

ОЦЕНИВАНИЕ АНОМАЛИЙ БАЛАНСА ВИРТУАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ИСКУССТВЕННОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ¹¹³

Ядыкин И.Б., Катаев Д.Е.

*Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН,
Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная д.65
jad@ipu.ru, dekataev@gmail.com,*

Галяев И.А.

*Московский физико-технический институт (НИУ),
Россия, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д.9
ivan.galyaev@yandex.ru*

Аннотация: Сахарный диабет - метаболическое заболевание, которым страдают сегодня сотни миллионов людей. В настоящее время ведутся работы по созданию автоматических систем введения инсулина пациенту. В докладе рассмотрено использование метода энергетических функционалов для оценивания состояния пациента после получения дозы инсулина.

Ключевые слова: грамианы, спектральные разложения, энергетические функционалы, поджелудочная железа, инсулин, глюкагон.

Введение

Сахарный диабет 1 типа — это хроническое заболевание, которое происходит, когда бета-клетки поджелудочной железы разрушаются, после чего организм не может вырабатывать достаточное количество инсулина для поддержания необходимого уровня глюкозы в крови. Чтобы поддерживать баланс уровня глюкозы, необходимо самостоятельно вводить инсулин на основе измерений концентрации глюкозы в крови и оценки содержания углеводов в пище. Цель состоит в том, чтобы держать уровень глюкозы в равновесии, избегая слишком высоких значений (гипергликемия) и слишком низкий (гипогликемия). В то же время появились новые технологии, которые уменьшают сложность лечения и обеспечивают лучшие результаты для здоровья в целом. Появление инсулиновых помп для обеспечения непрерывного введения инсулина позволила многим людям улучшить контроль уровня глюкозы, по сравнению с тем, что они могли раньше выполнять

¹¹³ Данная работа выполнена при поддержке гранта РНФ 19-19-00673

несколько ежедневных инъекций инсулина. Эти насосы обеспечивают введение так называемого базального инсулина, что является низкой фоновой дозой инсулина, чтобы компенсировать прием пищи с высоким содержанием углеводов. Еще один важный технологический прорыв был связан с появлением непрерывного монитора глюкозы - устройства, которое использует подкожный электрод для измерения концентрации глюкозы в плазме крови. В сочетании с инсулиновыми насосами и мониторами глюкозы люди могут жить с диабетом в относительно комфортных условиях, и имеют возможность оказать гораздо большее влияние на свое здоровье, чем это было возможно ранее. Пациент наблюдает за концентрацией глюкозы, вычисляет дозу инсулина и использует насос для управления этой введением этой дозой. Возможность использовать информацию от датчиков глюкозы и инсулиновую помпу для автоматического управления уровнем глюкозы является той целью, которая приоткроет новую эру в управлении диабетом. Искусственная поджелудочная железа позволит улучшить терапию лечения диабета с использованием алгоритма контроля и обеспечения автоматической дозировки инсулина. Многие варианты уже были испытаны в клинических исследованиях, причем некоторые даже проводятся в амбулаторных условиях.

1 Задача анализа баланса виртуальной энергии модели медико-биологической модели

1.1 Спектральное разложение виртуальной энергии

В работе определяется задача анализа баланса виртуальной энергии динамической системы через спектральные разложения квадрату H_2 -матричной передаточной функции системы. Рассмотрим устойчивую стационарную непрерывную линейную динамическую систему со строго собственной передаточной функцией $G(s)$ и импульсной характеристикой $H(t)$. В этом случае все собственные значения этой системы лежат в левой полуплоскости, а конечные H_2 -нормы передаточной функции определены и согласно теореме Парсевала их нормы равны.

Используя результаты теории вычетов, интегралы в выражениях квадратов представимы в терминах суммы вычетов подинтегральной функции. Этот подход впервые был предложен в [1,2] на основе спектральных разложений системных грамианов, использующих матрицы Фаддеева. Бесконечный энергетический функционал выражает виртуальную энергию подсистемы, вызванную приложением импульса к ее входу. Вычисление спектрального разложения этой энергии позволяет определить время максимальной абсорбции инсулина на основании данных идентификации модели по данным измерений в реальном времени. Конечный энергетический функционал описывает эволюцию энергии во времени. Это дает возможность осуществлять прогноз развития процесса абсорбции инсулина.

1.2 Используемая модель поджелудочной железы

Рассмотрим модель кинетики подсистем, предложенную группой авторов работ [3,5]. Модель кинетики глюкозы, инсулина и глюкагона состоит из моделей кинетики релевантных подсистем поджелудочной железы, печени, пищеварительного тракта и кровеносной системы. Равновесным состоянием данной системы является ноль, и оно не входит в множество состояний, соответствующих живому организму. Таким образом, в рамках данной работы остается прибегнуть к поиску аномалий в результатах спектрального разложения виртуальной энергии системы при изменении дозы вводимого в систему инсулина.

2 Анализ баланса виртуальной энергии модели поджелудочной железы при различных дозах вводимого инсулина

В используемом сценарии симулируется возмущение начальными условиями такими, что концентрация глюкозы в плазме крови существенно выше, чем во внутриклеточном пространстве. Это призвано имитировать внутривенное питание. Также начальные условия имитируют одновременную инъекцию инсулина в диапазоне от 0 до 0.150 МЕ. На рисунке 1 представлены зависимости элементов P_i спектрального разложения виртуальной энергии, соответствующих i -ой моде, от вводимой дозы инсулина для мод 1 и 6 связывающих концентрации глюкозы в различных тканях и регулирующих их параметров, а также моды 8, полностью связанной с концентрацией инсулина в межклеточном пространстве.

Наибольший интерес представляет зависимость P_8 , имеющей локальный минимум при дозировке около 0.055 МЕ. Симуляции показали, что по мере роста дозы в диапазоне значений слева от локального минимума P_8 происходит насыщение межклеточного пространства внешним инсулином, что приводит к существенному замедлению снижения его уровня вплоть до временной остановки данного процесса при дозе, соответствующей локальному минимуму. Это, как и ожидалось, также сопровождается ускорением снижения уровня глюкозы в плазме крови. Эксперименты с дозами,

превышающими 0.06 МЕ, т. е. справа от локального минимума приводили к ситуации, когда концентрация инсулина в межклеточном пространстве в первые часы моделирования начинала превышать начальное значение на фоне стремительного снижения уровня глюкозы в тканях до неприемлемо низких значений. Такую ситуацию можно интерпретировать как явную передозировку.

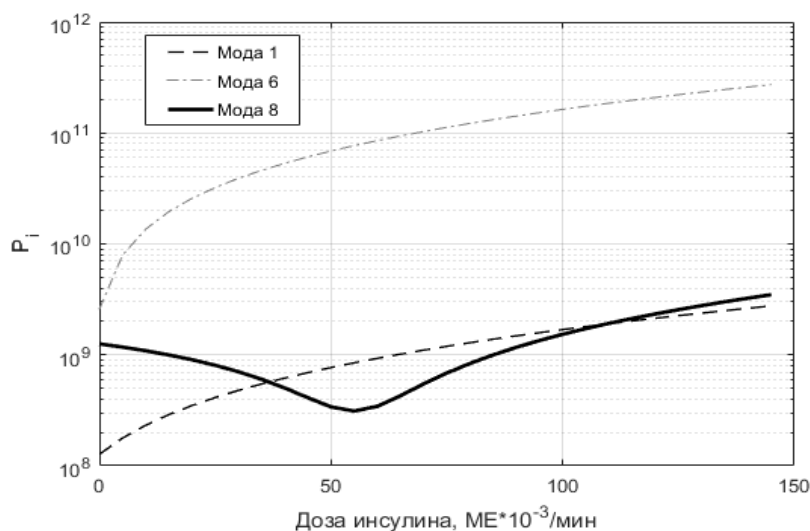


Рис. 1. Зависимость элементов спектрального разложения от вводимой дозы инсулина.

Заключение

Использованный спектральный метод позволил обнаружить аномалии в балансе виртуальной энергии модели поджелудочной железы в приведенном примере имитации передозировки инсулина при анализе на бесконечном интервале времени. Это дает основания полагать, что аналогичный анализ на конечном интервале времени, сопоставимом по масштабу исследуемым физиологическим процессам позволит обнаруживать, прогнозировать и численно оценивать эффекты тех или иных внешних воздействий на кинетику глюкозы в организме.

Литература

1. Yadykin I.B., Isakov A.B., Akhmetzyanov A.V. Stability analysis of large-scale dynamical systems by sub-Gramian approach // Journal of Robust and Nonlinear Control. Special Issue: Fault Tolerant Control of Power Grids. Volume 24, Issue 8-9, 2014, p.1361–1379
2. Yadykin I.B., A.A.Galyaev On Computational Methods for Gramians of Continuous Dynamic Systems // Doklady Mathematics, 2013, Vol. 87, No.2/3, pp. 1–4.
3. Hovorka R. et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes // Physiological Measurement. Vol.25, No 4, 2004, pp. 905–920
4. Yadykin Igor, Galyaev Ivan On the Usage of the Energy Functionals for Energy Balance Anomalies Detection of Human Body Organs. // 2018 Eleventh International Conference "Management of large-scale system development" (MLSD, Moscow, 2018, pp. 1-5.
5. Misgeld B.J. et al. Estimation of insulin sensitivity in diabetic göttingen minipigs // Control Engineering Practice, Vol.55, pp. 80 – 90, 2016