследствие приёма i -го компонента пищи, ζ_i – нормированный гликемический индекс, τ_1 – время полного усвоения чистой глюкозы, t_i – время начала приема пищи, t_{gluc} – время задержки начала усвоения пищи, k – относительное содержание жидкости в теле, m_T – масса тела, α – коэффициент.

Исходя из модели дозу инсулина n_n , необходимую для достижения целевой КГК G_n можно вычислить как:

$$n_n = \frac{km_T}{\mu} \left(\lim_{t \rightarrow \infty} (G(t)) - G_n \right) = \frac{km_T}{\mu} \left(\left(G_0 + \sum_i \frac{m_{fi} v_i}{km_T} - \sum_j \frac{\mu n_j}{km_T} \right) - G_n \right)$$

Для проверки эффективности работы модели было использовано 50 обработанных треков КГК, полученных из базы данных DirecNet [6], имеющих наиболее полные данные о приёме пищи и введении инсулина. На рис. 3 представлен пример моделирования с использованием предложенной модели и сигма-модели [5].

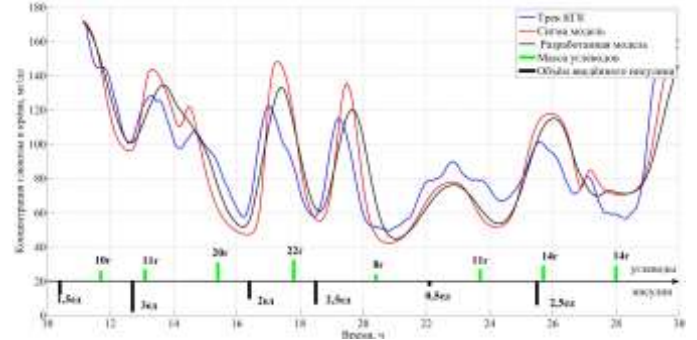


Рис. 3. Сравнение разработанной модели с сигма-моделью

СКО модели в течение 24 ч составила 26,3 мг/дл, что говорит о ее пригодности для ее использования в системе управления и для прогнозирования КГК. При краткосрочном прогнозировании и итерационной коррекции модели точность существенно повышается. Средняя суточная погрешность моделирования по выборке составила 16,9 %.

IV. СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Для повышения эффективности системы управления уровнем глюкозы в крови необходимо обеспечить поддержку принятия решений пациента (ППР). В системе автоматизированной инсулинотерапии должна осуществляться поддержка принятия решений пациента по компенсации изменений динамики КГК:

- вследствие приема пищи – рекомендованное значение болюса инсулина;
- при регистрации убывающей динамики КГК после введения инсулина – рекомендованный объем пищи (углеводов);
- при регистрации возможных рисков возникновения гипер- или гипогликемии;
- при детектировании возможных нарушений в работе системы управления.

Также, важной задачей ППР в разработанной системе управления является обеспечение удобного взаимодействия пациента и системы, доступа информации, вводимой пользователем в алгоритмы управления

реализующие работу математической модели. Для этого система поддержки принятия решений должна иметь базу данных продуктов, содержащую необходимую для модели информацию (гликемический индекс, содержание углеводов и др.), а также должна быть реализована система управления базой данных, обеспечивающая удобное использование ее пациентом для ввода данных о принятой им пище.

Рекомендованные значения болюса инсулина предлагается пациенту после того, как он ввел данные о приеме пищи. При этом пациент может подтвердить введение инсулина или задать дозу вручную. Расчет рекомендованной дозы инсулина осуществляется с помощью математической модели. Система ППР должна содержать систему (алгоритм) управления моделью, а именно осуществлять построение графика прогноза на основе данных модели, а также формирование входных данных для модели.

Эффективность ППР в разработанной системе управления может также обеспечиваться наглядным и удобным интерфейсом пользователя, а именно удобными средствами ввода и вывода информации, предупреждений, предлагаемых решений определенных нарушений. Например, при возникновении риска гипогликемии, пользователь должен получить соответствующее предупреждение и предложение принять пищу с определенной массой углеводов, рассчитанной с помощью математической модели.

При детектировании возможных нарушений в работе системы управления ППР должна обеспечивать пациентами рекомендациями по исправлению нарушения и уменьшению рисков здоровью, связанных с ошибкой. Например, при детектировании большого расхождения измеряемого значения КГК монитором с прогнозом, система должна предложить пациенту провести калибровку, то есть измерение обычным инвазивным глюкометром, чтобы определить есть неисправность в мониторе.

V. РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработана система управления уровнем глюкозы в крови у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Система является автоматизированной системой комбинированного принципа управления и использует методы компенсации влияния на динамику КГК приема пищи (данные вводятся пациентом в смартфон) и обратной связи по КГК, измеряемой монитором глюкозы.

Преимуществом разработанной системы управления является метод управления МРС, позволяющий прогнозировать динамику КГК, учитывать физиологические процессы в организме пациента, в частности задержки в усвоении инсулина и заблаговременно корректировать управляющее воздействие для нормализации КГК.

Разработана аддитивная математическая модель динамики КГК с явной зависимостью от времени. Модель учитывает массу тела пациента, количество принимаемых углеводов, гликемический индекс и время приёма пищи, а также время, тип и дозу введения инсулина, длительность введения инсулина и приёма пищи, остаточный и базальный инсулин.

Модель апробирована на 50 треках КГК базы данных DirecNet. СКО модели в течение 24 ч составила 26,3 мг/дл, средняя суточная погрешность моделирования по выборке составила 16,9 %. Модель позволяет прогнозировать КГК и по данным о приеме пищи, рассчитывать дозу болюса инсулина и, таким образом, может использоваться в качестве основы системы управления уровнем глюкозы в крови, реализуя метод МРС.

Определены принципы поддержки принятия решений в системе автоматизированной инсулинотерапии. Система ППР позволит пациенту более эффективно принимать решения по расчету дозы введения инсулина, компенсации возрастающей или убывающей динамики КГК и нарушений в системе управления, зарегистрированных при обработке данных монитора глюкозы и прогноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] R. Hovorka Continuous glucose monitoring and closed-loop systems // *Diabetic Medicine*. 2005. № 23. С. 1-12
- [2] Ким Д.П. Теория автоматического управления. Т.1. Линейные системы. М.: ФИЗМАЛИТ, 2003. 288 с.
- [3] Konig M., Bulik S., Holzthutter H.G. Quantifying the Contribution of the Liver to Glucose Homeostasis: A Detailed Kinetic Model of Human Hepatic Glucose Metabolism // *PLoS Computational Biology*. 2012. Vol. 8. Iss. 6.
- [4] Szablewski L. Glucose Homeostasis // *Gluconeogenesis*. Ed. W. Zhang. 2017. Rijeka, Croatia: InTech. P. 5-20.
- [5] Базаев Н.А., Пожар К.В., Руденко П.А. Математическое моделирование динамики концентрации глюкозы в крови // *Медицинская техника*. 2014. № 6. С. 8-11.
- [6] Rudenko P.A., Bazaev N.A., Pozhar K.V., Litinskaia E.L., Grinvald V.M., Chekasin A.I. Getting Daily Blood Glucose Tracks Using Clinical Protocols of the DirecNet Database // *Biomedical Engineering*. Springer. Germany. 2018. pp. 346-349.