

АНАЛИЗ ДАННЫХ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛИКЕМИИ

Михальский А.И., Новосельцева Ж.А.

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН,

Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная д.65

ipuran@yandex.ru

Аннотация: Описывается методика поиска значимых для идентификации персонифицированной модели метаболизма глюкозы параметров. Используя методологию корреляционного анализа с учётом чувствительности выхода модели к изменению параметров, выделены три параметра, которые необходимо идентифицировать по данным пациента, зафиксировав остальные параметры на уровне их «популяционных оценок».

Ключевые слова: упрощённая модель метаболизма глюкозы, уменьшение числа параметров, корреляционный анализ, популяционные оценки, персонифицированные модели.

Введение

Математическое моделирование физиологических процессов стало неотъемлемой частью исследования живых систем и вошло в лечебную практику. Например, математические модели используются при разработке инсулиновой помпы, предназначенной для поддержания должного уровня глюкозы в крови пациента, страдающего диабетом, путём микроинъекций инсулина. Режим и количество вводимого инсулина определяется состоянием пациента и выбранным режимом работы помпы. Так в простейших устройствах реализуются два режима: болюсные и базисный. В болюсном режиме пациент самостоятельно вводит инсулин после каждого приёма пищи с учётом количества потреблённых углеводов, выраженного в хлебных единицах. В базисном режиме осуществляется автоматическое поступление маленьких доз инсулина в кровотоки каждые несколько минут. В конструкцию более сложных современных моделей инсулиновых помп включен контур обратной связи, позволяющий не только контролировать текущий уровень глюкозы, но и прогнозировать его изменение [1,2].

Попытки применения подробных моделей, учитывающих все детали физиологического процесса, сталкиваются с проблемой идентификации параметров модели. Для надёжной идентификации кроме сложных алгоритмов требуются надёжные экспериментальные данные, число которых растёт квадратично с увеличением точности оценки параметров. В результате для идентификации сложных

моделей используются экспериментальные данные, собранные не с одного пациента, а в группе пациентов, различающихся индивидуальными характеристиками и особенностями заболевания, что приводит к идентификации не индивидуальной модели, а к построению обобщённой модели для исследуемой группы – популяционной модели. Применение такой обобщённой модели может оказаться недостаточно эффективным при лечении конкретного пациента.

Таким образом, возникает задача построения более простых моделей, отражающих лишь основные характеристики изучаемого физиологического процесса, но требующие идентификации малого числа параметров, которые можно идентифицировать по данным конкретного пациента. Такая индивидуальная модель лучше, чем популяционная отражает индивидуальные особенности, как пациента, так и заболевания. Будучи встроенной в программную часть инсулиновой помпы, идентификация индивидуальной модели может проводиться динамически по мере накопления данных о пациенте в процессе штатной работы помпы, повышая точность работы модели.

1 Упрощённые математические модели метаболизма глюкозы

Математические модели метаболизма глюкозы с целью управления лечением диабета разрабатывались с самого начала внедрения математических методов в медицину [3-5]. По мере увеличения вычислительных мощностей и развития программных средств моделирования стали возникать математические модели, детально описывающие физиологические изменения в организме при диабете [1 - 5]. В то же время велись и работы по упрощению моделей и уменьшению числа коэффициентов в модели, подлежащих оцениванию, используя метод оценивания главной динамической моды [6]. В результате сложную нелинейную модель метаболизма глюкозы удалось свести к упрощённой квадратичной модели [7], которую, в свою очередь, удалось свести к минимальной модели, описывающей метаболические эффекты влияния внутривенного введения инсулина на уровень глюкозы в крови [8]. При этом исходная модель, включающая 22 состояния и требующая оценки 44 параметров, заменяется моделью с 5 состояниями содержащей 11 параметров.

В настоящей работе предлагается рассматривать чувствительность выхода модели уровня сахара в крови по отношению к изменениям параметров этой модели. Для тех параметров, изменения которых мало влияют на выход модели, можно использовать оценки, построенные по данным большой группы пациентов – популяционные оценки. Значения параметров, сильно влияющих на результат, необходимо оценивать по индивидуальным данным наблюдения за пациентом. В случае, если таких параметров окажется мало, то точность их оценки окажется достаточной даже при небольшом числе наблюдений. Это обстоятельство позволяет строить персонализированные модели пациентов для дальнейшего использования при их лечении, в частности, для индивидуальной настройки «умной» инсулиновой помпы.

2 Выделение значимых параметров

В основу исследования была положена модель управления гликемией [1] без учета обмена глюкозы между кровью и интерстициальным пространством и влияния экзогенного инсулина. В модели использовались параметры:

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 постоянной времени снижения концентрации глюкозы из-за клиринга в инсулиннезависимые и инсулинзависимые ткани соответственно (1/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 при управлении процессами выработки глюкагона и инсулина соответственно (мг/дл).

Для исследования возможностей упрощения модели рассматривалась реакция концентрации глюкозы в крови здорового человека на подачу трех импульсов питания в моменты $t=0; 300; 600$ мин длительностью 60 мин с амплитудой $200p_3$. Начальные значения концентраций глюкозы и глюкагона были выбраны соответствующими известным из литературы средним значениям $x_1(0)=100, x_3(0)=75$.

Начальные значения концентрации инсулина и его действия приняты равными нулю. В качестве критериев, характеризующих гликемическую кривую, были выбраны амплитуда первого выброса x_{1max} и длительность периода релаксации t_{relax} , определяемое как длительность интервала между моментами достижения максимума и пересечения уровня $x_1=100$.

Оценка чувствительности уровня сахара в крови проводилась с помощью корреляционного анализа. Для этого параметры модели независимо возмущались согласно нормальному распределению 100 раз. Математические ожидания параметров равнялись значениям параметров модели здорового человека, взятым из [1], а величины дисперсий подбирались экспериментально из условия получения осмысленного поведения гликемической кривой. Для каждого полученного случайного набора параметров фиксировались рассчитанные по модели значения критериев x_{1max} и t_{relax} . На основании результатов моделирования рассчитывались значения коэффициентов корреляции.

Характеристики случайных возмущений параметров модели и оценки коэффициентов корреляции для каждого из критериев приведены в табл. 1. Из табл. 1 следует, что коэффициенты корреляции между значениями параметров и критериев для 7 параметров модели либо равны нулю, либо достаточно мало отличаются от нуля. Значимое влияние на изучаемые характеристики гликемической кривой оказывают лишь три параметра:

p_3 – величина, обратная постоянной времени снижения концентрации глюкозы из-за клиринга в инсулиннезависимые ткани (1/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).

Таблица 1. Оценки коэффициентов корреляции с x_{1max} и t_{relax} при случайном возмущении параметров модели (1)

Параметр	Математическое ожидание	Среднеквадратичное отклонение	Коэффициент корреляции с x_{1max}	Коэффициент корреляции с t_{relax}
p_1	0.075	0.023	0.17	0.0
p_2	1.3E-5	0.4E-5	0.0	0.0
$1/p_3$	45.5	15	-0.90	0.96
p_4	0.1	0.03	0.0	0.0
p_5	0.016	0.005	1.0	0.97
a	1.0	0.3	1.0	0.97
g_3	0.6E-3	0.2E-3	0.0	0.0
g_5	0.42	0.12	0.17	0.17
alpha	3.7E-3	1.2E-3	0.0	0.0
beta	0.105	0.033	0.0	0.0

Именно эти три параметра следует оценивать при построении персонифицированной модели здорового человека, полагая остальные параметры равными их популяционным оценкам. Аналогичный результат был получен и при упрощении модели для пациента, страдающего диабетом первого типа.

Заключение

В работе рассмотрена проблема упрощения математической модели метаболизма глюкозы путём оценки степени чувствительности результата моделирования к изменениям параметров. Показано, что для этой цели можно использовать методологию корреляционного анализа с введением «зоны нечувствительности», что позволяет существенно уменьшить число оцениваемых параметров. В результате, при построении персонифицированной модели либо здорового человека, либо пациента, страдающего диабетом, следует оценивать малое число параметров, сильно влияющих на результат моделирования, полагая остальные параметры равными их популяционным оценкам. Такой подход эффективен в ситуации малого числа наблюдений для конкретного пациента.

Применение описанной методологии во врачебной практике моделирования не только диабета, но и других заболеваний, позволит создавать персонифицированные модели, отражающие индивидуальные свойства пациентов. Такие модели будут эффективны при разработке стратегии лечения, апробировании на модели новых подходов к лечению, настройке медицинского оборудования, в частности носимого, на индивидуальные особенности пациентов.

Литература

1. Древаль А.В., Шестакова Т.П., Древаль О.А., и 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.
2. Свешикова А.Н., Пантелеев М.А., Древаль А.В., и др. Теоретическая оценка параметров метаболизма глюкозы на основе данных непрерывного мониторинга гликемии с помощью математического моделирования // Биофизика. 2017, Т. 62. 2017, № 5. – С.1023-1029.
3. Древаль А.В., Новосельцев В.Н., Оркина Е.Л. Сложная математическая модель сахарного диабета в оценке различных механизмов патогенеза гипергликемии и подбора оптимальной помповой инсулинотерапии // Автомат. и телемех. 1982, №11. – С.174-176.
4. Древаль А.В., Маколкин В.И., Новосельцев В.Н., Оркина Е.Л. Проверка некоторых гипотез о патогенезе диабета методом математического моделирования // Биофизика. Т. 28. 1983, №5. – С.866-872.
5. Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю.В., и др. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом // Вестник РАМН. Т. 70. 2015; №5. – С.549–560.
6. Marmarelis V. Modeling methodology for nonlinear physiological systems // Ann. Biomed. Eng. V.25. 1997. – P.239-251.
7. 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. – 556p.
8. 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.