

# Интраперитонеальная инфузия инсулина при сахарном диабете: на пути к искусственной поджелудочной железе

Карпельев В.А.<sup>1</sup>, Фёдорова Е.А.<sup>1</sup>, Филиппов Ю.И.<sup>1</sup>, Майоров А.Ю.<sup>1</sup>, Шестакова М.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор — член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

Создание «искусственной поджелудочной железы» (ИПЖ) — устройства или технологии, позволяющей людям с сахарным диабетом (СД) автоматически управлять гликемией благодаря восполнению утраченных функций эндокринной регуляции здоровой поджелудочной железы, — одна из наиболее перспективных задач современной медицинской инженерии и кибернетики. Механистическая реализация концепции ИПЖ на основе носимой инсулиновой помпы и подкожной инфузии инсулина, самостоятельно управляющей введением инсулина с учетом изменений гликемии в режиме реального времени по принципу «замкнутого контура», продолжает наталкиваться на трудности, обусловленные, в том числе, медленной фармакокинетикой инсулина. Внутривенное введение инсулина, позволяющее с помощью ИПЖ эффективно поддерживать эугликемию у больных на постельном режиме в условиях стационара, имеет очевидные преимущества с точки зрения фармакокинетики и фармакодинамики, но не может быть использовано в амбулаторной практике. Интраперитонеальный способ введения, до сих пор сравнительно редко используемый во всем мире, является перспективной альтернативой обоим способам благодаря более физиологическому профилю действия, быстрой фармакокинетике инсулина, сравнительно высокой безопасности и доступности для применения в амбулаторных условиях.

Настоящий обзор посвящен описанию интраперитонеального способа введения инсулина пациентам с СД с позиции перспектив его использования для создания ИПЖ.

**Ключевые слова:** инсулиновая помпа; инсулин; фармакокинетика; интраперитонеальная инфузия; сахарный диабет; искусственная поджелудочная железа

## Intraperitoneal insulin infusion: on the way to the artificial pancreas

Karpel'ev V.A.<sup>1</sup>, Fedorova E.A.<sup>1</sup>, Philippov Y.I.<sup>1</sup>, Mayorov A.Y.<sup>1</sup>, Shestakova M.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Creating an "artificial pancreas" (a "closed loop" insulin pump, with self-adjusting insulin abilities, based on real time continuous glucose monitoring data) — is one of the most actual medical challenges of modern engineering and cybernetics.

Artificial pancreas (AP) prototypes based on wearable insulin pump with subcutaneous insulin delivery are still problematic, mainly because of slow insulin pharmacokinetics. Intravenous insulin infusion via AP allows effectively maintain euglycaemia for inpatients, due to insulin pharmacokinetics and pharmacodynamics advantages. Unfortunately, it can't be used for outpatients. Intraperitoneal insulin infusion is still relatively infrequently used in the world, but it is a promising alternative, compared to both previous methods due to a physiological action profile, fast insulin pharmacokinetics, relatively better safety and availability for outpatient usage.

The purpose of this review is to describe the intraperitoneal insulin infusion features for diabetes patients at a point of AP creation perspectives.

**Keywords:** insulin pump; insulin; pharmacokinetics; intraperitoneal infusion; diabetes mellitus; artificial pancreas;

DOI: 10.14341/DM2015332-45

**И**нтенсифицированная инсулинотерапия в базисно-болюсном режиме — наиболее эффективный режим лечения пациентов с сахарным диабетом (СД), которым необходим инсулин. Однако его нельзя назвать идеальным, поскольку есть как минимум два существенных недостатка, которые значительно снижают результативность лечения.

1. Проведение интенсифицированной инсулинотерапии невозможно без активного участия пациента в процессе лечения. Это обстоятельство является одним из основных барьеров на пути к эффективному лечению, так как ставит результат в непосредственную зависимость от знаний, навыков и мотивации самих пациентов. В то же время, далеко не все люди с СД способны овладеть необходимыми для про-

Таблица 1

Компоненты системы ИПЖ и необходимые улучшения для эффективной и безопасной работы [2]

| Компоненты                             | Желательные улучшения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Определение концентрации глюкозы крови | Увеличить надежность – минимизировать недостающие данные.<br>Исключить ошибки – уменьшить шум и дрейф сигнала, минимизировать частоту калибровки.<br>Повысить прочность и износостойкость.<br>Использовать имплантируемые на длительный срок и/или неинвазивные технологии.                                                                                                                             |
| Инфузия инсулина                       | Обеспечить максимально управляемую фармакокинетику и фармакодинамику инсулина.<br>Повысить надежность инфузии – исключить нарушение доставки инсулина в тело или нарушение абсорбции из зоны инфузии.<br>Повысить прочность и износостойкость компонентов инфузионных систем.<br>Использовать альтернативные пути введения – интраперитонеальный, интрадермальный, ингаляционный и т.п.                 |
| Алгоритм управления инфузией инсулина  | Улучшить модель прогнозирования значений гликемии – улучшить горизонт и точность.<br>Индивидуализировать алгоритм управления – разработать алгоритм управления с настраиваемыми индивидуальными параметрами.<br>Автоматизировать получение информации о приеме пищи и физических нагрузках.<br>Адаптировать работу алгоритма к особенностям физиологии и поведения пациента в режиме реального времени. |
| Платформа                              | Обеспечить бесперебойную связь между всеми компонентами системы.<br>Обеспечить удаленный мониторинг, систему оповещения и телекоммуникации.<br>Интегрировать помпу, монитор гликемии и систему управления инфузией.                                                                                                                                                                                     |
| Человеческие факторы                   | Оптимизировать интерфейс устройства для пользователя.<br>Обеспечить идентификацию опасностей, сигнализацию и задание приоритетов.<br>Смягчить эффекты неожиданно возникающих опасностей и управлять событиями.<br>Валидировать влияние человеческих факторов                                                                                                                                            |

ведения интенсифицированной инсулинотерапии знаниями и навыками, а также постоянно сохранять должный уровень мотивации для их применения.

2. Выраженные индивидуальные особенности фармакокинетики и/или фармакодинамики инсулина нередко обуславливают неудовлетворительные результаты лечения, даже несмотря на соблюдение всех рекомендаций и предписаний лечащего врача и активную позицию пациента, а также его высокий уровень знаний и навыков. Причиной могут быть различные состояния: выраженная инсулинорезистентность, наличие липодистрофий в местах введения инсулина, аллергических реакций на металл игл шприц-ручек или компоненты раствора инсулина, ускоренная биodeградация инсулина в подкожной жировой клетчатке, индивидуальные гормональные особенности или выраженный иммунный ответ на инсулин (антитела к инсулину) и др. Все эти и некоторые другие факторы могут значимо изменять фармакокинетику и фармакодинамику инсулина и, тем самым, обуславливать высокую вариабельность гликемии.

Трудности, связанные с проведением интенсифицированной инсулинотерапии, вот уже более 50 лет двигают ученых к созданию «искусственной поджелудочной железы» (ИПЖ). ИПЖ принято называть устройство или технологию, способную автоматически, без какого-либо участия пациента или врача, поддерживать заданную гликемию в условиях обычной жизни (нерегулярное питание и физическая активность, отсутствие жесткого режима дня, непредвиденные ситуации и состояния, в том числе сопутствующие заболевания и др.) у людей с СД – благодаря восполнению утраченных функций эндокринной регуляции здоровой поджелудочной железы. Существуют различные направления в развитии данной концепции (основные – медицинская электроника,

биоинженерия и генная терапия). Однако чаще ИПЖ представляют как медицинский прибор (на основе инсулиновой помпы), работающий по принципу замкнутой системы, осуществляющий непрерывное мониторирование гликемии, постоянную инфузию инсулина и регуляцию ее скорости на основе результатов мониторирования гликемии [1]. В случае успешной реализации ИПЖ должна устранить оба перечисленных выше недостатка интенсифицированной инсулинотерапии. В данной статье под термином ИПЖ будет рассматриваться именно вариант медицинского устройства (не генная терапия или биоинженерия).

Современные технологические достижения открывают реальную возможность создания ИПЖ, применимую в широкой клинической практике для лечения пациентов с СД в амбулаторных условиях, однако существуют и сложности. В табл. 1 приведены основные компоненты потенциальной ИПЖ (в том числе обеспечивающие мониторирование гликемии, инфузию инсулина, управление скоростью инфузии, и связанные с ними человеческие факторы), а также направления, в которых они должны быть изменены, прежде чем ИПЖ станет повседневной реальностью [2].

Как видно из табл. 1, предпочтительный способ введения инсулина с помощью ИПЖ по-прежнему обсуждается [3]. Подкожная инфузия (базисно-болюсная интенсифицированная инсулинотерапия в режиме постоянной подкожной инфузии) остается наиболее распространенным и простым для повседневной жизни пациентов способом введения инсулина при помощи помпы, но при этом имеет существенные ограничения и недостатки, в том числе:

- длительное время до наступления эффекта (5–15 мин) и большая продолжительность эффекта (4–6 ч) даже у генно-инженерных аналогов инсулина ультракороткого действия [4];

- высокая вариабельность абсорбции, обусловленная особенностями тканей, способностью молекул инсулина к агрегации (на абсорбцию оказывают значимое влияние такие факторы, как доза, концентрация и состав раствора инсулина, интенсивность кровообращения и наличие дистрофических изменений тканей в зоне введения, глубина инъекции, температура тела и сократительная активность подлежащего мышечного слоя и др.), а также возникновением депо инсулина [5].

Сами по себе эти факторы могут обуславливать высокую вариабельность гликемии, эпизоды гипогликемии, и, несомненно, являются одной из причин того, что менее 15% всех пациентов с СД 1 типа (СД1) достигают целевых значений  $HbA_{1c}$  [6, 7]. Один из альтернативных способов введения инсулина — интраперитонеальная (ИП) инфузия — по мнению ряда исследователей [8], является одним из наиболее перспективных на современном этапе разработок ИПЖ. ИП-инфузия инсулина, как вариант помповой инсулинотерапии, постепенно входит в рутинную клиническую практику многих стран мира (активно применяется в Германии, Франции, Норвегии и др.). Данный способ инсулинотерапии имеет ряд особенностей, преимуществ и недостатков.

## История метода

### ИПЖ и подкожная инфузия инсулина

В работах 70-х годов XX века [9, 10] была показана эффективность постоянной подкожной (ПК) инфузии инсулина с помощью носимого дозатора лекарственных препаратов. Чуть позже Shichiri M. и соавт. [11] протестировали прототип носимой инсулиновой помпы, которая получила дальнейшее развитие и стала прообразом современных носимых инсулиновых помп [12, 13]. С конца 80-х годов XX века постоянная ПК-инфузия стала рутинным режимом введения инсулина во всем мире. Широкое распространение генно-инженерных аналогов инсулина ультракороткого действия дополнительно повысило эффективность помповой инсулинотерапии (как разновидности интенсифицированной базисно-болюсной инсулинотерапии), в том числе — благодаря преимуществам данных препаратов в сравнении с рекомбинантными инсулинами человека по фармакокинетике и фармакодинамике. Однако даже при применении генно-инженерных аналогов инсулина ультракороткого действия особенности фармакокинетики и фармакодинамики инсулина и их вариабельность при ПК-введении остаются фактором, существенно снижающим эффективность лечения и значительно осложняющим разработку ИПЖ. Так, несмотря на совершенствующиеся математические алгоритмы и постоянно возрастающую точность приборов для непрерывного мониторингирования гликемии, медленное развитие клинического эффекта аналогов инсулина по сравнению с всасыванием углеводов пищи, а также высокая продолжительность его действия не позволяют современным экспериментальным моделям ИПЖ удерживать гликемию в целевых значениях в постпрандиальном периоде.

### ИПЖ и внутривенная инфузия инсулина

Новаторская работа Kadish A. в 1964 г. [14] дала начало разработке ИПЖ с замкнутым контуром на основе внутривенной (ВВ) инфузии инсулина и глюкозы и ВВ-измерения гликемии. В 1977 г. появилось первое коммерческое стационарное устройство для контроля гликемии Biostator [15], затем другая стационарная система — Nikkiso STG-22 [16], используемая в Японии (в настоящее время вместо STG-22 используют ее усовершенствованную версию STG-55) [17]. Несмотря на то, что Biostator и STG-55 широко доступны в условиях стационара, они не рекомендованы для амбулаторного использования из-за больших размеров и несовместимости с повседневной жизнью пациентов.

Проводить инсулинотерапию путем постоянной ВВ-инфузии в амбулаторных условиях возможно — с помощью имплантируемой инсулиновой помпы. Разработка данного направления началась в 80-х годах XX века с выпуском первой имплантируемой помпы; позднее ее модификации использовали для ВВ-инфузии инсулина в ряде клинических исследований (катетер имплантировали в систему воротной вены печени). К сожалению, данный метод инсулинотерапии сопряжен с относительно высокой частотой серьезных осложнений. Так, закупорка катетера имплантированной помпы (требующая хирургической ревизии) из-за агрегации инсулина наблюдалась с частотой 81 на 100 пациенто-лет [18], боли со стороны имплантированной помпы отмечались с частотой 39 на 100 пациенто-лет, местные инфекционно-воспалительные осложнения — 25 на 100 пациенто-лет, нарушения работы помпы — 42 на 100 пациенто-лет; в редких случаях (4 на 100 пациенто-лет) развивался перитонит [19]. Таким образом, высокие риски до настоящего времени не позволяют использовать этот метод инсулинотерапии в широкой клинической практике (тем не менее, некоторые производители разработали ряд моделей имплантируемых помп, такие как Infusaid M1000, Siemens ID1/ID3 и Minimed PIMS/MIP (позже Medtronic)) (рис. 1).

### ИПЖ и интраперитонеальная инфузия инсулина

ИП-инфузия инсулина, как альтернатива ВВ-пути введения, разрабатывается еще с 70-х годов XX века; при этом первая разработанная в конце 80-х годов им-



Рис. 1. Имплантируемая инсулиновая помпа для ВВ-инфузии инсулина и пульт управления.

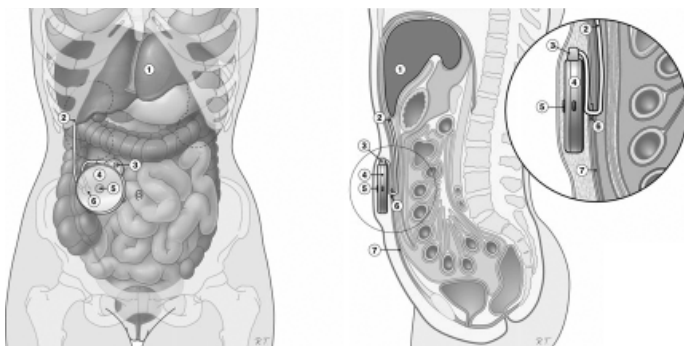


Рис. 2. Размещение имплантированной инсулиновой помпы в теле [21].

(1) Печень, (2) катетер, (3) боковой порт, (4) инсулиновая помпа, (5) порт пополнения, (6) фланец, (7) прямая мышца живота.

плантируемая инсулиновая помпа предназначалась именно для ИП-инфузии инсулина (рис. 2) [20, 21].

ИП-инфузия инсулина с помощью имплантируемой инсулиновой помпы получила в дальнейшем свое развитие, с ее применением проведен ряд успешных клинических исследований [1, 22, 23]. Сегодня можно встретить только одну модель имплантируемой помпы (MIR 2007C, Medtronic/Minimed, Northridge, CA, США); около 1200 пациентов с СД во всем мире являются пользователями этой и более ранних моделей (в основном в странах Европы). Накопленный клинический опыт раскрывает как позитивные, так и негативные стороны данного метода, однако его клиническое применение остается ограниченным, в том числе из-за относительно высокого риска развития нежелательных эффектов, требующих хирургического лечения. Это те же нежелательные эффекты, что и при ВВ-инфузии с помощью имплантируемой помпы (см. выше). В то же время, ИП-инфузия при использовании имплантируемой помпы оказалась значительно более безопасной по сравнению с ВВ-инфузией. Так, за 15 лет наблюдений более 80% пациентов не испытывали трудностей со своей помпой при ИП-инсулинотерапии [19].

Одним из наиболее значимых барьеров к использованию инсулинотерапии в режиме постоянной ИП-инфузии в широкой клинической практике (в первую очередь с помощью имплантируемых инсулиновых помп) является несопоставимо большая стоимость по сравнению с традиционной инсулинотерапией в режиме множественных инъекций. В 2010 г. опубликовано исследование по оценке стоимости и затрат на лечение пациентов с СД с помощью имплантируемых инсулиновых помп и ИП-инфузии инсулина [24]. Так, в ~31 000 евро обходится установка и обслуживание устройства в первый год лечения, и в 7500 евро каждый последующий год на протяжении 6 лет. В среднем, при использовании имплантируемых помп инсулинотерапия в режиме постоянной ИП-инфузии стоит на 6000 евро в год больше по сравнению с традиционной инсулинотерапией. Учитывая высокую стоимость, низкую доказательную базу, риски осложнений лечения ИП-инфузия с помощью инсулиновых помп остается редко используемым методом.

В то же время, ИП-инфузию инсулина можно осу-

ществлять не только с помощью имплантированной инсулиновой помпы. В 90-х годах XX века был разработан специальный лапаропорт для осуществления ИП-инфузии инсулина с помощью носимой инсулиновой помпы (система DiaPort®2 от Roche Diagnostics, Базель, Швейцария, рис. 2) [2, 25, 26]. Разработанная система предполагает имплантацию в переднюю брюшную стенку специального лапаропорта, который соединяет отходящий в брюшную полость и подшиваемый к серозной оболочке катетер с обычной носимой инсулиновой помпой, например, Акку-Чек Спирит Комбо (рис. 3–4). В последние годы были произведены существенные улучшения технологии изготовления этих инсулиновых лапаропортов — все детали корпуса теперь выполняют из гипоаллергенного металла, а материал катетера покрывают синтетическим слоем, препятствующим агрегации в нем инсулина и предотвращающим закупорку. При использовании лапаропорта практически отсутствует необходимость в повторных хирургических вмешательствах (для заполнения резервуара и ревизии катетера). Проведенные с 2009 г. многоцентровые рандомизированные исследования подтвердили эффективность и безопасность как данного метода инсулинотерапии в целом, так и самого устройства DiaPort®2 [24, 27].

### Клинические эффекты ИП-инфузии инсулина

Получены данные о нормализации секреции глюкагона и увеличении продукции глюкозы печенью в ответ на гипогликемию или физические нагрузки на фоне инсулинотерапии путем ИП-инфузии. Точные механизмы данного эффекта пока не описаны, основной гипотезой остается устранение периферической гиперинсулинемии, повышение чувствительности гепатоцитов к глюкагону и смещение баланса утилизации/продукции глюкозы печенью во время гипогликемии в сторону последней [28, 29].

Несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) были проведены с целью сравнения ИП- и ПК-инфузии инсулина у пациентов с СД1, в том числе — в 2009 г. многоцентровое РКИ с использованием системы DiaPort®2 на протяжении 12 мес



Рис. 3. Схематическое представление системы DiaPort®2 [25] (Левая часть рисунка). Инсулиновая помпа, которая обеспечивает инсулином через место введения DiaPort®2 в области живота. Место введения состоит из пластиковой канюли, металлического порта и пластиковой трубки (катетера) (правая часть рисунка). Анимированное описание введения инсулина в брюшную полость. Инсулин от помпы проходит через катетер и диспергируется в брюшной полости.

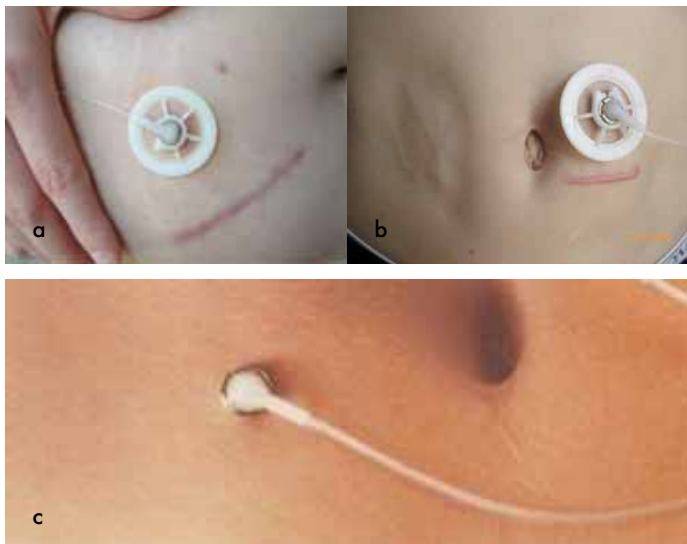


Рис. 4. Система для ИП-инфузии инсулина.  
а, б, с – вид передней брюшной стенки пациента с установленным лапаропортом для ИП-инфузии инсулина;  
д – строение лапаропорта DiaPort®2.

у 60 пациентов. Результаты показывают незначительную разницу в итоговых показателях  $HbA_{1c}$ , но выраженное снижение частоты и длительности гипогликемий при ИП-инфузии инсулина (рис. 5) [30].

Другая обзорная работа, обобщающая результаты 4 РКИ, также показывает статистически значимые преимущества ИП-инфузии инсулина (табл. 2). Все анализируемые в ней исследования (за исключением Liebl, 2009) проходили с использованием имплантируемых инсулиновых помп, и они показали достоверное улучшение результатов гликемического контроля у пациентов с СД1.

В мета-анализе проведенных рандомизированных и когортных клинических исследований эффективности и безопасности ИП-инфузии инсулина в сравнении с ПК [32] также был сделан вывод о наличии незначительных, но достоверных преимуществ ИП-инфузии в отношении показателей гликемического контроля (рис. 6). Так, из 12 РКИ и когортных исследований, отобранных для анализа, достоверные улучшения гликемического контроля у пациентов получены только в трех.

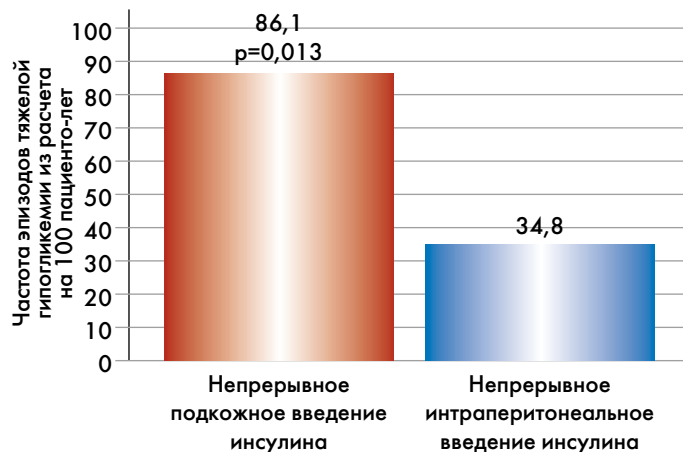


Рис. 5. Частота гипогликемий при подкожной и интраперитонеальной инфузии инсулина [30].

В комментариях к данному мета-анализу говорится, что наибольшие преимущества ИП-инсулинотерапия имеет у пациентов с нестабильным течением диабета.

Помимо гликемического контроля в исследованиях оценивали изменение качества жизни при ИП-инфузии в сравнении с другими способами инсулинотерапии. По результатам опроса, ИП-инфузия дает большую удовлетворенность лечением и снижает степень беспокойства по поводу заболевания [33].

Обнаружено, что ИП-инфузия приводит к ингибированию инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) связывающего белка и относительному повышению концентрации ИФР-1, а также к стимуляции экспрессии рецепторов к ИФР-1, что в совокупности повышает чувствительность печени к ИФР-1.

Высокая концентрация инсулина в портальной системе также ингибирует синтез секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ), независимо от гликемического контроля [34, 35]. У пациентов, перешедших с ПК- на ИП-инфузию инсулина, выявлено снижение концентрации СССРГ и повышение содержания свободного тестостерона в крови. Данный факт требует дальнейшего исследования и представляет особый интерес в рамках изучения влияния СД на репродуктивную систему.

Отмечена активация липопротеиновых липаз на фоне ИП-инфузии инсулина, ускорявшая деградацию липидов очень низкой плотности [36, 37]. На фоне относительно низкой концентрации инсулина в периферической крови нормализовалась активность холестерол-энзим-трансфераз и снижалась концентрация липопротеинов низкой плотности [38–40]. Однако результаты, полученные в нескольких исследованиях, сильно разнятся (очевидно, из-за небольшого числа участников) [41], что требует дальнейшего изучения.

Опубликованы данные, по которым ИП-инфузия инсулина на фоне снижения показателей инсулинорезистентности приводит и к снижению концентрации адипонектина в крови [42–44]. Однако данные исследований противоречивы [45, 46] и вызывают ряд вопросов, так как при СД 2 типа (СД2) концентрация адипонектина

Таблица 2

Клинические проспективные РКИ, сравнивающие непрерывную ПК- и ИП-инфузию инсулина при СД1 по HbA<sub>1c</sub> и частоте гипогликемий [31]

| Исследование: первый автор, год; страна |                                   |  |  | Logtenberg, 2009;<br>Нидерланды |         | Selam, 1992;<br>США  |         | Haardt, 1994;<br>Франция      |         | Liebl, 2009;<br>Нидерланды, Франция,<br>Германия, Австрия,<br>Швейцария |           |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|--|--|---------------------------------|---------|----------------------|---------|-------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Участники                               |                                   |  |  |                                 |         |                      |         |                               |         |                                                                         |           |
| Ж/м, %                                  |                                   |  |  | 54/46                           |         | 48,52                |         | 20/80                         |         | 42/58                                                                   |           |
| Возраст, годы                           |                                   |  |  | 23±11                           |         | 38±3                 |         | 39±5                          |         | 48±11                                                                   |           |
| Длительность диабета, годы              |                                   |  |  | 44±12                           |         | NR                   |         | 13±10                         |         | 26±14                                                                   |           |
| Экспериментальная/контрольная группы    |                                   |  |  | 24/24                           |         | NR/NR (21 человек)   |         | 10/10                         |         | 30/30                                                                   |           |
| Длительность наблюдения, мес.           |                                   |  |  | 16                              |         | 9                    |         | 12                            |         | 12                                                                      |           |
| Группы                                  | Эксперимент (Э)                   |  |  | ИП (MIP, 2007C)                 |         | ИП (Infusaid, m1000) |         | ИП (Infusaid m1000, MIP 2001) |         | DiaPort                                                                 |           |
|                                         | Контроль (К)                      |  |  | ПК и МИИ                        |         | ПК и МИИ             |         | МИИ                           |         | ПК                                                                      |           |
| Точки контроля                          | Группа                            |  |  | Э                               | К       | Э                    | К       | Э                             | К       | Э                                                                       | К         |
|                                         | HbA <sub>1c</sub> %               |  |  | 8,6→7,5                         | 8,6→8.6 | 9,5→8,4              | 8,6→8,1 | 8,5→7,2                       | 8,0→8,5 | 8,3→7,7                                                                 | 8,2→7,7   |
|                                         | Гликемия <4,0 ммоль/л, раз в нед. |  |  | 4,0→3,5                         | 4,0→4,0 | NR                   | NR      | NR→5,7                        | NR→10   | 0,7→0,35*                                                               | 1,6→0,86* |
|                                         | Гликемия <3,5 ммоль/л, раз в нед. |  |  | 2,7→2,3                         | 2,7→2,7 | NR                   | NR      | NR→5.7                        | NR→10   | 0,7→0,35                                                                | 1,6→0,86  |

NR – не зафиксировано; ИП – постоянная интраперитонеальная инфузия инсулина; ПК – постоянная подкожная инфузия инсулина; МИИ – многократные инъекции инсулина

\* число тяжелых гипогликемий, с госпитализацией, в/в введением глюкозы.

Таблица 3

Показатели гликемического контроля при ИП- и ПК-инфузии инсулина, по данным мета-анализа [32]

| Исследование     | ИП-инфузия |     |    | ПК-инфузия |     |                    | Удельный вес, % | Средняя разница (95% ДИ) |                          |
|------------------|------------|-----|----|------------|-----|--------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|
|                  | M          | SD  | N  | M          | SD  | N                  |                 |                          |                          |
| Haardt, 1994     | 7,2        | 0,6 | 9  | 8,5        | 2,1 | 9                  | 14,4            | -1,30 (-1,73; 0,13)      |                          |
| Logtanberg, 2009 | 7,53       | 0,9 | 23 | 8,4        | 1,5 | 2,3                | 33,0            | -0,87 (-1,58; -0,16)     |                          |
| Saudek, 1996     | 7          | 0,6 | 51 | 7,2        | 0,8 | 54                 | 52,6            | -0,20 (-1,2; 0,07)       |                          |
| Общее (95% ДИ)   |            | 83  |    | 86         | 100 | -0,58 (1,20; 0,04) |                 | -0,58 (1,20; 0,04)       |                          |
|                  |            |     |    |            |     |                    |                 |                          | ИП-инфузия    ПК-инфузия |

обратно пропорциональна степени инсулинорезистентности [47].

Отмечено влияние ИП-инфузии инсулина на метаболизм витамина D [48]. Содержание активного метаболита витамина D3 – кальцитриола (1,25-(ОН)2-D3) в крови значимо не отличалось при ИП в сравнении с ПК-инфузией инсулина, однако концентрация неактивных метаболитов – кальцидола (25-ОН-D3) и дигидроксивитамина D3 (24,25-(ОН)2-D3), – была значительно выше. Авторы делают вывод, что высокая концентрация инсулина в печени при ИП-инфузии способствует активации печеночной 25-гидроксилазы и метаболизации холекальциферола (D3) и эргокальциферола (D2) в кальцидол.

При ИП-инфузии инсулина может увеличиваться титр антител к инсулину, что показано в нескольких исследованиях [49]. Это связывают с длительным хранением инсулина в помпе при температуре тела (в том случае, когда используют имплантируемую помпу и инсулин U-400) и его агрегацией [50]. Интересно, что титр антител к инсулину может зависеть от наличия сопутствующих аутоиммунных заболеваний [51].

При этом увеличение титра антител к инсулину на фоне ИП-инфузии не приводит к каким-либо метаболическим изменениям, не увеличивает инсулинорезистентность или потребность в инсулине, не влияет на частоту эпизодов гипо- или гипергликемий [52, 53].

### Фармакокинетика и фармакодинамика ИП-инфузии инсулина

Первые эксперименты, проведенные *in vivo* в 1970-е годы, четко продемонстрировали преимущественное поглощение ИП-введенного инсулина с помощью портальной венозной системы. Таким образом, при ИП-инфузии инсулин абсорбируется серозной оболочкой брюшной полости, далее по капиллярам и венам попадает непосредственно в портальную вену и далее – в печень. Этот путь наиболее приближен к естественному, когда инсулин по венам от поджелудочной железы через портальную систему также попадает в печень. Таким образом, он является более физиологичным по сравнению как с ПК-введением, так и с ВВ-введением (в случае использования периферической вены) [54].

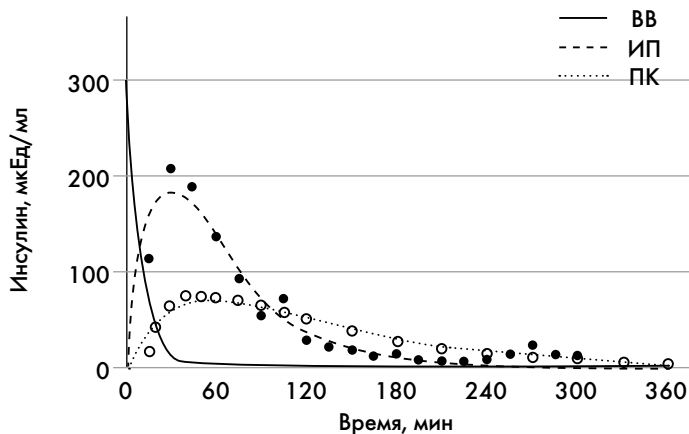


Рис. 6. Концентрации инсулина в плазме после ВВ-, ИП- или болюсного ПК-введения инсулина [57].

В портальной системе инсулин обнаруживается уже через 1 мин после ИП-введения [55]. У собак с удаленной поджелудочной железой ИП-инфузия инсулина оказывает такой же эффект на концентрацию глюкозы в периферическом кровотоке, как и при ВВ-инфузии [56]. Необходимая для достижения/поддержания эугликемии доза инсулина при ИП-инфузии несколько выше, чем при ВВ-инфузии (рис. 6); в то же время концентрация инсулина в периферической крови при ИП-инфузии ниже [57, 58]. Это связано с тем, что при ИП-инфузии инсулин в первую очередь активно захватывается клетками печени и метаболизируется печеночной инсулиной.

Пик действия наступает через ~15 мин после введения (в сравнении с 60–120 мин у генно-инженерных аналогов инсулина ультракороткого действия) (рис. 7). Это значительно ускоряет влияние инсулина на гликемию, в том числе нивелирование постпрандиальной гипергликемии; быстрое исчезновение эффекта инсулина, в свою очередь, снижает риск гипогликемии, что в целом делает гликемический профиль более предсказуемым [59, 60].

Фармакокинетику и фармакодинамику инсулина при различных способах введения исследовали у

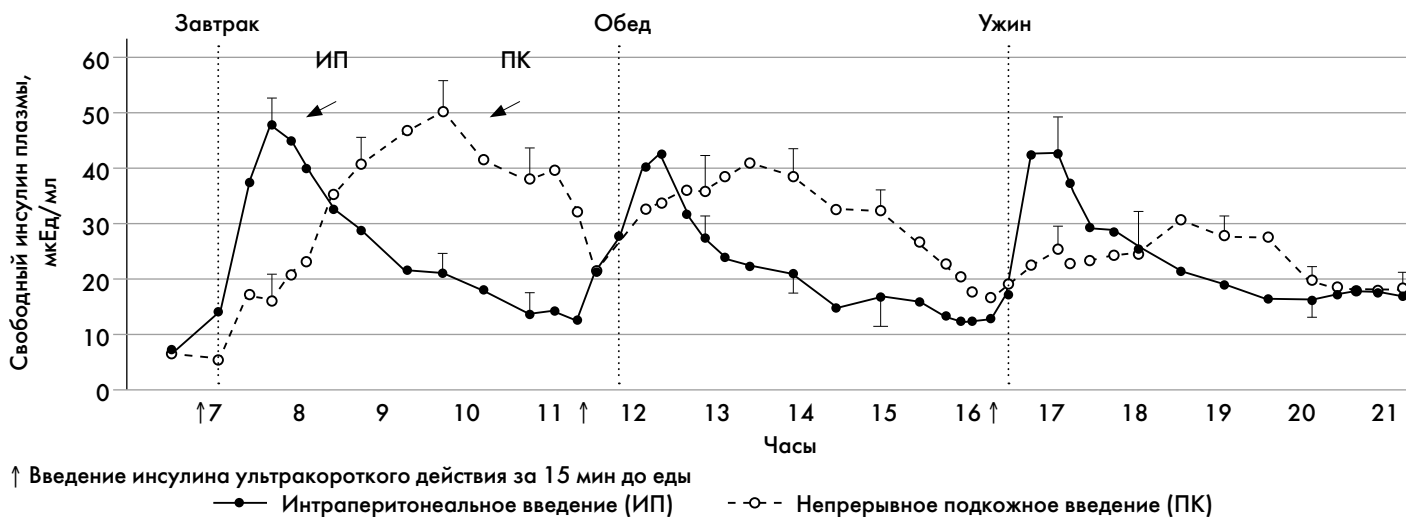


Рис. 7. Сравнение скорости действия инсулина при ИП- и ПК-инфузии [61].

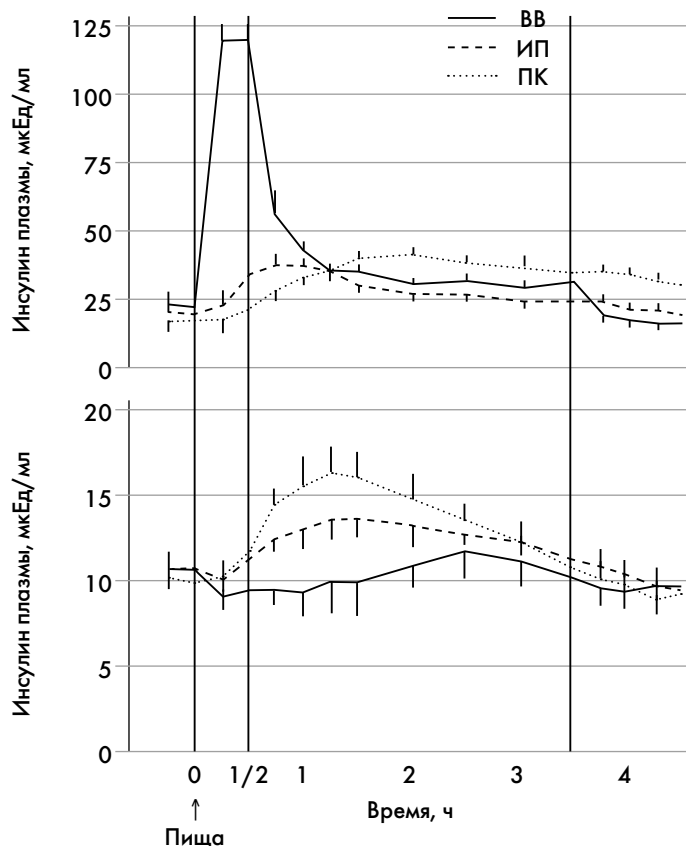


Рис. 8. Концентрация свободного инсулина (вверху) и глюкозы (внизу) в плазме ( $M \pm SD$ ) на фоне инфузии 11 ЕД инсулина U40-регуляр тремя различными путями (ВВ, ИП и ПК) у больных с СД1 [62].

пациентов с СД1 [62]. Биологический эффект (фармакодинамику) инсулина оценивали по снижению концентрации глюкозы в плазме после приема пищи, содержащей 750 ккал (рис. 8). В соответствии с протоколом исследования, одновременно с началом инфузии инсулина, каждый из пациентов принимал пищу (стрелка на рисунке). Каждому из 10 пациентов инсулин вводили ВВ, ИП и ПК в рандомизированной последовательности. Первые 30 мин инфузия инсулина для

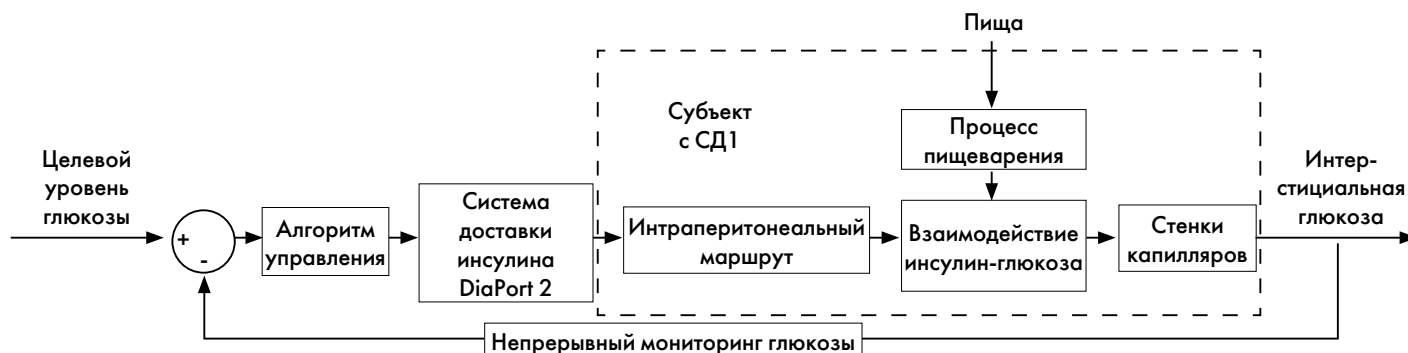


Рис. 9. Блок-схема конфигурации искусственной поджелудочной железы: система с обратной связью с использованием ИП-способа инфузии инсулина [25].

каждого пациента была максимальной в базальном режиме и болюсно. Затем в течение 3 ч инсулин вводился только в базальном режиме. Спустя 3,5 ч после начала инфузии введение инсулина полностью прекращалось. Результаты показывают, что ВВ-инфузия обеспечивает наиболее быстрый рост концентрации свободного инсулина в плазме. При ПК-инфузии повышенная концентрация свободного инсулина в плазме сохранялась наиболее долго. Быстрее всего биологический эффект инсулина развивался при ВВ-инфузии, наиболее медленно — при ПК-инфузии. ИП-инфузия эффективнее нивелировала постпрандиальную гипергликемию, чем ПК-инфузия.

Сравнительно низкую концентрацию инсулина в периферической крови у больных СД1 при ИП-инфузии в сравнении с ПК показали и другие исследования [63]. Таким образом, все эти исследования подтверждают более физиологичные профили действия инсулина при ИП-инфузии по сравнению с ПК- и ВВ-инфузиями [64].

## Математические алгоритмы управления интраперитонеальным введением инсулина

Рабочая версия ИПЖ должна обеспечивать сохранение заданного диапазона концентраций глюкозы в крови, несмотря на погрешности данных мониторинга гликемии и растянутое во времени действие инсулина. Наиболее трудной задачей является удержание гликемии при быстрых изменениях состояния системы, например, при приеме пищи, которая вызывает стремительный рост концентрации глюкозы в крови. Все задачи должны решаться с помощью системы управления введением инсулина. Место такой системы в процессе управления гликемией с учетом всех действующих факторов и использования ИП-способа инфузии инсулина можно представить в виде схемы (рис. 9).

Подходы к разработке математических алгоритмов управления работой устройства с замкнутым контуром для ИПЖ традиционно основывались на моделях работы различных немедицинских систем (например, в аэрокосмической отрасли или управлении технологическими процессами). Для выполнения соответствующей задачи модели адаптировали, и к настоящему времени в роли

кандидатов выступают несколько наиболее удачных вариантов и созданных на их основе алгоритмов управления.

### Алгоритм пропорционально-интегро-дифференцирующего (ПИД) контроля

Во всех ранних прототипах ИПЖ с ВВ- и ИП-доставкой инсулина алгоритмы управления с замкнутым контуром принадлежали к классу пропорционально-дифференцирующих контроллеров, которые используют значения гликемии и скорость ее изменения для относительно простых расчетов дозы вводимого инсулина. В дальнейшем алгоритм пропорционально-дифференцирующего контроля был заменен на его расширенную версию — алгоритм ПИД-контроля (proportional-integral-derivative control).

Скорость введения инсулина  $PID(t)$ , предсказанного алгоритмом ПИД-контроля, схематично показана на рис. 10. И математически описывается следующим образом [57]:

$$PID(t) = K_p (G - G_b) + K_i \int (G - G_b) dt + K_d \frac{dG}{dt} \quad (1)$$

Параметр  $t$  означает время, параметры  $K_p$ ,  $K_i$  и  $K_d$  указывают относительные веса пропорциональной, интегральной и дифференциальной компонент, а  $G$  и  $G_b$  представляют текущую концентрацию глюкозы в крови и базальную (целевую) концентрацию глюкозы соответственно.

Из отдельных компонент, пропорциональный ответ относится к реакции на управляющее воздействие пропорционально разнице между измеренной переменной и ее желаемым значением, дифференциальный ответ воспроизводит известную первую фазу высвобождения инсулина  $\beta$ -клеткой (рис. 10а и 10д), а интегральный ответ воспроизводит вторую фазу — фазу устойчивого роста концентрации инсулина (рис. 10а и 10с). Эти ответы включают низкочастотный и дифференциальный фильтры, в результате чего происходят некоторые задержки в пропорциональном и интегральном ответах и расширение дифференциального ответа.

В экспериментальной работе [22] оценивали эффективность ИП-инфузии инсулина в системе ИПЖ. Инфузия инсулина осуществлялась с помощью имплантированной помпы и регулировалась

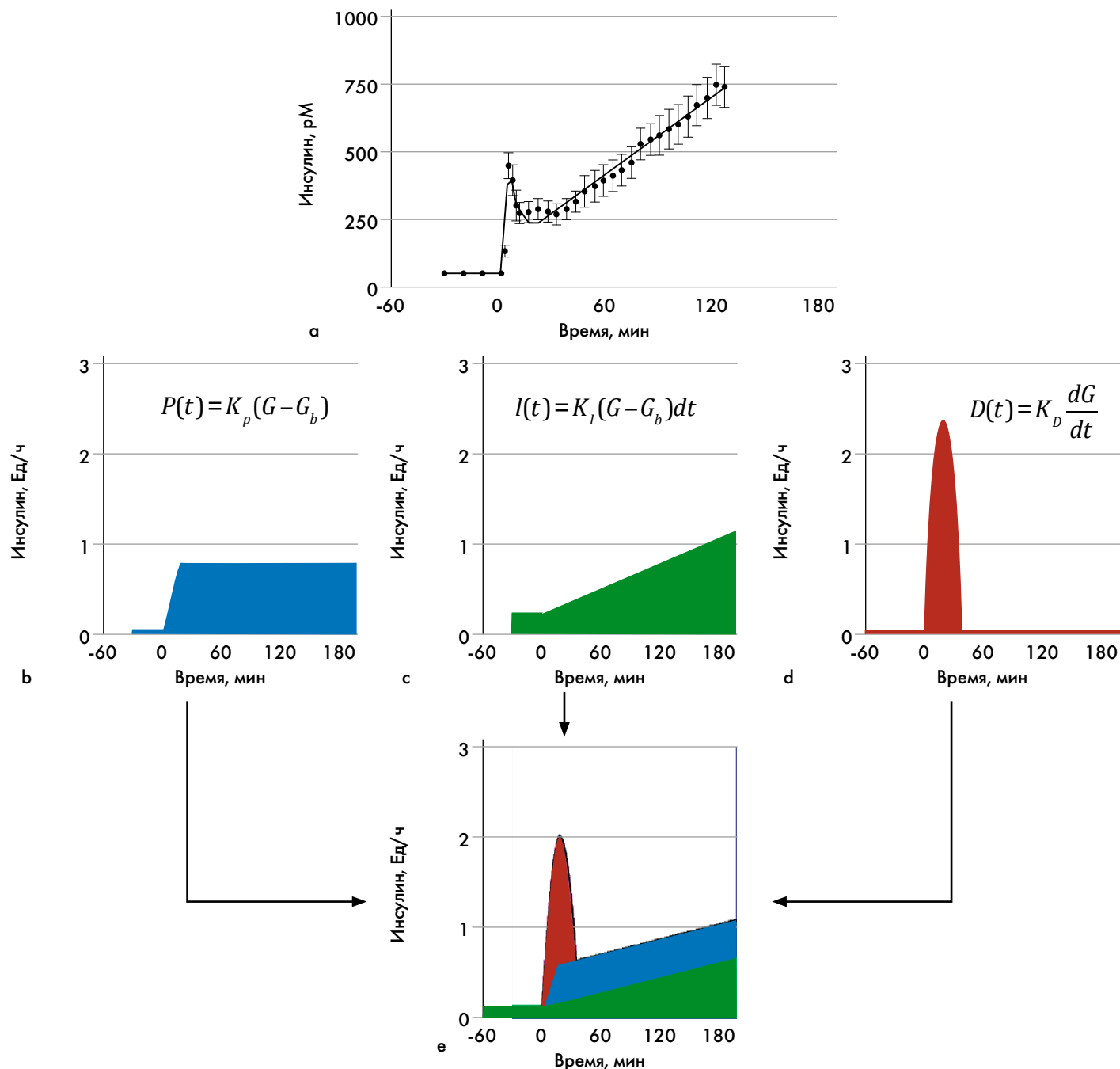


Рис. 10. (а) Реакция  $\beta$ -клетки (красные кружки) на увеличение концентрации глюкозы в крови вместе с ответом ПИД-модели (уравнение (1); сплошная линия). Пропорциональная (b), интегральная (c) и дифференциальная (d) компоненты, входящие в общий (e) ПИД – ответ.

ПИД-алгоритмом на основе данных о концентрации глюкозы, получаемых от установленного подкожно сенсора. Версия алгоритма, использованная в этом исследовании, учитывала эффект подавления секреции инсулина поджелудочной железой при повышении концентрации инсулина в плазме крови у здорового человека [65]. Уравнения, описывающие модель регуляции скорости инфузии инсулина, выглядят следующим образом:

$$u(n) = P(n) + I(n) + D(n) - \gamma I_p n,$$

$$P(n) = K_p (G_s(n) - G_T),$$

$$I(n) = I(n-1) + \frac{K_p}{\tau_i} (G_s(n) - G_T),$$

$$D(n) = K_p \tau_d G_{SD}(n),$$

$$IP(n) = \alpha_1 + \alpha_2 I_p(n-2) + \frac{(1-\alpha_1)(1-\alpha_2)}{K_d} I_B(n-2),$$

где  $u(n)$  является скоростью инфузии инсулина и рассчитывается на временном шаге  $n$  (каждую 1 мин), а запись  $(n-1)$  обозначает предыдущий шаг по времени. Алгоритм был настроен с параметрами  $K_p$ ,  $\tau_i$ ,

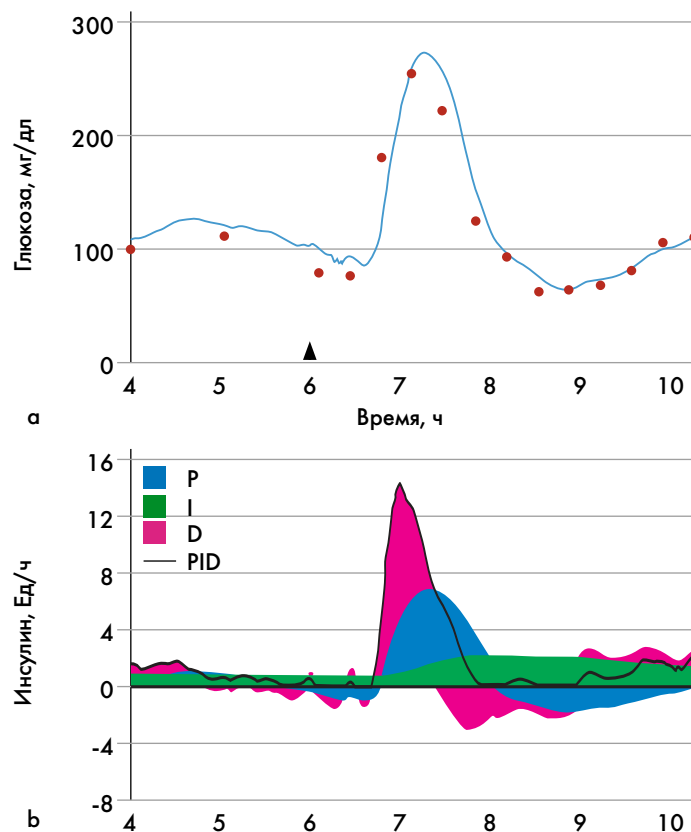


Рис. 11. (а) Концентрация глюкозы плазмы (•), полученная с помощью ПИД-алгоритма. Измеренные значения глюкозы, полученные с шагом в 1 минуту (сплошная линия), при приеме пищи в 6:00 часов утра. (б) Трехкомпонентная инфузия инсулина, основанная на ПИД-алгоритме.

$\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $K_d$  соответствующими кинетике поглощения инсулина при ИП инфузии.  $\gamma I_p$  – компонент обратной связи для инсулина, где  $I_p$  – концентрация инсулина в плазме, а  $\gamma$  – параметр обратной связи для инсулина. Для вычисления примерной концентрации инсулина в плазме  $I_p$  использовалось значение количества инсулина  $I_b$ , фактически введенного помпой.  $G_s$  – текущее значение гликемии,  $G_T$  – целевой показатель гликемии,  $G_{SD}$  – скорость изменения гликемии в настоящий момент.

Проведенное исследование продемонстрировало, что автоматическое управление ИП-инфузией инсулина на основе данных подкожных сенсоров глюкозы при помощи ПИД-алгоритма может повысить эффективность контроля гликемии. Так, длительность эугликемии во время исследования значимо превышала таковую при обычной помповой инсулинотерапии (на основе самоконтроля гликемии) в тех же условиях.

Пример работы инсулиновой помпы, регулируемой ПИД-алгоритмом, иллюстрирует трехфазную реакцию во время еды (рис. 11) [57]. В рамках этого наблюдения целевое значение гликемии было 120 мг/дл, а начальная гликемия составила 100 мг/дл. Введение инсулина в базальном режиме определялось интегральной компонентой (рис. 10с). Как только начинался прием пищи, дифференциальная компонента (рис. 10d) приводила к быстрому увеличению скорости инфузии инсулина, которая сопровождается пропорциональной фазой введения инсулина (рис. 10b) соразмерно разнице между текущей концентрацией глюкозы и ее целевым значением.

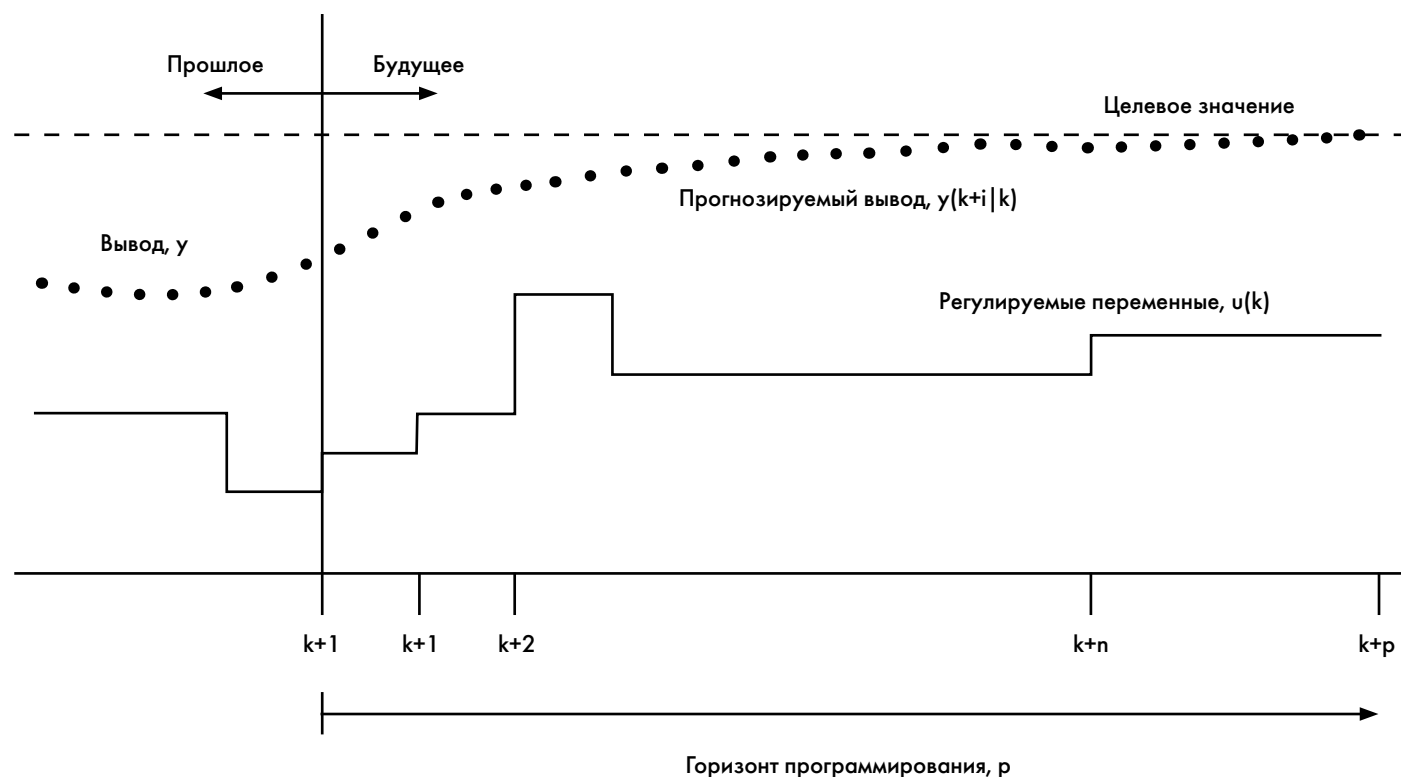


Рис. 12. Работа алгоритма управления с прогнозирующей моделью.

### Алгоритм управления с зональной прогнозирующей моделью

В последние годы разрабатывают новые алгоритмы работы ИПЖ, используя современные достижения в области управления системами с обратной связью. Одним из них является алгоритм управления с прогнозирующей моделью (УПМ) (*model predictive control*) [66]. В этом алгоритме используется математическая модель субъекта, на основе которой создается предсказание значения гликемии. Разница между измеренной концентрацией глюкозы и предсказанным моделью значением используется для введения коррекции путем расчета последовательности введения инсулина, просматривая  $m$  точек в будущем времени. Количество точек  $m$  в будущем времени называют горизонтом управления. Скорость инфузии инсулина оптимизируют на основе разницы ответного изменения гликемии в модели предсказания  $p$  точки в будущем времени. Количество  $p$  называется горизонтом прогнозирования ( $m$  и  $p$  не должны быть одинаковыми). Алгоритм УПМ представляет особый интерес потому, что он в состоянии компенсировать задержку результатов мониторингирования гликемии (показатели запаздывают на 5–20 мин от реальных значений) и медленное наступление сахароснижающего эффекта инсулина (рис. 12).

Дальнейшим развитием алгоритма УПМ является алгоритм управления с зональной прогнозирующей моделью (УЗПМ) (*zone model predictive control*) [67]. Этот алгоритм вычисляет будущее оптимальное влияние введенной дозы инсулина на значение гликемии для предсказания значений ввода-вывода в нужной зоне шкалы времени, а не в одной заданной временной точке. Использование зонального деления шкалы времени, как цели управления, имеет несколько преимуществ.

- Во-первых, алгоритм способен справиться с «шумом» сигнала от сенсора глюкозы (колебаниями значений гликемии, не соответствующими реальности и вызванными погрешностями в работе системы мониторингирования) и поддерживать стабильность инфузии в условиях несоответствия значений модель/объект лучше, чем алгоритм с одной заданной точкой.
- Во-вторых, в медицинском контексте зона является более подходящим выбором, чем заданное значение, так как сама по себе эугликемия определяется как зона, а не как одно значение.

Критерий оптимальности представляет собой ядро алгоритма УЗПМ. Как указано в формуле (3), алгоритм определяет верхнюю и нижнюю границы гликемии в виде мягких ограничений, которые могут быть нарушены при соответствующих критериях, и он вычисляет оптимальную будущую скорость инфузии инсулина, которая приводит к минимуму функционал,  $J_{zone}$ :

$$J_{zone}(u) = \sum_{i=1}^p e(k+i|k)^T Q e(k+i|k) + \sum_{j=0}^{M-1} u(k+j|k)^T R u(k+j|k)$$

$$e(k+i|k) = \begin{cases} \hat{y}(k+i|k) - y_{ub}, & \text{if } \hat{y}(k+i|k) > y_{ub} \\ 0, & \text{if } y_{lb} < \hat{y}(k+i|k) < y_{ub} \\ y_{lb} - \hat{y}(k+i|k), & \text{if } \hat{y}(k+i|k) < y_{lb} \end{cases}$$

где  $y(k+i|k)$ ,  $u(k+j|k)$ ,  $y_{ub}$ ,  $y_{lb}$ ,  $P$ ,  $M$  и  $e$  являются выводом предсказания, вводом предсказания, верхней границей, нижней границей, горизонтом предсказания, горизонтом управления и ошибкой, соответственно, а  $Q$  и  $R$  – коэффициентами.

Эффективность алгоритма УЗПМ оценивали путем сравнения показателей гликемии при использовании ИПЖ с ИП-введением и ИПЖ с ПК-введением инсулина [25]. Испытания проводились в формате *in silico* – с использованием метаболического имитатора UVA/Padova [68]. В условиях *in silico* ИПЖ с ИП-инфузией инсулина позволяет превосходно регулировать гликемию по сравнению с ИПЖ с ПК-введением. ИПЖ с ИП-инфузией реагирует на повышение гликемии после приема пищи значительно быстрее, чем ИПЖ с ПК-инфузией, и без дополнительного превышения дозы введенного инсулина. В постпрандиальный период ИПЖ с ИП-введением инсулина быстрее приводит значение гликемии в нужную зону, при этом пиковое значение гликемии также остается значимо ниже, чем при использовании ИПЖ с ПК-введением. Было отмечено, что при ИП-инфузии снижается степень потенциального участия пользователя ИПЖ в процессе поддержания целевых показателей гликемии, что обусловлено устранением задержек срабатывания системы благодаря короткой фармакокинетики инсулина.

### Перспективы

Хотя интенсифицированная инсулиноterapia путем постоянной ИП-инфузии инсулина в силу многих причин не получила до настоящего времени широкого распространения, для некоторых пациентов с СД уже сегодня этот способ лечения является единственно эффективным (чаще всего это случаи так называемого «лабильного» СД, частота которого не превышает 5% от общей популяции больных). Показаниями к данному виду терапии (в рамках клинических исследований или программ отдельных лечебных центров) служат неудовлетворительные показатели гликемического контроля, сохраняющиеся несмотря на терапевтическое обучение и применение интенсифицированной инсулинотерапии в режиме постоянной ПИ инсулина, обусловленные такими особенностями пациентов, как:

- выраженная инсулинорезистентность;
- частые тяжелые гипогликемии и нечувствительность к гипогликемиям;
- выраженная вариабельность гликемии, в том числе по причине ускоренной биodeградации инсулина под кожей;
- выраженные липодистрофии в местах инъекций инсулина, а также заболевания и состояния кожи,

не позволяющие проводить ПК-инъекции или -инфузию.

Пациенты с соответствующей клинической картиной могут получить эффективное для них лечение пока лишь в нескольких лечебных центрах Германии, Франции, Норвегии, Австрии и Австралии, где данный метод и соответствующее оборудование зарегистрированы; в России эта технология ранее никогда не применялась.

Таким образом, наиболее эффективным и простым в реализации представляется вариант устройства ИПЖ, основанный на использовании не имплантируемой, а носимой инсулиновой помпы, позволяющий проводить ИП-инфузию инсулина при помощи специализированных лапаропортов (этот вариант позволит избежать высоких затрат на лечение, связанных с множественными хирургическими процедурами). Кроме того, его можно считать наиболее безопасным, так как носимая инсулиновая помпа может быть в любое время отсоединена самим пациентом с последующим переходом на режим множественных инъекций инсулина.

Многие авторы предлагают использовать ИП-инфузию инсулина как основу будущей ИПЖ, что обусловлено не только желанием приблизиться к физиологии [2]. ИП-инфузия обладает рядом преимуществ, крайне важных для надежного длительного поддержания эугликемии с помощью ИПЖ [32]:

- быстрая (короткий срок действия) и хорошо воспроизводимая (низкая вариабельность) фармакокинетика и фармакодинамика инсулина;
- максимально близкая к физиологической концентрация инсулина в периферической крови;
- более активная секреция глюкагона в ответ на гипогликемию и физические нагрузки.

С математической точки зрения, ИП-путь введения инсулина в рамках ИПЖ позволит получить минимальные колебания гликемии после приемов пищи и физической нагрузки, по сравнению с ПК- и ВВ-введениями.

Несмотря на то, что ИП-доставка инсулина имеет свои собственные минимальные риски, связанные с хирургической процедурой установки порта, она может стать многообещающей стратегией инсулинотерапии и развития ИПЖ.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Аналитическая работа по подготовке статьи проведена в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (№14-25-00181).

## Список литературы

1. Renard E. Implantable closed-loop glucose-sensing and insulin delivery: the future for insulin pump therapy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002;2(6):708-716. doi: 10.1016/S1471-4892(02)00216-3
2. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes.* 2011;60(11):2672-2682. doi: 10.2337/db11-0654.
3. Klonoff DC. The artificial pancreas: how sweet engineering will solve bitter problems. *J Diabetes Sci Technol.* 2007;1:72-81. doi: 10.1177/193229680700100112
4. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA.* 2003;289(17):2254-2264. doi: 10.1001/jama.289.17.2254
5. Schaepelynck P, Renard E, Jeandidier N, et al. A recent survey confirms the efficacy and the safety of implanted insulin pumps during long-term use in poorly controlled type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol. Ther.* 2011;13(6):657-660. doi: 10.1089/dia.2010.0209.
6. Bryant W, Greenfield JR, Chisholm DJ, Campbell LV. Diabetes guidelines: easier to preach than to practise? *Med. J. Aust.* 2006;185(6):305-309.
7. Govan L, Wu O, Briggs A, et al. Achieved levels of HbA1c and likelihood of hospital admission in people with type 1 diabetes in the Scottish population: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetes Care.* 2011;34(9):1992-1997. doi: 10.2337/dc10-2099.
8. Renard E. Insulin delivery route for the artificial pancreas: subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous? Pros and cons. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(4):735-738. 2769765.
9. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br. Med. J.* 1978;1(6107):204-207. 1602534.
10. Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N. Engl. J. Med.* 1979;300(11):573-578. doi: 10.1056/NEJM197903153001101.
11. Shichiri M, Kawamori R, Yamasaki Y, et al. Wearable artificial endocrine pancreas with needle-type glucose sensor. *Lancet.* 1982;2(8308):1129-1131. doi: 10.1016/S0140-6736(82)92788-X
12. Shichiri M, Sakakida M, Nishida K, Shimoda S. Enhanced, simplified glucose sensors: long-term clinical application of wearable artificial endocrine pancreas. *Artif. Organs.* 1998;22(1):32-42. doi: 10.1046/j.1525-1594.1998.06043.x
13. Hashiguchi Y, Sakakida M, Nishida K, et al. Development of a miniaturized glucose monitoring system by combining a needle-type glucose sensor with microdialysis sampling method. Long-term subcutaneous tissue glucose monitoring in ambulatory diabetic patients. *Diabetes Care.* 1994;17(5):387-396. doi: 10.2337/diacare.17.5.387
14. Kadish AH. Automation Control of Blood Sugar. I. A Servomechanism for Glucose Monitoring and Control. *Am. J. Med. Electron.* 1964;3:82-86.
15. Clemens AH, Chang PH, Myers RW. The development of Biostator, a Glucose Controlled Insulin Infusion System (GCIIS). *Horm. Metab. Res.* 1977;Suppl 7:23-33.
16. Yatabe T, Yamazaki R, Kitagawa H, et al. The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 2011;39(3):575-578. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206b9ad.
17. Kambe N, Kawahito S, Mita N, et al. Impact of newly developed, next-generation artificial endocrine pancreas. *J. Med. Invest.* 2015;62(1-2):41-44. doi: 10.2152/jmi.62.41.
18. Gin H, Melki V, Guerci B, et al. Clinical evaluation of a newly designed compliant side port catheter for an insulin implantable pump: the EVADIAC experience. *Evaluation dans le Diabète du Traitement par Implants Actifs. Diabetes Care.* 2001;24(1):175. doi: 10.2337/diacare.24.1.175
19. Haveman JW, Logtenberg SJ, Kleefstra N, et al. Surgical aspects and complications of continuous intraperitoneal insulin infusion with an implantable pump. *Langenbecks Arch. Surg.* 2010;395(1):65-71. doi: 10.1007/s00423-008-0437-9.
20. LeBlanc H, Chauvet D, Lombail P, Robert JJ. Glycemic control with closed-loop intraperitoneal insulin in type I diabetes. *Diabetes Care.* 1986;9(2):124-128. doi: 10.2337/diacare.9.2.124
21. van Dijk PR, Logtenberg SJ, Groenier KH, et al. Report of a 7 year case-control study of continuous intraperitoneal insulin infusion and subcutaneous insulin therapy among patients with poorly controlled type 1 diabetes mellitus: favourable effects on hypoglycaemic episodes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014;106(2):256-263. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.018.

22. Renard E, Place J, Cantwell M, et al. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2010;33(1):121-127. doi: 10.2337/dc09-1080.
23. Renard. Implantable insulin delivery pumps. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol*. 2004;13(5):328-335. doi: 10.1080/13645700410004582.
24. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, et al. Health-related quality of life, treatment satisfaction, and costs associated with intraperitoneal versus subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1169-1172. doi: 10.2337/dc09-1758.
25. Lee JJ, Dassau E, Zisser H, Doyle FJ, 3rd. Design and in silico evaluation of an intraperitoneal-subcutaneous (IP-SC) artificial pancreas. *Comput. Chem. Eng.* 2014;70:180-188. doi: 10.1016/j.compchemeng.2014.02.024.
26. Shishko PI, Kovalev PA, Goncharov VG, Zajarny IU. Comparison of peripheral and portal (via the umbilical vein) routes of insulin infusion in IDDM patients. *Diabetes*. 1992;41(9):1042-1049. doi: 10.2337/diab.41.9.1042
27. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, et al. Improved glycemic control with intraperitoneal versus subcutaneous insulin in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1372-1377. doi: 10.2337/dc08-2340.
28. Oskarsson PR, Lins PE, Backman L, Adamson UC. Continuous intraperitoneal insulin infusion partly restores the glucagon response to hypoglycaemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2000;26(2):118-124.
29. Selam JL, Medlej R, M'Bemba J, et al. Symptoms, hormones, and glucose fluxes during a gradual hypoglycaemia induced by intraperitoneal vs venous insulin infusion in Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 1995;12(12):1102-1109. doi: 10.1111/j.1464-5491.1995.tb00428.x.
30. Liebl A, Hoogma R, Renard E, et al. A reduction in severe hypoglycaemia in type 1 diabetes in a randomized crossover study of continuous intraperitoneal compared with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(11):1001-1008. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01059.x.
31. van Dijk PR, Logtenberg SJ, Gans RO, et al. Intraperitoneal insulin infusion: treatment option for type 1 diabetes resulting in beneficial endocrine effects beyond glycaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2014;81(4):488-497. doi: 10.1111/cen.12546.
32. Spaan N, Teplova A, Stam G, et al. Systematic review: continuous intraperitoneal insulin infusion with implantable insulin pumps for diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014;51(3):339-351. doi: 10.1007/s00592-014-0557-3.
33. Renard E. Quality of life in diabetic patients treated by insulin pumps. *Quality of Life Newsletter*. 2002;11-12.
34. Yki-Jarvinen H, Makimattila S, Utriainen T, Rutanen EM. Portal insulin concentrations rather than insulin sensitivity regulate serum sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor binding protein 1 in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1995;80(11):3227-3232. doi: 10.1210/jcem.80.11.7593430.
35. Lassmann-Vague V, Raccach D, Pugeat M, et al. SHBG (sex hormone binding globulin) levels in insulin dependent diabetic patients according to the route of insulin administration. *Horm. Metab. Res.* 1994;26(9):436-437. doi: 10.1055/s-2007-1001725.
36. Verges B. Lipid disorders in type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2009;35(5):353-360. doi: 10.1016/j.diabet.2009.04.004.
37. Dullaart RP. Plasma lipoprotein abnormalities in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Neth. J. Med.* 1995;46(1):44-54. doi: 10.1016/0300-2977(94)00048-E
38. Bagdade JD, Dunn FL, Eckel RH, Ritter MC. Intraperitoneal insulin therapy corrects abnormalities in cholesteryl ester transfer and lipoprotein lipase activities in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler. Thromb.* 1994;14(12):1933-1939. doi: 10.1161/01.ATV.14.12.1933
39. Ruotolo G, Parlavecchia M, Taskinen MR, et al. Normalization of lipoprotein composition by intraperitoneal insulin in IDDM. Role of increased hepatic lipase activity. *Diabetes Care*. 1994;17(1):6-12. doi: 10.2337/diacare.17.1.6
40. Duvillard L, Florentin E, Baillot-Rudoni S, et al. Comparison of apolipoprotein B100 metabolism between continuous subcutaneous and intraperitoneal insulin therapy in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005;90(10):5761-5764. doi: 10.1210/jc.2005-0989.
41. Meyer L, Jeantroux J, Riveline JP, et al. Reversible focal hepatic steatosis in type 1 diabetic patients treated with intraperitoneal insulin implantable pump therapy. *Diabetes Care*. 2008;31(6):e49. doi: 10.2337/dc07-2393.
42. Pereira RI, Snell-Bergeon JK, Erickson C, et al. Adiponectin dysregulation and insulin resistance in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012;97(4):E642-647. doi: 10.1210/jc.2011-2542.
43. Forsblom C, Thomas MC, Moran J, et al. Serum adiponectin concentration is a positive predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *J. Intern. Med.* 2011;270(4):346-355. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02406.x.
44. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, et al. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia*. 2005;48(6):1088-1092. doi: 10.1007/s00125-005-1747-x.
45. Schneider JG, von Eynatten M, Schiekofer S, et al. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2181-2186. doi: 10.2337/diacare.28.9.2181
46. von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, et al. Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2925-2929. doi: 10.2337/diacare.27.12.2925
47. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest*. 2006;116(7):1784-1792. doi: 10.1172/JCI29126.
48. Colette C, Pares-Herbute N, Monnier L, et al. Effect of different insulin administration modalities on vitamin D metabolism of insulin-dependent diabetic patients. *Horm. Metab. Res.* 1989;21(1):37-41. doi: 10.1055/s-2007-1009144.
49. Olsen CL, Chan E, Turner DS, et al. Insulin antibody responses after long-term intraperitoneal insulin administration via implantable programmable insulin delivery systems. *Diabetes Care*. 1994;17(3):169-176. doi: 10.2337/diacare.17.3.169
50. van Dijk PR, Logtenberg SJ, Groenier KH, et al. Complications of continuous intraperitoneal insulin infusion with an implantable pump. *World J Diabetes*. 2012;3(8):142-148. doi: 10.4239/wjd.v3.i8.142.
51. Jeandidier N, Boullu S, Delatte E, et al. High antigenicity of intraperitoneal insulin infusion via implantable devices: preliminary rat studies. *Horm. Metab. Res.* 2001;33(1):34-38. doi: 10.1055/s-2001-12624.
52. Dufaire-Patouraux L, Riveline JP, Renard E, et al. Continuous intraperitoneal insulin infusion does not increase the risk of organ-specific autoimmune disease in type 1 diabetic patients: results of a multicentric, comparative study. *Diabetes Metab*. 2006;32(5 Pt 1):427-432. doi: 10.1016/S1262-3636(07)70300-2
53. Lassmann-Vague V, Belicar P, Raccach D, et al. Immunogenicity of long-term intraperitoneal insulin administration with implantable programmable pumps. Metabolic consequences. *Diabetes Care*. 1995;18(4):498-503. doi: 10.2337/diacare.18.4.498
54. Schade DS, Eaton RP, Davis T, et al. The kinetics of peritoneal insulin absorption. *Metabolism*. 1981;30(2):149-155. doi: 10.1016/0026-0495(81)90164-5
55. Radziuk J, Pye S, Seigler DE, et al. Splanchnic and systemic absorption of intraperitoneal insulin using a new double-tracer method. *Am. J. Physiol.* 1994;266(5 Pt 1):E750-759.
56. Botz CK, Leibel BS, Zingg W, et al. Comparison of peripheral and portal routes of insulin infusion by a computer-controlled insulin infusion system (artificial endocrine pancreas). *Diabetes*. 1976;25(8):691-700. doi: 10.2337/diab.25.8.691
57. Steil GM, Panteleon AE, Rebrin K. Closed-loop insulin delivery-the path to physiological glucose control. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004;56(2):125-144. doi: 10.1016/j.addr.2003.08.011
58. Selam JL, Bergman RN, Raccach D, et al. Determination of portal insulin absorption from peritoneum via novel nonisotopic method. *Diabetes*. 1990;39(11):1361-1365. doi: 10.2337/diab.39.11.1361
59. Nathan DM, Dunn FL, Bruch J, et al. Postprandial insulin profiles with implantable pump therapy may explain decreased frequency of severe hypoglycemia, compared with intensive subcutaneous regimens, in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am. J. Med.* 1996;100(4):412-417. doi: 10.1016/s0002-9343(97)89516-2.
60. Schaepeynck Belicar P, Vague P, Lassmann-Vague V. Reproducibility of plasma insulin kinetics during intraperitoneal insulin treatment by programmable pumps. *Diabetes Metab*. 2003;29(4 Pt 1):344-348. doi: 10.1016/S1262-3636(07)70045-9
61. Nathan DM, Dunn FL, Bruch J, et al. Postprandial insulin profiles with implantable pump therapy may explain decreased frequency of severe hypoglycemia, compared with intensive subcutaneous regimens, in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *The American Journal of Medicine*. 100(4):412-417. doi: 10.1016/S0002-9343(97)89516-2.
62. Schade DS, Eaton RP, Friedman N, Spencer W. The intravenous, intraperitoneal, and subcutaneous routes of insulin delivery in diabetic man. *Diabetes*. 1979;28(12):1069-1072. doi: 10.1016/S1262-3636(07)70045-9
63. Giacca A, Caumo A, Galimberti G, et al. Peritoneal and subcutaneous absorption of insulin in type 1 diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1993;77(3):738-742. doi: 10.1210/jcem.77.3.8370695.
64. Nathan DM, Dunn FL, Bruch J, et al. Postprandial insulin profiles with implantable pump therapy may explain decreased frequency of severe hypoglycemia, compared with intensive subcutaneous regimens, in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *The American Journal of Medicine*. 1996;100(4):412-417. doi: 10.1016/s0002-9343(97)89516-2.
65. Palerm CC. Physiologic insulin delivery with insulin feedback: a control systems perspective. *Comput. Methods Programs Biomed*. 2011;102(2):130-137. doi: 10.1016/j.cmpb.2010.06.007.

66. Parker RS, Doyle FJ, 3rd, Peppas NA. A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999;46(2):148-157. doi: 10.1109/10.740877
67. Grosman B, Dassau E, Zisser HC, et al. Zone model predictive control: a strategy to minimize hyper- and hypoglycemic events. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(4):961-975. doi: 10.1177/193229681000400428
68. Kovatchev BP, Breton M, Man CD, Cobelli C. In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes. *J Diabetes Sci. Technol.* 2009;3(1):44-55. doi: 10.1177/193229680900300106

---

|                                  |                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Карпельев Владимир Александрович | научный сотрудник Института диабета ФГБУ ЭНЦ, Москва, Российская Федерация                                                                                                                                        |
| Федорова Елена Анатольевна       | научный сотрудник отделения программного обучения и лечения Института диабета ФГБУ ЭНЦ, Москва, Российская Федерация                                                                                              |
| <b>Филиппов Юрий Иванович</b>    | научный сотрудник отделения программного обучения и лечения Института диабета ФГБУ ЭНЦ, Москва, Российская Федерация<br><b>E-mail: yuriyivanovich@gmail.com</b>                                                   |
| Майоров Александр Юрьевич        | д.м.н., зав. отделением программного обучения и лечения Института диабета ФГБУ ЭНЦ, Москва, Российская Федерация                                                                                                  |
| Шестакова Марина Владимировна    | д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор Института диабета, ФГБУ ЭНЦ, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, Российская Федерация |

---