

МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕПРЕРЫВНОЙ ГЛИКЕМИЧЕСКОЙ КРИВОЙ

Михальский А.И., Новосельцева Ж.А.

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН
ipuram@yandex.ru

Аннотация. Рассматривается проблема уменьшения числа параметров модели, описывающей метаболизм глюкозы как у здорового человека, так и у пациента, страдающего диабетом первого типа. Предложена методика определения значимых для идентификации модели параметров, путём сравнения расчётных гликемических кривых показана эффективность методики.

Ключевые слова: упрощённая модель метаболизма глюкозы, уменьшение числа параметров, корреляционный анализ, зона нечувствительности, 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 кровоток 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 Математические модели метаболизма глюкозы и их упрощения

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.

Проблема «упрощения» модели данных путём уменьшения числа подлежащих оцениванию параметров хорошо известна в машинном обучении [9]. При этом многие подходы схожи с подходами, используемыми при анализе нелинейных динамических систем. Например, метод главных компонент, широко применяемый при анализе эмпирических данных [9], схож с методом выделения главных динамических мод, позволяющим разложить передаточную функцию системы высокой степени нелинейности на совокупность передаточных функций нелинейности меньшей степени [10]. Другой подход использует оценки матрицы коэффициентов корреляций между значениями переменных и целевой переменной. Этот подход схож с анализом чувствительности выхода системы при вариации входных сигналов.

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 Упрощённая модель непрерывного мониторинга гликемии

В основу исследования была положена модель управления гликемией [1] без учета обмена глюкозы между кровью и интерстициальным пространством и влияния экзогенного инсулина. Параметры модели здорового человека взяты из той же работы, большинство их значений совпадает с параметрами, приведёнными и в [8]. Параметры больного диабетом первого типа, включая нулевое значение параметра, отражающее невозможность производства эндогенного инсулина, взяты из [8].

Модель описывается следующей системой уравнений:

$$(1) \quad \begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -p_3x_1 - p_4x_4x_1 + p_5x_3 + a \times meal \\ \frac{dx_3}{dt} &= -g_3x_3 + alpha \times \max(0, (c_3 - x_1)) \\ \frac{dx_4}{dt} &= -p_1x_4 + p_2x_5 \\ \frac{dx_5}{dt} &= -g_5x_5 + beta \times \max(0, (x_1 - c_5)) \end{aligned}$$

Обозначения переменных:

- x_1 – концентрация глюкозы в крови (мг/дл),
- x_3 – концентрация глюкагона в крови (нг/л),
- x_4 – действие инсулина (б/р),
- x_5 – концентрация инсулина в крови (мЕД/л),
- $meal$ – поступление глюкозы с пищей (мг/дл/мин).
- t – время (мин).

Обозначения параметров:

- 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 постоянным 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 (1) 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, рассчитанного с использованием модели (1), при изменении её параметров проводилась с помощью корреляционного анализа. Для этого параметры модели (1) 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.

При расчётах выяснилось, что величина коэффициента корреляции не в полной мере характеризует чувствительность изучаемых критериев к изменению параметров модели. Например, при линейной зависимости критерия от параметра коэффициент корреляции равен единице, даже если изменения критерия пренебрежимо малы. Чтобы исключить такие случаи была введена 6%-ная «зона нечувствительности» при вычислениях для критерия x_{1max} и 8%-ная «зона нечувствительности» при вычислениях для критерия t_{relax} . Если значение критерия попадало в «зону нечувствительности», то коэффициент корреляции полагался равным нулю. Величина «зоны нечувствительности» задавалась абсолютной величиной отклонения критерия относительно его теоретического значения, вычисленного аналитически при упрощающих допущениях: учитывается только первое уравнение системы (1) с нулевым синергетическим членом и постоянным значением концентрации глюкагона, равным начальному значению $x_3(0)$. При этих допущениях значения критериев вычисляются по формулам:

$$x_{1max} = [2ax_1(0) + x_3(0)p_5 / p_3] (1 - \exp(-60p_3)) + x_1(0) \exp(-60p_3)$$

$$t_{relax} = \left\lfloor \left[\ln \frac{x_{1max} - x_3(0)p_5 / p_3}{100 - x_3(0)p_5 / p_3} \right] / p_3 \right\rfloor - 1,$$

функция $\lfloor \cdot \rfloor$ обозначает целую часть числа.

Характеристики случайных возмущений параметров модели и оценки коэффициентов корреляции для каждого из критериев приведены в табл. 1.

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	$1.3 \cdot 10^{-5}$	$4.0 \cdot 10^{-6}$	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	$6.0 \cdot 10^{-4}$	$2.0 \cdot 10^{-4}$	0.0	0.0
g_5	0.42	0.12	0.17	0.17
alpha	$3.7 \cdot 10^{-3}$	$1.2 \cdot 10^{-3}$	0.0	0.0
beta	0.105	0.033	0.0	0.0

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).

Именно эти три параметра следует оценивать при построении персонализированной модели здорового человека, полагая остальные параметры равными их популяционным оценкам.

На рис. 1 показаны различные гликемические кривые, рассчитанные по модели для здорового человека при трёхразовом питании. Жирная линия соответствует результату, полученному при параметрах модели, равных их математическим ожиданиям, приведённым в столбце 2 табл. 1. Тонкие линии показывают изменения концентрации глюкозы в крови при фиксированных параметрах p_3 , p_5 , a и изменении остальных параметров в пределах двух среднеквадратичных отклонений, приведённых в столбце 3 табл. 1. Видно, что изменения параметров, имеющих малую величину коэффициента корреляции, не существенно изменяют вид гликемической кривой.

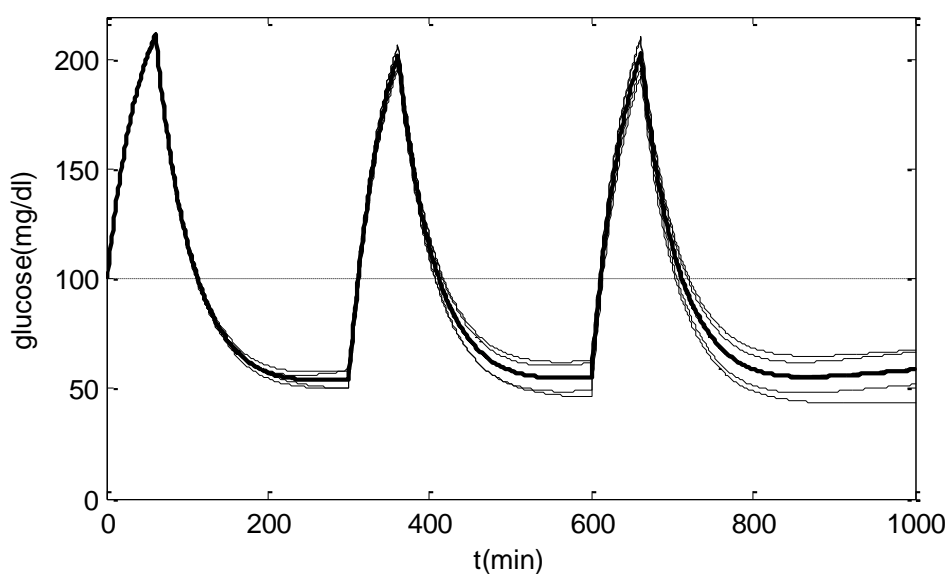


Рис. 1. Изменение гликемической кривой при вариации части параметров модели.

3 Упрощённая модель непрерывного мониторинга гликемии для больного пациента

Проверка описанного подхода построения упрощённой модели непрерывного мониторинга гликемии проводилась путём моделирования гликемической кривой больного диабетом первого типа с полным отсутствием выработки эндогенного инсулина. Параметры модели для этого случая взяты из работы [8]. Ввиду отсутствия данных по среднему значению концентрации глюкагона потребовалось провести дополнительный поиск начального значения этой переменной, которое обеспечило бы относительно небольшие отклонения в процессе моделирования. В результате было найдено значение $x_3(0)=22$ (нг/л). Результаты расчётов приведены в табл. 2, аналогичной по структуре табл. 1.

Таблица 2. Оценки коэффициентов корреляции с x_{1max} и t_{relax} при случайном возмущении параметров модели (1) для больного диабетом первого типа

Параметр	Математическое ожидание	Среднеквадратичное отклонение	Коэффициент корреляции с x_{1max}	Коэффициент корреляции с t_{relax}
p_1	0.063	0.02	0.0	0.0
p_2	$9.0 \cdot 10^{-6}$	$3.0 \cdot 10^{-6}$	0.0	0.0
$1/p_3$	77.0	23.0	-0.98	1.0
p_4	0.1	0.03	0.0	0.0
p_5	0.016	0.005	1.0	1.0
a	1.0	0.3	1.0	0.99
g_3	$4.5 \cdot 10^{-4}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$	0.0	0.0
g_5	0.42	0.0	---	---
α	$4.0 \cdot 10^{-4}$	$1.2 \cdot 10^{-4}$	0.0	0.0
β	0.0	0.0	---	---

Как и в случае модели для здорового человека, из табл. 2 следует, что значимое влияние на изучаемые характеристики гликемической кривой оказывают лишь три параметра: p_3 , p_5 и a .

Именно эти три параметра следует оценивать при построении персонализированной модели больного диабетом первого типа, полагая остальные параметры равными их популяционным оценкам. Результаты моделирования при варьировании оставшейся части параметров модели, как это делалось при построении рис. 1, показаны на рис. 2.

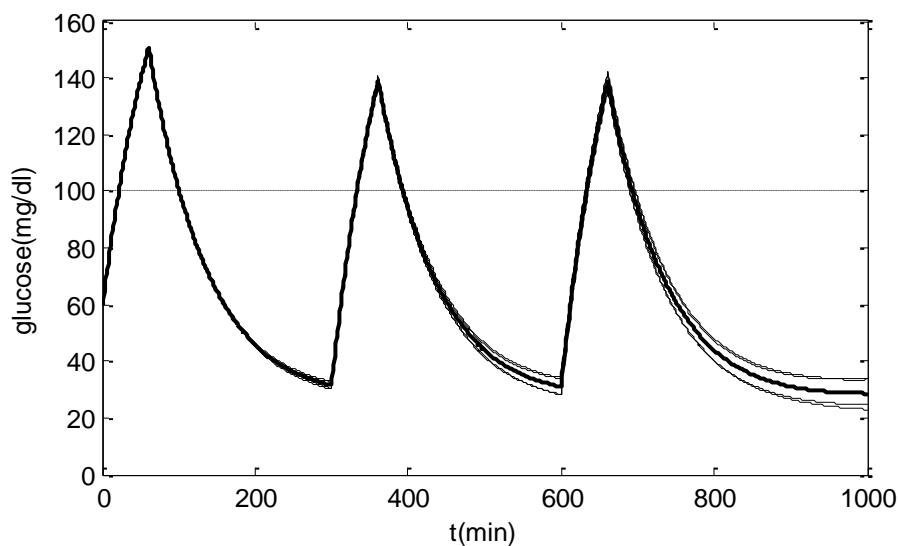


Рис. 2. Изменение гликемической кривой для больного диабетом первого типа при вариации части параметров модели.

Как и в случае модели для здорового человека видно, что изменения параметров, имеющих малую величину коэффициента корреляции, не существенно изменяют вид гликемической кривой для больного 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 персонализированной 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. Свешникова 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.
9. Мерков А.Б. Распознавание образов. Введение в методы статистического обучения. – М.: Едиториал УРСС, 2011. – 256с.
10. Marmarelis V. Identification of nonlinear biological systems using Laguerre expansions of kernels // Ann. Biomed. Eng. V.21. 1993. – P.573-589.