

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**ПОМПОВАЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ
И НЕПРЕРЫВНОЕ
МОНИТОРИРОВАНИЕ ГЛИКЕМИИ
КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Под редакцией профессора А.В. Древаля

2-е издание, переработанное и дополненное

Помповая инсулиноterapia

Непрерывное мониторирование гликемии

Перспективы помповой инсулинотерапии
и непрерывного мониторирования гликемии



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

То, что сегодня наука, — завтра техника.

Эдвард Теллер

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

I. Помповая инсулиноterapia	23
1. Базисные представления о помповой инсулинотерапии	25
2. Начало помповой инсулинотерапии	43
3. Программирование помпы	54
4. Подсоединение помпы	72
5. Настройка и начало работы помпы	86
6. Работа с программным обеспечением помпы (анализ данных)	92
7. Практическое использование помпы	95
II. Непрерывное мониторирование гликемии	137
8. Базисные представления о непрерывном мониторировании гликемии	139
9. Настройка прибора для непрерывного мониторирования гликемии	150
10. Интерпретация результатов непрерывного мониторирования гликемии	156
11. Нетривиальные методы анализа непрерывной кривой гликемии (А.В. Древаль, О.А. Древаль)	168
12. Результаты применения непрерывного мониторирования гликемии в клинической практике (А.В. Древаль, О.А. Древаль, Ю.А. Ковалёва)	178
13. Непрерывное мониторирование гликемии у беременных больных сахарным диабетом (А.В. Древаль, Т.П. Шестакова, О.А. Древаль)	251
III. Перспективы помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторирования гликемии	257
14. Новая парадигма патогенеза гипергликемии у больных сахарным диабетом и основанная на ней избирательная помповая и другая сахароснижающая терапия	259
15. Сосудистая топография гликемии у больных диабетом, получающих современную инсулиноterapia: роль места введения инсулина и инсулинорезистентности	277
16. Подкожная дисперсия инсулина как метод улучшения его кинетики, в том числе и при помповой инсулинотерапии	307
17. Сложные модели сахарного диабета в качестве тестирования оптимальной индивидуальной программы лечения инсулиновой помпой или искусственной β -клеткой	315
18. Полная заместительная инсулиноterapia	336
Приложения	342

ПОЛНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	15
Введение	16
I. Помповая инсулиноterapia	23
1. Базисные представления о помповой инсулинотерапии	25
1.1. Определение	25
1.2. История разработки отечественных дозаторов инсулина	25
1.3. Технические особенности современной инсулиновой помпы	32
1.4. Преимущества и недостатки помповой инсулинотерапии	34
1.5. Разнообразие инсулиновых помп	38
1.5.1. Не прикрепляемая к телу и накладная инсулиновые помпы	39
1.5.2. Выбор оптимальной для больного помпы	41
1.6. Риски и проблемы помповой инсулинотерапии	41
2. Начало помповой инсулинотерапии	43
2.1. Показания к помповой инсулинотерапии	43
2.1.1. Медицинские рекомендации	43
2.1.2. Предпочтения больного диабетом	44
2.1.3. Показания и противопоказания к помповой инсулинотерапии в российских федеральных рекомендациях	45
2.1.3.1. Показания	45
2.1.3.2. Противопоказания	46
2.1.4. Международные рекомендации по помповой инсулинотерапии 2016 г	47
2.1.5. Обеспечение помповой инсулинотерапией в России	47
2.2. Преимущества помповой инсулинотерапии при сахарном диабете 1-го типа	49
2.3. Преимущества помповой инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа	50
2.4. Преимущества для женщин с диабетом, которые беременны или планируют беременность	50
2.5. Необходимые больному знания и навыки помповой инсулинотерапии до ее начала	50
2.6. Первый день помповой инсулинотерапии	52
2.6.1. Настройка помпы	53
2.6.2. Соблюдение стерильности	53
3. Программирование помпы	54
3.1. Базальный режим	54

3.1.1. Расчет базальной скорости введения инсулина	54
3.1.2. Коррекция базальной скорости введения инсулина	55
3.2. Режим болюса	57
3.2.1. Общая идеология расчета болюса	57
3.2.1.1. Коэффициент соотношения дозы короткого инсулина и содержания углеводов в приеме пищи	57
3.2.1.2. Коэффициент соотношения дозы короткого инсулина и уровня гликемии	64
3.2.1.3. Расчет и модификация болюса инсулина	65
3.2.1.4. «Болюс на борту».	67
3.2.2. Особенности расчета болюса для инсулиновой помпы	69
3.2.3. Варианты болюсного режима	69
4. Подсоединение помпы	72
4.1. Инъекционная канюля, катетер и резервуар с инсулином	72
4.1.1. Инъекционные канюли	72
4.1.2. Катетер	75
4.1.3. Резервуар с инсулином	75
4.2. Подача инсулина.	75
4.2.1. Помпа с подачей инсулина через катетер	75
4.2.2. Накладная помпа (пэч-помпа)	78
4.3. Проблемы, связанные с подключением помпы	79
4.3.1. Канюля и катетер.	80
4.3.2. Пузырьки воздуха	80
4.3.3. Место инъекции	80
4.3.4. Препараты инсулина.	81
4.3.5. Зарядное устройство.	82
4.4. Профилактика нарушений работы помпы	82
4.5. Диагностика и устранение нарушений работы помпы.	83
4.6. Вопросы, часто задаваемые больными	84
4.6.1. Как себя вести во время сна?	84
4.6.2. Может ли канюля, помпа или катетер деформироваться, если во время сна я на них лягу?	84
4.6.3. Как принимать душ, когда у тебя помпа?	84
4.6.4. Как совместить плавание и пребывание на пляже с помповой инсулинотерапией?	84

4.6.5. Помповая инсулиноterapia и сексуальная активность	84
4.6.6. Что делать с помпой перед магнитно- резонансной томографией?	85
4.6.7. Возможны ли какие-либо проблемы при прохождении рамки безопасности в аэропорту или в других местах?	85
5. Настройка и начало работы помпы	86
5.1. Тонкая настройка и поломки	86
5.1.1. Тестирование базального режима	87
5.1.1.1. Протокол оценки базального режима	87
5.1.1.2. Оценка базального режима с помощью непрерывного мониторинга гликемии	89
5.1.2. Тестирование болюсного режима	89
5.2. Анализ и лечение эпизодов гипогликемии	89
5.3. Анализ и лечение эпизодов гипергликемии	90
5.3.1. Лечение гипергликемии	91
6. Работа с программным обеспечением помпы (анализ данных)	92
6.1. Режимы помповой инсулиноterapia	92
6.2. Данные гликемии	93
6.3. Потребление углеводов	93
6.4. Смена помпы	93
6.5. Часто выявляемые проблемы	94
7. Практическое использование помпы	95
7.1. Особенности питания на помповой инсулиноterapia	97
7.2. Физическая активность и помповая инсулиноterapia	97
7.2.1. Оптимизация физических упражнений	99
7.2.1.1. Типы физических нагрузок	99
7.2.1.2. Особенности физических нагрузок на фоне инсулиноterapia	101
7.2.1.3. Организация физической активности на фоне помповой инсулиноterapia	102
7.2.2. Клинические примеры тестирования базального помпового режима на фоне физической нагрузки умеренной интенсивности	104
7.2.2.1. Клинический случай 1	105
7.2.2.2. Клинический случай 2	106
7.2.2.3. Клинический случай 3	107
7.3. Болезни и другие ситуации	108
7.3.1. Путешествия	108

7.3.1.1. Коррекция инсулинотерапии во время путешествия	109
7.3.1.2. Переход на режим инъекционного введения инсулина	110
7.3.1.3. Обратная установка помпы.	110
7.3.2. Менструальный цикл	110
7.3.3. Беременность, роды и кормление грудью	110
7.3.4. Диабетический кетоацидоз	111
7.3.5. Острые инфекции, простуда	111
7.3.6. Хирургические вмешательства	112
7.4. Опыт использования помповой инсулинотерапии в эндокринологической практике (<i>И.А. Барсуков, А.В. Древаль, А.А. Демина, О.А. Древаль, Е.А. Слесарева</i>).	113
7.5. Практика назначения помповой инсулинотерапии в амбулаторных условиях (<i>Ю.А. Редькин</i>)	123
II. Непрерывное мониторирование гликемии	137
8. Базисные представления о непрерывном мониторинговании гликемии	139
8.1. Определение	139
8.2. Общий принцип работы аппаратов непрерывного мониторингования гликемии	141
8.2.1. Medtronic	142
8.2.2. Abbott	143
8.2.3. Dexcom	143
8.3. Анализ данных непрерывного мониторингования гликемии — ретроспективный и в реальном времени.	143
8.3.1. Работа с показателями тренда.	144
8.4. Показания к непрерывному мониторингованию гликемии	145
8.5. Показания к непрерывному мониторингованию гликемии в российских федеральных рекомендациях.	147
8.6. Установка сенсора глюкозы	148
9. Настройка прибора для непрерывного мониторингования гликемии	150
9.1. Калибровка.	150
9.2. Установка тревожной сигнализации	153
9.3. Стрелка тренда	156
10. Интерпретация результатов непрерывного мониторингования гликемии	156
10.1. Базисная информация	156
10.2. Предварительный анализ данных.	156

10.3. Интерпретация интегральных параметров	157
10.4. Наложение суточных данных непрерывного мониторинга гликемии	157
10.5. Вариабельность гликемии (<i>Е.Г. Старостина</i>).	159
11. Нетривиальные методы анализа непрерывной кривой гликемии (<i>А.В. Древаль, О.А. Древаль</i>)	168
11.1. Параметры непрерывной кривой гликемии, используемые в клинической практике	169
11.2. Метод анализа непрерывной кривой гликемии по Ковачеву	170
11.3. Визуальный анализ графиков непрерывного мониторинга гликемии в комбинации с методом Ковачева	174
12. Результаты применения непрерывного мониторинга гликемии в клинической практике (<i>А.В. Древаль, О.А. Древаль, Ю.А. Ковалёва</i>)	178
12.1. Препятствия на пути внедрения систем непрерывного мониторинга гликемии	178
12.2. Площадь под непрерывной гликемической кривой и средние значения гликемии.	179
12.3. Корреляция между показателями непрерывного мониторинга гликемии и данными самоконтроля	180
12.4. Непрерывная кривая гликемии у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов	185
12.4.1. Средний уровень гликемии	185
12.4.2. Амплитуда гликемии	186
12.4.3. Скорость изменения гликемии.	191
12.4.4. Оценка вариабельности гликемии методом Пуанкаре	199
12.4.5. Сопоставимость результатов самоконтроля гликемии и непрерывного мониторинга гликемии	201
12.5. Непрерывное мониторинг гликемии в прогнозировании гипо- и гипергликемии	204
12.5.1. Полученные из данных непрерывного мониторинга гликемии индексы риска гипер- или гипогликемии как интегральные параметры качества сахароснижающей терапии.	204
12.5.2. Связь индексов риска высокой и низкой гликемии с HbA1c.	206

12.5.3. Индексы гипер- и гипогликемии и доза инсулина	207
12.6. Использование непрерывного мониторинга гликемии для сравнительной оценки сахароснижающих препаратов	209
12.6.1. Сравнительная оценка эффективности сахароснижающих препаратов традиционными методами	210
12.6.2. Сравнительная оценка эффективности сахароснижающих препаратов новыми методами анализа непрерывного мониторинга гликемии	211
12.7. Флеш-мониторирование уровня глюкозы в крови (А.В. Древаль, Т.П. Шестакова, Ю.А. Ковалева, Е.А. Слесарева, А.А. Манукян)	218
12.7.1. Общие сведения о флеш-мониторировании уровня гликемии	219
12.7.2. Применение флеш-мониторирования	221
12.7.2.1. Расчет препрандиальной дозы инсулина с учетом стрелок тенденции	225
12.7.2.2. Расчет постпрандиальной корректирующей дозы инсулина в зависимости от стрелки тренда	227
12.7.2.3. Алгоритмы профилактики и купирования гипогликемии при флеш-мониторировании	230
12.7.2.4. Рекомендации при плановой физической нагрузке	231
12.7.2.5. Основные правила при вождении автотранспорта	232
12.7.3. Анализ данных флеш-мониторирования уровня глюкозы в крови	233
12.8. Непрерывное мониторирование гликемии у бариатрических больных и у больных с инсулиномой (И.В. Мисникова)	242
12.8.1. Использование непрерывного мониторинга гликемии у бариатрических больных	243
12.8.1.1. Роль бариатрической хирургии в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа	243
12.8.1.2. Механизмы снижения уровня гликемии после бариатрических операций	244

12.8.1.3. Риск гипогликемии после бариатрических операций	244
12.8.1.4. Вариабельность уровня гликемии после различных вариантов бариатрических операций	245
12.8.1.5. Роль непрерывного мониторингования уровня глюкозы в контроле и предотвращении гипогликемий у больных после бариатрических операций	246
12.8.1.6. Режимы суточного мониторингования гликемии у бариатрических больных	247
12.8.2. Использование суточного мониторингования гликемии при инсулиноме.	248
13. Непрерывное мониторингование гликемии у беременных, больных сахарным диабетом (А.В. Древаль, Т.П. Шестакова, О.А. Древаль)	251
III. Перспективы помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторингования гликемии	257
14. Новая парадигма патогенеза гипергликемии у больных сахарным диабетом и основанная на ней избирательная помповая и другая сахароснижающая терапия	259
14.1. Диагностика метаболических подтипов сахарного диабета во внутривенном тесте толерантности к глюкозе	259
14.1.1. Оригинальная математическая модель внутривенного теста толерантности к глюкозе.	260
14.1.2. Метаболические подтипы сахарного диабета, выявляемые во внутривенном тесте толерантности к глюкозе	265
14.2. Метаболические подтипы сахарного диабета как проявление избирательного нарушения функционирования «стволового» транспортера (протранспортера) глюкозы (новая парадигма сахарного диабета)	267
15. Сосудистая топография гликемии у больных диабетом, получающих современную инсулинотерапию: роль места введения инсулина и инсулинорезистентности	277
15.1. Расчет сосудистой топографии гликемии у здорового человека	278
15.2. Гликемия в различных участках сосудистого русла здорового человека	282

15.3. Расчет сосудистой топографии гликемии при сахарном диабете 1-го типа, когда чувствительность к инсулину периферических инсулинзависимых тканей сохранена.	283
15.4. Гликемия в различных участках сосудистого русла больных сахарным диабетом 1-го типа при сохраненной чувствительности к инсулину периферических инсулинзависимых тканей и сердца	284
15.5. Расчет сосудистой топографии гликемии при сахарном диабете 1-го типа, когда сохранена чувствительность к инсулину не только периферических инсулинзависимых тканей, но и печени	289
15.6. Гликемия в различных участках сосудистого русла больных сахарным диабетом 1-го типа при сохраненной чувствительности к инсулину не только периферических инсулинзависимых тканей, но и печени	291
15.7. Расчет сосудистой топографии гликемии при инсулинорезистентности периферических тканей	294
15.8. Гликемия в различных участках сосудистого русла при инсулинорезистентности периферических инсулинзависимых тканей.	294
15.9. Расчет сосудистой топографии гликемии при комбинированной инсулинорезистентности периферических тканей и печени	296
15.10. Гликемия в различных участках сосудистого русла при комбинированной инсулинорезистентности периферических тканей и печени	298
15.11. Исключительно сочетанная (не избирательная) инсулинорезистентность печени и периферических инсулинзависимых тканей — ключевой патогенетический механизм развития сахарного диабета 2-го типа (уточненная парадигма сахарного диабета 2-го типа)	300
15.12. Заключение.	304
16. Подкожная дисперсия инсулина как метод улучшения его кинетики, в том числе и при помповой инсулинотерапии	307
16.1. Математическая модель дисперсионного подкожного введения инсулина	307

16.2. Дисперсионная игла для введения инсулина — клиническое испытание.	311
17. Сложные модели сахарного диабета в качестве тестирования оптимальной индивидуальной программы лечения инсулиновой помпой или искусственной β-клеткой	315
17.1. Сложная математическая модель сахарного диабета в оценке различных механизмов патогенеза гипергликемии и подбора оптимальной помповой инсулинотерапии (<i>А.В. Древаль, В.Н. Новосельцев, Е.Л. Оркина</i>).	316
17.2. Сложная математическая модель регулирования гликемии, включающая данные непрерывного мониторинга гликемии и предназначенная для оптимизации помповой инсулинотерапии (<i>А.В. Древаль, Т.П. Шестакова, О.А. Древаль, А.Н. Свешникова, М.А. Пантелеев, О.С. Медведев</i>).	323
17.2.1. Математическая модель	324
17.2.2. Результаты моделирования и оценка параметров	327
17.2.3. Заключение	332
17.3. Проблемы, возникающие при создании сложных математических моделей сахарного диабета	333
18. Полная заместительная инсулинотерапия	336
18.1. Трансплантация поджелудочной железы, островков Лангерганса или β -клеток	336
18.2. Искусственные экстракорпоральные β -клетки и островки Лангерганса	337
18.3. Диабетолог в век искусственной β -клетки	340
Приложения	342
Приложение 1. Уникальная отечественная инсулиновая помпа на часовом механизме	342
Описание изобретения	342
Приложение 2. Отечественные опытные образцы дозаторов инсулина в лечении инсулинзависимого сахарного диабета.	351
1. Методика эксплуатации носимого дозатора лекарственных средств и оценки эффективности лечения.	351
2. Эффективность лечения дозатором инсулина в клинических условиях	355

3. Выявление и предотвращение нарушений функционирования дозатора инсулина в клинических условиях	358
4. Побочные эффекты лечения сахарного диабета дозатором инсулина	362
Приложение 3. Внутривенный тест толерантности к глюкозе в диагностике метаболических подтипов сахарного диабета (теоретический анализ и клинические результаты)	367
Материал и методы	367
Математическая модель	367
Больные	371
Результаты и обсуждение	372
Обсуждение	377
Математическое дополнение	378
Выводы	381
Литература	381
Приложение 4. Компенсация сахарного диабета дозатором инсулина и искусственными β -клетками: исследование предельных возможностей метода с помощью пятикомпарментной модели	382
Приложение 5. Оптимизация клэм-метода на фоне использования искусственной β -клетки	393
Приложение 6. Дневник для больных, получающих помповую инсулинотерапию	402
Приложение 7. Дневник для больных, находящихся на помповой инсулинотерапии с флэш-мониторированием гликемии	406

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ◆ — торговое наименование лекарственного средства
- ♠ — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- БИ — болюс инсулина
- БНБ — «болюс на борту»
- ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь
- ВТТГ — внутривенный тест толерантности к глюкозе
- ГА — глутаровый альдегид
- ГИГ — гастроинтестинальные гормоны
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИБК — искусственная β -клетка
- ИКД — инсулин короткого действия
- ИМТ — индекс массы тела
- ИОЛ — искусственный островок Лангерганса
- ИПД — инсулин пролонгированного действия
- ИУК — инсулиново-углеводный коэффициент
- КГК — корректирующий гликемию коэффициент
- КФ — корректирующий фактор
- НБГ — нарушенный баланс глюкозы
- НДЛ — носимый дозатор лекарственных средств
- НЗ — незначимые статистически различия
- НМГ — непрерывное мониторирование гликемии
- ПГ — препрандиальная гликемия
- ПГП — продукция глюкозы печенью
- ПИ — помповая инсулинотерапия
- ППГ — постпрандиальная гликемия
- ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе
- СД — сахарный диабет
- СД1 — сахарный диабет 1-го типа
- СД2 — сахарный диабет 2-го типа
- СДИ — суточная доза инсулина
- СКГ — самоконтроль гликемии
- ТГ — транспортер глюкозы
- ХЕ — хлебная единица
- ЦГ — целевая гликемия
- ADRR — вариабельность суточной гликемии
- FBG — глюкоза натощак (*Fasting Blood Glucose*)
- HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
- HbG₁ — индекс риска гипергликемии
- LBGI — индекс риска гипогликемии
- SD — стандартное отклонение (от средней гликемии)

ВВЕДЕНИЕ

1. Место помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторингования гликемии в современной практике лечения сахарного диабета

Хорошо известен как среди больных диабетом, так и среди эндокринологов лозунг «Сахарный диабет — это не болезнь, а образ жизни». И он, в принципе, имеет позитивный контекст в том смысле, что образ жизни больного диабетом по характеру питания, физической активности и другим направлениям должен быть максимально приближен к здоровому. Вместе с тем современная инсулинотерапия сахарного диабета (СД) все еще далека от идеала и налагает достаточно существенный комплекс жизненных ограничений, заметно снижая качество жизни больного. В связи с этим разрабатываются технологически новые методы ее совершенствования. И в этом отношении помповая инсулинотерапия является очень существенным положительным шагом в данном направлении. Она позволяет больному организовывать более свободный режим повседневной жизни, повышая ее качество. В частности, на помповой инсулинотерапии существенно снижается число инъекций: от нескольких раз в день шприцем до 1 раза в 2–3 дня при смене места установки инсулиновой канюли помпы. В разы повышается возможность менять режимы инсулинотерапии по сравнению с традиционной комбинацией инсулинов короткого и пролонгированного действия, что повышает индивидуализацию лечения и, соответственно, его качество. И многое другое, что станет очевидным после знакомства с руководством.

Все это привело к тому, что в нашей стране, так же как и во всем мире, популярность этого метода лечения диабета быстро растет, а с ним и число больных, получающих помповую инсулинотерапию. Тем не менее процесс внедрения помповой инсулинотерапии как у нас, так и зарубежом, к сожалению, в определенной степени отстает от системы подготовки специалистов по помповой инсулинотерапии. Именно это обстоятельство и послужило поводом для написания данной монографии, которая возникла в результате многолетней работы автора в этом направлении, а также благодаря опыту широкого внедрения современной помповой инсулинотерапии в Московской области в последние несколько лет. Относительно последнего замечу, что в Центре помповой инсулинотерапии (рук. — доц. И.А. Барсуков), который располагается на базе отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (рук. — проф. А.В. Древаль) ежегодно устанавливается до 400 инсулиновых помп.

В связи с недостаточной осведомленностью об этом новом методе инсулинотерапии существует ряд мифов относительно

помповой инсулинотерапии как среди больных, так и у некоторой части врачей. Например:

- помпа сама рассчитывает дозу инсулина и автоматически ее вводит;
- нет необходимости на фоне лечения помпой проводить самоконтроль гликемии;
- любому больному диабетом может быть назначена помповая инсулинотерапия;
- на ее фоне можно есть что угодно и сколько угодно;
- она слишком сложна для большинства больных;
- ее нельзя носить во время занятий спортом, плавания или интимных обстоятельств;
- она самостоятельно устраняет высокую и низкую гликемию;
- на ее фоне легко похудеть или, наоборот, поправиться;
- навыкам использования помпы сообразительный больной может научиться в течение нескольких минут.

Развеванию этих мифов также отчасти посвящено это руководство.

Поскольку в стандарт установки помпы и подбора помповой инсулинотерапии включено непрерывное мониторирование гликемии (НМГ), то представление в этом руководстве информации не только о помпе, но и о НМГ кажется естественным. Более того, эти две проблемы следует изучать вместе еще и с точки зрения дальнейшего совершенствования инсулинотерапии, так как в недалеком будущем эти два устройства (помпа и аппарат НМГ) будут объединены в единое устройство, которое в зависимости от постоянно анализируемого уровня гликемии будет управлять работой инсулиновой помпы. Различные технические его варианты уже испытываются в клинической практике и даже получили общее название искусственной β -клетки (ИБК).

На сегодня помповая инсулинотерапия является дорогим методом лечения, особенно когда она сочетается с НМГ. В связи с этим возникает вопрос: насколько оправданны такого рода траты в смысле достижения более высокого качества здоровья больного диабетом. В этом направлении был проведен целый ряд научных исследований. В 2015 г. было проведено 7-летнее исследование [Steinck I. et al. *BMJ*. 2015. Vol. 22: P. 350: h3234], в котором сравнивались результаты лечения помпой и многократными инъекциями инсулина в сутки (интенсифицированная инсулинотерапия). В результате установлено, что у больных с инсулиновой помпой риск смерти от сердечно-сосудистых болезней на 45% ниже, смертность от любых причин на 27% ниже, хотя при этом различия в среднем уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) между группами практически не было (0,1%). Выявленное различие объяснили снижением частоты гипогликемий на фоне помповой инсулинотерапии. Снижение вариабельности гликемии на фоне помповой инсулинотерапии было представлено в исследовании

J. Pickup и соавт. [BMJ. 2002. Vol. 324(7339). P. 705]. В достаточно обширных исследованиях было показано, что на фоне помповой инсулинотерапии по сравнению с режимом частых инъекций инсулина в сутки наблюдается более низкий уровень HbA_{1c}, реже возникают гипогликемии, снижается риск поражения сердца и других органов [Willi S.M. et al. J. Pediatr. 2003. Vol. 143. P. 796–801; Monnier L. et al. J. Am. Med. Assoc. 2006. Vol. 295. P. 1681–1687], наблюдается обратное развитие некоторых осложнений [Fioretto P. et al. NEJM. 1998. Vol. 339(2). P. 69–75; Kowluru R. et al. J. Diab. Compl. 2004. Vol. 18(5). P. 282–288], нейропатии [Fedele D. et al. J. Endocrinol. Invest. 7. 1984. P. 623–628; Boulton A.J. et al. Diab. Care. 1982. Vol. 5. P. 386–390], ранних стадий ретинопатии [Olsen T. et al. Acta Ophthalmol. (Copenh.). 1987. Vol. 65. P. 185–189] и нефропатии [Dahl-Jorgensen K. et al. BMJ. 1986. Vol. 293. P. 1195–1201], а также она эффективна при феномене «утренней зари», лабильности гликемии [Eichner H.L. et al. Diab. Res. 1988. Vol. 8. P. 189–193] и инсулинорезистентности [Beck-Nielsen H. et al. Diabetes. 1984. Vol. 33. P. 832–837].

2. Предпосылки создания помповой инсулинотерапии и некоторые непреодолимые проблемы ее применения в комбинации с непрерывным исследованием гликемии

Внедрение в диабетологическую практику инсулиновой помпы с исторической точки зрения представляет собой естественный процесс, если считать, что начало методу введения инсулина положил шприц. Далее шприц стали совершенствовать специально для больных диабетом (инсулиновый шприц). Вначале его отличительными особенностями были одноразовость, максимально тонкая игла (спаянная со шприцем, когда он стал одноразовым), специальная градуировка боковой поверхности шприца, которая была представлена не только в миллилитрах, но и в единицах действия инсулина.

Что касается препарата инсулина, то в первое время он представлял собой простой раствор (вначале кислый, а потом нейтральный) гормона инсулина, который действовал после подкожного введения до 6 ч. В связи с этим его нужно было вводить шприцем до 4 раз в сутки. Чтобы упростить для больного лечение и, как надеялись, повысить его эффективность, были разработаны инсулины пролонгированного действия. И сначала рассчитывали, что одной инъекции в сутки пролонгированного инсулина будет достаточно, чтобы полностью устранить инсулиновую недостаточность. Но в процессе клинической практики выяснилось, что оптимально регулировать уровень глюкозы крови можно только при комбинации простого и пролонгированного инсулинов. В этом случае пролонгированный инсулин имитирует продукцию инсулина между приемами пищи, а введение короткого инсули-

на — стимуляцию секреции инсулина в ответ на еду. В результате лечения диабета существенно усложнилось. Возникшая ситуация стимулировала совершенствование способа введения инсулина в трех направлениях.

1. Изготовление препаратов инсулина, одновременно содержащих инсулин как короткого действия, так и пролонгированного (смеси, миксты).
2. Совершенствование шприца как такового (инсулиновые ручки).
3. Разработка изошренных устройств введения инсулина (инсулиновая помпа), которые должны обладать следующими базисными характеристиками:
 - используется в помпе инсулин только короткого/ультракороткого действия;
 - модификация этим устройством скорости введения инсулина имитирует базальную и прандиальную секрецию инсулина.

Конкурентная борьба между этими направлениями инсулинотерапии находится в полном разгаре: все три способа введения инсулина достаточно широко используются в настоящей клинической практике, так как каждый из них имеет определенные преимущества.

1. Введение готовых смесей простого и пролонгированного инсулинов максимально упрощает схему инсулинотерапии и уменьшает число инъекций инсулина, тем более что такой инсулин вводится инсулиновой ручкой.
2. Инсулиновая ручка сделала технику введения инсулина очень удобной, практически безболезненной, что позволяет необременительно для больного вводить инсулин нужное число раз и в любое время суток.
3. Инсулиновая помпа:
 - используется только короткий/ультракороткий инсулин, что снимает проблему подбора/производства пролонгированных препаратов инсулина, которых в настоящее время выпускается 5 типов (НПХ, Детемир, Деглюдег, Гларгин, Туджео), а если учесть и их смеси с простым/ультракоротким инсулинами, то еще больше;
 - по сравнению со шприцем существенно уменьшается число инъекций инсулина в сутки (в случае помповой инсулинотерапии место введения инсулина меняется один раз в 3 дня);
 - наиболее гибкий режим введения инсулина: можно произвольным образом менять в течение суток не только базальную скорость введения инсулина, но и характер болюса инсулина (БИ) на прием пищи.

Очевидно, что конкуренция между этими способами введения инсулина закончится, как только будет предложена для лечения так называемая ИБК. Элементы ИБК уже используются в клинической практике — это инсулиновая помпа и аппарат НМГ.

Более того, уже испытываются модели ИБК, которые состоят из инсулиновой помпы, работа которой регулируется компьютером в зависимости от показателей НМГ. Эффективность такой ИБК очень высокая, причем при этом больному не нужно считать хлебные единицы (ХЕ), а также рассчитывать дозу короткого инсулина в зависимости от гликемии перед едой или в другое время. Компьютер регулирует подачу инсулина помпой только в зависимости от уровня гликемии и скорости ее изменения. То есть ИБК работает почти как нормальная β -клетка.

На сегодня уже ясно, что технические проблемы надежности работы, миниатюризации и приемлемой цены ИБК будут в недалеком будущем преодолены и она сможет широко использоваться в клинической практике. Но есть две пока еще не преодоленные технические проблемы как помповой инсулинотерапии, так и, соответственно, в создании совершенной ИБК, которые вытекают из текущей практики введения инсулина (пункт 1), а также особенностей НМГ (пункт 2):

- 1) подача инсулина помпой в подкожно-жировую клетчатку (точно так же, как и его введение инсулиновой ручкой), а не непосредственно в сосудистое русло и не в портальную вену печени, как в норме;
- 2) аппаратом для НМГ исследуется фактически не гликемия, а концентрация глюкозы в интерстициальной жидкости подкожно-жировой клетчатки и полученное значение затем пересчитывается на концентрацию в крови.

Суть *первой* проблемы заключается в следующем. В нормальной поджелудочной железе капиллярная сеть, окружающая островок Лангерганса, так обильна, что инсулин, секретируемый β -клеткой, мгновенно поступает в кровь, а уровень глюкозы практически совпадает в крови и в межклеточном пространстве, окружающем β -клетку. Эти свойства островка Лангерганса обеспечивают очень быструю, в течение секунд, регуляцию секреции инсулина в зависимости от уровня глюкозы крови. В результате после еды наблюдается очень согласованное повышение уровней глюкозы крови и инсулина. В этом еще помогает и вспомогательная инкретиновая система предотвращения гипергликемии, которая стимулирует секрецию инсулина до потенциального повышения гликемии в крови.

Что касается подкожной инъекции инсулина, то, как известно, подкожно-жировая клетчатка кровоснабжается намного хуже, чем островок Лангерганса. В результате после подкожного введения короткого/ультракороткого инсулина скорость повышения концентрации инсулина в крови отстает от скорости повышения глюкозы в крови после еды в несколько раз, а пик инсулинемии от пика гликемии — на час и более. Отсюда возникает не решаемая современным способом введения инсулина проблема согласования изменения гликемии после еды и концентрации инсулина в крови после инъекции короткого/ультракороткого инсулина.

Если пытаться согласовывать по времени и по величине пик постинъекционной инсулинемии и гликемии после еды, тогда до и после пика гликемии у больного диабетом будет наблюдаться гиперинсулинемия относительно как до, так и после пиковой гликемии. И наоборот, при согласовании концентрации инсулина в крови и гликемии до/после ее пика у больного будет гипоинсулинемия относительно пика гликемии.

Указанная задержка скорости всасывания инсулина по отношению к повышению гликемии после еды относится не только к инсулиновой ручке, но и к помпе, которая подает инсулин тоже в подкожно-жировую клетчатку.

Аналогично и суть *второй* проблемы связана с тем, что в устройстве НМГ глюкозный сенсор определяет концентрацию глюкозы не в крови, а в интерстициальном пространстве подкожно-жировой клетчатки. Изменение концентрации глюкозы в интерстициальном пространстве запаздывает по отношению к изменению гликемии примерно на 20 мин.

В результате, если в компьютере, регулирующем работу помпы, будет самый совершенный из возможных алгоритм управления помпой в зависимости от показателей НМГ, то, с одной стороны, его реакция на изменения гликемии будет запаздывать на 20 мин и, с другой — примерно на это же время будет запаздывать реакция гликемии на изменение дозы инсулина, поданной помпой в подкожно-жировую клетчатку. Итого, запаздывание регулирования гликемии коротким/ультракоротким инсулином в сумме составит около 40 мин (!), независимо от того, вводится он шприц-ручкой или помпой.

Преодолеть указанные проблемы можно, только если уровень глюкозы будет непосредственно измеряться в крови, а инсулин из помпы сразу будет поступать в кровь, причем желательнее в портальную систему печени, как это происходит в норме. Замечу, что топографически несоответствующее норме поступление препарата инсулина в систему кровообращения создает свои особые проблемы, которые будут освещены в конце книги.

Однако в крови для сенсоров глюкозы среда оказывается настолько агрессивной, что они быстро выходят из строя. Аналогично и постоянная подача инсулина непосредственно в кровь тоже пока технически не решена ввиду быстрого тромбирования катетера и/или сосуда.

В связи с указанными проблемами как для современной помповой инсулинотерапии, так и для ожидаемой ИБК актуальной продолжает оставаться проблема трансплантации поджелудочной железы, островков Лангерганса, β -клеток (естественных или генетически трансформированных и производящих инсулин не β -клеток организма). Эти проблемы вкратце обсудим в одной из заключительных глав монографии.

I. ПОМПОВАЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ



1. БАЗИСНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОМПОВОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Термин «помповая инсулиноterapia» в принципе устоялся в российской медицинской специализированной и популярной литературе и характеризует введение инсулина больному СД с помощью специального технического устройства, которое называется помпой. Но, с моей точки зрения, более естественно было бы называть это устройство «дозатором инсулина», точнее, это более понятно, чем «инсулиновая помпа». Более того, если такое устройство предназначено для введения не только инсулина, но и других лекарственных средств, то оно называется обычно «дозатором лекарственных средств». Но, несмотря на мои попытки и усилия ряда российских диабетологов внедрить в российскую литературу название «дозатор инсулина», к сожалению, оно не прижилось, и это в значительной степени было связано с тем, что довольно успешные разработки отечественных образцов дозаторов инсулина в 1980–1990-е годы на фоне перестройки и последовавших затем событий были прекращены.

В связи с вышесказанным в монографии используются в основном термины «помпа» и «помповая инсулиноterapia», и только для отечественных разработок — «дозатор инсулина».

1.2. ИСТОРИЯ РАЗРАБОТКИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ДОЗАТОРОВ ИНСУЛИНА

К сожалению, этот чрезвычайно интересный исторический аспект разработки отечественных дозаторов инсулина, а также дозаторов других лекарственных средств в России (точнее, начатый в СССР и продолженный со значительным перерывом затем в современной России) пока никем не анализировался. В связи с этим в данном разделе представлены не только некоторые мои воспоминания как непосредственного участника этих проектов — в качестве диабетолога и клинического исследователя, но и главным образом материалы, любезно предоставленные мне А.А. Сеид-Гусейновым (рис. 1.1), которого по праву следует признать родоначальником этого направления в нашем отечестве. Более того, он здравствует поныне и продолжает участвовать

1

в разработке современного отечественного дозатора инсулина — надеюсь, в недалеком будущем мы увидим результаты его работы в нашей диабетологической практике. Кроме того, также были предоставлены материалы нашим активным соратником из Узбекистана Борисом Аламяровым.



Рис. 1.1. Разработчик отечественных дозаторов инсулина академик АМТН, д-р мед. наук, профессор Алексей Асадович Сеид-Гусейнов. На фото в 1975 г. в руке у него первый отечественный (и, пожалуй, в мире на то время) имплантированный больному диабетом дозатор инсулина

Так как систематического анализа этого замечательного проекта не проводилось, то изложенная здесь история носит эклектичный характер и, возможно, станет стимулом для кого-нибудь (например, студента медицинского института в качестве дипломной работы) обстоятельно изучить эту проблему и опубликовать достаточно полные исторические данные, пока еще живы участники этого проекта.

А.А. Сеид-Гусейнов выделяет три основных организационных периода разработки и клинического внедрения отечественных дозаторов инсулина.

Первый этап (1972–1982). Во Всесоюзном НИИ клинической и экспериментальной хирургии МЗ СССР создан отдел искусственной эндокринной поджелудочной железы и имплантируемых дозаторов лекарственных веществ (зав. д-р мед. наук А.А. Сеид-Гусейнов). Разработка первых отечественных носимых и имплантируемых дозаторов лекарственных веществ была начата во Всесоюзном НИИ клинической и экспериментальной хирургии в 1972 г. при поддержке академика Б.В. Петровского

в отделении трансплантации искусственных органов. Не имеющие мировых аналогов первые образцы носимых (паракорпоральных) и имплантируемых электронных дозаторов были разработаны в 1972 г. (рис. 1.2–1.3). Первое клиническое их применение — в 1979 г. в клиническом и экспериментальном отделении искусственной поджелудочной железы НИИ трансплантологии и искусственных органов совместно с предприятителями Министерства электротехнической промышленности СССР (рис. 1.2).

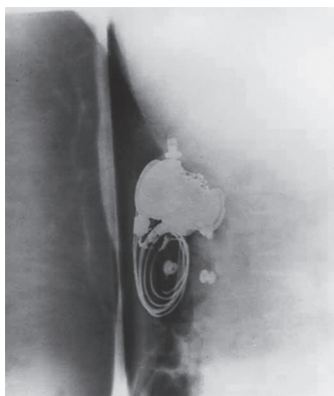


Рис. 1.2. Имплантированный больному в 1975 г. инсулиновый дозатор

К сожалению, Клиническое и экспериментальное отделение искусственной поджелудочной железы в НИИ трансплантологии и искусственных органов в 1982 г. было закрыто, что существенно затормозило развитие в России этого направления, в котором мы до 1982 г. не только не уступали в определенных направлениях зарубежным разработкам, но и превосходили их.

Второй этап (1987–1990). Приказом МЗ СССР от 13.07.1987 № 884 создана Проблемная научно-исследовательская клиничко-экспериментальная лаборатория электронных дозаторов лекарственных веществ ВНИИИМТ МЗ СССР (рук. лаб. д-р мед.

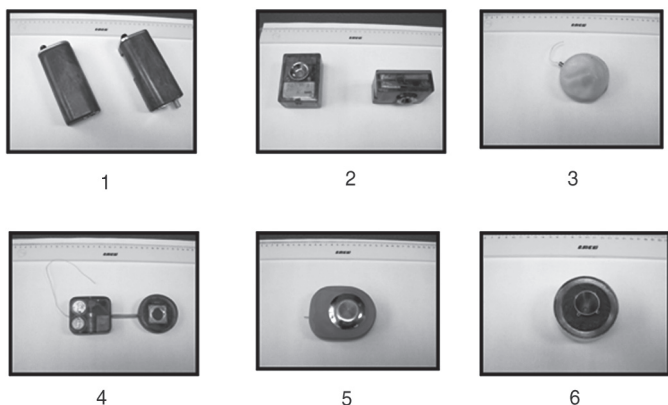


Рис. 1.3. Первые отечественные образцы паракорпоральных/носимых (1–2) и имплантируемых (3–6) дозаторов инсулина

наук А.А. Сеид-Гусейнов). Клинической базой была Истринская районная больница, отделение травматологии и хирургии.

Здесь были разработаны и применены в эксперименте и в клинических условиях новые образцы имплантируемых (рис. 1.4) и носимых (рис. 1.5) дозаторов. Эти работы выполнялись совместно с филиалом ВНИИЭМ Минэлектротехпрома СССР, г. Истра МО. К этому времени был начат серийный выпуск отечественных носимых дозаторов НДЛ-3 Саранским заводом (рис. 1.5).



Рис. 1.4. Имплантируемые дозаторы инсулина, разработанные в 1987–1990 гг.

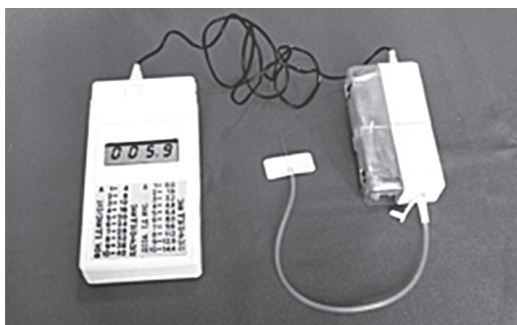


Рис. 1.5. Дозатор инсулина НДЛ-3. Технические характеристики: объем разовой дозы $2,5 \pm 0,1$ мкл, погрешность дозирования $\pm 10\%$, объем баллона для лекарств до 15 мл, выходное давление насоса $>0,3$ атм, масса <300 г, питание от батареи «Крона»

Третий этап (2003–2018). Создана научно-производственная фирма «АРТИФОР» в отделении «Искусственные органы» АМТН, НПО «Экран» (научный руководитель фирмы «АРТИФОР» академик АМТН, вице-президент АМТН, руководитель

отделения «Искусственные органы» (зам. генерального директора НПО «Экран» по разработке и клиническому применению искусственных органов д-р мед. наук А.А. Сеид-Гусейнов).

На базе фирмы «АРТИФОР» разработан паракорпоральный (носимый) отечественный дозатор растворов лекарственных веществ «АРТИФОР», являющийся абсолютно оригинальным (рис. 1.6), который планировалось использовать для введения инсулина. К сожалению, эта разработка не была внедрена в диабетологическую клиническую практику, но, насколько мне известно, в настоящее время А.А. Сеид-Гусейновым и коллегами разрабатывается новый, более соответствующий современным требованиям дозатор инсулина, надеюсь, он найдет применение в диабетологии.



Рис. 1.6. Дозатор «АРТИФОР»

Я имел опыт работы с тремя различными конструктивными типами дозаторов инсулина. Наиболее распространенный на сегодня представляет собой фактически модифицированный инсулиновый шприц (*шприцевой насос*). В такого рода дозаторах (помпах) инсулин заправляется в цилиндрический с жесткими стенками резервуар с поршнем, и механическое устройство управляет скоростью движения поршня в этом резервуаре. В настоящее время все помпы, которые поставляются в Россию из-за рубежа, работают по этому принципу.

Отечественный НДЛ-3 работал по абсолютно другому принципу. Так как в ВНИИЭМ Минэлектротехпрома СССР был опыт производства *высокоточных микронасосов*, то в нашей помпе была использована эта технология. Инсулин из пластикового гибкого резервуара поступал в насос, который прокачивал его в пластиковый катетер, соединенный с больным и подающий инсулин больному подкожно через специальную иглу «бабочка».

Первая зарубежная помпа, которую я испытывал, работала еще на одной разновидности насоса — на *роликовом* (модель «Promedos», которую можно посмотреть на сайте <http://diabetesmuseum.de/insulinpumpe>). В ней был мягкий пластиковый баллон с инсулином, из которого выходил тонкий катетер, который в свою очередь заправлялся в роликовый насос. Колесики этого роликового насоса снаружи продавливали инсулин через катетер, из которого инсулин через иглу «бабочку» поступал в подкожно-жировую клетчатку больного.

Когда в 1980-е годы я испытывал помпу «Promedos», в мою палату отделения эндокринологии кафедры факультетской терапии 1-го ММИ им. И.М. Сеченова поступил больной диабетом Александр Сиделев, который жил не в Москве. Он принял участие в испытании помпы и при этом проявил большой интерес к ее конструкции, поскольку, как оказалось, он имел незаурядные изобретательские способности. В процессе обсуждения конструкции возник вопрос, можно ли сделать что-то подобное в нашем отечестве? Так как на тот момент не было технических возможностей повторить что-либо такое же миниатюрное, как Promedos, родилась идея увеличить роликовый насос, сделав его на основе часового механизма. При этом вместо отдельного резервуара с инсулином решено было использовать катетер широкого диаметра, по которому должен был катиться ролик, выдавливая инсулин в катетер небольшого диаметра, соединенный с больным.

Через полгода Александр Сиделев приехал к нам в клинику в Москву с самодельным образцом роликового дозатора инсулина, сделанным на основе обычного заводного будильника. Я показал это устройство Ивану Ивановичу Дедову (в настоящее время — директор Эндокринологического научного центра Минздрава РФ, вице-президент Российской академии наук), который тогда руководил клиникой эндокринологии. И.И. Дедов был настолько поражен изобретательностью Александра Сиделева, что тут же связался через своих друзей с директором 2-го часового завода в Москве с предложением сделать такую помпу не кустарно, а на заводе. Через две недели было изготовлено три образца такой роликовой помпы, и Александр в стенах нашей клиники провел на себе его испытание. Этот дозатор инсулина на основе механических заводных часов был запатентован (рис. 1.7 на цветной вклейке и приложение 1), но, к сожалению, промышленно не производился: не удалось найти заинтересованную в массовом производстве компанию.