

УДК [616.379 – 008.64 – 073.8: 577.175.722.083] - 085: 004.738.5

Л. В. ЖУРАВЛЕВА¹, И. И. СМИРНОВ², Д. И. ПЫЛЁВ¹

¹Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

²КНП ХОС «Областная клиническая больница», Харьков, Украина/

Современные технологии в контроле сахарного диабета. Стремление к искусственной поджелудочной железе: взгляд клинициста на проблему и перспективы

Резюме

С усовершенствованием технологий для контроля сахарного диабета 1-го типа развиваются новые и изменяются уже имеющиеся подходы в способах его компенсации. Сегодня проводится множество исследований для оценки компенсации сахарного диабета 1-го типа, который достигается с помощью технологий. Последние разработки в области диабетических технологий и их возрастающая доступность оказали положительное влияние на жизнь людей с диабетом. Мониторинг уровня глюкозы – это основной инструмент контроля сахарного диабета. Инсулиновая помпа – золотой стандарт по возможности влияния на лабильное течение этого заболевания. Объединение этих двух систем воедино позволяет разработать и внедрить систему искусственной поджелудочной железы, что может ликвидировать имеющуюся пропасть между двумя уже существующими технологиями: инсулиновой помпой и непрерывным мониторингом глюкозы. Тем не менее, система искусственной поджелудочной железы требует разрешений регулирующих органов, что замедляет развитие технологий. Технически грамотное поколение людей с диабетом продвигает разработку системы искусственной поджелудочной железы без одобрения регулирующих органов.

Целью статьи является анализ реальной клинической ситуации с применением современных методов инсулинотерапии и контроля гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, инсулиновая помпа, мониторинг гликемии, система искусственной поджелудочной железы, CGMS

Сахарный диабет (СД) носит характер глобальной пандемии. По данным IDF, предположительно 425 млн людей в мире живут с СД. Затраты, связанные с этим заболеванием, по данным ВОЗ, составляют 12 % от общих мировых затрат на здравоохранение.

Изучению СД посвящены множество конгрессов, количество доступной информации постоянно увеличивается. Обновление знаний специалистов не только в рамках сертифицированных курсов является критически важным. Во время конгрессов докладываются и обсуждаются достижения, касающиеся методов и способов компенсации сахарного диабета. Во время последнего конгресса ЕСЕ 2019 в Лионе проведенный опрос участников показал, что только 30 % европейских специалистов, присутствовавших на конгрессе, не сталкивались с пациентами, которые применяют флеш-мониторинг гликемии, а менее 5 % коллег считают, что флеш-мониторинг не является приоритетным устройством для компенсации СД 1-го типа.

Основная информация, представленная на эндокринологических конгрессах, адаптируется и докладывается на локальных встречах и мастер-классах в Украине. Стоит признать, что большинство докладов в Украине посвящены компенсации СД 2-го типа. В этих докладах идет активное обсуждение результатов последних исследований, способов профилактики осложнений и дискуссия по поводу клинических случаев. Однако в способах достижения компенсации СД 1-го типа тоже есть место инновациям, что также заслуживает внимания.

Согласно доступным статистическим данным IDF за 2017 год, в Украине у 1 из 13 взрослых имеет место СД. Количество пациентов с СД 2-го типа составляет около 80 %, в то время как пациентов с СД 1-го типа – не более 20 %. Безусловно, оправданно ставить в приоритет заболевание, которое приводит к инвалидизации, ухудшению качества и снижению длительности жизни работоспособного населения страны, которым является СД 2-го типа. В противовес стоит отметить, что койки эндокринологических отделений заполнены пациентами с СД 1-го типа, но никак не СД 2-го типа.

Ключевое различие заключается в том, что пациенты с СД 1-го типа ощущают эмоциональное выгорание из-за лабильности гликемии, траты времени и общего внимания на заболевание, постоянного расхода материальных средств и поэтому вынуждены находиться в состоянии хронического стресса. В то же время пациенты с СД 2-го типа, принимающие пероральные сахароснижающие препараты, а иногда и инъекционную терапию, более снисходительны к своим параметрам компенсации и зачастую не предъявляют жалоб даже при повышенной гликемии. Терапия при СД 1-го типа имеет более выраженный эффект, а побочный результат инсулинотерапии относит ее к трудоемкому и затратному по времени процессу, в отличие от подбора пероральных сахароснижающих препаратов при СД 2-го типа.

Ежедневная коррекция дозировки инсулина под физиологические потребности вынуждает пациентов с СД 1-го типа регулярно

контролировать уровень гликемии, используя глюкометр или непрерывный мониторинг (CGMS). Данные исследования [1] продемонстрировали, что только лишь небольшое количество взрослых и молодежи с СД 1-го типа в Соединенных Штатах Америки достигают цели, установленной Американской Диабетической Ассоциацией в отношении уровней гликированного гемоглобина и времени нахождения гликемии в целевом диапазоне. В заключении к исследованию отмечено, что результатом плохой компенсации является не только слабая осведомленность пациента и отсутствие желания достичь эугликемии, но и индивидуальные особенности метаболических процессов. Несмотря на создание революционных инсулинов пролонгированного и ультракороткого действия, а также устройств мониторинга гликемии и введения инсулина, вопрос о физиологических особенностях остается одной из вершин краевого камня.

Как способу компенсации, который может повлиять не только на compliance пациента к лечению, но и учесть его физиологические особенности, на сегодня нет равных помповой инсулинотерапии (ПИТ) [2].

ПИТ, несмотря на отсутствие системы реимбурсации со стороны государства, а также высокую стоимость, становится все более популярным методом компенсации СД 1-го типа. Согласно официальной статистике, на 2019 год в Украине было установлено более 1000 инсулиновых помп. Тем не менее, пациенты с СД 1-го типа часто покупают медицинское оборудование, не сертифицированное в Украине. Как результат, мы, практикующие клиницисты, стали чаще сталкиваться с такими устройствами CGMS как Free Style Libre и Dexcom, а также инсулиновыми помпами OmniPod, Accu-Check, Animas. Такую популярность устройств легко объяснить рядом сравнительных исследований, которые показали, что улучшение компенсации СД за счет увеличения времени в целевом диапазоне гликемии, меньшее количество эпизодов гипо- и гипергликемией, а в более долгосрочных исследованиях – улучшение HbA_{1c}, достигается вследствие помповой инсулинотерапии и мониторинга гликемии [3, 4].

Именно благодаря визуализации гликемии и ощущению эффекта от рациональной инсулинотерапии, а не терапии, в основе которой лежит подбор дозировки инсулина на основании гликемического профиля, применение современных методов компенсации становится более распространенным в Украине.

В практике с пациентами, которые применяют современные методы компенсации, мы начали сталкиваться с тем, что простой ответ на вопрос о суточной дозировке инсулина вызывает затруднение, как и количество болюсов в сутки, так как требует изучения истории введения инсулина на помпе. Благодаря гибкости, которую дает инсулиновая помпа, человек не акцентирует внимание на количестве болюсов, ведь последнее соответствует потребности. Это, безусловно, приводит к различной суточной дозировке в течение нескольких прошедших дней. Еще одна особенность таких пациентов: предоставление данных о гликемии не в бумажном виде, а на экране смартфона или на личном сайте в сети Интернет с подробным статистическим отчетом, где также отображается предположительный уровень HbA_{1c} и время нахождения гликемии в целевом диапазоне. Стоит отдать должное – смартфон перестал быть для таких людей просто телефоном,

теперь это составляющая одной экосистемы, направленной на компенсацию гликемии.

Цифровой прогресс позволяет снизить выгорание при СД благодаря достижению основной цели ПИТ – имитации работы здоровой бета-клетки. В представлении производителей инсулиновых помп данная цель достигается благодаря связанной работе трех составляющих: 1) CGMS – измеряет уровень глюкозы с периодичностью в каждые 5 минут; 2) инсулиновая помпа – устройство для введения необходимого количества инсулина; 3) алгоритм работы – компонент, который объединяет два предыдущих в замкнутую систему. Алгоритм работы рассчитывает необходимый объем инсулина в зависимости от потребности пациента в данный момент на основании данных мониторинга гликемии. Большинство инсулиновых помп имеют базовый алгоритм, представленный в виде калькулятора дозировки болюсного инсулина, что позволяет снизить выгорание у пациентов с СД 1-го типа путем снижения акцентирования внимания на подсчете количества единиц инсулина, учета оставшегося активного инсулина и необходимой дозировки инсулина для коррекции гликемии. Алгоритм системы постоянно дорабатывается, внедряется в новые модели инсулиновых помп. К сожалению, даже самая современная инсулиновая помпа, которая доступна сегодня в Европе, в своем алгоритме требует от пациента подтверждения для введения инсулина. Новейший алгоритм работы помпы внедрен в двух последних моделях инсулиновых помп компании «Medtronic». Именно он позволяет инсулиновой помпе Medtronic 640G останавливать подачу инсулина при тенденции к гипогликемии. Medtronic 640G на основании собственных расчетов может предвидеть и предотвратить гипогликемию. Более сложный алгоритм работы заложен в инсулиновую помпу Medtronic 670G. Это первая помпа в мире, которой разрешено увеличение скорости введения инсулина в базальном режиме, без подтверждения со стороны пациента. Тем не менее, эту модель помпы все еще называют гибридной системой с обратной связью, так как она требует от пользователя для ввода болюсного инсулина информацию о количестве граммов углеводов и согласия на введение предполагаемой дозировки инсулина. Довольно интересно, на наш взгляд, выглядит описание усовершенствованной гибридной закрытой петли, представленной в помпе Medtronic 780G, старт которой запланирован на 2020 год. Производитель заверяет о возможности беспроводного соединения с другими диабетическими гаджетами и регулярного обновления программного обеспечения такого устройства. Для упрощения подсчета количества инсулина на прием пищи и коррекцию гликемии будет доступен автоматический болюс без согласия пациента, что позволит гликемии находиться в целевом диапазоне ориентировочно 80 % времени в сутки. Мы на собственном опыте убедились, что каждый шаг в прогрессировании возможностей инсулиновой помпы дает больше свободы пациенту на инсулинотерапии, приняв участие в тренинге, посвященном презентации инсулиновой помпы Medtronic 670G.

Именно создание алгоритма работы помпы, который может адаптироваться индивидуально под потребности пациента, замыкает цепь в создании системы искусственной бета клетки (ИБК) между CGMS и инсулиновой помпой.

Система ИБК быстро развивается и оценивается в клинических условиях [5, 6]. К этой системе регулирующими органами выдвинуто большое количество требований. Прежде всего, это вопрос безопасности и соблюдение строгого алгоритма работы. Тем самым длительный процесс одобрения коммерческих проектов, которые работают по принципу ИБК, стимулирует пациентов с СД 1-го типа не ждать, а пытаться улучшить уже доступные составляющие системы.

Сегодня в Украине есть пациенты с СД 1-го типа, которые используют ИБК, разработанную по принципу DIY (do it yourself), сделанную не в коммерческих масштабах. В основе этого принципа лежит не привязка к какому-либо бренду системы, а создание ИБК на основе уже имеющейся инсулиновой помпы и CGMS. В мире существует несколько платформ для создания системы по принципу DIY. На сегодня наиболее масштабной и активно развивающейся является система Open artificial pancreas system – открытая искусственная система поджелудочной железы (OAPS).

OAPS – это система искусственной поджелудочной железы, которая автоматически управляет инсулиновой помпой, основываясь на данных о глюкозе в крови и данных о пище. Состоит из следующих компонентов 1) инсулиновая помпа 2) CGMS 3) микрокомпьютер.

Без OAPS человек с диабетом получает данные из CGMS и самостоятельно или с минимальной помощью инсулиновой помпы предпринимает действия в зависимости от тенденции гликемии.

В случае с OAPS микрокомпьютер собирает данные из CGMS и помпы, использует эту информацию для выполнения математических операций и определяет необходимость введения инсулина, чтобы сохранить или привести уровень гликемии к целевому диапазону, который заложен в системе. Если система выходит из строя, то при окончании последнего действия OAPS инсулиновая помпа возвращается к стандартному режиму работы.

Микрокомпьютер – ядро системы, с индивидуальным алгоритмом для каждого пациента, который выполняет математические операции. Обмениваясь информацией с помпой устройство получает историю о введенном инсулине и его количестве. На основании данных, полученных с CGMS, определяет отклик гликемии на введенный инсулин.

Основная задача алгоритма – достигнуть эугликемии без риска гипо- и гипергликемии. Сбор данных устройством выполняется циклично, а выполнение принятых алгоритмом решений изначально основывается на настройках, уже имеющихся в инсулиновой помпе (коэффициент чувствительности к инсулину, углеводный коэффициент, время активности инсулина, целевой уровень гликемии), но исходя из накопленных данных, истории болюсов и потребности в базальном режиме, устройство пересматривает эти коэффициенты и может самостоятельно их изменить, что говорит о способности системы к самонастройке. Все действия системы доступны для наблюдения (рис. 1)

Система отображает данные с инсулиновой помпы, CGMS. Непре-

рывный график – график гликемии, точки на графике (.1; .6) – автоматическое введение инсулина в виде болюса, которое соответствует 0.1; 0.6 ЕД соответственно. Более объемные точки на графике с обозначением 14g сверху и 1.4 снизу, обозначают прием пищи в 14 граммов углеводов и введение 1.4 ЕД инсулина. Сверху над графиком видно отображение скорости введения инсулина в базальном режиме (контур, длина и высота которого зависит от длительности введения и скорости (ЕД/ч) инсулина). В верхнем левом углу можно видеть данные с помпы, в правом – данные о количестве активного инсулина (IOB), текущей скорости введения инсулина в базальном режиме (BASAL T) и данные с последней замены расходных компонентов системы.

Что же может выполнять OAPS? Как уже видно из графиков – автоматическое подбирать скорость введения базального режима инсулина, полностью автоматически или частично вводить болюс на еду. Пациент должен ввести в систему только граммы углеводов, а вводить необходимое количество инсулина помпа будет самостоятельно на основании команды от микрокомпьютера. Такие мелкие приемы пищи в 10–20 граммов углеводов система компенсирует самостоятельно, необязательно вводить эту информацию в помпу. Было установлено, что система позволяет ошибаться до 20–30 % во вводе углеводов и компенсирует этот объем автоматически.

Важной особенностью является возможность задавать временные цели уровня гликемии. В таком случае человек указывает системе, что планируется прием пищи и задает временную цель глюкозы крови в 4,5 ммоль/л, чтобы начать прием пищи на безопасном низком значении гликемии. Или собирается заняться спортом и указывает временную цель в 7,0 ммоль/л на протяжении всей длительности тренировки, что позволяет тренироваться спокойно и не опасаться гипогликемии.

Несмотря на очевидные преимущества, даже такая система не может быть полностью автоматической при контроле СД. Пациент по-прежнему обязан следить за колебанием гликемии, проводить калибровку CGMS и тщательно подсчитывать граммы углеводов съеденной пищи, а для благополучного начала применения системы необходимы корректные первоначальные настройки работы инсулиновой помпы.

Системы, собранные по принципу DIY, не участвовали в крупных медицинских исследованиях, разрабатываются и тестируются энтузиастами. Пациент, который начинает использовать систему,



Рис. 1. Отображение работы системы

должен понимать все риски, связанные с этим. Собрать систему не составит труда, но ее сложно «запустить» и очень сложно настроить алгоритм для корректной работы. Этот продукт не обладает дружелюбным интерфейсом для изменения параметров работы, поэтому необходимо понимание основ программирования. Кроме этого, использование системы требует знаний о СД 1-го типа. Несмотря на последние достижения, мы далеки от системы, способной воспроизводить функцию островков поджелудочной железы в виде полностью автоматизированного мультигормонального устройства для контроля уровня глюкозы в крови, но система OAPS может рассматриваться как многообещающий вариант в достижении компенсации СД 1-го типа и автоматизации рутинных процессов. Производители инсулиновых помп обеспокоены значительной уязвимостью в системе защиты помпы, которая позволяет обойти ограничения и вводит инсулин без подтверждения человека. Поэтому одна из компаний объявила об отзыве инсулиновых помп, которые могут быть подвержены компьютерной атаке, целью которой является введение инсулина без ведома пациента.

Несмотря на все эти опасения, мы должны быть готовы к стремительно растущему количеству пользователей DIY OAPS, особенно в странах с более низким доходом. DIY OAPS используются во всем мире пациентами любого возраста. Как медицинские работники, мы должны следить за новыми разработками в этой области и быть максимально полезными для пациентов, которые решили использовать DIY OAPS. Нельзя забывать о роли эндокринологов, которые несут ответственность за целесообразность и безопасность инсулинотерапии, в то время как задача пациента состоит в том, чтобы построить самодельную OAPS и алгоритм, запустить выполнение процессов для принятия решений, основывающихся

на предыдущих настройках инсулиновой помпы (о которых шла речь ранее), которые рассчитываются эндокринологом. Врач должен не только следить за результатами, достигнутыми устройством, но и стараться обеспечивать его безопасность. Поэтому инновации в компенсации СД 1-го типа, которые требуют осведомленности врача, нельзя недооценивать. Ничто из упомянутого выше не является «лекарством» от СД 1-го типа, и наша обязанность – обучать и быть готовым к волне технологий, целью которой является компенсация сахарного диабета.

Дополнительная информация. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованной литературы

1. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018 / Nicole C. Foster, Roy W. Beck Kellee, M. Miller.
2. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injectio / K. Benkhadra, F. Alahdab, S. U. Tamhane [et al.] // Endocrine. – 2017. – No. 55 (1). – P. 77–84.
3. Twelve-week 24/7 ambulatory artificial pancreas with weekly adaptation of insulin delivery settings: effect on hemoglobin A1c and hypoglycemia / E. Dassau, J. E. Pinsky, Y. C. Kudva [et al.] // Diabetes Care. – 2017. – No. 40. – P. 1719–1726.
4. 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 / A. Weisman, J. W. Bai, M. Cardinez [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2017. – No. 5. – P. 501–512.
5. Trevitt S. Artificial pancreas device systems for the closed-loop control of type 1 diabetes: what systems are in development? / S. Trevitt, S. Simpson, A. Wood // J Diabetes Sci Technol. – 2016. – No. 10. – P. 714–723.
6. 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 / L. Bally, H. Thabit, H. Kojzar [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2017. – No. 5. – P. 261–270.

Summary

Modern technologies in management of diabetes. Artificial pancreas: a clinician's view on the problem and prospects

L. V. Zhuravleva¹, I. I. Smirnov², D. I. Pylev¹

¹Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

²Regional Clinical Hospital, Kharkov, Ukraine

Improvement of technologies for the management of diabetes type 1 create new approaches and renew existing ways of control diabetes. A lot of studies are being conducted to evaluate management of diabetes type 1 that is achieved by using technologies. Recent developments in diabetes technology and their increasing availability have had a positive impact on people with diabetes lifestyle. Glucose monitoring is the primary tool for management diabetes. An insulin pump is the gold standard for influencing instable glycemic control. The combination of these two systems – allows to develop and implement a system of artificial pancreas, which can be a bridge between two existing technologies: an insulin pump and a continuous glucose monitor. However, the artificial pancreas system requires regulatory approval, which slows down the development this technology. A tech-savvy generation of people with diabetes is promoting the development of an artificial pancreas system without regulatory approval.

The aim of the article is to analyze the real clinical situation about modern methods of insulin therapy and glycemic control.

Key words: diabetes mellitus type 1, insulin pump, glycemic monitoring, artificial pancreas system, CGMS

Резюме

Сучасні технології у контролі цукрового діабету. Прагнення до штучної підшлункової залози: погляд клініцистів на проблему та перспективи

Л. В. Журавльова¹, І. І. Смирнов², Д. І. Пильов¹

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

²КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», Харків, Україна

Із удосконаленням технологій контролю за цукровим діабетом 1-го типу розвиваються нові й змінюються вже наявні підходи до способів його компенсації. Сьогодні проводяться безліч досліджень для оцінки компенсації цукрового діабету 1-го типу, яка досягається за допомогою технологій. Останні розробки в галузі діабетичних технологій і їх висока доступність позитивно впливають на життя людей з діабетом. Моніторинг рівня глюкози – це основний інструмент контролю цукрового діабету. Інсулінова помпа – золотий стандарт впливу на лабільний перебіг цього захворювання. Об'єднання цих двох систем дозволяє розробити і впровадити систему штучної підшлункової залози, що може ліквідувати наявну прірву між двома вже існуючими технологіями: інсуліновою помпою і безперервним моніторингом глюкози. Проте, система штучної підшлункової залози вимагає дозволів регулюючих органів, що уповільнює розвиток технологій. Технічно грамотне покоління людей з діабетом просуває розробку системи штучної підшлункової залози без схвалення регулюючих органів.

Метою статті є аналіз реальної клінічної ситуації щодо застосування сучасних методів інсулінотерапії та контролю глікемії.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, інсулінова помпа, моніторинг глікемії, система штучної підшлункової залози, CGMS

Стаття надійшла в редакцію: 19.03.2020

Стаття пройшла рецензування: 19.04.2020

Стаття прийнята до друку: 20.05.2020

Received: 19.03.2020

Reviewed: 19.04.2020

Published: 20.05.2020