

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСКУССТВЕННОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР



© К. Dovc<sup>1</sup>, G.Y. Mutlu<sup>2</sup>, Ю.И. Филиппов<sup>3</sup>, Д.Н. Лаптев<sup>3</sup>, Е.М. Патракеева<sup>4</sup>, Л.О. Чернилова<sup>4</sup>, А.Г. Залевская<sup>4</sup>, М.В. Шестакова<sup>3</sup>, Т. Battelino<sup>1,5\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism, UMC-University Children's Hospital, Любляна, Словения

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Koç University Hospital, Стамбул, Турция

<sup>3</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Любляна, Словения

**ОБОСНОВАНИЕ.** В последние годы проведены многочисленные пилотные и клинические исследования с применением систем с закрытым контуром управления гликемией, в том числе с участием детей и подростков в условиях, максимально приближенных к реальной жизни пациентов.

**ЦЕЛЬ.** Сравнить эффективность и безопасность применения систем с замкнутым контуром управления гликемией у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в условиях, максимально приближенных к реальной жизни, по сравнению с традиционной помповой инсулинотерапией (с непрерывным мониторингом гликемии или без) на основе результатов проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ).

**МЕТОДЫ.** В систематический обзор включены результаты 28 РКИ, опубликованные до 15 июня 2017 г. и проиндексированные в базе MEDLINE. Для сравнения эффективности оценивалось время нахождения гликемии в диапазоне от 3,9 до 10 ммоль/л, а также медиана гликемии и ее вариабельность по данным непрерывного мониторинга. Безопасность сравнивалась по продолжительности гипогликемий (времени нахождения гликемии в диапазоне <3,9 ммоль/л).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Во всех исследованиях отмечалось значительное увеличение времени нахождения гликемии в целевом диапазоне в ночном интервале. В 3 РКИ при анализе всех суток показано снижение доли времени нахождения гликемии в целевом диапазоне. Только одно РКИ показало статистически значимое различие между моногормональной и бигормональной системой в отношении времени, проведенного в целевых значениях. Средняя гликемия и показатели вариабельности гликемии в исследованиях изменялись разнонаправленно как при оценке в ночном интервале времени, так и при оценке за все сутки. Продолжительность гипогликемий в ночное время в большинстве РКИ значимо снизилась, и только в 2 РКИ зафиксировано увеличение времени нахождения гликемии в диапазоне <3,9 ммоль/л, в одном РКИ не было отмечено различий с традиционной помповой инсулинотерапией. При оценке гликемии за сутки продолжительность гипогликемий в разных РКИ изменялась разнонаправленно. Различная методология оценки гликемического контроля и небольшая продолжительность РКИ не позволили провести метаанализ результатов и реализовать количественное их обобщение.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Большинство РКИ свидетельствуют о преимуществах систем с замкнутым контуром управления гликемией перед традиционной помповой инсулинотерапией в отношении эффективности и безопасности у детей с сахарным диабетом 1 типа в условиях повседневной жизни. Необходимо проведение более длительных РКИ с унифицированной оценкой эффективности и безопасности, а также анализом кумулятивных показателей (в том числе – HbA<sub>1c</sub>) для получения убедительных доказательств наличия или отсутствия преимуществ систем с замкнутым контуром управления гликемией перед традиционной помповой инсулинотерапией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; дети; подростки; искусственная поджелудочная железа; помповая инсулинотерапия; замкнутый контур; рандомизированные клинические исследования; систематический обзор

## FREE-LIVING USE OF ARTIFICIAL PANCREAS FOR CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES: SYSTEMATIC REVIEW

© Klemen Dovc<sup>1</sup>, Gül Yeşiltepe Mutlu<sup>2</sup>, Yury I. Philippov<sup>3</sup>, Dmitry N. Laptev<sup>3</sup>, Evgenia M. Patrakeeva<sup>4</sup>, Lubov O. Chernilova<sup>4</sup>, Alsu G. Zalevskaya<sup>4</sup>, Marina V. Shestakova<sup>3</sup>, Tadej Battelino<sup>1,5\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism, UMC-University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Koç University Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia



**BACKGROUND:** A closed-loop glucose control system or 'artificial pancreas' consists of three components – a Continuous Glucose Monitor (CGM), infusion pumps to deliver hormone(s) and a sophisticated dosing algorithm to control hormone delivery. In the past years, numerous studies with closed-loop system devices were conducted with gradual shift to out-of-hospital environment and with lengthening study duration.

**AIMS:** To compare efficacy and safety of closed-loop insulin pump use in children with type 1 diabetes mellitus in compare with conventional insulin treatment (continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) with or without CGM) based on randomized control trials data (RCT).

**METHODS:** In the systematic review we have include 28 randomized controlled trials results indexed in PubMed, Medline databases published till 15 June 2017. The efficacy on metabolic control in this study evaluated by the proportion of time within target range (preferably 70 to 180 mg/dl if reported) and mean (median) glucose based on sensor measurements, and the safety evaluated by time in hypoglycemia (below 70 mg/dl if reported).

**RESULTS:** Increased time in range in the night period was observed in all RCT. Only 3 RCT showed decrease of the time in range within 24 h evaluation period. In one RCT the significant positive differences have been shown in the time in range for dual hormone closed-loop glucose control system in compare with insulin-only artificial pancreas. Mean glycaemia and glucose variability changes were not in the same manner in different RCT, both in the night only and in 24 h estimation period. Night hypoglycemia duration decreased in most RCT with closed-loop control in compare with CSII, and increased only in 2 RCT. When all-day estimation period the time in hypoglycemia changed not in the same manner in different RCT. Valuable methodology differences of the glycaemic control estimation within observed RCT brought significant complications in the data analysis and made impossible the results quantitative estimation to prepare a metaanalysis.

**CONCLUSIONS:** Much work has been done to develop effective and safe artificial pancreas, but not all RCTs confirmed advantages of closed-loop glucose control in compare with CSII in children and adolescents in real life. More research with prospective randomized control design required to prove benefits of closed-loop glucose control. Further RCTs should have an uniform methodology for glycaemic control assessment and long duration that will allow to use cumulative measures in a closed-loop efficacy estimation ( $HbA_{1c}$ ).

**KEYWORDS:** Diabetes Mellitus, Type 1; Insulin Infusion Systems; Pancreas, Artificial; Closed-Loop; CSII; CGM; sensor augmented pump; systematic review; randomized control trial; children

## ВСТУПЛЕНИЕ

Эффективность гликемического контроля имеет решающее значение для пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) [1]. Более 20 лет назад результаты исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), и его продолжения – исследования EDIC (the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) показали, что большинству пациентов с СД1 необходим режим интенсифицированной инсулинотерапии для наиболее быстрого (от начала заболевания) достижения и поддержания показателей гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) на максимально близком к нормальному уровню, что способно предотвратить или замедлить развитие хронических осложнений [2]. В связи с этим интенсифицированная инсулинотерапия и ежедневный самоконтроль со стороны пациентов являются стандартом лечения СД1 [3]. Однако данные национальных регистров больных диабетом показывают, что значительная часть пациентов не достигают целевых показателей метаболического контроля [4–7] –  $HbA_{1c} < 7,0\%$  (53 ммоль/моль) у взрослых [8] и  $< 7,5\%$  (58 ммоль/моль) у детей и подростков [9, 10]. В настоящее время в результате крайне интенсивного развития медицинской инженерии и информационных технологий появляются многочисленные инновационные решения, направленные на повышение эффективности интенсифицированной инсулинотерапии и самоконтроля и, таким образом, улучшение метаболического контроля и минимизацию колебаний гликемии, которые могут быть опасны для развивающихся структур мозга в детском и подростковом возрасте

и играют, вероятно, самостоятельную немаловажную роль в патогенезе поздних осложнений [11–13].

Непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) может позволить пациентам, их семьям и близким людям, а также лечащим врачам принимать более обоснованные решения по оптимизации лечения и повышению эффективности гликемического контроля, но только при регулярном использовании [14, 15]. В последние годы технология НМГ значительно усовершенствовалась, точность измерений повысилась, а использование систем упростилось, что привело к более широкому использованию данного метода как в лечебных учреждениях, так для самоконтроля пациентами [16–18]. Использование НМГ и функции отключения подачи инсулина при гипогликемии (или перед гипогликемией) в инсулиновых помпах может дополнительно снизить частоту тяжелых гипогликемий и повысить долю времени нахождения гликемии в целевом диапазоне, однако практически неэффективно для снижения времени нахождения гликемии в диапазоне гипергликемии [19]. Для снижения вариабельности гликемии, доли времени, проводимого пациентами с СД1 как в гипергликемии, так и в гипогликемии, а также частоты тяжелых гипогликемий могут оказаться эффективными системы с закрытым контуром управления гликемией.

Система с закрытым контуром управления гликемией, или искусственная поджелудочная железа, состоит из трех компонентов: НМГ, помпы для подкожной инфузии гормонов и математического алгоритма управления их введением [20, 21]. В разрабатываемых системах используются как инсулиновые помпы, так и бигормональ-

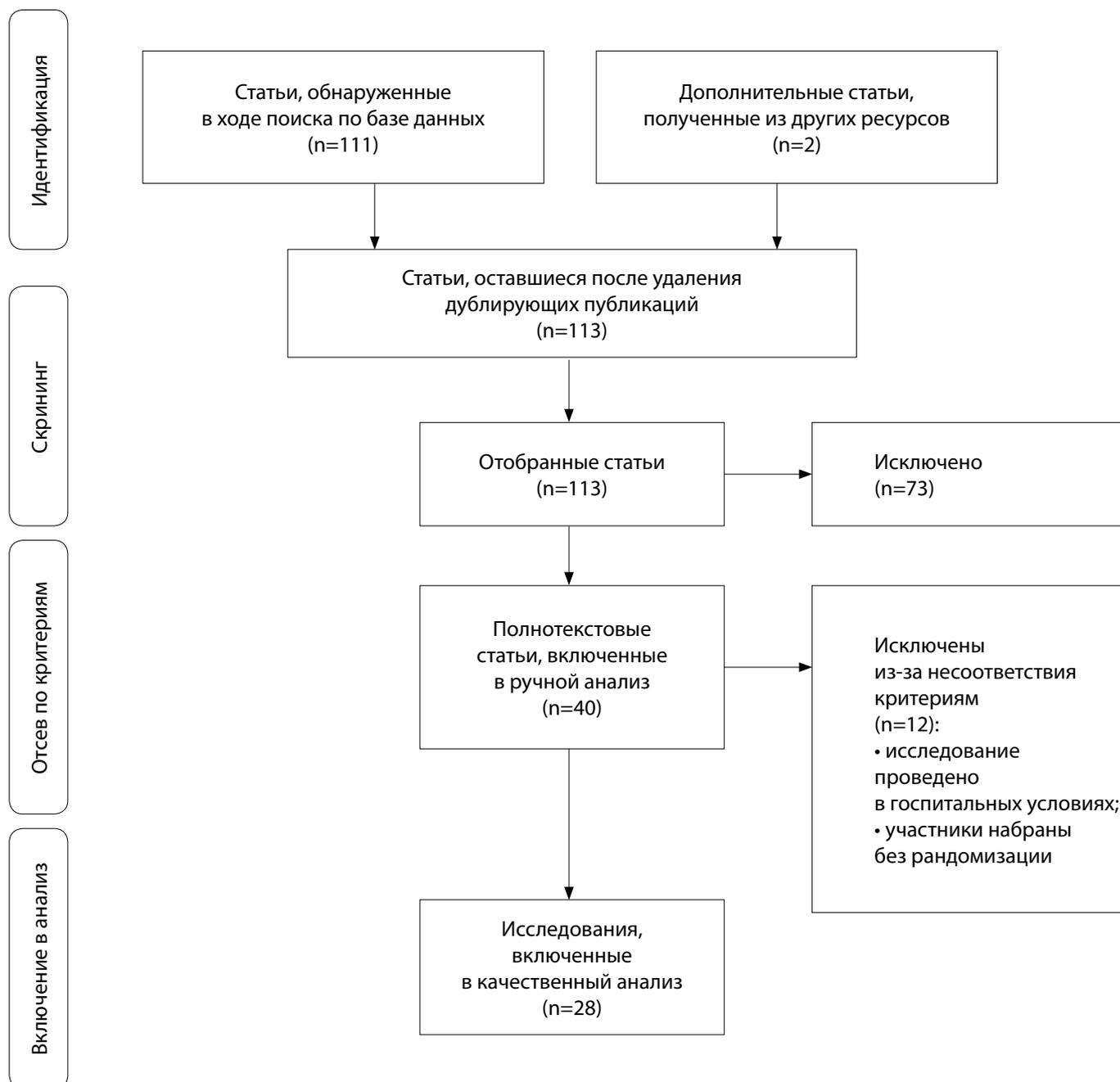


Рис. 1. Методика отбора исследований для систематического обзора (схема).

ные (бионические) – способные вводить и инсулин, и глюкагон. В последние годы многочисленные исследования систем с закрытым контуром управления гликемией перешли от пилотных экспериментальных исследований и виртуальных симуляций в стенах госпиталей и больниц к исследованиям в условиях, максимально приближенных к реальной жизни. В данном обзоре обобщены данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) систем с замкнутым контуром управления гликемией в условиях реальной жизни у детей и подростков с СД1.

#### ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ

Поиск источников проведен по базе MEDLINE (на платформе PubMed). Мы отобрали для анализа все опубликованные до 15 июля 2017 г. результаты РКИ с участием пациентов с СД1, найденные по следующим словам и словосочетаниям: artificial pancreas (искусственная

поджелудочная железа), closed-loop (замкнутый контур), closed loop in outpatient setting (замкнутый контур в условиях реальной жизни): home (дома), outpatient (амбулаторно), camp (летний лагерь), hotel (отель). Также мы проверили списки литературы и включили в область поиска связанные публикации, чтобы увеличить охват и максимизировать число подходящих статей.

Для включения в исследование статья должна была соответствовать следующим пунктам:

- публикация результатов РКИ сравнения использования системы закрытого контура управления гликемией с обычной помповой инсулинотерапией (с использованием НМГ и без);
- целью исследования должно было быть улучшение метаболического контроля с анализом задокументированных значений гликемии.

Первичной конечной точкой этого обзора была доля времени нахождения гликемии в диапазоне целевых значений (преимущественно от 3,9 до 10 ммоль/л

**Таблица 1.** Сравнение гликемического контроля в рандомизированных клинических исследованиях (использование закрытой петли в условиях реальной жизни при сахарном диабете 1 типа по годам и длительности наблюдения)

### ИССЛЕДОВАНИЯ С ПЕРИОДОМ ОЦЕНКИ В НОЧНОЕ ВРЕМЯ

Год	Первый автор (Ref.)	Участники (n)	Возраст (М), лет	Длительность исследования	Тип системы с замкнутым контуром	Результаты исследования	Разница результатов: интервенция vs. контроль	P
2013	Philip [23]	54	13.8	1 ночь	Нечеткая логика/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	1.4 (ч) 0% -14 мг/дл	<0.05 0.02 <0.05
2014	Novorka [24]	16	15.6	3 недели	МРС/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	15% -7% -14 мг/дл	<0.001 <0.01 <0.001
2014	Nimri [25]	21	21.2	6 недель	Нечеткая логика/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	21.8% -40.2% -15 мг/дл	0.003 0.020 0.008
2014	Nimri [26]	15	19.0	4 ночи	Нечеткая логика/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Медиана уровня глюкозы	1.3 ч -44.9 мин 3.5 мг/дл	0.0479 0.0034 0.8148
2014	Ly [27]	20	15.3	5-6 ночей	PID/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	7% - 1 мг/дл	0.233 - 0.887
2014	Thabit [28]	24	43	4 недели	МРС/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	12% -0.3% -14.4 мг/дл	0.0004 0.28 0.0052
2015	Brown [29]	10	46.4	5 ночей	PID/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	26.30% -0.99% -31.3 мг/дл	<0.001 НЗ <0.001
2015	Haidar [30]	33	13.3	3 ночи	МРС/Би/Моно	Время в целевом диапазоне Би ЗП vs. ИП-НМГ Моно ЗП vs. ИП-НМГ Время в гипогликемии Би ЗП vs. ИП-НМГ Моно ЗП vs. ИП-НМГ	33% 16% -1.7% 0%	<0.001 0.0003 0.0048 0.32

Год	Первый автор (Ref.)	Участники (n)	Возраст (М), лет	Длительность исследования	Тип системы с замкнутым контуром	Результаты исследования	Разница результатов: интервенция vs. контроль	P
2015	Kropff [31]	32	47	12 недель	МРС/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Снижение HbA1c	8,6% -1,0% -0,3%	<0,0001 0,00022 0,047
2015	Thabit [32] (дети)	25	12	12 недель	МРС/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	8,9% 0,82% -9 мг/дл	<0,001 0,18 0,01
2016	Haidar [33]	28	33,3	2 ночи	МРС/Би/Моно	Время в целевом диапазоне Би ЗП vs. ИП-НМГ Моно ЗП vs. ИП-НМГ Время в гипогликемии Би ЗП vs. ИП-НМГ Моно ЗП vs. ИП-НМГ	22% 15% -7% 6%	<0,001 <0,001 <0,001 0,004
2016	Lu [34]	21	14,7	5-6 ночей	РiD/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	15,8% 14,1% 4 мг/дл	0,0038 0,0011 0,6494
2016	Sharif [35]	28	42 (взрослых) 15,2 (детей)	4 ночи	РiD/Моно Vs. LGS	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	6,2% 1,1% 2,0 мг/дл	0,13 <0,001 0,68
2017	Nimri [36]	75	19,5	4 ночи	Нечеткая логика/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	13,5% -0,53% -7,9 мг/дл	0,001 0,004 0,334

## ИССЛЕДОВАНИЯ С ПЕРИОДОМ НАБЛЮДЕНИЯ ДЕНЬ И НОЧЬ

Год	Первый автор (Ref.)	Участники (n)	Возраст (М), лет	Длительность исследования	Тип системы с замкнутым контуром	Результаты исследования	Разница результатов: интервенция vs. контроль	P
2014	Leelarathna [37]	17	34	16 дней	МРС/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	13% 1,3% -12,6 мг/дл	0,005 0,339 0,027
2014	Kovatchev [38]	18	46	80 ч	РiD/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	-4,6% -0,55% 9 мг/дл	>0,1 >0,1 <0,04

Год	Первый автор (Ref.)	Участники (n)	Возраст (М), лет	Длительность исследования	Тип системы с замкнутым контуром	Результаты исследования	Разница результатов: интервенция vs. контроль	P
2014	Russell [39]	52	56 (взрослых) 16 (детей)	5 дней	МРС/Би	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	20,7% (взрослые) 11,4% (дети) -3,2% (взрослые) -1,8% (дети) -26 мг/дл (взрослые) -16 мг/дл (дети)	<0,001 <0,001 0,01 0,05 <0,01 0,04
2015	Thabit [32] (взрослые)	33	40	12 нед	МРС/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	11% 0,8% -11 мг/дл	<0,001 0,02 <0,001
2015	Lu [40]	20	18.6	6 дней	PID/Моно Vs. LGS	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	-3,2% -0,3% 10 мг/дл	0,580 0,656 0,274
2015	De Vosk [41]	8	Неизвестно	5 дней	PID/Моно Vs. LGS	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия (медиана)	6,4% 0,1% -12,6 мг/дл	0,30 0,84 0,86
2016	Blauw [42]	10	41	3 дня	PID/Би	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия (медиана)	16,2% -1,1% -7,2 мг/дл	0,007 0,139 0,123
2016	Russell [43]	19	9.8	5 недель	МРС/Би	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	23% 1,6% -30,6 мг/дл	<0,0001 <0,0001 0,00037
2016	Tauschmann [44]	12	14.6	3 недели	МРС/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	18,8% 0,4% -32,4 мг/дл	<0,001 0,33 0,001
2016	Del Favaro [45]	30	7.6	72 ч	МРС/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	-6,3% -4,7% 12 мг/дл	0,022 <0,001 <0,001
2016	Tauschmann [46]	12	15.4	7 дней	МРС/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	19% 1,2% -25,2 мг/дл	<0,01 0,87 0,028

Год	Первый автор (Ref.)	Участники (n)	Возраст (М), лет	Длительность исследования	Тип системы с замкнутым контуром	Результаты исследования	Разница результатов: интервенция vs. контроль	P
2017	El Khatib [47]	43	33.3	11 дней	МРС/Би	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	16,5% -1,3% -19,8 мг/дл	<0,0001 <0,0001 <0,0001
2017	Haidar [48]	23	41	60 ч	МРС/Би	Время в целевом диапазоне Би ЗП vs. ИП-НМГ Моно ЗП vs. ИП-НМГ	3,2% 3,0%	0,31 0,41
2017	De Voer [49]	12	7	3 дня	PID/Моно	Время в гипогликемии Би ЗП vs. ИП-НМГ Моно ЗП vs. ИП-НМГ Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	-4,0% -3,4% 26% -0,5% -38 мг/дл	0,002 0,001 <0,001 NS <0,001
2017	Bally [50]	28	41	4 нед	МРС/Моно	Время в целевом диапазоне Время в гипогликемии Средняя гликемия	10,6% -2,4% -7,2 мг/дл	<0,0001 <0,0001 0,0226

Комментарии: LGS — функция отключения подачи инсулина при достижении порога гипогликемии; МРС — модель предсказывающего контроля; ИЗ — незначительно; PID — пропорциональный интегральный дериватив; ИП-НМГ — инсулиновая помпа с функцией непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени; Моно — система с замкнутым контуром на основе инсулиновой помпы; Би — система с замкнутым контуром на основе бигормональной помпы с инсулином и глюкагоном.

(70–180 мг/дл), если оно было задокументировано). Дополнительно мы сравнивали время, проведенное пациентами в состоянии гипогликемии – при показателях <3,9 ммоль/л (<70 мг/дл), и среднее значение гликемии по данным НМГ [22]. При составлении данного обзора использован стандарт PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Методология поиска источников и отбора релевантных публикаций, количество выбранных и изученных исследований представлены на рис. 1.

В этом обзоре обобщены и проанализированы результаты 28 РКИ, опубликованные в 29 статьях. В совокупности отобранные исследования проходили с участием 739 взрослых, детей и подростков с СД1 (табл. 1).

В 13 РКИ сравнивали гликемический контроль в течение ночи, в 14 РКИ период оценки включал и дневное, и ночное время, в одном исследовании гликемический контроль оценивали днем и ночью у взрослых и только ночью у детей. В 15 РКИ использовали систему с замкнутым контуром управления гликемией на основе МРС-алгоритма (model predictive control), в 9 исследованиях – на основе PID-алгоритма (proportional integrative derivative), в 4 исследованиях – алгоритм «нечеткой» логики (fuzzy logic). Клинические исследования различались по количеству участников (от 8 до 75), длительности периода наблюдения (от одной до 12 недель), условиям проведения (летний лагерь, отель, дом) и возрасту участников. В двух клинических исследованиях сравнивали системы на основе бигормональной и инсулиновой помпы, в 5 исследованиях использовали только бигормональные помпы, во всех других – только инсулиновые помпы. Чаще всего системы с закрытым контуром управления гликемией сравнивали с инсулиновыми помпами с функцией НМГ в режиме реального времени (ИП-НМГ), в трех исследованиях сравнение проходило с инсулиновыми помпами с функцией отключения подачи инсулина при достижении низкого значения глюкозы (LGS – low glucose suspend), в этих исследованиях для сравнения использованы системы закрытого контура управления гликемией на основе только инсулиновой помпы.

## ВРЕМЯ НАХОЖДЕНИЯ ГЛИКЕМИИ В ЦЕЛЕВОМ ДИАПАЗОНЕ

Первое РКИ, сравнивающее систему с замкнутым контуром управления гликемией на основе инсулиновой помпы с ИП-НМГ в условиях реальной жизни, было проведено в 2013 г. В него были включены 54 подростка с СД1 [23].

Медиана времени (IQR), нахождения гликемии в диапазоне от 70 до 140 мг/дл в течение ночи составила 4,4 ч (от 2,8 до 6,7 ч) при использовании системы с замкнутым контуром по сравнению с 2,8 ч (от 1,5 до 4,4 ч) при использовании ИП-НМГ ( $p<0,05$ ).

В следующие 4 года были проведены дополнительные 11 исследований, в которых приняли участие в совокупности 348 пациента. Все эти исследования сравнивали эффективность гликемического контроля ночью при использовании системы с замкнутым контуром на основе инсулиновой помпы и традиционной помповой инсулинотерапии. Практически во всех исследованиях, за исключением двух, отмечалось значительное увеличение времени нахождения гликемии в целевом диапазоне (см. табл. 1).

С 2014 г. проведено несколько РКИ по оценке эффективности систем с замкнутым контуром на основе инсулиновой помпы в течение всех суток (24/7). Эти исследования показали значительное увеличение времени нахождения гликемии в целевом диапазоне [31, 32, 37, 44–46]. Из этих исследований Thabit и соавт. провели самое длительное РКИ вне стационара до настоящего времени. Участниками были взрослые (оценивался дневной и ночной период) и дети (только ночной период). Исследование проводилось в течение 12 нед, участники были рандомизированы на две группы, получавшие инсулинотерапию либо с помощью системы с замкнутым контуром на основе инсулиновой помпы, либо с помощью ИП-НМГ, затем способ инсулинотерапии менялся в обеих группах. Среди и детей, и взрослых процент времени, когда гликемия была в пределах целевых значений, был выше при использовании системы с замкнутым контуром (у взрослых – на 11,0%,  $p<0,001$ , у детей – на 8,9%,  $p<0,001$ ) [32].

В других трех РКИ сравнивали эффективность гликемического контроля при использовании системы с замкнутым контуром по сравнению с ИП-НМГ с функцией LGS [35, 40, 51]. В этих исследованиях оба способа инсулинотерапии значимо не отличались по времени нахождения гликемии в целевом диапазоне.

В 7 РКИ с участием 101 ребенка и 117 взрослых во внегоспитальных условиях сравнивали систему с закрытым контуром на основе бигормональной помпы и ИП-НМГ. В шести из семи исследований было обнаружено значительное увеличение времени нахождения гликемии в целевом диапазоне [30, 33, 39, 42, 43, 47].

В трех РКИ проводилось сравнение эффективности гликемического контроля при трех способах инфузии инсулина: с помощью традиционной помповой инсулинотерапии, с помощью системы с замкнутым контуром на основе инсулиновой помпы, и на основе бигормональной (инсулин и глюкагон) помпы. Только одно РКИ показало значимое различие эффективности работы инсулиновой и бигормональной помпы в основе системы с замкнутым контуром в отношении времени нахождения гликемии в целевом диапазоне ( $p=0,032$ ) [30].

На сегодняшний день только в двух внебольничных РКИ с периодом наблюдения день-ночь изучали эффективность работы системы с замкнутым контуром у детей младшего школьного возраста [43, 45]. В этих двух исследованиях участвовали 19 и 30 детей 6–11 лет и 5–9 лет соответственно. В одном РКИ использование системы

с замкнутым контуром на основе бигормональной помпы привело к значительному увеличению времени нахождения гликемии в целевом диапазоне, по сравнению с ИП-НМГ ( $p<0,0001$ ) [43]. В другом РКИ показано значимое ( $p=0,022$ ) увеличение процента времени нахождения гликемии в целевом диапазоне при использовании системы с замкнутым контуром на основе инсулиновой помпы [45].

### ВРЕМЯ В ГИПОГЛИКЕМИИ

В 9 из 10 РКИ использование системы с замкнутым контуром на основе инсулиновой помпы приводило к снижению длительности гипогликемий (см. табл. 1). Разница между искусственной поджелудочной железой на основе инсулиновой помпы и традиционной помповой инсулинотерапией была менее значимой в исследованиях с периодом наблюдения 24/7 – только в трех РКИ отмечалось снижение времени нахождения гликемии в диапазоне гипогликемии [31, 32, 45].

При сравнении помп с функцией LGS и систем с замкнутым контуром на основе инсулиновых помп время нахождения гликемии в диапазоне гипогликемии было меньше лишь в одном из трех РКИ [35].

В подгруппе исследований (5 РКИ) с использованием систем на основе бигормональной помпы время в гипогликемии сокращалось статистически значимо ( $p=0,048$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p=0,017$ ) [33, 43, 47, 48, 52]; в том числе, в одном исследовании с участием и взрослых, и подростков время нахождения в гипогликемии значимо уменьшилось у взрослых ( $p=0,001$ ), но не у подростков ( $p=0,23$ ) [39]. Так же и другое исследование с применением системы на основе бигормональной помпы не показало значительной разницы ( $p=0,139$ ) во времени нахождения в гипогликемии [42]. По сравнению с ИП-НМГ и системами на основе инсулиновых помп системы на основе бигормональных помп увеличивали проведенное в гипогликемии время ( $p=0,032$ ) только в одном из трех РКИ [30].

### СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЛИКЕМИИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ

Значительное снижение средней гликемии (медиана) показано в 9 РКИ (четыре – ночной период и пять – в период 24/7) при использовании систем на основе инсулиновой помпы и в 4 РКИ с использованием систем на основе бигормональной помпы (см. табл. 1). В двух исследованиях средняя гликемия при использовании искусственной поджелудочной железы возросла [38, 45], и в других 7 РКИ значения средней гликемии значимо не отличались в группах с разными способами инсулинотерапии, в том числе между группами с искусственной поджелудочной железой на основе инсулиновой и бигормональной инсулиновой помпы (см. табл. 1).

В 7 РКИ показано значимое снижение вариабельности гликемии при использовании систем с замкнутым контуром по сравнению с ИП-НМГ [23, 25, 31, 32, 37]. Однако в других 8 РКИ с участием в совокупности 202 пациентов статистически значимого снижения показателей вариабельности гликемии обнаружено не было [28, 29, 34, 36, 38, 45, 46], а в исследовании с участием 16 подростков ва-

риабельность гликемии повысилась на 3% ( $p < 0,003$ ) [24]. По сравнению с ИП-НМГ с функцией LGS использование системы с замкнутым контуром снизило вариабельность гликемии в одном исследовании [35], в двух других РКИ показатели вариабельности гликемии не оценивали.

Схожие результаты получены в подгруппе исследований с применением систем на основе бигормональной помпы. В 4 из 7 РКИ показатели вариабельности гликемии значимо снизились [39, 42, 43, 47], при этом в 3 других РКИ статистически значимой разницы в показателях вариабельности гликемии между группами пациентов обнаружено не было [30, 33, 48].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Системы с замкнутым контуром управления гликемией являются передовым методом в лечении СД1 и, при условии дальнейшего развития, могут стать самостоятельным способом высокоэффективного лечения диабета, не требующего частой коррекции со стороны медицинского персонала и жесткого самоконтроля со стороны пациентов [53, 54]. Накопленные данные почти единогласно характеризуют системы с закрытым контуром управления гликемией как безопасный и эффективный способ лечения, приводящий к клинически значимому увеличению времени нахождения гликемии в целевом диапазоне.

Последние мета-анализы показали клинически значимое увеличение (на более чем 12%) времени, нахождения гликемии в целевом диапазоне при использовании искусственной поджелудочной железы по сравнению с любыми другими способами инсулинотерапии, не включающими использование компьютерного алгоритма управления подачей инсулина [55]; этот эффект не был сопряжен с увеличением частоты и/или продолжительности гипогликемий и показателей вариабельности гликемии. Данные результаты были достигнуты при использовании систем с замкнутым контуром на основе как инсулиновой, так и бигормональной помпы. Прямое сравнение этих двух типов систем выявило лишь незначительное превосходство бигормональной помпы [52].

Использование искусственной поджелудочной железы также позволяет сократить время нахождения гликемии в диапазоне гипогликемии. Превосходство систем с замкнутым контуром перед ИП-НМГ в этом отношении более значительно в ночное время. Даже по сравнению с ИП-НМГ с функцией LGS искусственная поджелудочная железа увеличивает время нахождения гликемии в целевом диапазоне и сокращает время в гипогликемии. Важно отметить, что некоторые исследования показывают эффективность систем с замкнутым контуром в снижении вариабельности гликемии, которую считают достаточно опасной для развития мозга в детском и подростковом возрасте. Однако из-за того, что этот параметр оценивался не во всех исследованиях, невозможно сделать общее заключение.

Различия в подходах к оценке эффективности гликемического контроля значительно осложняют сопоставление результатов отдельных исследований и делают невозможным математическое обобщение данных в рамках мета-анализа. Для улучшения сложившейся в связи с этим ситуации недавно был опубликован консенсус, закрепляющий унифицированный формат представления и интерпретации результатов оценки гликемического контроля [22]. Авторы надеются, что в дальнейших разработках и исследованиях с применением систем замкнутого контура управления гликемией будет использован опубликованный стандарт, что позволит быстрее внедрять в клиническую практику наиболее эффективные способы оптимизации лечения пациентов с диабетом.

Стоит отметить, что в рамках настоящего обзора не проводилось сравнение эффективности систем с замкнутым контуром с традиционной помповой инсулинотерапией в отношении  $HbA_{1c}$  ввиду крайне малой продолжительности большинства отобранных РКИ и отсутствия данных об изменениях  $HbA_{1c}$  в первичных публикациях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не все РКИ свидетельствуют о преимуществах систем с замкнутым контуром управления гликемией перед традиционной помповой инсулинотерапией в отношении эффективности и безопасности у детей с СД1 в условиях повседневной жизни. Отсутствие унифицированной методологии регистрации и представления показателей гликемического контроля значительно затрудняет возможность количественного обобщения результатов различных исследований. Необходимо проведение более длительных РКИ с унифицированной оценкой эффективности и безопасности, а также анализом кумулятивных показателей (в том числе –  $HbA_{1c}$ ) для получения убедительных доказательств наличия или отсутствия преимуществ систем с замкнутым контуром управления гликемией перед традиционной помповой инсулинотерапией.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа была частично поддержана университетским медицинским центром Любляны (гранты №20110359). Работа K.Dovc и T.Battelino была частично поддержана Национальным исследовательским агентством Словении (грант №J3–6798, V3–1505 и P3–0343). Работа G.Y.Mutlu была частично поддержана ESPE Research Fellowship Grant 2016. Спонсоры исследования не принимали участие в сборе и анализе данных, интерпретации результатов и подготовке настоящей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи, о которых следует сообщить.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. In: Fullerton B, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. CD009122. doi: 10.1002/14651858.CD009122.pub2

2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et al. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643–53. doi: 10.1056/NEJMoa052187
3. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes - 2014. *Diabetes Care*. 2014;37:5–13. doi: 10.2337/dc14-S005
4. Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: Updated data from the t1d exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015;38(6):971–8. doi: 10.2337/dc15-0078
5. Dovc K, Telic SS, Lusa L, et al. Improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a nationwide prospective 12-year time trends analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(1):33–40. doi: 10.1089/dia.2013.0182
6. Rosenbauer J, Dost A, Karges B, et al. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: A trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care*. 2012;35(1):80–6. doi: 10.2337/dc11-0993
7. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. Glycemic and risk factor control in type 1 diabetes: Results from 13,612 patients in a national diabetes register. *Diabetes Care*. 2007;30(3):496–502. doi: 10.2337/dc06-1406
8. American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S48–56. doi: 10.2337/dc17-S009
9. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(SUPPL.20):102–14. doi: 10.1111/pedi.12190
10. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011. *Thorax*. 2011;66(SUPPL. 2):ii1-23. doi: 10.1136/thorax-jnl-2011-200598
11. Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, et al. Variations in brain volume and growth in young children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(2):476–85. doi: 10.2337/db15-1242
12. Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, et al. Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: Association with hyperglycemia. *Diabetes*. 2015;64(5):1770–9. doi: 10.2337/db14-1445
13. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, et al. Long-Term Effect of Diabetes and Its Treatment on Cognitive Function. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1842–52. doi: 10.1056/NEJMoa066397
14. Dovč K, Bratina N, Battelino T. A new horizon for glucose monitoring. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):149–56. doi: 10.1159/000368924
15. Langendam M, Luijck YM, Hooft L, et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. In: Langendam M, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. p. CD008101. doi: 10.1002/14651858.CD008101.pub2
16. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S3):S-25-S-37. doi: 10.1089/dia.2017.0035
17. Edelman S V. Regulation Catches Up to Reality: Nonadjunctive Use of Continuous Glucose Monitoring Data. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(1):160–4. doi: 10.1177/1932296816667749
18. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al. REPLACE-BG: A randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(4):538–45. doi: 10.2337/dc16-2482
19. Battelino T, Nimri R, Dovc K, et al. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2017;40(6):764–70. doi: 10.2337/dc16-2584
20. Nimri R, Phillip M. Artificial pancreas: Fuzzy logic and control of glycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(4):251–6. doi: 10.1097/MED.0000000000000073
21. Pinsky JE, Lee JB, Dassau E, et al. Randomized crossover comparison of personalized MPC and PID control algorithms for the artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1135–42. doi: 10.2337/dc15-2344
22. Maahs DM, Buckingham BA, Castle JR, et al. Outcome measures for artificial pancreas clinical trials: A consensus report. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1175–9. doi: 10.2337/dc15-2716
23. Israeli E. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(5):255. doi: 10.1056/NEJMoa1206881
24. Hovorka R, Elleri D, Thabit H, et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: A free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1204–11. doi: 10.2337/dc13-2644
25. Nimri R, Muller I, Atlas E, et al. MD-logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: Randomized crossover trial. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3025–32. doi: 10.2337/dc14-0835
26. Nimri R, Muller I, Atlas E, et al. Night glucose control with MD-Logic artificial pancreas in home setting: A single blind, randomized crossover trial-interim analysis. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(2):91–9. doi: 10.1111/pedi.12071
27. Ly TT, Breton MD, Keith-Hynes P, et al. Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2310–6. doi: 10.2337/dc14-0147
28. Thabit H, Lubina-Solomon A, Stadler M, et al. Home use of closed-loop insulin delivery for overnight glucose control in adults with type 1 diabetes: A 4-week, multicentre, randomised crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):701–9. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70114-7
29. Brown SA, Kovatchev BP, Breton MD, et al. Multinight “Bedside” Closed-Loop Control for Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(3):203–9. doi: 10.1089/dia.2014.0259
30. Haidar A, Legault L, Matteau-Pelletier L, et al. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(8):595–604. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00141-2
31. Kropff J, Del Favero S, Place J, et al. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: A randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(12):939–47. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00335-6
32. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, et al. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2129–40. doi: 10.1056/NEJMoa1509351
33. Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Legault L, et al. Single- and Dual-Hormone Artificial Pancreas for Overnight Glucose Control in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2016;101(1):214–23. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-3003>doi: 10.1210/jc.2015-3003
34. Ly TT, Keenan DB, Roy A, et al. Automated Overnight Closed-Loop Control Using a Proportional-Integral-Derivative Algorithm with Insulin Feedback in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes at Diabetes Camp. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(6):377–84. doi: 10.1089/dia.2015.0431
35. Sharifi A, De Bock MI, Jayawardene D, et al. Glycemia, Treatment Satisfaction, Cognition, and Sleep Quality in Adults and Adolescents with Type 1 Diabetes When Using a Closed-Loop System Overnight Versus Sensor-Augmented Pump with Low-Glucose Suspend Function: A Randomized Crossover Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(12):772–83. doi: 10.1089/dia.2016.0288
36. Nimri R, Bratina N, Kordonouri O, et al. MD-Logic overnight type 1 diabetes control in home settings: A multicentre, multinational, single blind randomized trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(4):553–61. doi: 10.1111/dom.12852
37. Leelarathna L, Dellweg S, Mader JK, et al. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: Three-center randomized crossover study. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1931–7. doi: 10.2337/dc13-2911
38. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, et al. Safety of outpatient closed-loop control: First randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1789–96. doi: 10.2337/dc13-2076
39. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient Glycemic Control with a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(4):313–25. doi: 10.1056/NEJMoa1314474
40. Ly TT, Roy A, Grosman B, et al. Day and night closed-loop control using the integrated Medtronic hybrid closed-loop system in type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1205–11. doi: 10.2337/dc14-3073
41. De Bock MI, Roy A, Cooper MN, et al. Feasibility of outpatient 24-Hour Closed-Loop insulin delivery. *Diabetes Care*. 2015;38(11):e186–7. doi: 10.2337/dc15-1047
42. Blauw H, van Bon AC, Koops R, DeVries JH. Performance and safety of an integrated bi-hormonal artificial pancreas for fully automated

- glucose control at home. *Diabetes, Obes Metab.* 2016;18(7):671–7. doi: 10.1111/dom.12663
43. Russell SJ, Hillard MA, Balliro C, et al. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: A randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):233–43. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00489-1
  44. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Home use of day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled adolescents with type 1 diabetes: A 3-week, free-living, randomized crossover trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2019–25. doi: 10.2337/dc16-1094
  45. Del Favero S, Boscaro F, Messori M, et al. Randomized summer camp crossover trial in 5-to 9-year-old children: Outpatient wearable artificial pancreas is feasible and safe. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1180–5. doi: 10.2337/dc15-2815
  46. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in adolescents with type 1 diabetes: A free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1168–74. doi: 10.2337/dc15-2078
  47. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, et al. Home use of a bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet.* 2017;389(10067):369–80. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32567-3
  48. Haidar A, Messier V, Legault L, et al. Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: An open-label, randomised, crossover, controlled trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(5):713–20. doi: 10.1111/dom.12880
  49. DeBoer MD, Breton MD, Wakeman C, et al. Performance of an Artificial Pancreas System for Young Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther [Internet].* 2017;19(5):293–8. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2016.0424> doi: 10.1089/dia.2016.0424
  50. Bally L, Thabit H, Kojzar H, et al. Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):261–70. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30001-3
  51. De Bock M, Roy A, Cooper MN, et al. Feasibility of outpatient 24-Hour Closed-Loop insulin delivery. *Diabetes Care.* 2015;38(11):e186–7. doi: 10.2337/dc15-1047
  52. Haidar A, Legault L, Messier V, et al. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: An open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):17–26. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70226-8
  53. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *Jama.* 2016;316(13):1407. doi: 10.1001/jama.2016.11708
  54. Bally L, Thabit H, Hovorka R. Closed-loop for type 1 diabetes - an introduction and appraisal for the generalist. *BMC Med.* 2017;15(1). doi: 10.1186/s12916-017-0794-8
  55. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, et al. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):501–12. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30167-5

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Tadej Battelino**, MD, PhD, professor at UMC-University Children's Hospital; address: Bohoriceva 20, 1000 Ljubljana, Slovenia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0273-4732>; e-mail: [tadej.battelino@mf.uni-lj.si](mailto:tadej.battelino@mf.uni-lj.si)

**Klemen Dovc**, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9201-2145>; e-mail: [klemen.dovc@kclj.si](mailto:klemen.dovc@kclj.si)

**Gül Yeşiltepe Mutlu**, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3919-7763>; e-mail: [gmutlu@ku.edu.tr](mailto:gmutlu@ku.edu.tr)

**Филиппов Юрий Иванович** [Yury I. Philippov, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5678-0839; e-mail: [editorial@endocrincentr.ru](mailto:editorial@endocrincentr.ru)

**Лаптев Дмитрий Никитич**, к.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; SPIN-код: 2419-4019; e-mail: [laptevdn@ya.ru](mailto:laptevdn@ya.ru)

**Патракеева Евгения Михайловна** [Evgenia M. Patrakeeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0903-6395>; eLibrary SPIN: 8904-5909; e-mail: [evgenya.patrakeeva@gmail.com](mailto:evgenya.patrakeeva@gmail.com)

**Чернилова Любовь Олеговна** [Lubov O. Chernilova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8326-3070>; e-mail: [chernilova.liubov@gmail.com](mailto:chernilova.liubov@gmail.com)

**Залевская Алсу Гафуровна**, д.м.н. [Alsu G. Zalevskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8873-6730>; e-mail: [alsu-zalevskaya@mail.ru](mailto:alsu-zalevskaya@mail.ru)

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Dovc K., Mutlu G.Y., Филиппов Ю.И., Лаптев Д.Н., Патракеева Е.М., Чернилова Л.О., Залевская А.Г., Шестакова М.В., Battelino T. Эффективность и безопасность искусственной поджелудочной железы в условиях реальной жизни у детей с сахарным диабетом 1 типа: систематический обзор // *Сахарный диабет.* — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 206-216. doi: 10.14341/DM9714

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Dovc K, Mutlu GY, Philippov YI, Laptev DN, Patrakeeva EM, Chernilova LO, Zalevskaya AG, Shestakova MV, Battelino T. Free-living use of artificial pancreas for children with type 1 diabetes: systematic review. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):206-216. doi: 10.14341/DM9714