

Автоматическое регулирование инфузии базального инсулина в системе персонализированной инсулинотерапии

Аннотация

Предложены метод и система автоматического регулирования скорости введения базального инсулина для поддержания гликемии в целевом диапазоне. Метод основан на пропорциональном регулировании скорости инфузии по обратной связи и предусматривает отключение подачи инсулина при снижении уровня глюкозы ниже порогового значения. Представлены результаты моделирования, показывающие возможность компенсации гипергликемии разной этиологии разработанным методом с сокращением времени регулирования по сравнению с введением инсулина с постоянной скоростью.

Введение

Помповая инсулинотерапия является наиболее распространенным способом терапии сахарного диабета 1-го типа и включает в себя как непрерывное введение с невысокой скоростью базального инсулина, так и кратковременные инфузии болюсов при приеме пищи или в целях коррекции гипергликемии иной этиологии.

Современные аппараты инсулинотерапии представляют собой автоматизированные инсулиновые помпы, при помощи которых пациент устанавливает режим введения базального инсулина в соответствии с рекомендациями врача, а также рассчитывает и задает болюс инсулина на основе данных глюкометра или монитора глюкозы с учетом информации о количестве и составе принятой пищи.

Актуальной задачей является создание замкнутой системы управления гликемией, основанной на инсулинотерапии с обратной связью по непрерывному мониторингу глюкозы (НМГ). По всему миру ведутся разработки замкнутых систем «искусственная поджелудочная железа» [1] разной степени автоматизации и использующих разные методы управления [2]. Существующие системы показывают перспективные и многообещающие результаты в поддержании гликемии [3]-[5]; тем не менее, наряду с высокой стоимостью устройств, эффективность

и безопасность большинства систем на сегодняшний день являются недостаточными для их повсеместного использования пациентами с сахарным диабетом 1-го типа.

В рассматриваемой работе предложены метод и система управления с обратной связью в составе системы персонализированной инсулинотерапии, реализующие автоматическую коррекцию скорости введения базального инсулина для поддержания гликемии в заданном целевом диапазоне.

Материалы и методы

Разработанная система персонализированной инсулинотерапии (СПИ) (рис. 1) представляет собой комбинацию системы управления гликемией (СУ) посредством автоматического введения базального инсулина и системы поддержки принятия решений (СППР) пациента по расчету дозы болюса инсулина и управлению СПИ.

В основе СУ лежит комбинация принципов обратной связи и компенсации внешних возмущений. Принцип обратной связи используется для автоматического регулирования непрерывного введения базального инсулина на основе НМГ. Реализация принципа компенсации возмущений является одной из задач СППР. Внешние возмущения, такие как прием пищи, ручное введение инсулина шприцем, стресс, вызывают резкое изменение концентрации глюкозы в крови (КГК) и требуют его компенсации. В частности, в ответ на прием пищи необхо-

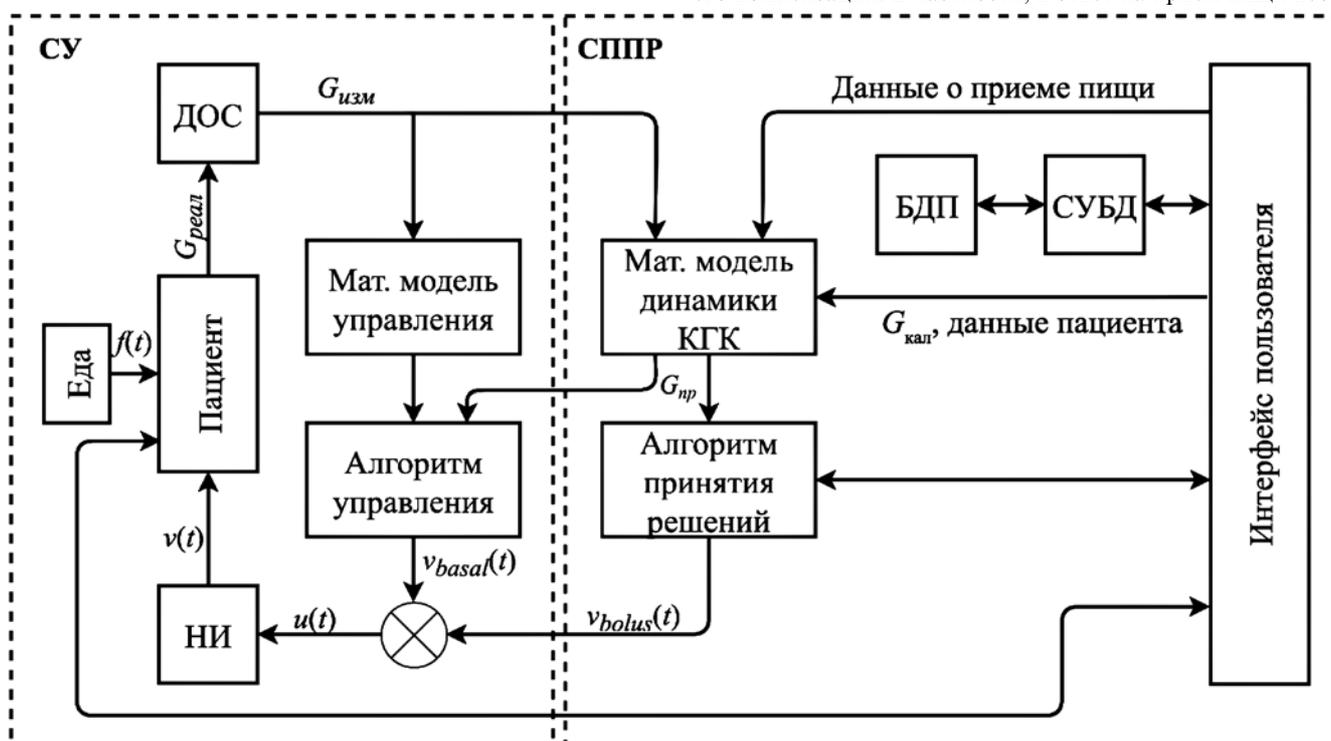


Рис. 1. Структурная схема системы персонализированной инсулинотерапии: ДОС – датчик обратной связи; НИ – насос инсулина; БДП – база данных пищевых продуктов; СУБД – система управления базой данных

димо ввести болюс инсулина. Неточный расчет дозы болюса или ошибки при его автоматическом введении могут привести к гиперинфузии инсулина и риску для здоровья пациента. В связи с этим в разрабатываемой системе требуется подтверждение пользователем рекомендуемой СППР дозы инсулина.

Рассмотрим систему управления гликемией без внешних возмущений. В таких условиях система функционирует только в режиме обратной связи, автоматически подстраивая скорость введения базального инсулина в зависимости от КГК. Задача алгоритма управления системы – регулировать скорость введения базального инсулина по данным НМГ $G_{изм}$ так, чтобы поддерживать КГК внутри заданного номинального диапазона и не допустить выхода измеренных значений за его границы G_x и G_n (рис. 2).

Для решения данной задачи при увеличении КГК и приближении к верхней границе диапазона необходимо увеличивать дозу базального инсулина, а при уменьшении КГК и приближении к нижней границе – уменьшать. Ввиду того, что усвоение инсулина осуществляется с задержкой, т. е. введенный инсулин достигает пика активности через достаточно длительное время после введения (90...120 мин для ультракороткого инсулина), необходимо предпринимать действия по корректировке скорости инфузии заблаговременно – до пересечения уровнем глюкозы граничных значений во избежание перерегулирования. Для этого предложено ввести внутри номинального диапазона $G_x...G_n$ дополнительный «супернормальный» диапазон $G_x'...G_n'$ (рис. 2, зона 3), внутри которого КГК не требует регулирования, а базальный инсулин вводится с базовой скоростью v_0 , определяемой врачом на основе диабетического анамнеза и физиологических параметров конкретного пациента.

Состояние гипогликемии является наиболее опасным для здоровья пациента, в связи с чем при приближении к нижней границе номинального диапазона целесообразно заблаговременно остановить подачу базального инсулина. Для этих целей введено пороговое значение КГК G_p , ниже которого скорость введения базального инсулина равна нулю (рис. 2, зоны 5, 6).

Степень регулирования скорости введения базального инсулина в зонах 1, 2 и 4 (рис. 2) определяется пропорционально отклонению измеренных значений от границ диапазона $G_x'...G_n'$: $e_1 = G_{изм} - G_x'$ и $e_2 = G_n' - G_{изм}$. Таким образом, скорость введения базального инсулина можно определить по формуле

$$v_{basal}(t) = k_{v_1} e_1 \eta(e_1) \eta(e_{1x} - e_1) - k_{v_2} e_2 \eta(e_2) \eta(e_{2x} - e_2) + v_0 \eta(e_2 - e_{2x}),$$

где $e_{2x} = G_n' - G_t$ – величина максимального отклонения e_2 ; e_{1x} – величина максимального отклонения e_1 при некотором максимальном значении КГК G_{crit} и максимально допустимой скорости введения базального инсулина v_{max} ;

$k_{v_1} = (v_{max} - v_0) / e_{1x}$; $k_{v_2} = v_0 / e_{2x}$ – коэффициенты пропорциональности.

Результаты

Для моделирования воздействия работы предложенного алгоритма на организм пациента применялись два подхода, в первом из которых использовались эмпирические данные о суточных профилях КГК из базы данных DirecNet [6]. В качестве модели воздействия на КГК экзогенного инсулина, вводимого согласно предложенному алгоритму, использовалась модель Э. Крэгена [7], дополненная функцией снижения КГК под действием инсулина, рассматривающей данное взаимодействие как реакцию 2-го порядка: $dg(t) / dt = -m \cdot g(t) \cdot i(t)$, где g , i – концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови соответственно; m – константа скорости.

Отбирались участки профилей пациентов, не использующих базальный инсулин, находящиеся вдали (не менее 4 ч) от моментов приема пищи и введения инсулина. В большинстве случаев на данных участках наблюдались либо устойчивая гипергликемия, либо плавный рост КГК. Каждый профиль КГК представляет собой набор измерений НМГ с шагом дискретизации 5 мин.

Первое значение КГК на участке подавалось как начальное условие модели. В дальнейшем функция сдвигалась на разницу между соседними измеренными значениями, имитируя физиологические процессы в организме. Пример моделирования представлен на рис. 3. Как видно из рисунка, введение базального инсулина адекватно снижает КГК к нормальным значениям.

Для более физиологичного моделирования разработана математическая модель, основанная на модели Э. Крэгена [7] распространения инсулина при подкожной инъекции и модели приема пищи К. Далла Ман [8]. В то время как рассмотренная модель приема пищи построена для диабетиков 2-го типа и людей без диабета, в ней присутствует функция внутренней секреции инсулина $S(t)$ [8], которая снижена или отсутствует у пациентов с диабетом 1-го типа. Значение функции было принято равным нулю, а концентрации глюкозы в плазме крови I_p вместе с функциями x_1 , x_2 [9], описывающими диффузию инсулина из места инъекции в плазму крови, были использованы из модели [7], [9].

Модель феноменологически рассматривает эндогенную выработку глюкозы: $EGP(t) = k_1 - k_2 g(t) - k_3 I_d(t) - k_4 I_{po}(t)$, где EGP – эндогенная выработка глюкозы; G – концентрация глюкозы в плазме крови; I_d , I_{po} – концентрации инсулина в организме и в воротной вене соответственно; $k_1...k_4$ – константы.

Третий и четвертый члены уравнения отвечают за ингибирование выработки глюкозы под действием инсулина, второй член – за ингибирование выработки глюкозы гипергликемическими сенсорами организма. Константа k_1 описывает безусловную скорость выработки глюкозы, которая в случае диабета 1-го типа существенно повышается в связи с отсутствием

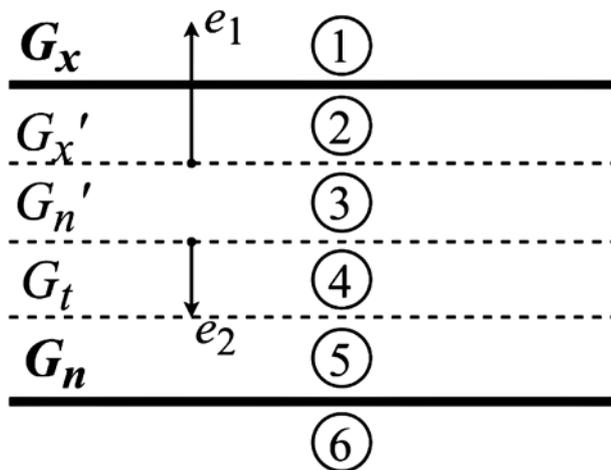


Рис. 2. Зоны регулирования внутри номинального диапазона

корректной обратной связи в контррегуляторной системе глюкагон-инсулин. В связи с этим устоявшееся значение КГК у пациентов с диабетом 1-го типа выше, чем у здоровых людей. Для моделирования диабета 1-го типа значение константы было повышено так, чтобы устоявшееся значение КГК составляло 130 мг/дл.

В ходе моделирования оценивалась реакция СУ при устоявшейся КГК, воздействии стресса и приеме пищи в сравнении с традиционной терапией с постоянной скоростью инфузии и при отсутствии инсулинотерапии. Критерием эффективности являлось время регулирования, оцениваемое по времени между началом воздействия (для стресса и приема пищи) или началом наблюдений (для устоявшегося режима) и достижением КГК целевого значения в 120 мг/дл.

При устоявшейся КГК автоматическое регулирование позволяет достигнуть целевого значения за 200 мин, при этом введение инсулина с постоянной скоростью снижает КГК до 120 мг/дл за 275 мин. Установившееся значение КГК в обоих случаях составляет порядка 90 мг/дл. При отсутствии инсулинотерапии целевое значение не достигается.

Моделирование стресса осуществлялось путем повышения значения эндогенной выработки инсулина, что соответствует выделению адреналина, не регулируемого инсулином, с последующей стимуляцией глюконеогенеза и гликогенолиза. При устоявшейся КГК значение k_1 поднималось на постоянную величину в течение 100 мин. Автоматическое регулирование позволило достигнуть целевой КГК за 168 мин с начала возмущения (68 мин после окончания) при пиковой КГК в 154,6 мг/дл, постоянная инфузия инсулина – за 182 мин с начала возмущения при пиковой КГК в 154,8 мг/дл. При отсутствии инсулинотерапии КГК не достигла целевого значения, через 168 мин с начала возмущения КГК составляла 169,5 мг/дл при пиковом значении в 197,4 мг/дл.

Прием пищи моделировался импульсной функцией, соответствующей 100 г принятой глюкозы. Автоматическое регулирование позволило достигнуть целевого значения за 430 мин при пиковой КГК в 233,4 мг/дл, постоянная инфузия – за 480 мин при пиковой КГК в 235,8 мг/дл. КГК через 430 мин без регулирования составила 175 мг/дл при пиковом значении в 255,9 мг/дл.

Во всех экспериментах дополнительно осуществлялось автоматическое регулирование с повышенным значением мак-

симальной допустимой скорости. Моделирование (рис. 4) показало, что повышение быстродействия регулятора хотя и способствует существенному снижению времени регулирования, вызывает перерегулирование до опасно низких значений КГК.

Заключение

Предложенный метод автоматического управления скоростью инфузии базального инсулина основан на пропорциональном регулировании. Использование дифференциального регулирования осложняется высокой погрешностью сенсора, в результате чего оценка тренда требует набора значительной статистики и может замедлить скорость срабатывания регулятора. Особенностью метода является введение «супернормального» диапазона, снижающего колебания КГК, и порогового значения, при котором заблаговременно отключается подача инсулина во избежание гипогликемии. Моделирование показало, что система управления позволяет поддерживать нормальное значение КГК, причем время регулирования меньше, чем при введении базального инсулина с постоянной скоростью.

Автоматическое регулирование при приеме пищи, практически не влияющем в отличие от стресса у диабетиков 1-го типа на процессы эндогенной выработки глюкозы (гликогенолиз и глюконеогенез), обеспечивает длительный процесс нормализации КГК. Это объясняется как продолжительным интенсивным поступлением глюкозы из кишечника, так и существенной задержкой действия экзогенного инсулина. При этом максимальной скорости введения базального инсулина недостаточно для быстрой компенсации роста КГК. Повышение же максимальной скорости приводит к перерегулированию, вплоть до локального снижения КГК до уровней тяжелой гипогликемии. Несмотря на эффективное регулирование в условиях незначительных внешних возмущений, необходимо введение болусов при приеме пищи с содержанием углеводов более 0,3...0,4 г на килограмм массы тела.

Существующие модели динамики КГК не раскрывают в достаточной мере процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, а также динамику глюкагона и адреналина, оказывающих существенное влияние на долгосрочную динамику КГК, что особенно критично при автоматическом регулировании базального инсулина. Тем не менее проведение в дальнейшем моделирования с использованием виртуальных пациентов [10] по-

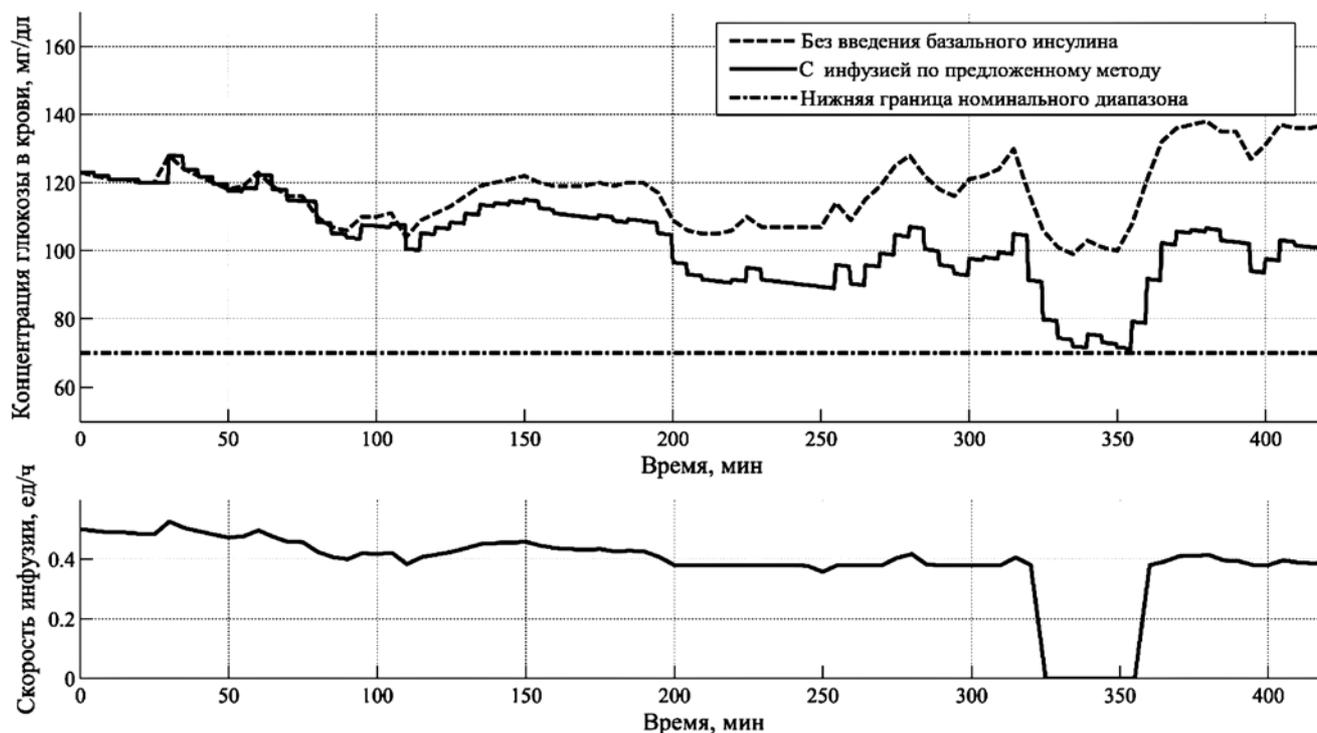


Рис. 3. Профиль КГК без введения инсулина и с введением базального инсулина по предложенному методу

зволит получить более достоверные сведения об эффективности метода управления и установить алгоритм оптимизации параметров системы в зависимости от измеримых индивидуальных параметров пациента.

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

Список литературы:

1. *Fabris C., Kovatchev B.P.* The closed-loop artificial pancreas in 2020 // *Artificial Organs*. 2020. Vol. 44. № 7. PP. 671-679.
2. *Trevitt S., Simpson S., Wood A.* Artificial pancreas device systems for the closed-loop control of type 1 diabetes // *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2016. Vol. 10. № 3. PP. 714-723.
3. *Bergenstal R., Garg S. et al.* Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes // *JAMA*. 2016. Vol. 316. № 13. PP. 1407-1408.
4. *Brown S.A., Kovatchev B.P., Raghinaru D. et al.* Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes // *N. Eng. J. Med.* 2019. Vol. 381. № 18. PP. 1701-1717.
5. *Kovatchev B.P., Cheng P., Anderson S.M. et al.* Control to Range Study Group. Feasibility of long-term closed-loop control: A multicenter 6-month trial of 24/7 automated insulin delivery // *Diabetes Technol. Ther.* 2017. Vol. 19. PP. 18-24.
6. *Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group* Lack of Accuracy of Continuous Glucose Sensors in Healthy, Nondiabetic Children: Results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Accuracy Study // *Pediatr.* 2004. Vol. 144. № 6. PP. 770-775.
7. *Kraegen E.W., Chisholm D.J.* Insulin responses to varying profiles of subcutaneous insulin infusion: Kinetic modelling studies // *Diabetologia*. 1984. Vol. 26. PP. 208-213.
8. *Dalla Man C., Rizza R.A., Cobelli C.* Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2007. Vol. 54. № 10. PP. 1740-1749.
9. *Nucci G., Cobelli C.* Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2000. Vol. 62. № 3. PP. 249-257.

10. *Visentin R., Dalla Man C., Kovatchev B.P., Cobelli C.* The University of Virginia/Padova Type 1 Diabetes Simulator Matches the Glucose Traces of a Clinical Trial // *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2014. Vol. 16. № 7. PP. 428-434.

Евгения Львовна Литинская,
аспирант, инженер,
Институт биомедицинских систем,
лаборатория систем искусственной
биомедицинской регуляции,
ФГАОУ ВО «НИУ «Московский
институт электронной техники»,
г. Москва, г. Зеленоград,
Кирилл Витольдович Пожар,
канд. техн. наук, доцент,
Институт биомедицинских систем,
лаборатория систем искусственной
биомедицинской регуляции,
ФГАОУ ВО «НИУ «Московский
институт электронной техники»,
г. Москва, г. Зеленоград,
мл. научный сотрудник,
Институт бионических технологий
и инжиниринга,
лаборатория носимых биосовместимых
устройств и бионических протезов,
ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет),
г. Москва,
Елизавета Андреевна Полякова,
студент,
Институт биомедицинских систем,
ФГАОУ ВО «НИУ «Московский
институт электронной техники»,
г. Москва, г. Зеленоград,
e-mail: zheka101993@yandex.ru

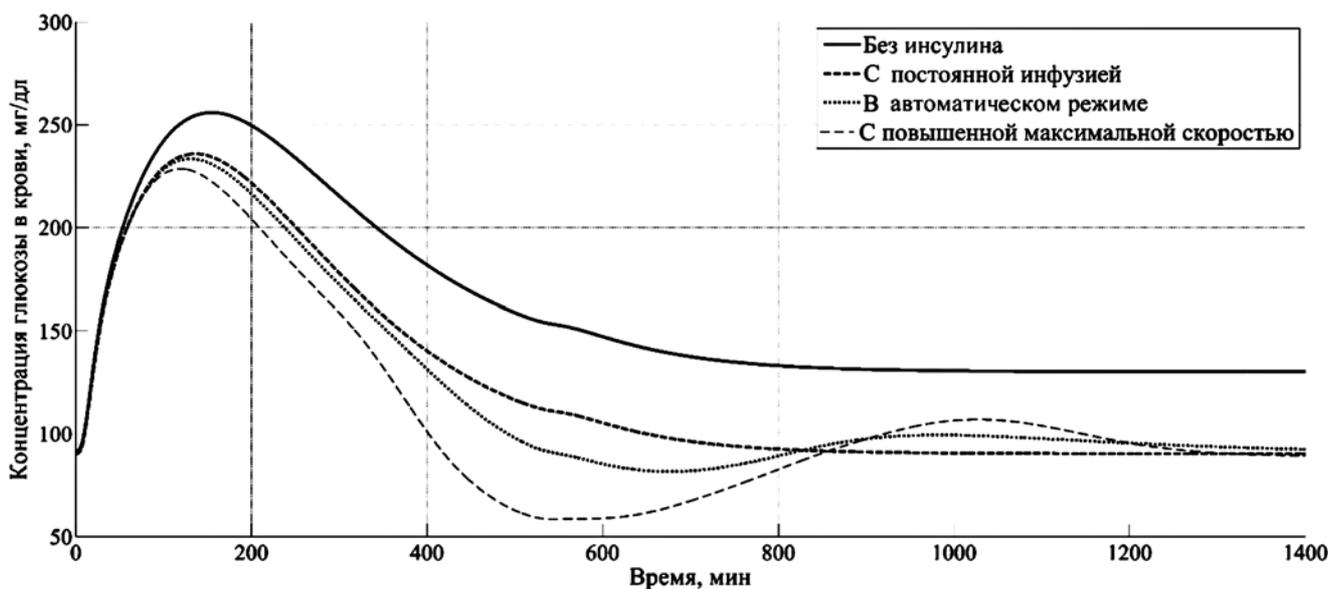


Рис. 4. Динамика ГКГ после приема пищи при различных методах инсулинотерапии