

# ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ МЕТОДОМ ЗАКРЫТОЙ ПЕТЛИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕКОММЕРЧЕСКИХ СИСТЕМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ТРАДИЦИОННЫМИ МЕТОДАМИ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА



© М.Е. Черная\*, Ю.Ш. Халимов, А.Р. Волкова, А.В. Лискер, А.А. Нерсисян, Е.В. Короткова, Ю.А. Обьедкова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

**ОБОСНОВАНИЕ.** Проблема достижения целевых показателей гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) остается актуальной. В настоящее время активно ведутся разработки новых, более технологичных методов инсулинотерапии (ИТ). Одним из них является ИТ методом закрытой петли (do-it-yourself closed loop system, DIY-CLS). Данный вид терапии не зарегистрирован в России, тем не менее, пациенты устанавливают себе данные системы самостоятельно, в связи с чем представляется важным обсуждение принципа работы DIY-CLS, возможностей и перспектив их использования.

**ЦЕЛЬ.** Оценить показатели гликемического контроля, частоту острых осложнений СД у пациентов с СД1 на разных видах терапии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено наблюдательное исследование 98 пациентов с СД1. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида используемой ИТ: пациенты, получающие ИТ методом множественных инъекций инсулина (МИИ, n=40); пациенты, получающие ИТ в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ, n=40); пациенты, получающие ИТ методом DIY-CLS (n=18). Группы сопоставимы по возрасту, полу и длительности СД1.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Большинство пациентов составили женщины (73,47%), средний возраст  $33,3 \pm 2,4$  года, длительность СД  $17,1 \pm 2,2$  года. Было выявлено, что у пациентов из группы DIY-CLS, по сравнению с группами МИИ и ППИИ, по данным непрерывного мониторинга глюкозы, значимо выше time in range, значимо ниже средняя глюкоза, standard deviation, time above range 10,1–13,9 ммоль/л и time above range >13,9 ммоль/л. Количество гипогликемических состояний и гипергликемических событий, приводящих к развитию кетоза, было сопоставимо.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Показатели гликемического контроля были значимо лучше у пациентов, использующих DIY-CLS. Пациенты из группы DIY-CLS чаще достигали целевых уровней time in range и коэффициента вариабельности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; инсулинозависимый сахарный диабет; инсулиновая инфузионная система; программируемые инсулиновые помпы; система закрытой петли.

## NON-COMMERCIAL INSULIN DELIVERY CLOSED-LOOP SYSTEMS: RESULTS OF COMPARATIVE RESEARCH WITH TRADITIONAL METHODS OF INSULIN THERAPY

© Maria E. Chernaya\*, Yuriy S. Khalimov, Anna R. Volkova, Anna V. Lisker, Artem A. Nersesyan, Elena V. Korotkova, Yulia A. Obiedkova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** The problem of achieving target glycemic control in patients with diabetes mellitus type 1 (T1DM) remains relevant. Currently, new, more technologically advanced methods of insulin therapy (IT) are being actively developed — one of them is the IT method of a closed loop (do-it-yourself closed loop system, DIY-CLS). This type of therapy is not registered in Russia, however, patients install these systems themselves, in connection with which it seems important to discuss the principle of DIY-CLS operation, the possibilities and prospects of their use.

**OBJECTIVE:** To evaluate the glycemic control indicators, the frequency of acute complications of diabetes in patients with type 1 diabetes on different types of therapy.

**MATERIALS AND METHODS:** We observed 98 patients who were divided into 3 groups: patients using MI (n=40), patients with CSII (n=40) and patients with DIY-CLS (n=18). All groups were comparable in age, sex and the duration of T1DM history.

**RESULTS:** The majority of patients were women (73.47%), the average age was  $33.3 \pm 2.4$  years, the duration of diabetes was  $17.1 \pm 2.2$  years. It was found that in patients from the DIY-CLS group, compared with the MI and CSII groups, according to continuous glucose monitoring, the time in range was significantly higher, the mean glucose, standard deviation, time above range 10.1–13.9 mmol/l and time above range >13.9 mmol/l were significantly lower. The number of hypoglycemic states and hyperglycemic events leading to the development of ketosis was comparable.



**CONCLUSION:** Glycemic control values were significantly better in patients using DIY-CLS. Patients in the DIY-CLS group more often achieved target time above range and coefficient of variation levels.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes; insulin-dependent diabetes mellitus; insulin infusion system; implantable programmable insulin pump; closed loop system.

## ОБОСНОВАНИЕ

Во всем мире численность больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) увеличивается с каждым годом. Число пациентов с СД1 в Российской Федерации на 01.01.2024 составило 349 338 человек [1]. В связи с нарушением базальной и стимулированной секреции инсулина у таких больных отмечается высокая вариабельность гликемии (ВГ), которая опосредует прогрессирование макро- и микрососудистых осложнений [2], а также является независимым фактором риска развития гипогликемических состояний у пациентов с СД1.

На сегодняшний момент применяются базис-болюсная инсулинотерапия (ИТ) методом множественных инъекций инсулина (МИИ) и терапия в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ). Тем не менее, по данным Базы данных клинично-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории РФ, лишь 29% пациентов достигают целевого уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) [3].

Последние технологические разработки в виде систем непрерывного мониторирования глюкозы (НМГ) кардинально изменили стандарты контроля гликемии.

Это привело к распространению систем автоматической доставки инсулина, в т.ч. и систем закрытой петли (closed loop system, CLS). Системы автоматической доставки инсулина объединили 3 ключевых компонента — инсулиновую помпу, систему НМГ и алгоритм, корректирующий скорость инфузии инсулина в зависимости от уровня гликемии по данным НМГ [4–5]. Современные системы оснащены технологией искусственной поджелудочной железы, основанной на принципах «нечеткой логики» (fuzzy logic) [6–8]. Алгоритм данных систем включает прогностическую модель контроля (ПМК), объединяющую стратегии контроля диапазона и «цели». Прототипический алгоритм получил название MD-Logic Artificial Pancreas (MDLAP) (рис. 1).

MDLAP в CLS имеет значительное преимущество, т.к. позволяет индивидуализировать инфузию инсулина для каждого пациента: они учитывают характеристики пациента, режим доставки инсулина и фармакодинамику инсулина [6–7]. Имеется возможность импорта старых данных пациента в систему для настройки работы ПМК: старые записи НМГ, измерения гликемии глюкометром, предшествующую ИТ и ее результаты, а также данные дневника активности пациента.

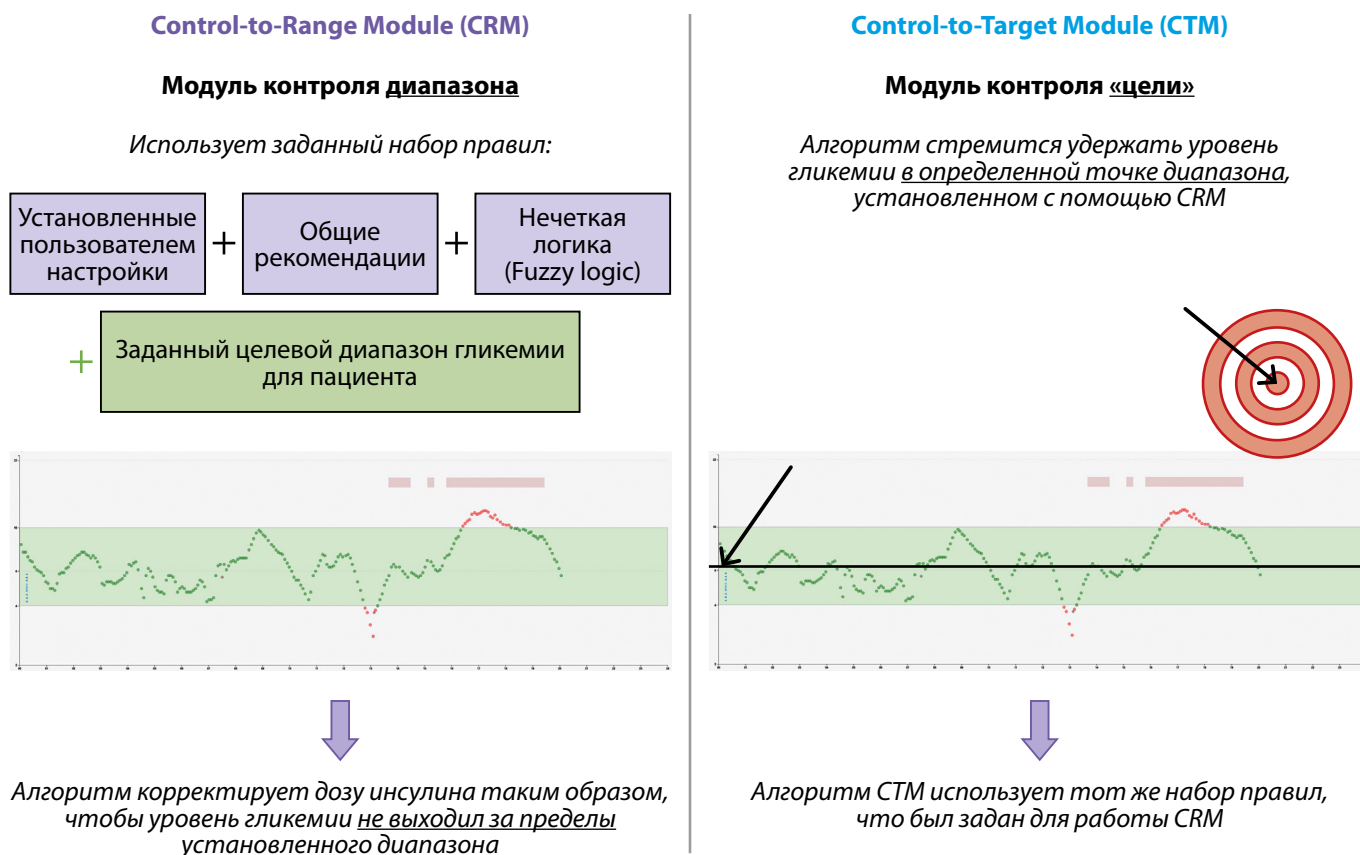


Рисунок 1. Принцип работы стратегий CRM (Control-to-Range Module) и CTM (Control-to-Target Module) в алгоритме MDLAP.

Новейшие алгоритмы можно разделить на 2 группы: одобренные к применению в клинической практике («коммерческие», например, Medtronic® 670G, Medtronic® Minimed 780G, Medtrum TouchCare®) и системы искусственной поджелудочной железы самостоятельной сборки (некоммерческие алгоритмы с открытым исходным кодом — "do-it-yourself artificial pancreas system" (DIYAPS, DIY-CLS), например, OpenAPS, AndroidAPS, Loop [9–11]). Различное программное обеспечение влияет на совместимость алгоритма с устройствами и выбор компонентов DIY-CLS (инсулиновые помпы, НМГ, совместимость с мобильными устройствами и операционными системами).

DIY-CLS с помощью алгоритма считывает показатели НМГ и изменяет инфузию инсулина каждые 5 минут, основываясь на недавних настройках и таких факторах, как текущая и максимальная базальная скорость подачи инсулина, недавно введенные болюсы, «активный» инсулин (insulin on board, IOB), продолжительность действия инсулина (duration of insulin acting, DIA), фактор чувствительности к инсулину (insulin sensitivity factor, ФЧИ), углеводный коэффициент (carb ratio, УК), целевой диапазон гликемии. Далее осуществляется анализ с помощью программного обеспечения, которое выполняет последовательность команд для сбора данных НМГ, передает их алгоритму и рассчитывает дозы на основе настроек инсулиновой помпы. Система может давать рекомендации по коррекции настроек УК и ФЧИ, в случае если алгоритм видит в этом необходимость (рис. 2).

Актуальность исследования безопасности и эффективности терапии с применением DIY-CLS обусловлена тем, что пациенты самостоятельно устанавливают себе DIY-CLS и используют в ней алгоритмы с открытым исходным кодом, при этом терапия с применением DIY-CLS не зарегистрирована в России и мало изучена. Данный аспект предрасполагает к появлению проблем в ведении

пациентов, применяющих ИТ методом DIY-CLS, ввиду недостаточно изученного профиля безопасности и эффективности, отсутствия возможности врачебного контроля за использованием системы пациентом и проведения обучения для ее правильной эксплуатации.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить показатели гликемического контроля (ГК), частоту острых осложнений СД у пациентов с СД1 на разных видах терапии (МИИ, ППИИ, ИТ методом закрытой петли с применением некоммерческих систем — DIY-CLS).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Исследуемая популяция

В исследование включено 98 пациентов с СД1, не менее 12 месяцев стабильно применяющих ИТ различными методами: МИИ, либо ППИИ, либо DIY-CLS (рис. 3), наблюдаемые амбулаторно в 2024–2025 гг.

### Критерии отбора пациентов

1. Возраст старше 18 лет.
2. Длительность СД1 не менее 12 месяцев.
3. Стабильное использование выбранного метода ИТ, а также применение системы НМГ в постоянном режиме в течение 12 месяцев, предшествующих включению в исследование.
4. Отсутствие клинически значимых отклонений тиреоидного статуса, применения в течение 6 недель до включения в исследование любых глюкокортикоидных препаратов, а также беременности, периода лактации.
5. Подписанное информированное добровольное согласие.



Рисунок 2. Принцип терапии методом закрытой петли, использующей алгоритмы с системами передачи данных в облачное хранилище DIY-CLS.

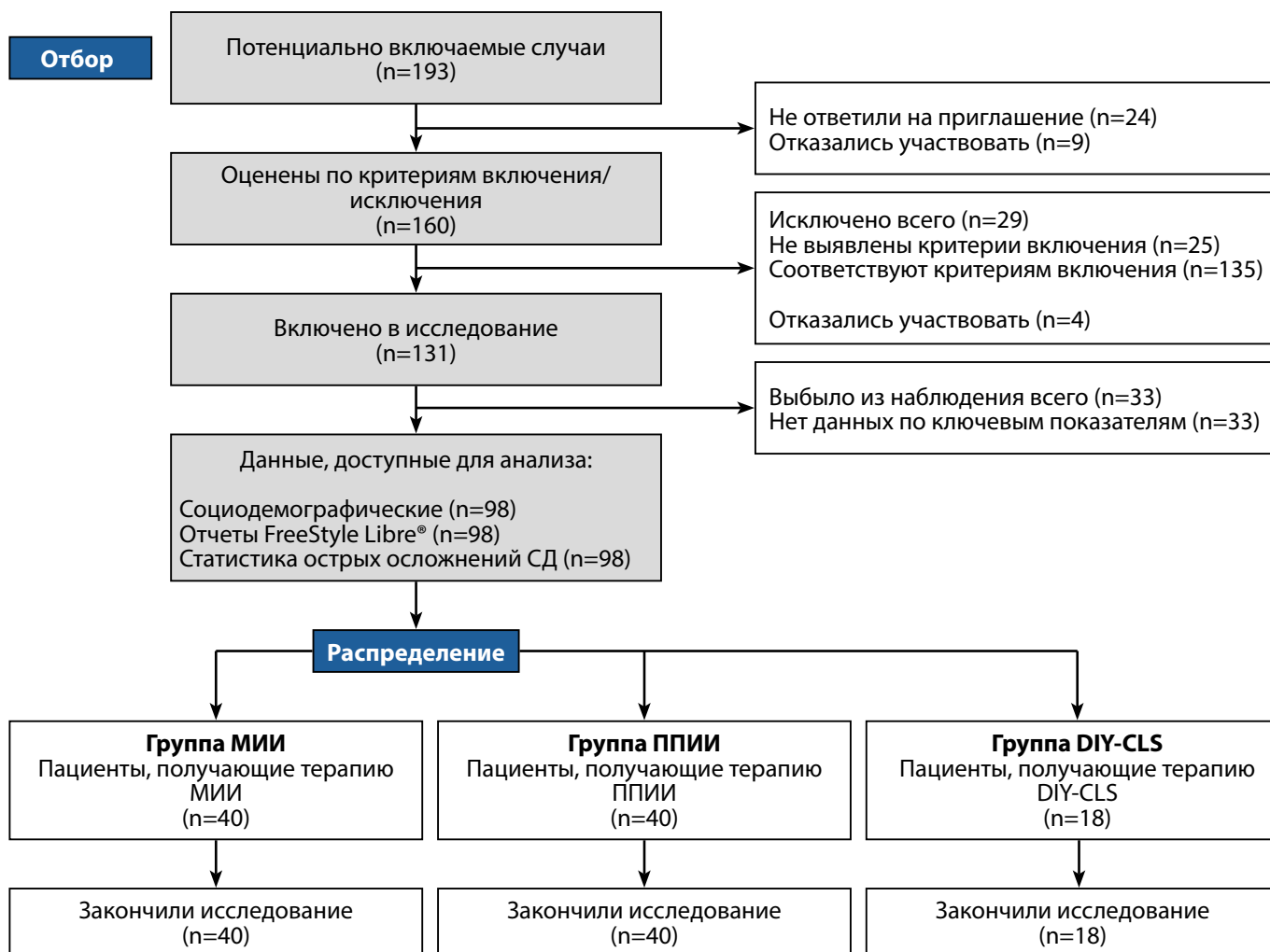


Рисунок 3. Поточная диаграмма набора участников.

**Примечание.** DIY-CLS — инсулинотерапия методом закрытой петли; МИИ — инсулинотерапия методом множественных инъекций инсулина; ППИИ — инсулинотерапия методом постоянной подкожной инфузии инсулина; СД — сахарный диабет.

### Дизайн исследования

Одноцентровое, наблюдательное, одномоментное, выборочное, сравнительное, контролируемое исследование.

### Методы

Проведено наблюдательное исследование пациентов с СД1. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида используемой ИТ: группа 1 — пациенты, получающие ИТ методом МИИ; группа 2 — пациенты, получающие ИТ в режиме ППИИ; группа 3 — пациенты, получающие ИТ методом закрытой петли с открытым исходным кодом (DIY-CLS).

Анализировались показатели ВГ и HbA<sub>1c</sub>. HbA<sub>1c</sub> оценивался иммунохимическим методом. Для оценки ВГ использовали системы НМГ тканевой жидкости FreeStyle Libre®. Анализировали следующие показатели ВГ: средний уровень глюкозы тканевой жидкости — mean glucose (MG), стандартное отклонение — standard deviation (SD), коэффициент варируемости — coefficient of variation (CV), время нахождения в целевом диапазоне — time in range (TIR), время нахождения в диапазоне выше целевого — time above range: диапазон №1 — 10,1–13,9 ммоль/л (TAR1), диапазон №2 — >13,9 ммоль/л (TAR2), время на-

хождения в диапазоне ниже целевого — time below range: диапазон №1 — 3,0–3,9 ммоль/л (TBR1), диапазон №2 — <3,0 ммоль/л (TBR2). Данные по показателям ВГ были получены за 14 суток из сформированного отчета через веб-платформу LibreView® (Abbott).

Оценивались следующие острые осложнения СД за соответствующий период (14 суток):

- общее количество гипогликемических событий;
- количество гипогликемических событий 1, 2 и 3 уровней;
- количество асимптоматических гипогликемических событий;
- количество случаев гипергликемических событий, приводящих к развитию кетоза.

### Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась средствами языка программирования R (версия 4.4.0, R Core Team, Австрия) с применением пакета jmv (версия 2.7.0, Selker R. и соавт., Австралия, Нидерланды). Дескриптивная статистика представлена средними значениями и стандартными отклонениями (M±SD), для категориальных переменных — абсолютными значениями и процентными долями (n, %). Количественные показатели представлены значениями медианы (Me), нижнего

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов

Показатель	МИИ (n=40)	ППИИ (n=40)	DIY-CLS (n=18)	p-value	
Возраст, лет	30,0 [23,75; 41] (от 18 до 79)	30,0 [23,5; 36,5] (от 19 до 57)	39,5 [30,5; 41,0] (от 19 до 63)	0,255	
Количество женщин, n (%)	29 (73)	31 (78)	12 (67)	0,442	
Длительность СД1, лет	14,0 [6,5; 23,0]	17,0 [11,0; 22,5]	21,0 [11,25; 28,0]	0,189	
Длительность применения данного вида ИТ, лет	9,0 [4,0; 23,0]	5,0 [0,9; 7,0]	1,3 [1,0; 2,0]	<b>0,004</b>	
				1–2	0,708
				<b>1–3</b>	<b>&lt;0,001</b>
				2–3	0,229
HbA <sub>1c</sub> , %	8,17 [7,80; 9,46]	7,96 [7,29; 9,04]	6,25 [5,90; 6,80]	<b>&lt;0,001</b>	
				1–2	0,479
				<b>1–3</b>	<b>&lt;0,001</b>
				<b>2–3</b>	<b>&lt;0,001</b>
Количество пациентов, достигших целевого значения HbA <sub>1c</sub> , n (%)	4 (10)	4 (10)	11 (61)	<b>&lt;0,001</b>	
				1–2	0,996
				<b>1–3</b>	<b>&lt;0,001</b>
				<b>2–3</b>	<b>&lt;0,001</b>
Средняя суточная доза инсулина, Ед/сут	44,0 [32,3; 61,1]	45,0 [35,0; 55,0]	39,5 [32,0; 45,0]	0,224	
				1–2	0,842
				1–3	0,598
				2–3	0,126

**Примечание.** HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; DIY-CLS — инсулинотерапия методом закрытой петли; ИТ — инсулинотерапия; МИИ — инсулинотерапия методом множественных инъекций инсулина; ППИИ — инсулинотерапия методом постоянной подкожной инфузии инсулина; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Уровень значимости различий количественных признаков между тремя группами оценивался с помощью критерия Краскелла-Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения — по критерию Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При среднем размере эффекта по Козну (0,25), необходимой мощности 95%, вероятности ошибки первого рода 5% для 3 групп необходимо минимальное общее количество пациентов составляет 252 человек (расчет производился с применением программного обеспечения G\*Power, версия 3.1.9.6).

#### Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (Протокол заседания №261 от 25.04.2022). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Выборки были сопоставимы по возрастно-половому составу и длительности СД ( $p > 0,05$ ), средний возраст составил

33,3±2,4 года (от 18 до 79 лет), длительность СД1 — 17,1±2,2 года. В группе МИИ пациенты использовали следующие препараты инсулина короткого действия: лизпро (n=8; 20%), глулизин (n=11; 27,5%), аспарт (n=14; 35%), аспарт + никотинамид (n=7; 17,5%), — и препараты инсулина длительного действия: гларгин 100 Ед/мл (n=9; 22,5%), гларгин 300 Ед/мл (n=10; 25%), детемир (n=5; 12,5%), деглудек (n=16; 40%). Постоянно использовали НМГ 12 человек (30%). В группе ППИИ пациенты использовали следующие препараты инсулина короткого действия: лизпро (n=3; 7,5%), глулизин (n=12; 30%), аспарт (n=15; 37,5%), аспарт + никотинамид (n=10; 25%); инсулиновые помпы: Medtronic® MiniMed Paradigm REAL-Time MMT-722 (n=15; 37,5%), Medtronic® MiniMed 720G MMT-1859 (n=9; 22,5%), Medtronic® Paradigm MMT-715 (n=7; 17,5%), ACCU-CHEK® Combo (n=9; 22,5%). Постоянно использовали НМГ 23 чел. (57,5%). В группе DIY-CLS пациенты использовали следующие препараты инсулина: лизпро (n=1; 5,5%), глулизин (n=5; 27,8%), аспарт (n=7; 38,9%), аспарт + никотинамид (n=5; 27,8%); инсулиновые помпы: Medtronic® MiniMed Paradigm REAL-Time MMT-722 (n=8; 44,4%); Medtronic® MiniMed 720G MMT-1859 (n=1; 5,5%), Medtronic® Paradigm MMT-715 (n=2; 11%), ACCU-CHEK® Combo (n=6; 33,6%), OmniPod® (n=1; 5,5%); алгоритмы: Loop (n=2; 11%), AAPS (n=12; 67%), iAPS (n=4; 22%).

Выявлены статистически значимые различия в длительности применения пациентами изучаемых видов терапии: длительность применения DIY-CLS была значимо ниже, чем в группе МИИ ( $p < 0,001$ ), при этом уровень  $HbA_{1c}$  у пациентов из группы №3 был значимо ниже, чем в группах №1 и №2.

В табл. 2 приведены данные сравнения показателей ВГ. При оценке было выявлено, что у пациентов из группы DIY-CLS, по сравнению с группами МИИ и ППИИ, значимо ниже показатели MG, SD, TAR1 и TAR2 ( $p < 0,001$ ),

значимо выше TIR ( $p < 0,001$ ). В группе DIY-CLS по сравнению с группами МИИ и ППИИ также значимо больше пациентов, достигших целевых значений TIR ( $p < 0,001$ ). Уровень CV в группе DIY-CLS был значимо ниже, чем в группе ППИИ ( $p = 0,045$ ), при этом не выявлены значимые различия по количеству пациентов, достигших цели по показателю CV ( $p = 0,068$ ). Тем не менее уровень значимости  $p_{2-3} = 0,068$  говорит о тенденции группы DIY-CLS к более частому достижению цели по CV по сравнению с группой ППИИ. Уровень CV и частота

Таблица 2. Показатели вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от вида инсулинотерапии

Показатель	МИИ (n=40)	ППИИ (n=40)	DIY-CLS (n=18)	p-value	Попарные сравнения	
					1-2	0,454
MG, ммоль/л	9,85 [8,86; 11,17]	9,80 [8,10; 10,50]	6,70 [6,30; 7,33]	<b>&lt;0,001</b>	1-3	<b>&lt;0,001</b>
					2-3	<b>&lt;0,001</b>
					1-2	0,941
SD, ммоль/л	3,46 [3,02; 4,26]	3,55 [2,73; 4,17]	2,10 [1,85; 2,45]	<b>&lt;0,001</b>	1-3	<b>&lt;0,001</b>
					2-3	<b>&lt;0,001</b>
					1-2	0,824
CV, %	35,25 [31,63; 39,95]	36,80 [32,10; 41,75]	31,81 [27,41; 34,60]	0,052	1-3	0,116
					2-3	<b>0,045</b>
					1-2	0,469
TIR, %	51,50 [36,00; 61,50]	53,50 [43,00; 67,25]	84,15 [64,83; 93,00]	<b>&lt;0,001</b>	1-3	<b>&lt;0,001</b>
					2-3	<b>&lt;0,001</b>
					1-2	1,000
TBR1, %	2,00 [0,00; 4,00]	2,00 [0,78; 3,08]	3,10 [1,08; 7,32]	0,203	1-3	0,214
					2-3	0,251
					1-2	0,618
TBR2, %	0,00 [0,00; 1,00]	0,30 [0,00; 1,25]	0,75 [0,00; 2,08]	0,291	1-3	0,276
					2-3	0,695
					1-2	1,000
TAR1, %	27,00 [21,75; 33,50]	29,50 [19,58; 35,00]	7,75 [2,95; 10,90]	<b>&lt;0,001</b>	1-3	<b>&lt;0,001</b>
					2-3	<b>&lt;0,001</b>
					1-2	0,420
TAR2, %	15,00 [5,75; 26,50]	14,00 [3,08; 19,25]	0,05 [0,00; 1,27]	<b>&lt;0,001</b>	1-3	<b>&lt;0,001</b>
					2-3	<b>&lt;0,001</b>
					1-2	0,963
Количество пациентов, достигших целевого значения TIR, n (%)	10 (25)	9 (23)	17 (94)	<b>&lt;0,001</b>	1-3	<b>&lt;0,001</b>
					2-3	<b>&lt;0,001</b>
					1-2	0,841
Количество пациентов, достигших целевого значения CV, n (%)	21 (53)	18 (45)	12 (67)	0,081	1-3	0,158
					2-3	0,068

**Примечание.** МИИ — инсулинотерапия методом множественных инъекций инсулина; ППИИ — инсулинотерапия методом постоянной подкожной инфузии инсулина; DIY-CLS — инсулинотерапия методом закрытой петли; MG — средний уровень глюкозы тканевой жидкости (mean glucose); SD — стандартное отклонение (standard deviation); CV — коэффициент вариабельности (coefficient of variation); TAR1 — время в диапазоне выше целевого 1 (time above range, 10,0–13,9 ммоль/л); TAR2 — время в диапазоне выше целевого 2 (time above range, >13,9 ммоль/л); TIR — время нахождения в целевом диапазоне (time in range, 3,9–10,0 ммоль/л); TBR1 — время в диапазоне ниже целевого 1 (time below range, 3,0–3,9 ммоль/л); TBR2 — время в диапазоне ниже целевого 2 (time below range, <3,0 ммоль/л).

достижения целевого CV ( $\leq 36\%$ ) у пациентов, использующих DIY-CLS и МИИ, сопоставимы ( $p=0,116$  и  $p=0,158$  соответственно) (рис. 4).

Значимых отличий по длительности нахождения уровня гликемии в диапазонах ниже целевого не выявлено между группами ( $p>0,05$ ). В табл. 3 представлена оценка безопасности по количеству эпизодов гипогликемических состояний и кетоза. Уровень безопасности всех методов ИТ относительно риска развития гипогликемических состояний и кетоза был сопоставим ( $p>0,05$ ) (рис. 5 — графическое представление результатов).

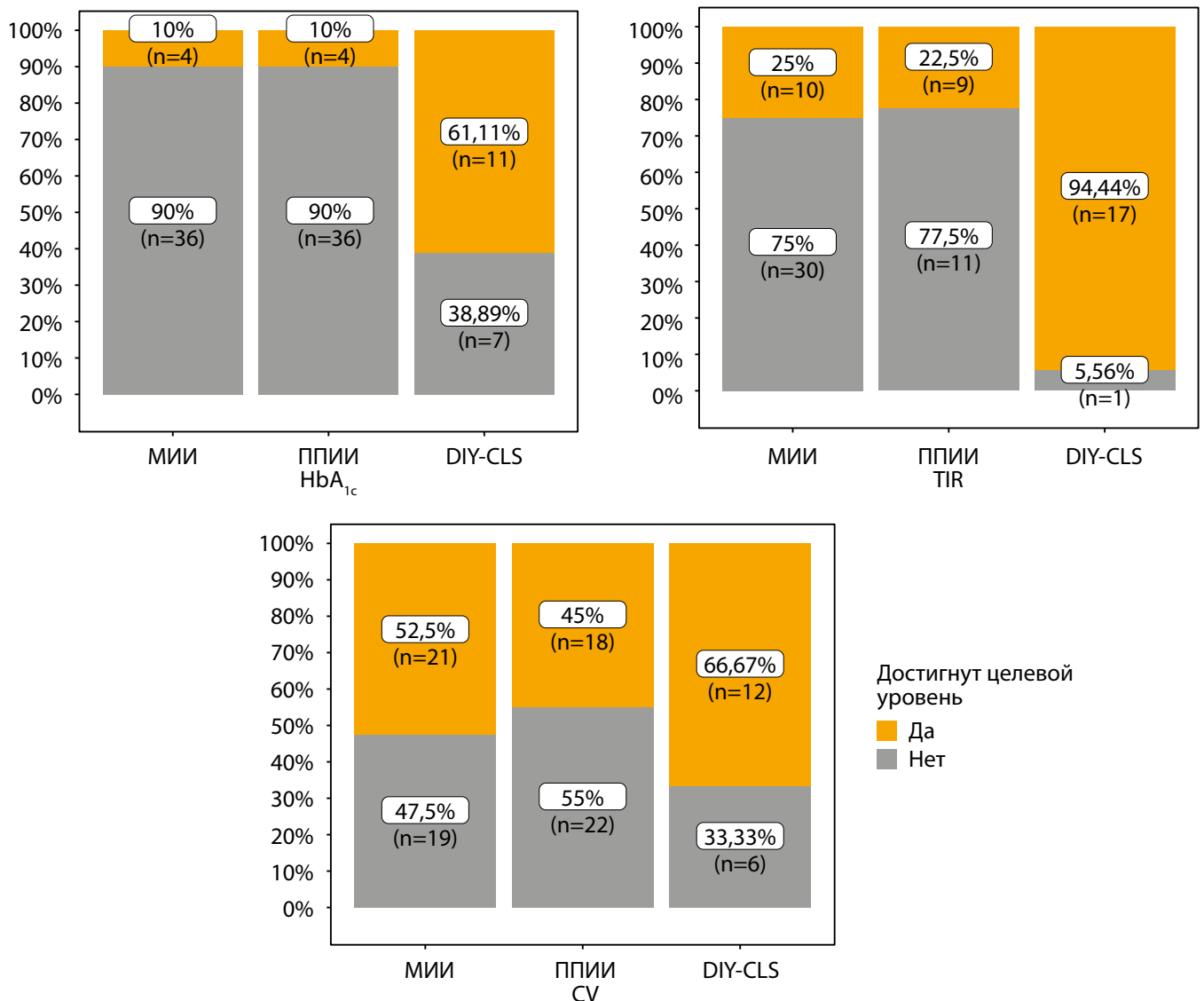
## ОБСУЖДЕНИЕ

Небольшая длительность использования терапии с применением системы DIY-CLS у пациентов, включенных в исследование, указывает на их недавний переход на данный метод, что, в свою очередь, свидетельствует о росте востребованности и интереса к некоммерческим алгоритмам DIYAPS. Данный интерес к DIY-CLS может

быть связан с медленным развитием, редкими обновлениями коммерческих алгоритмов, слишком высокой стоимостью одобренных систем и недостаточной обратной связью и поддержкой со стороны разработчиков [12]. Также алгоритмы DIYAPS удобны для пациентов, т.к. существует программное обеспечение для смартфонов с понятным пользовательским интерфейсом [13]. Высокий интерес пациентов говорит о важности дальнейшего изучения технологий CLS и некоммерческих алгоритмов.

### Сопоставление с другими публикациями

Ожидалось, что, в связи с технически сложным устройством CLS, применять DIY-CLS будут преимущественно молодые пациенты, однако в данном исследовании группы были сопоставимы по возрастному составу. В выборке во всех трех группах встречались пациенты не только молодого и среднего возрастов, но и пожилого, что говорит о доступности и удобстве DIY-CLS в эксплуатации, а также актуальности данного вида ИТ для разных групп пациентов.



**Рисунок 4.** Количество пациентов, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина, времени нахождения в целевом диапазоне (time in range), коэффициента вариальности.

**Примечание.** CV — коэффициент вариальности (coefficient of variation); DIY-CLS — инсулинотерапия методом закрытой петли; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; TIR — время нахождения в целевом диапазоне (time in range, 3,9–10,0 ммоль/л); МИИ — инсулинотерапия методом множественных инъекций инсулина; ППИИ — инсулинотерапия методом постоянной подкожной инфузии инсулина.

Таблица 3. Частота гипогликемических состояний и кетозов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от вида инсулинотерапии

Показатель	МИИ (n=40)	ППИИ (n=40)	DIY-CLS (n=18)	p-value	Попарные сравнения	
					1–2	0,736
Частота гипогликемических событий (<3,9 ммоль/л), эпизодов в неделю	5 [0; 10]	6,5 [3; 11,25]	8 [3; 11,75]	0,476	1–3	0,449
					2–3	0,860
					1–2	0,720
Частота гипогликемий 1 уровня (3,0–3,9 ммоль/л), эпизодов в неделю	4,5 [0; 7,25]	4 [3; 7,25]	5,5 [3; 8,5]	0,417	1–3	0,394
					2–3	0,792
					1–2	0,793
Частота гипогликемий 2 уровня (<3,0 ммоль/л), эпизодов в неделю	0 [0; 3,25]	1 [0; 3]	2 [0; 3,75]	0,578	1–3	0,591
					2–3	0,829
					1–2	0,746
Частота гипогликемий 3 уровня (потребовали посторонней помощи), эпизодов за период наблюдения	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,739	1–3	0,833
					2–3	1,000
					1–2	0,846
Частота асимптоматических гипогликемий, эпизодов в неделю	0 [0; 2]	1 [0; 1,25]	1 [0; 1]	0,721	1–3	0,725
					2–3	0,944
					1–2	0,828
Частота кетоза, эпизодов в неделю	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 0,75]	0,709	1–3	0,945
					2–3	0,732
					1–2	0,732

**Примечание.** DIY-CLS — инсулинотерапия методом закрытой петли; МИИ — инсулинотерапия методом множественных инъекций инсулина; ППИИ — инсулинотерапия методом постоянной подкожной инфузии инсулина.

В данном исследовании у пациентов, самостоятельно использующих ИТ методом DIY-CLS в течение сравнительно короткого срока, показатели ВГ были значимо лучше, чем в группах МИИ и ППИИ: значимо ниже такие показатели ГК, как  $HbA_{1c}$ , MG и SD; существенно увеличилось TIR за счет снижения TAR1, TAR2. У пациентов, использующих DIY-CLS, была более низкая ВГ по сравнению с пациентами на ППИИ, о чем свидетельствует уровень CV. Также отмечалась тенденция к более частому достижению целевого CV у пациентов группы DIY-CLS по сравнению с группой ППИИ. При этом уровень CV и число пациентов, достигших целевого CV, значимо не отличались в группах DIY-CLS и МИИ. Однако если стабильность гликемии во времени достигалась в группе МИИ за счет более высокого TAR1 и TAR2, то в группе CLS низкая ВГ достигалась более длительным TIR. Так, у пациентов на терапии DIY-CLS ВГ была меньше, чем у пациентов из других групп.

Работа Brown S.A. и соавт. (2019) также продемонстрировала, что использование CLS, по сравнению с помповой ИТ, приводит к улучшению ГК, увеличению TIR преимущественно за счет меньшей длительности TAR1, TAR2 [14]. Однако по результатам исследования выявлена более высокая частота встречаемости осложнений ИТ у пациентов, использующих CLS (17 событий среди 16 пациентов из группы CLS, 2 события у 2 пациентов из группы ППИИ с НМГ) с пограничным уровнем значимости ( $p=0,05$ ). Ни в одной из групп не было тяжелых гипогликемий, при этом 14 случаев осложнений в группе CLS были связаны с гипергликемией: 1 случай диабетического кетоацидоза, 13 случаев гипергликемии, сопровождающейся кетозом. Авторы связывают наличие осложне-

ний, обусловленных гипергликемией, с неисправностью инфузионной системы. В работе Tauschmann M. и соавт. (2018) также проводилось сравнение пациентов на ИТ методом ППИИ с НМГ (40) и CLS (46), при этом также было показано значимое увеличение TIR, значимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  у пациентов из группы CLS [15]. Однако также, как и у Brown S.A. и соавт. (2019), было показано более частое развитие осложнений, обусловленных применением помповой ИТ, у пациентов с CLS и единичные случаи гипергликемии у пациентов с МИИ, чего не было выявлено в нашем исследовании [14–15].

В данном исследовании показано, что безопасность DIY-CLS относительно развития гипогликемических состояний сопоставима с таковой у МИИ и ППИИ, о чем свидетельствует отсутствие значимых различий в длительности нахождения уровня гликемии в диапазонах ниже целевого, а также в количестве эпизодов гипогликемии в неделю. Тем не менее в группе DIY-CLS это было обусловлено стабильным уровнем гликемии в целевом диапазоне, в то время как в группах МИИ и ППИИ редкость гипогликемических состояний была обусловлена склонностью пациентов к поддержанию более высоких значений гликемии (что может быть обусловлено страхом гипогликемии) и более длительным временем нахождения в диапазонах выше целевого (TAR1, TAR2). Единичные случаи кетозов при применении МИИ были связаны с выраженной гипергликемией, обусловленной недостаточной дозировкой инсулина, в частности базального, редкими случаями пропуска инъекций инсулина пациентами — это было характерно для больных с небольшой длительностью СД. Относительно ППИИ и DIY-CLS такие эпизоды были связаны с закупоркой или

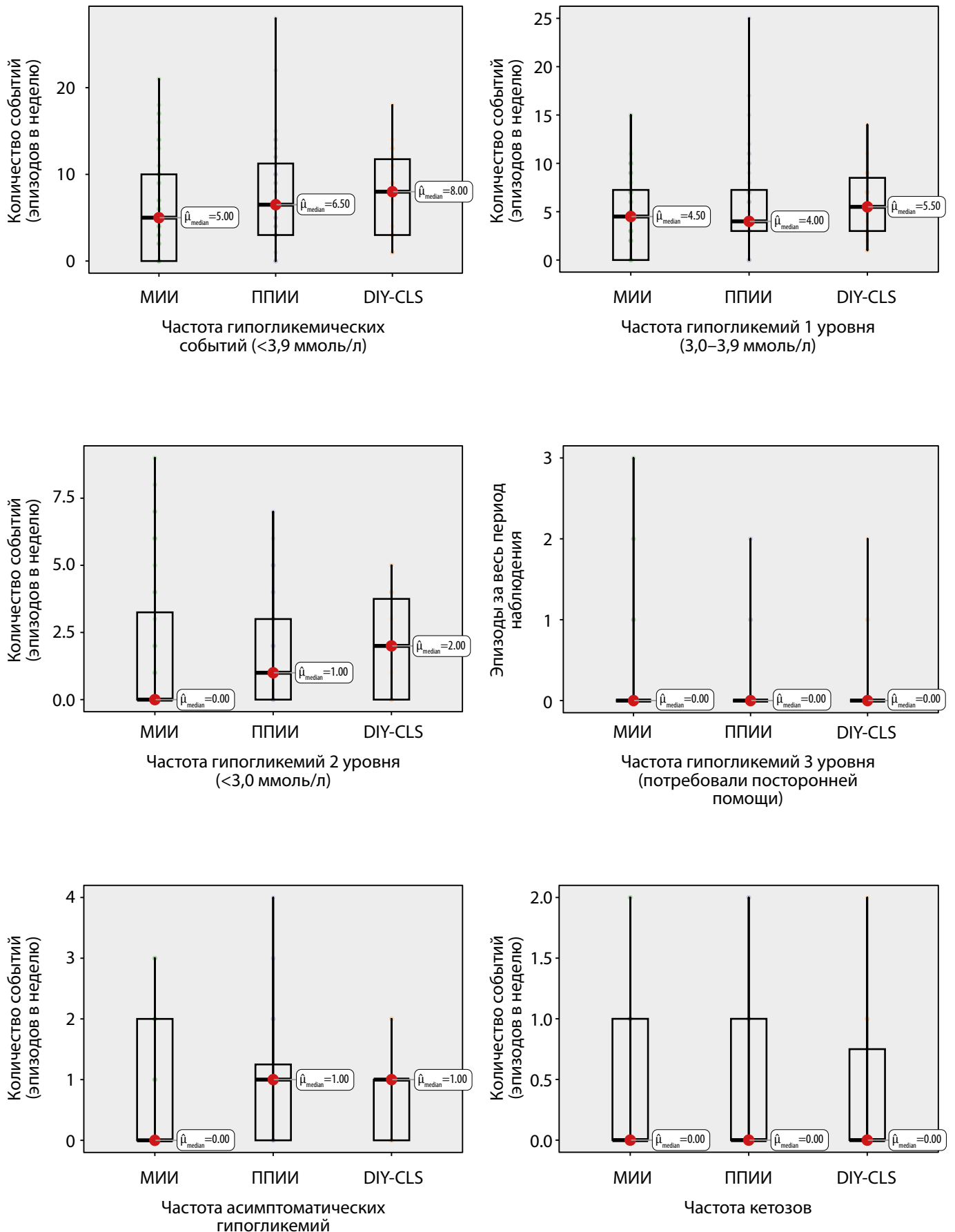


Рисунок 5. Сравнение медианы показателей частоты острых осложнений сахарного диабета.

Примечание. DIY-CLS — инсулинотерапия методом закрытой петли; МИИ — инсулинотерапия методом множественных инъекций инсулина; ППИИ — инсулинотерапия методом постоянной подкожной инфузии инсулина.

загибом канюли при неправильной эксплуатации помп, включая неправильную установку или использование инфузионной системы дольше рекомендуемого срока. Важно отметить, выявленные осложнения в группе DIY-CLS зачастую ассоциированы не непосредственно с методом ИТ, а отражают технические особенности применения помповой ИТ в целом. В свою очередь DIY-CLS позволяет более достоверно регистрировать выявленные осложнения по сравнению с ППИИ с НМГ.

#### Клиническая значимость результатов

ИТ методом DIY-CLS имеет потенциал в улучшении ГК за счет возможности создания системы, которая, помимо индивидуального подхода к ИТ, позволяет реализовать автоматическую доставку инсулина. Возможность автоматического подбора доз и введения инсулина может существенно снизить т.н. бремя заболевания и улучшить качество жизни пациентов с СД1.

Преимуществом алгоритмов с открытым исходным кодом является возможность взаимодействия разработчиков с пользователями (при этом в разработке участвуют пациенты с СД1, владеющие навыками программирования). Это позволяет качественно обновлять алгоритм и создавать программное обеспечение, совместимое с более широким спектром устройств и систем. Необходимо отметить, что «коммерческие» алгоритмы разработаны под конкретные системы НМГ и инсулинового дозатора, поэтому пользователю для наиболее эффективной терапии желательно все время использовать систему от одного разработчика. Системы с открытым исходным кодом также имеют долгосрочную поддержку, бесплатное обслуживание, т.е. пациенту не нужно платить за приложение и обновления к нему. Тем не менее среди недостатков — риск наличия незамеченных уязвимостей и полное отсутствие врачебного контроля при эксплуатации данного метода.

В настоящее время активно ведутся разработки алгоритмов на основе искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения (МО), способных самостоятельно распознавать гликемические паттерны в соотношении с текущим уровнем активности пациента, в том числе с учетом иных метаболических изменений [13, 16]. Дальнейшее развитие технологии CLS должно стремиться к достижению максимального автоматизма (CLS как закрытая система в перспективе может имитировать физиологические механизмы обратной связи), что позволило бы работать системе без введения пользователем данных о текущих или предстоящих физических нагрузках и приемах пищи (из-за необходимости ввода данных пользователем системы, применяемые в настоящий момент, называются гибридными — «hybrid closed loop system»). В связи с чем также представляется важным изучение работы актуальных алгоритмов и CLS.

#### Ограничения исследования

Среди ограничений проведенного исследования следует отметить малое количество пациентов в выборке (для достижения мощности выборки 95% при среднем размере эффекта по Коэну минимальное необходимое количество пациентов — 252, т.е. по 84 в каждой группе, в связи с малым количеством участников мощность выборки понижается, что приводит к увеличению

риска ошибки второго рода), что связано с отсутствием возможности включения большого количества пациентов в группу терапии DIY-CLS. Как было показано, пациенты используют DIY-CLS в течение относительно непродолжительного срока, в связи с чем в данном исследовании нет возможности оценить эффективность и безопасность данного вида ИТ в долгосрочной перспективе. Также необходимо отметить в качестве ограничения отсутствие в дизайне исследования группы пациентов, использующих коммерческие гибридные помпы с алгоритмом CLS.

Еще одним ограничением данного исследования является отсутствие регистрации случаев технических сбоев при использовании DIY-CLS и ППИИ, что связано с недостаточностью данных. Системы DIY-CLS у пациентов зачастую собраны по принципу «сделай сам», что может вызывать проблемы в эксплуатации DIY-CLS, в т.ч. алгоритма, инсулиновой помпы и ее компонентов: например, при нарушении правил эксплуатации инфузионных систем развиваются осложнения, ассоциированные с риском применения ППИИ (образование липодистрофий, закупорка, перегиб канюли, протечка инсулина, отключение помпы и т.д.).

Также важно отметить, что данные системы вызывают большие опасения со стороны врачей, связанные с осуществлением ИТ в бесконтрольном режиме: пациенты могут полностью полагаться на DIY-CLS и в меньшей степени контролировать терапию, что может привести к острым осложнениям СД, таким как гипогликемические состояния и диабетический кетоацидоз. Однако в представленной работе было показано, что подобные осложнения встречались с сопоставимой частотой в группах МПИИ, ППИИ и DIY-CLS.

Необходимо обратить внимание на то, что на текущий момент нет легитимного способа контроля работы таких систем медицинским персоналом, поскольку системы DIY-CLS не зарегистрированы как метод лечения, при этом пациенты самостоятельно их устанавливают без консультации со специалистом, в связи с чем возникает необходимость наблюдения за пациентами с DIY-CLS. Также требуется разработка подходов к отбору пациентов, их обучению и мониторингу для повышения эффективности и безопасности терапии DIY-CLS.

#### Направления дальнейших исследований

В дальнейших исследованиях планируется расширение выборки (поиск и включение большего числа пациентов с DIY-CLS) для более качественного сравнения, а также более длительное наблюдение для оценки эффективности и безопасности. Интерес также представляет изучение показателей ГК у пациентов с ППИИ непосредственно после установки DIY-CLS. Представляет интерес изучение времени нахождения уровня гликемии не только в пределах целевого диапазона, но и в диапазоне нормальной гликемии (time in normal glycemias, TING — 3,9–7,8 ммоль/л).

С целью более точной оценки безопасности необходимо более тщательный сбор таких данных, как сведения о возникновении неисправностей в работе устройств для введения инсулина — инсулиновых помп, шприц-ручек, — которые могли привести к развитию осложнений, ассоциированных с ИТ.

Также интерес представляет изучение влияния данных методов терапии на качество жизни пациента, в т.ч. питание, физическую активность, антропометрические показатели, что можно оценить путем опроса и использования иных дополнительных данных (например, полученных с трекера физической активности, из дневника питания).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, использующих системы DIY-CLS, лучше были показатели ГК: они чаще достигали целевого уровня TIR, имели тенденцию к более частому достижению целевого уровня CV. Значимых различий в частоте осложнений у пациентов с СД1 на разных видах ИТ выявлено не было.

Таким образом, DIY-CLS является перспективным методом инсулинотерапии, на данном этапе его применение демонстрирует высокую эффективность и безопасность. Требуется продолжать исследования по его клинической оценке с целью дальнейшего внедрения в практику, а также организовать обучение врачей по работе с DIY-CLS, чтобы впоследствии они могли качественно вести пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания №123030200022-5(SGXL-2023-0003).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Черная М.Е. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; Халимов Ю.Ш. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; Волкова А.Р. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Лискер А.В. — концепция и дизайн исследования; Нерсисян А.А. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста; Короткова Е.В. — сбор и анализ литературного материала, статистическая обработка данных с помощью программного обеспечения, написание и редактирование текста, разработка иллюстративного материала; Обьедкова Ю.А. — обработка литературного материала, редактирование текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №1. — С. 4–17. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes mellitus*. 2025;28(1):4–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13292>
2. Волкова А.Р., Черная М.Е., Лискер А.В., и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 1 на разных видах инсулинотерапии // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2019. — Т. 8. — №3. — С. 48–43. [Volkova AR, Chernaya ME, Lisker AV, et al. Glycemic variability in patients with type 1 diabetes mellitus with different types of insulin therapy. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(3):38–43. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13004>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
4. Климонтов В.В., Шишин К.С. Системы автоматизированного введения инсулина с открытым кодом: опыт российских пациентов // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 615–618. [Klimontov VV, Shishin KS. Open source automated insulin delivery systems: experience of russian patients. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):615–618. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13033>
5. Волкова А.Р., Черная М.Е., Лискер А.В., Власова К.А. Анализ опыта применения инсулинотерапии методом закрытой петли у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в России // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2020. — Т. 9. — №1. — С. 35–41. [Volkova AR, Chernaya ME, Lisker AV, Vlasova KA. Analysis of the experience of using insulin therapy with the closed loop method among patients with type 1 diabetes in Russia. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(1):35–41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-35-41>
6. Atlas E, Nimri R, Miller S, et al. MD-logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1072–1076. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1830>
7. Nwokolo M, Hovorka R. The Artificial Pancreas and Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(7):1614–1623. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad068>
8. Ware J, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: update on the state of the field and emerging technologies. *Expert Rev Med Devices*. 2022;19(11):859–875. doi: <https://doi.org/10.1080/17434440.2022.2142556>
9. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia*. 2021;64(5):1007–1015. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05391-w>
10. Kadiyala N, Hovorka R, Boughton CK. Closed-loop systems: recent advancements and lived experiences. *Expert Rev Med Devices*. 2024;21(10):927–941. doi: <https://doi.org/10.1080/17434440.2024.2406901>
11. Kesavadev J, Srinivasan S, Saboo B, et al. The Do-It-Yourself Artificial Pancreas: A Comprehensive Review. *Diabetes Ther*. 2020;11:1217–1235. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00823-z>
12. Шишин К.С., Климонтов В.В. Системы автоматизированного введения инсулина с открытым кодом: преимущества, ограничения и вызовы в лечении сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 352–362. [Shishin KS, Klimontov VV. Open source automated insulin delivery systems: benefits, limitations and challenges in diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(4):352–362. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13022>
13. Lee S, Kim J, Park SW, et al. Toward a Fully Automated Artificial Pancreas System Using a Bioinspired Reinforcement Learning Design: In Silico Validation. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2021;25(2):536–546. doi: <https://doi.org/10.1109/JBHI.2020.3002022>
14. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-month Randomised, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1707–1717. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907863>
15. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-Loop Insulin Delivery in Suboptimally Controlled Type 1 Diabetes: a Multicentre, 12-Week Randomised Trial. *Lancet*. 2018;392(10155):1321–1329. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31947-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31947-0)
16. Климонтов В.В., Бериков В.Б., Сайк О.В. Искусственный интеллект в диabetологии // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 156–166. [Klimontov VV, Berikov VB, Saik OV. Artificial intelligence in diabetology. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):156–166. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12665>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

**\*Черная Мария Евгеньевна**, к.м.н., ассистент [**Maria E. Chernaya**, PhD, Assistant, Professor]; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 [address: 6-8 L'va Tolstogo street, 197022 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6567-6990>; eLibrary SPIN: 7249-2681; e-mail: mashaeatworld@gmail.com

**Халимов Юрий Шавкатович**, д.м.н., профессор [Yuriy S. Khalimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; Scopus Author ID: 55531165300; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com

**Волкова Анна Ральфовна**, д.м.н., профессор [Anna R. Volkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; Scopus Author ID: 57200116986; eLibrary SPIN: 4007-1288; e-mail: volkovaa@mail.ru

**Лискер Анна Владимировна**, к.м.н. [Anna V. Lisker, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>; eLibrary SPIN: 3688-1505; e-mail: a.lisker@mail.ru

**Нерсисян Артем Артурович**, клинический ординатор [Artem A. Nersesyan, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-9915>; eLibrary SPIN: 5986-0406; e-mail: artem\_nersesyan00@mail.ru

**Короткова Елена Владимировна**, студент [Elena V. Korotkova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1213-3287>; eLibrary SPIN: 8270-1359; e-mail: jel.korotkova@gmail.com

**Объедкова Юлия Александровна**, студент [Yulia A. Obiedkova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5079-4459>; eLibrary SPIN: 5280-0050; e-mail: yulya.1024@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Черная М.Е., Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Лискер А.В., Нерсисян А.А., Короткова Е.В., Объедкова Ю.А. Инсулинотерапия методом закрытой петли с применением некоммерческих систем в клинической практике: результаты сравнительного исследования с традиционными методами введения инсулина // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №2. — С. 157–168. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13366>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Chernaya ME, Khalimov YS, Volkova AR, Lisker AV, Nersesyan AA, Korotkova EV, Obiedkova YA. Non-commercial insulin delivery closed-loop systems: results of comparative research with traditional methods of insulin therapy. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(2):157–168. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13366>