

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

Ядыкин И.Б., Катаев Д.Е., Галяев И.А.

*Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН*  
jad@ipu.ru, dekataev@gmail.com, 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.

" " " " " " " '3;/3;/228950

### 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 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 приоткрывает 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 [1-4].

## 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 квадрата  $H_2$ -нормы матричной передаточной функции системы. Рассмотрим устойчивую стационарную непрерывную линейную динамическую систему:

$$(1) \quad \dot{x} = Ax + Bu, y = Cx, B = C = I,$$

где  $A$ ,  $B$  и  $C$  – действительные матрицы, определяющие динамику системы, а  $I$  – единичная матрица. При этом:

$$(2) \quad A = U\Lambda V = (u_1 u_2 \dots u_n) \begin{pmatrix} \lambda_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \lambda_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1^* \\ \dots \\ v_n^* \end{pmatrix},$$

где  $u_i$ ,  $v_i$  – собственные векторы  $A$ , а  $\lambda_i$  – ее собственные числа. При этом система (1) обладает 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 и импульсной характеристики определены и согласно теореме Парсеваля их нормы равны.

Интегрированная энергия [5] в системе, произведенная начальным состоянием  $x_{(k)}(0)$ , таким, что:

$$(3) \quad x_{(k)}(0) = e_k, e_k^T = (0, \dots, 0, 1_k, 0, \dots, 0),$$

определяется как:

$$E_k = \int_0^{\infty} x_{(k)}^*(0) e^{A^*t} e^{At} x_{(k)}(0) dt = e_k^T P e_k.$$

Здесь грамиан  $P$  является решением уравнения Ляпунова вида

$$(5) \quad A^*P + PA = -I$$

Структурные элементы суб-грамианов  $\tilde{P}$  для  $k$ -ых состояний в таком случае могут быть получены как:

$$(6) \quad e_k^T \tilde{P}_i e_k = \sum_j e_k^T P_{ij} e_k = \sum_{j,l} \left\{ \frac{u_i^k v_i^l (u_j^k v_j^l)^*}{-(\lambda_i + \lambda_j^*)} \right\},$$

где  $u_i^k$  -  $k$ -ый элемент собственного вектора  $u_i$ . Можно показать, что квадрат  $H_2$ -нормы передаточной функции  $G(s)$  для систем с одним входом и одним выходом, где  $B$  и  $C$  имеют единственный ненулевой элемент равный единице ( $l$ -ый и  $k$ -ый, соответственно) может быть разложен по спектру матрицы  $A$  следующим образом:

$$(7) \|G(s)\|_2^2 = \sum_i P_i = \sum_{i,j} \left\{ \frac{u_i^k v_i^l (u_j^k v_j^l)^*}{-(\lambda_i + \lambda_j^*)} \right\}.$$

Используя результаты теории вычетов, интегралы в выражениях квадратов представимы в терминах суммы вычетов подынтегральной функции. Этот подход впервые был предложен в [6, 7] на основе спектральных разложений системных грамианов, использующих матрицы Фаддеева. Бесконечный энергетический функционал (7) выражает виртуальную энергию подсистемы, вызванную приложением импульса к ее входу. Вычисление элементов  $P_i$  спектрального разложения этой энергии позволяет определить характеристики абсорбции инсулина на основании, например, данных идентификации модели по данным измерений в реальном времени.

Аналогичный конечный энергетический функционал описывает эволюцию энергии во времени. Это дает возможность осуществлять прогноз развития процесса абсорбции инсулина. Такой подход основан на исследовании частично интегрированных энергий (4):

$$(8) E_k(\tau_0, \tau) = \int_{\tau_0}^{\tau} x_k^*(0) e^{A^*t} e^{At} x_k(0) dt$$

Элементы разложения на конечном интервале времени существуют только относительно временной области и, строго говоря, не могут быть интерпретированы как разложение квадрата  $H_2$ -нормы передаточной функции. Определяются следующим образом:

$$(9) \sum_i P_i(\tau_0, \tau) = \sum_{i,j} \left\{ \frac{u_i^k v_i^l (u_j^k v_j^l)^*}{(\lambda_i + \lambda_j^*)} \left( e^{(\lambda_i + \lambda_j^*)\tau} - e^{(\lambda_i + \lambda_j^*)\tau_0} \right) \right\}.$$

Вышеприведенные выражения определяют задачу анализа баланса виртуальной энергии динамической системы через спектральные разложения квадрата  $H_2$ -нормы матричной передаточной функции системы. Таким образом, анализ баланса виртуальной энергии модели медико-биологической модели требует представления последней в виде линейной динамической системы, чтобы формально свести задачу к уже определенной. Детали задачи, вносимые особенностями данной сферы применения в рамках данной работы ограничены использованием гипотетически физически реализуемых и интерпретируемых сценариев и воздействий с последующим поиском аномалий в получаемых спектральных разложениях.

## 1.2 Используемая модель поджелудочной железы

Рассмотрим модель кинетики подсистем, предложенную группой авторов работ [8]. В последней линеаризована модель метаболизма глюкозы Соренсена [9], ранее адаптированная и параметризованная для геттигенского мини-пига с помощью экспериментальных данных [10]. Зависимость линейной модели от времени связана с циркадным ритмом чувствительности к инсулину (IS), значение соответствующего коэффициента допустимо зафиксировать на единице, сделав, таким образом, систему стационарной. Модель описывает концентрации глюкозы, инсулина и глюкагона в крови, поджелудочной железе, печени, мышечной и жировой тканях, которые, в свою очередь, соединены с пищеварительным трактом и пространством подкожных инъекций посредством кровеносной системы. Матрица динамики с округленными ради более компактного представления значениями имеет следующий вид:

$$(10) A_{1:10,1:10} = \begin{pmatrix} -1.14 & 0.50 & 0.65 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 3.68 & -4.6 & 0 & 0 & -0.018 & 86 & -97 & 59.3 & 0 & -0.07 \\ 2.01 & 0 & -3.3 & 1.3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.2 & -0.2 & -0.1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.0697 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.097 \\ -0.002 & 0 & 0 & 0 & -0.0007 & -0.4 & 0 & 0 & 0 & -0.003 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.01 & -0.02 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.0002 & 0 & 0 & -0.04 & 0 & -0.001 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.02 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.015 & -0.015 \end{pmatrix}$$

Вектор состояний представлен в таблице 1, стоит обратить внимание на единицы измерения, в частности использование минут, а не секунд. Состояния 9 и 10 не используются при симуляции нормальной жизнедеятельности и требуются только для имитации подкожных инъекций инсулина.

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. Для этого требуется учет ненормированного входного воздействия, либо ненулевых начальных условий, чего приведенные в предыдущем подразделе выражения (6) и (7) явным образом не предполагают.

Таблица 1. Переменные состояния линейной модели метаболизма глюкозы

№	Переменная состояния	е.и.	№	Переменная состояния	е.и.
1	Глюкоза в плазме крови	мг/дл	7	Скорость распада глюкагона	норм.
2	Глюкоза в печени	мг/дл	8	Инсулин в печени	норм.
3	Глюкоза в сосудах мышечной и жировой ткани	мг/дл	9	Неактивный подкожный инсулин	МЕ*10 <sup>-3</sup> /мин
4	Глюкоза во внутриклеточной жидкости	мг/дл	10	Активный подкожный инсулин	МЕ*10 <sup>-3</sup> /мин
5	Инсулин в межклеточном пространстве	МЕ*10 <sup>-3</sup> /л	11	Поток глюкозы в желудке	мг/мин
6	Глюкагон	норм.	12	Жидкая фаза в кишечнике	мг/мин

Пользуясь тем, что сохраняется линейность при малых возмущениях начальных условий возможно преобразовать (7) и (9) к виду, адаптированному для системы, возмущаемой начальными условиями  $x_0$ :

$$(11) \|G(s)\|_2^2 = \sum_i P_i = \sum_{i,j} \left\{ \frac{x_{0k} x_{0l} u_i^k v_i^l (u_j^k v_j^l)^*}{-(\lambda_i + \lambda_j^*)} \right\},$$

$$(12) \sum_i P_i(\tau_0, \tau) = \sum_{i,j} \left\{ \frac{x_{0k} x_{0l} u_i^k v_i^l (u_j^k v_j^l)^*}{(\lambda_i + \lambda_j^*)} \left( e^{(\lambda_i + \lambda_j^*)\tau} - e^{(\lambda_i + \lambda_j^*)\tau_0} \right) \right\}.$$

Данные выражения позволяют получать спектральные разложение энергетического функционала системы на бесконечном, либо конечном интервалах времени при различных начальных условиях. Конкретно в рассматриваемом случае представляет интерес изменение баланса виртуальной энергии при изменении дозы инсулина и количества полученного перед инъекцией питания. В качестве наблюдаемого  $j$ -ого состояния использовалась либо концентрация глюкозы в плазме крови  $x_1$ , как ключевой контролируемый параметр в точки зрения практики, либо все переменные состояния сразу. Оба варианта давали различные количественно, но идентичные качественно результаты.

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

Задача данной работы поставлена как поиск аномалий в балансе виртуальной энергии линеаризованной модели кинетики метаболизма глюкозы. Аномалией считается изменение одной или многих составляющих  $P_i$  энергетического спектра локально не являющееся пропорциональным изменению управляемого параметра. Большинство переменных состояния системы не может изменяться в достаточно широких пределах с сохранением правдоподобности и условной жизнеспособности модели. Например, концентрация глюкозы имеет четко определенные допустимые значения, некоторые параметры модели нормированы. Непосредственно динамика системы во многом обусловлена строением смоделированного организма и химическими свойствами соединений, что не позволяет изменять отдельные динамические параметры с сохранением целостности результата. Исключением в используемой модели является значение коэффициента чувствительности к инсулину, которое может естественным образом циклически изменяться в течение суток. В сравнительно широких диапазонах же могут изменяться переменные состояния, связанные с эквивалентным количеством углеводов в пищеварительной системе и количеством подкожного инсулина, в особенности последние, будучи совершенно искусственным явлением по отношению к функционированию организма.

В базовом используемом сценарии симулируется возмущение начальными условиями такими, что концентрация глюкозы в плазме крови существенно выше, чем во внутриклеточном пространстве. Это призвано имитировать внутривенное питание. Начальный вектор состояния имеет следующее значение:

$$(13) x_0 = (170; 90; 170; 90; 100; 0.9; -1; 1; x_{010}; x_{011}; 10; 0)^T,$$

где  $x_{010}$  и  $x_{011}$  – состояния, изменяемые в течение проведения эксперимента, синхронно зависимые от вводимой дозы инсулина. Также начальные условия имитируют одновременную

эквивалентную инъекцию инсулина в диапазоне от 0 до 0.150 МЕ/мин. 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/мин. Симуляции, ключевые результаты которых приведены на рисунке 2, 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. С учетом остальных процессов в системе более верным описанием будет не остановка, а уравнивание процессов распада инсулина в межклеточном пространстве и перехода инсулина в межклеточное пространство из других источников, прежде всего из места подкожной инъекции. Это также сопровождается ускорением снижения уровня глюкозы в плазме крови. Эксперименты с дозами, превышающими 0.06 МЕ/мин, т. е. справа от локального минимума, приводили к ситуации, когда концентрация инсулина в межклеточном пространстве в первые часы моделирования начинала временно превышать начальное значение на фоне стремительного снижения уровня глюкозы в тканях до неприемлемо низких значений. Такую ситуацию можно интерпретировать как передозировку. Следует отметить, что определение корректной дозы в рамках данного сценария не представилось возможным в силу того, что воспроизвести угрозу гипергликемии подходящим для анализа выбранным методом образом не удалось.

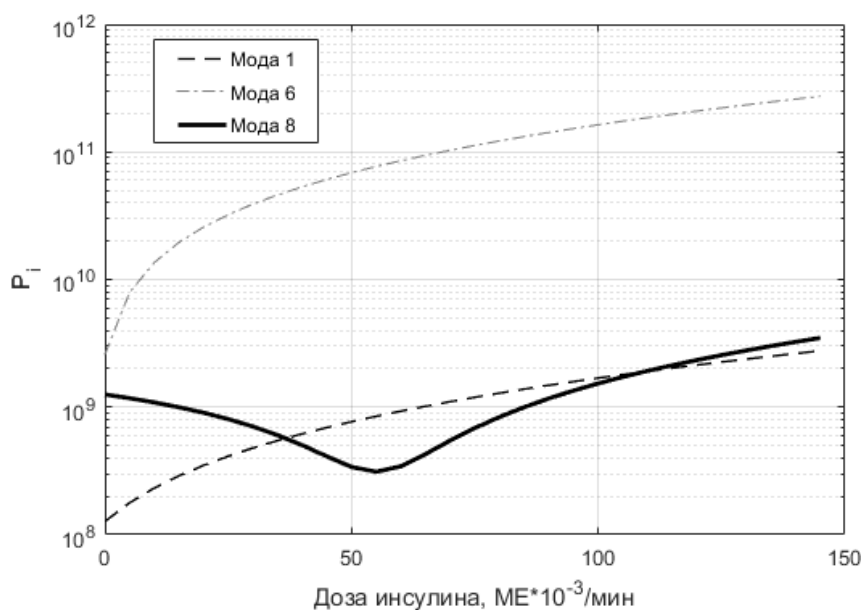


Рис. 1. Зависимость элементов спектрального разложения от вводимой дозы инсулина.

Изменение режима питания с чисто внутривенного натошак на приближенный к естественному путем наполнения желудка и кишечного тракта позволило отчасти подтвердить выдвинутую выше гипотезу о связи расположения локального минимума  $P_8$  с некоторой критической дозой инсулина, поскольку с увеличением количества получаемого питания минимум сдвигается в область больших доз. Соответствующие результаты приведены на рисунке 3. Увеличение абсолютного значения слева от минимума связано с увеличением общего количества глюкозы в системе за счет дополнительного ее объема, сравнительно медленно поступающего из пищеварительной системы, что сказывается на длительности соответствующих переходных процессов и средних отклонений от точки равновесия, что находит отражение в оценке виртуальной энергии. Абсолютные значения справа от минимума, строго говоря, не являются полностью релевантными в силу быстро наступающей гипогликемии.

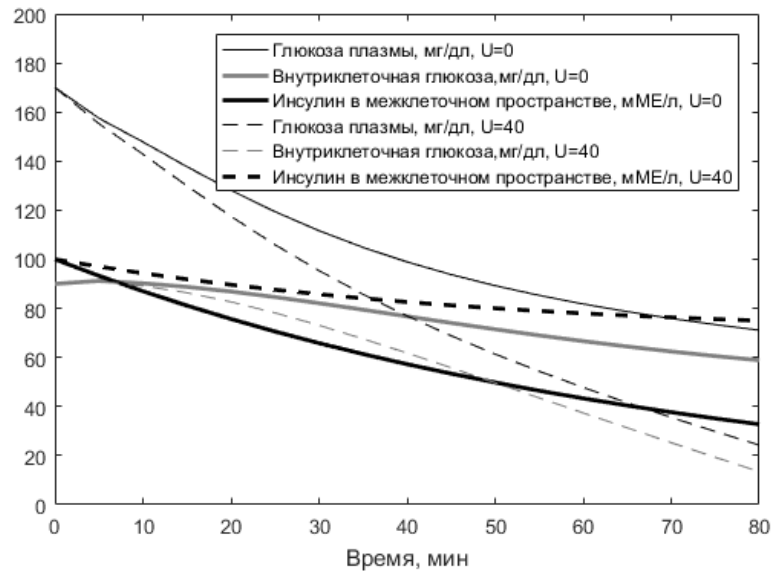


Рис. 2. Ключевые переменные состояния системы при различной дозировке инсулина  $U$

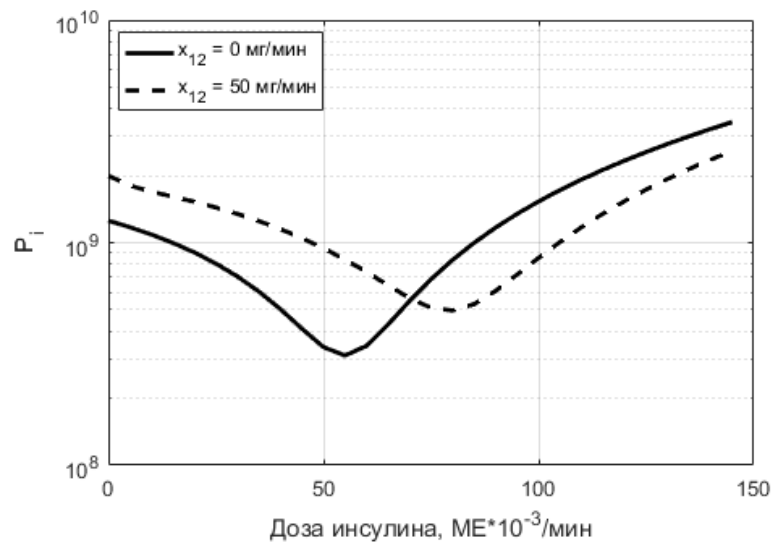


Рис. 3. Зависимость  $P_8$  от вводимой дозы инсулина при различном наполнении кишечного тракта  $x_{012}$  в нулевой момент времени.

Проведены дополнительные исследования с изменением значения коэффициента чувствительности системы к инсулину (IS), что не привело к перемещению вышеописанного локального минимума, но изменило абсолютные значения рассматриваемых энергетических функционалов. Такие результаты не подтверждают ранее выдвинутую гипотезу, поскольку как правило изменение чувствительности к инсулину в течение суток требует и изменения дозы инсулина при прочих равных условиях. Такое несоответствие, помимо работы исследуемого метода, может быть вызвано как особенностями модели как таковой, так и возможной некорректной настройкой кинетики глюкагона в данном сценарии. В то же время изменение абсолютного значения  $P_8$  пропорционально коэффициенту чувствительности к инсулину согласуется с физическим смыслом процесса.

Поверхностный анализ спектрального разложения виртуальной энергии на конечных интервалах времени также не выявил новых существенных деталей. Элементы разложения сходятся к своим предельным значениям без аномалий и существенного взаимодействия между собой, что, применительно к используемой модели делает такой анализ менее информативным, чем непосредственная симуляция. Анализ конечных энергетических функционалов позволяет держать под контролем потенциальную способность используемой модели приходить к состояниям с

отрицательными концентрациями и объемами веществ и избегать использования искаженных результатов, получаемых на бесконечном интервале времени.

В условиях проведенных вычислительных экспериментов значение  $P_8$  может быть интерпретировано как оценка вклада процесса возвращения концентрации инсулина в межклеточном пространстве к равновесному нулевому значению в аналогичный процесс для концентрации глюкозы в плазме крови. Структура модели при этом такова, что как скорость перехода инсулина из подкожной формы в межклеточную, так и скорость распада последней являются постоянными величинами. При этом связь между уровнем межклеточного инсулина и концентрацией глюкозы в плазме в системе является не прямой и независимо осуществляется посредством усвоения глюкозы клетками и функциями печени. Насыщение этих связей, по всей видимости, и вызвало наблюдаемую в приведенных результатах нелинейную зависимость  $P_8$  от начального количества подкожного инсулина в системе. В совокупности это позволяет дать альтернативную интерпретацию дозе, соответствующей локальному минимуму  $P_8$  как максимальной дозе, превышение которой, более не ускоряет снижение уровня глюкозы в плазме крови до нуля.

### 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. Математическое моделирование подтвердило возможность использования конечных и бесконечных грамианов и энергетических функционалов для анализа виртуальной энергии поджелудочной железы. Новым результатом соотнесение отдельного функционала (проставление «метки») с отдельной подсистемой (compartment model). Заметим, что невозможно выявить аномалии энергетических функционалов на основе исследования только лишь их эволюции, которые относятся лишь к модели одной «замороженной» точки в пространстве параметров линеаризованных моделей поджелудочной железы. Для решения этой задачи необходимо иметь множество математических моделей для достаточно большого горизонта наблюдения. В этом случае определение аномалий баланса виртуальной энергии даст ключ как к оптимальному управлению лечением пациента при помощи ручного управления помпой, так и в режиме автоматического управления при помощи искусственной поджелудочной железы.

### Литература

1. *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
2. *Misgeld B.J. et al.* Estimation of insulin sensitivity in diabetic göttingen minipigs // *Control Engineering Practice*, Vol.55, pp. 80 – 90, 2016
3. *V.N. Dagaev, V.N. Novosel'tsev* Parametrization of pharmacokinetic models for analysis of the processes in living organisms // *Avtomatika i Telemekhanika*, 1995, (4), pp. 130-144.
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. *Vassilyev S.N. et al.* Participation factors and sub-Gramians in the selective modal analysis of electric power systems. // *IFAC-PapersOnLine*. 2017. Volume 50, Issue 1. P. 14806-14811.
6. *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.
7. *Yadykin I.B., Iskakov 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
8. *Ortmann Lukas et al.* Gaussian Process-Based Model Predictive Control of Blood Glucose for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. // 2017 11th Asian Control Conference (ASCC), Gold Coast, QLD, Australia, DOI: 10.1109/ASCC.2017.8287323
9. *J. T. Sorensen* A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes. Ph.D. dissertation, MIT, 1985.

10. *K. Lunze et al.* Analysis and modelling of glucose metabolism in diabetic Göttingen Minipigs // *Biomedical Signal Processing and Control*, 13 (2014), pp. 132-141