

Государственный научный центр Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения

На правах рукописи

СОРОКИН ДАНИИЛ ЮРЬЕВИЧ

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 1 ТИПА НА ПОМПОВОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ
ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО
МОДЕЛИРОВАНИЯ**

3.1.19 - ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Лаптев Дмитрий Никитич,
доктор медицинских наук

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Введение	9
1.2 Системы поддержки принятия врачебных решений	11
1.3 СППВР в диабетологии.....	13
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	23
2.1 Материалы и дизайн исследований	23
2.2 Методы клинико-лабораторного исследования	34
2.3 Математические методы и программные продукты.....	35
2.3.1 Разработка математической модели	35
2.3.2 Статистический анализ данных.....	40
2.4 Этическая экспертиза.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
3.1. Разработка СППВР	42
3.2 Оценка согласованности рекомендаций СППВР и врачебных рекомендаций.....	46
3.3 Клиническое тестирование СППВР	54
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	74
4.1 Разработка СППВР	74
4.2 Согласованность рекомендаций между СППВР и врачом.....	75
4.3 Клиническое исследование СППВР	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	90

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространённость сахарного диабета (СД) в мире продолжает расти и прогнозируется, что к 2030 году он займёт 7 место по значимости летальных исходов [1]. Опасность представляют не только острые осложнения СД (диабетический кетоацидоз, тяжелая гипогликемия), но и хронические – воздействие стабильной гипергликемии на органы и системы с нарушением их функционирования. Ежегодно на его лечение в мире тратится более 600 миллиардов долларов США [2].

Несмотря на успехи современной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа (СД1) – инсулиновые помпы, системы мониторинга глюкозы, аналоги инсулина и др. – достижение компенсации гликемического контроля у детей остаётся затруднительным [3]. За более чем 30-ти летний опыт использования интенсифицированной схемы инсулинотерапии у пациентов с СД1 существует ограниченное количество данных и нет единых рекомендаций для врачей и пациентов по способам оптимизации параметров инсулинотерапии [4, 5]. Отсутствие конкретных рекомендаций приводит к тому, что медицинские работники субъективно корректируют дозы, таким образом рекомендации в основном основываются на их индивидуальном опыте и, следовательно, сильно различаются.

В последнее десятилетие использование искусственного интеллекта (ИИ) в медицинской практике становится всеобъемлющим и открывает широкие перспективы. Основные потенциальные преимущества ИИ в медицине включают в себя широкий охват пациентов, высокую эффективность и низкую стоимость. ИИ может расширить возможности полноценного, индивидуализированного и интеллектуального ведения СД [6, 7, 8].

Проведённые ранее исследования показали эффективность регулярной и частой корректировки дозы инсулина в виде улучшения гликемического контроля у пациентов с СД1 [9, 10, 11, 12]. Широкое использование инсулиновых помп (ИП) и систем мониторингирования глюкозы – непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) и флеш-мониторинг глюкозы (ФМГ) – облегчают компенсацию СД1, но приводят к накоплению большого объема электронных данных, с которыми сталкивается врач.

В связи с этим разработка математической модели, анализирующей данные с носимых электронных диабетологических устройств пациентов и корректирующей получаемую терапию на основе алгоритмов ИИ, и СППВР на ее основе являются актуальными как для улучшения гликемического контроля пациента, так и для облегчения рабочего процесса врача.

Цель научного исследования

Разработать способ персонализированной терапии детей с сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии – систему поддержки принятия врачебных решений на основе математического моделирования.

Задачи научного исследования

1. Разработать математическую модель, прогнозирующую показатели глюкозы и корректирующую проводимую инсулинотерапию (настройки ИП) на основе анализа данных с носимых пациентами устройств (ИП, системы НМГ).
2. Проанализировать согласованность параметров инсулинотерапии, генерируемых математической моделью, с врачебными решениями.
3. Оценить расхождения рекомендаций СППВР и врачей-экспертов в отношении настроек помповой инсулинотерапии.
4. Дать сравнительную характеристику клинической эффективности разработанной математической модели по сравнению с врачами-экспертами.

5. Оценить клиническую эффективность СППВР в отношении основных показателей гликемического контроля.

Научная новизна исследования

В данной работе впервые в Российской Федерации была проведена разработка математической модели на основе искусственной нейронной сети (ИНС) по коррекции параметров помповой инсулинотерапии (базальный профиль (БП), углеводный коэффициент (УК), чувствительность к инсулину (ЧИ)). С целью разработки модели были получены электронные данные с диабетологических устройств (ИП, НМГ, ФМГ), персонализированные данные (пол, возраст, рост, вес, длительность СД1, уровень HbA1c) с большой выборки пациентов с СД1 в возрасте до 18 лет. На базе математической модели был создан оптимизатор дозировок инсулина – система поддержки принятия врачебных решений (СППВР), с последующим изучением его клинической эффективности и безопасности. Проведена оценка степени согласованности рекомендаций СППВР с экспертным мнением врачей. Проведена оценка клинической эффективности СППВР у детей с СД1.

Практическая значимость

Разработанная СППВР позволит облегчить и ускорить анализ большого массива электронных данных с диабетологических устройств (ИП, НМГ, ФМГ), стандартизировать подход к коррекции параметров помповой инсулинотерапии (БП, УК, ЧИ).

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировал цель, задачи и дизайн диссертационной работы. Принимал непосредственное участие в клинической работе с пациентами, в организации проведения клинического исследования (дистанционное консультирование). Автор подготовил базу данных, систематизировал полученные данные, проводил отбор критериев для

разработки СППВР, написал блок кода интерфейса СППВР, осуществил статистический анализ, подготовил публикации по теме диссертации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что средняя абсолютная ошибка прогнозирования показателей глюкозы разработанной математической моделью на горизонте в 30-120 минут составляет 0,80-1,70 ммоль/л.
2. Показано соответствие рекомендаций СППВР и врачей-экспертов по средним значениям параметров инсулиновой помпы, при этом частота полной согласованности направления корректировок параметров помповой инсулинотерапии находится на уровне 37,5-53,8%.
3. Установлено, что среднее абсолютной величины относительной погрешности рекомендаций между СППВР и врачом-экспертом при полной согласованности направления корректировки находится в пределах 10%.
4. Установлена не меньшая клиническая эффективность СППВР по отношению к врачам-экспертам у детей с СД1, находящихся на помповой инсулинотерапии в отношении показателя времени в целевом диапазоне (ВЦД).
5. Клиническое использование СППВР у детей с СД1 позволяет достигнуть значимого улучшения гликемического контроля: увеличение ВЦД на 3,5%, снижение HbA1c на 0,3% без возникновения острых осложнений сахарного диабета (диабетический кетоацидоз, тяжелая гипогликемия).

Степень достоверности исследований

Достоверность изложенных в настоящем исследовании положений, выводов и рекомендаций подтверждаются тщательным анализом научно-исследовательских работ по гетерогенности СД; согласованностью

полученных результатов с зарубежными данными; применением методов исследования с доказанной эффективностью; проведением экспериментальных методов согласно стандартам и с современными средствами измерений; применением статистического анализа для обработки полученных данных.

Апробация работы и публикации

Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии, детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, и научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 04 апреля 2024 года.

Фрагменты диссертационной работы были представлены на:

- конгрессе «Передовые технологии и методы лечения диабета» (ATTD online, 2021 г.);
- IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021 г.);
- II Конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям: «Персонализированный подход в детской эндокринологии» (Москва, 2022 г.);
- IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022 г.);

- Всероссийской научно-образовательной онлайн конференции «Актуальные вопросы современной эндокринологии: от инноваций до реальной клинической практики» (Москва, 2022 г.);
- Межрегиональной конференции молодых учёных (студентов, ординаторов, аспирантов) с международным участием «Сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра» (Саратов, 2022 г.);
- Конференция «Вычислительная биология и искусственный интеллект для персонализированной медицины-2023» (Москва, 2023 г.);
- XVI Всероссийскую научно-практическую конференцию с международным участием «Медицина и качество – 2023» (Москва, 2023 г.);
- конгрессе «Передовые технологии и методы лечения диабета» (ATTD online, 2021 г., 2024 г.);
- XXXI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" (Москва, 2024 г.).

По теме диссертации опубликовано 11 публикации из них в зарубежных журналах – 1; 3 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций; получено 1 свидетельство о регистрации базы данных и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Библиография представлена 18 отечественными и 62 зарубежными источниками. Работа иллюстрирована 10 рисунками и 26 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

СД1 – это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением многих метаболических процессов в организме, ведущим из которых является нарушение углеводного обмена вследствие абсолютной недостаточности инсулина. Высокий уровень глюкозы крови опасен развитием острых осложнений (диабетический кетоацидоз, кетоацидотическая кома) и хронических микро- и макрососудистых осложнений (диабетические ретинопатия, нефропатия, кардиопатия и т.д.). С целью возмещения данной недостаточности необходимо ежедневное введение инсулина. Основным подходом является интенсифицированная схема (базис-болюсная). Она может осуществляться с помощью инсулиновых шприцев/шприц-ручек (множественные инъекции инсулина, МИИ) или путём непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) за счёт инсулиновых помп (ИП). Самоконтроль глюкозы крови осуществляется при помощи глюкометров (самостоятельный контроль глюкозы крови, СКГК), непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) или флеш-мониторинга глюкозы (ФМГ). Данный подход, особенно сочетание помповой инсулинотерапии с НМГ/ФМГ, приводит к снижению риска связанных с диабетом осложнений [13, 14].

Однако, несмотря на всё более широкое распространение ИП и появление высокоточных и доступных НМГ и ФМГ, только ~21% всех детей, 16% подростков [3] и 35% взрослых [15] с СД1 достигают компенсации гликемического контроля (уровень целевого гликированного гемоглобина (HbA1c) <7%). Это связано с большим количеством причин: необходимостью активного участия и большого количества знаний по СД у пациентов с СД1 и их родителей; отсутствием самостоятельных навыков у пациента по коррекции дозировок инсулина; страхом гипогликемий, частота которых может увеличиваться по мере уменьшения уровня HbA1c; активными

процессами роста и развития организма ребёнка; физиологическими процессами (разная суточная чувствительность к инсулину, менструальный цикл и т.д.); внешние факторы (физическая нагрузка, стресс и т.д) [16, 3, 15, 17].

Учитывая вышеизложенные барьеры в достижении компенсации обменных процессов у пациентов с СД1, врач-детский эндокринолог во время амбулаторного приёма сталкивается с большим количеством задач, которые необходимо решить. Однако в связи с ограниченным временем амбулаторного приёма единовременно разобрать все вопросы не всегда возможно. Широкое использование диабетологических электронных устройств (ИП, НМГ/ФМГ) пациентами с СД1 сопровождается накоплением большого массива электронных данных. На их самостоятельную обработку у врача-эндокринолога уходит большая часть амбулаторного приёма пациента, в связи с чем некоторые образовательные и психологические вопросы ведения пациента могут остаться неразрешёнными. Сохранение этих пробелов не только затрудняет компенсацию СД1, но и увеличивает у пациентов и их родителей бремя диабета, снижает качество жизни. Дополнительно отмечается нехватка врачей-эндокринологов, наиболее выраженная в сельской местности, в то время как распространённость СД1 возрастает [18, 19, 20].

В связи с особенностями педиатрической популяции в виде роста и развития организма, приводящих к быстрым изменениям в потребности инсулина и параметрах получаемой инсулинотерапии, необходимы частые и регулярные консультации специалиста. Проведённые ранее исследования показали эффективность регулярной и частой корректировки дозы инсулина в виде улучшения гликемического контроля [9, 10, 11, 12]. Но несмотря на более чем 30-ти летний опыт использования интенсифицированной схемы инсулинотерапии существует ограниченное количество данных и нет единых рекомендаций для врачей и пациентов по способам оптимизации параметров настроек ИП и НМГ [4, 5]. Отсутствие конкретных рекомендаций приводит к

тому, что медицинские работники субъективно корректируют дозы, которые основываются на их индивидуальном опыте и, следовательно, сильно различаются.

Очевидным является, что создание математической модели, которая анализирует электронные данные с диабетологических устройств и предоставляет рекомендации по коррекции параметров инсулиновой помпы, позволит систематизировать подход к коррекции помповой инсулинотерапии и облегчить обработку большого массива электронных данных.

1.2 Системы поддержки принятия врачебных решений

В настоящее время активно развиваются системы информационного обеспечения здравоохранения. Одной из разновидностью таких систем является СППВР – это компьютерный инструмент, который охватывает автономные или полуавтономные задачи, включая диагностику, анализ, классификацию симптомов и компьютерное обоснование выбора подходящей медицинской помощи или лечения [21]. СППВР можно определить, как «систему, предназначенную для оказания непосредственной помощи в принятии клинических решений, в которой характеристики отдельного пациента сопоставляются с компьютеризированной базой клинических знаний, а оценки или рекомендации для конкретного пациента затем представляются клиницисту (-ам) и/или пациенту для принятия решения» [21].. В лучших примерах успешные СППВР сокращают количество медицинских ошибок, повышают качество и эффективность здравоохранения и помогают принимать соответствующие решения [17].

С каждым годом внедрение СППВР в медицинскую практику увеличивается. Основные потенциальные преимущества данных систем включают в себя: широкий охват пациентов, низкую стоимость, высокую эффективность, портативность, разнообразие подходов и «производительность» со стороны системы здравоохранения. Использование

СППВР в медицине является всеобъемлющим [22, 23, 24, 25]. Согласно Ребровой О.Ю. [26] СППВР можно классифицировать следующим образом:

1. Информационно-справочные СППВР:

- справочно-библиотечные системы;
- электронные медицинские карты;
- интегральный анамнез;
- автоматизация врачебных назначений;
- автоматический контроль требований нормативно-правовых актов;
- автоматический контроль «клинического минимума»;
- автоматическая поддержка клинических руководств;
- автоматический контроль критериев качества медицинской помощи.

2. Интеллектуальные СППВР:

2.1. Системы, имитирующие рассуждения врача (вычислительные системы):

- Модели, построенные с применением методов многомерной математической статистики, нейронных сетей.
- Модели, построенные с применением методов математической логики (модели, построенные с использованием деревьев решений, ДСМ-метода, логико-статистического подхода).

2.2. Системы, модулирующие рассуждения врача (экспертные системы; системы, построенные на знаниях).

3. Гибридные системы.

Процесс разработки СППВР включает в себя 7 этапов [26]:

- I. На первом этапе выполняется постановка задачи, которую будет решать СППВР, а также определены целевая популяция, способ контроля (например, прогнозируемое событие) и оцениваемый исход.

- II. Разработка дизайна исследования – способ формирования выборки и сбора данных.
- III. Сбор данных.
- IV. Построение модели, который будет решать поставленную задачу с использованием различных методов машинного обучения.
- V. Аналитическая (техническая) валидация полученной модели – первичная оценка на тестовой выборке.
- VI. Программная реализация модели – с целью взаимодействия пользователя с системой ((веб-приложения, мобильного приложения и т.п.).
- VII. Публикации результатов разработанной модели.

Заключительным этапом является клиническое тестирование с последующей государственной регистрацией СППВР.

1.3 СППВР в диабетологии

В диабетологии СППВР используются для диагностики СД и его осложнений, а также для коррекции получаемой сахароснижающей терапии.

Эффективность лечения зависит от уровня точности и сроков его диагностики. Раннее выявление СД позволяет рекомендовать конкретные схемы лечения, что приводит к снижению риска и выраженности осложнений и смертности, связанных с этим заболеванием [2]. Диагностика СД затруднительна, так как он не имеет специфических клинических проявлений. В связи с чем пациент может длительное время жить с повышенным уровнем глюкозы крови, не подозревая о наличии заболевания. При диагностике сахарного диабета 2 типа (СД2) в большинстве случаев у пациента наблюдается множественные микро- и макрососудистые осложнения, а на момент постановки диагноза СД1 у пациента отмечается диабетический кетоацидоз. Согласно Бикли [27] для постановки диагноза СД необходимо учитывать: клиническую картину, анамнез жизни и заболевания, семейный

анамнез, физикальное обследование, лабораторные тесты. Следовательно, диагностика СД представляет собой сложный процесс и требует от врача принимать во внимание большой спектр полученных данных. В связи с этим СППВР по диагностике СД могли бы помочь своевременно заподозрить наличие нарушений углеводного обмена при массовом скрининге населения и направить на консультацию к специалисту.

Так S. El-Sappagh et al. [28] продемонстрировали процесс разработки и тестирования СППВР по диагностике СД (тип не уточняется) для лиц старше 18 лет. В её основе лежит такой математический метод, как нечёткая логика (fuzzy logic) – обобщение классической теории множеств и формальной логики. Диагностика хронических заболеваний представляет собой сложную проблему, где точное предсказание цели на основе наблюдаемых значений (например, симптомов и лабораторных анализов) невозможно [29]. Сложности медицинской практики делают традиционные подходы количественной диагностики неадекватными и, следовательно, требуют новых методов. Теория нечётких множеств имеет неоспоримое преимущество над вероятностными подходами, которое заключается в том, что СППВР, построенные на её основе, обладают повышенной степенью обоснованности принимаемых решений. Это связано с тем, что в расчёт попадают все возможные сценарии развития событий, что несвойственно вероятностным методам, рассчитанным на конечное (дискретное) множество сценариев [30]. В СППВР по диагностике СД [28] пользователь заполняет 6 блоков данных о пациенте (подсистем), которые включают в себя от 4 до 10 параметров (всего 39 параметров):

1. Текущее состояние/симптомы – возраст, пол, ИМТ, место проживания (город/сельская местность), частота мочеиспусканий, жажда, голод, усталость, острота зрения.
2. Лабораторные анализы углеводного обмена крови – HbA1c, глюкоза крови натощак и через 2 часа после еды.

3. Лабораторные анализы жирового обмена крови – холестерин общий, липопротеины высокой и низкой плотности, триглицериды.
4. Почечные тесты – сывороточные калий, натрий, креатинин, мочевины и мочевая кислота.
5. Печёночные тесты – сывороточные альбумин, общий белок, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин.
6. Сопутствующие заболевания – нефропатия, сморщенная почка, спленомегалия, ретинопатия, гиперхолестеринемия, рак яичников, рак печени, вирусный гепатит С, жировая дистрофия печени, кровоточивость дёсен.

Была оценена значимость каждой подсистемы. Вес каждой подсистемы составил: углеводный обмен – 0,2253, функция почек – 0,2119, текущее состояние/симптомы – 0,1703, осложнения – 0,1481, функция печени – 0,1472, – липидный профиль – 0,0972. Оценка риска СД возможна без заполнения данных по всем подсистемам. Однако при использовании всех подсистем точность диагностики СД составляет 90%, а достоверность 100%. В случае, если не использовать самую весомую подсистему (углеводный обмен), то точность снижается до 71,6%, а достоверность до 77,5%. Впоследствии данная СППВР была усовершенствована с помощью добавления в неё онтологических рассуждений, что увеличило точность на 5%.

СППВР по скринингу осложнений сахарного диабета в основном направлены на диагностику диабетической ретинопатии [31, 32] и диабетической стопы [33].

Несвоевременная диагностика и лечение диабетической ретинопатии является основной причиной слепоты или слабовидения у пациентов с СД [34]. Каталевская Е.А. и др. [31] представили процесс разработки и валидации алгоритма сегментации визуальных признаков диабетической ретинопатии и

диабетического макулярного отёка. Разработка алгоритма проводилась на основании 1200 фотографий глазного дна, сделанных с помощью фундус-камеры. Алгоритм обучен различать следующие структуры глазного дна: микроаневризмы, твердые экссудаты, мягкие экссудаты, интравитреальные геморрагии, неоваскуляризация сетчатки и диска зрительного нерва, преретинальные геморрагии, эпиретинальный фиброз, лазерные коагуляты. В основе лежат ИНС двух типов: нейросеть-детектор для определения глазного дна, центра макулы и оптического диска; и сегментационная ИНС для семантической сегментации признаков патологии глазного дна. Отличительной особенностью данного алгоритма является отсутствие эффекта «черного ящика» – алгоритм при формировании заключения подсвечивает патологические участки на фотографии, тем самым объясняя пользователю на основании чего принято решение. Первичная валидация показала высокий уровень точности и специфичности для верификации микроаневризм, твердых экссудатов, интравитреальных геморрагий и лазерных коагулятов – 93,3-96,7% и 84,5-100%, соответственно. Для мягких сосудистых экссудатов, эпиретинальных фиброзов, неоваскуляризации и преретинальных геморрагий точность и специфичность были несколько ниже – 79,8-86,7% и 82,2-95,5%, соответственно. На основе данного алгоритма была разработана офтальмологическая платформа Retina.AI, которая является СППВР, позволяющей проводить автоматизированный анализ цифровых снимков глазного дна пациента, выполнять дифференциальную диагностику различных офтальмологических заболеваний и выявлять показания для лечения на основе алгоритмов искусственного интеллекта.

Австралийское исследование показало, что основной причиной ампутации нижних конечностей в Австралии является СД, причём около 85% пациентов с СД и ампутацией нижних конечностей имели предшествующую диабетическую язву стопы [35]. Schoen D.E. et al. [33] представили процесс разработки и внедрения СППВР по оценке риска развития диабетической

стопы в платформу электронного здравоохранения и её оценочное тестирование в условиях первичного звена оказания медицинской помощи. Этот инструмент основан на клинических данных о предыдущей ампутации, предыдущей язве стопы, деформации стопы, пульсу и периферической нейропатии [36]. Выходные данные СППВР по риску отображаются в виде слов «низкий», «средний» или «высокий риск» и сопровождаются рекомендацией руководства NHMRC (Australia's National Health and Medical Research Council) для каждого уровня риска. Интеграция проводилась в облачную электронную систему здравоохранения Австралии ММЕх [37] – платформу электронного здравоохранения, предоставляющую электронные медицинские записи, безопасный обмен сообщениями, совместную помощь и формы, основанные на фактических данных, с поддержкой принятия клинических решений, доступной на мобильных платформах. Тестирование СППВР проводилось в 5 этапов, в которых в общей сложности приняли участие 43 медицинских работника. Была подтверждена точность результатов стратификации рисков. Проводилась оценка использования программы в амбулаторной практике, её удобство, доступность и время внесения данных. Полученные рекомендации и замечания от медицинских работников были использованы для улучшения дизайна СППВР.

В терапии СД2 есть чёткие рекомендации и схемы назначения сахароснижающих препаратов вплоть до инициации инсулинотерапии [38]. Однако нет единых рекомендаций по коррекции инсулинотерапии. Был проведён ряд исследований, в которых оценивалась согласованность рекомендаций по настройкам получаемой инсулинотерапии между врачами-эндокринологами, корректирующими одни и те же наборы данных. Так, Nimri R. et al. [39] в своём исследовании оценивали согласованность в корректировках инсулинотерапии между 26 врачами; это было многоцентровое, многонациональное исследование (Италия, Словения, Германия, Великобритания, Хорватия, Польша, Израиль, Бразилия).

Специалисты имели разный опыт работы с ИП. Были использованы анонимизированные данные 15 реально существующих пациентов с СД1 за 3 недели: НМГ, СКГК, ИП (настройки инсулинотерапии, дозировки, еда), пол, возраст, гликированный гемоглобин, рост, вес. Выборка пациентов характеризовалась возрастом $16,2 \pm 4,3$ года, среди них было шесть девочек, уровень гликированного гемоглобина составлял $8,3 \pm 0,9\%$. Предлагалось по показаниям провести коррекцию БП, УК и/или ЧИ. Были выделены первичные параметры сравнения: полное согласие вектора коррекции (когда все 26 специалистов единогласно решали, что в определённом периоде необходимо увеличение или уменьшение дозировок, или отсутствие коррекции), и полное несогласие вектора коррекции (когда специалисты в одном периоде совершали противоположные корректировки – увеличивали и уменьшали дозировки). Также были оценены вторичные параметры согласованности: частичное положительное согласие вектора коррекции (увеличение дозы инсулина против отсутствия изменений) и частичное отрицательное согласие вектора коррекции (уменьшение дозы инсулина против отсутствия изменений). Общий уровень согласия в направлении корректировки дозы инсулина составлял всего $\sim 45\%$ для каждого из параметров помпы (БП, УК и ЧИ). Не было обнаружено, что врачи, работающие в одном центре, давали аналогичные рекомендации; врачебный стаж и опыт работы с ИП не повлияли на степень согласия.

Одним из выходов в сложившейся ситуации, с целью оказания помощи врачу-эндокринологу и создания некоего стандарта в коррекции интенсифицированной инсулинотерапии, является разработка СППВР, в основе которой будет лежать алгоритм по обработке данных с диабетологических электронных устройств с последующей генерацией рекомендаций по коррекции параметров проводимой терапии (которую можно проводить как очно, так и дистанционно), и, таким образом, улучшить гликемический контроль для людей с СД.

Advisor Pro (DreaMed Diabetes Ltd., Израиль) [40] – это электронный советник по диабетологическим данным для персонализированного оказания медицинской помощи в режиме реального времени, в основе которого лежит искусственный интеллект – алгоритм MD Logic; это алгоритм адаптивного обучения для имитации того, как врач-эндокринолог оценивает пациента, постепенно улучшая свое понимание каждого случая, используя накопленную информацию, включая сопоставление, перекрестные ссылки и анализ всей этой важной информации для конкретного пациента. На первом этапе использования Advisor Pro производится загрузка данных с ИП, НМГ и/или СКГКв систему управления данными. Далее происходит извлечение и анализ данных с помощью алгоритма MD Logic, и производится поиск максимальных и минимальных значений вместе с индивидуальными паттернами. Advisor Pro даёт рекомендации по титрованию, включая оптимизацию параметров помповой инсулинотерапии (БП, УК, ЧИ) и индивидуальных советы по самоконтролю. На заключительном этапе врач, работающий с программой, может просмотреть рекомендации, отредактировать их при необходимости и передать заключительный вариант рекомендации пациенту по электронной почте, через приложение или распечатать.

Проведён ряд исследований по безопасности и клинической оценке DreaMed Advisor Pro [39, 40, 41, 42]. Nimri R. et al. [39] не только исследовали согласованность в рекомендациях между специалистами, но и сопоставили их с рекомендациями Advisor Pro. Общее сходство рекомендаций алгоритма с рекомендациями 26 специалистов было значительным: диапазон полного согласия вектора коррекции всех трёх параметров инсулиновой помпы приблизительно соответствовал диапазону полного согласия вектора коррекции среди врачей (41,5-48,0% и 41,0-45,5%, соответственно, без статистически значимых различий по всем трём параметрам); полное несогласие вектора коррекции для УК в случае алгоритма было ниже (3,5% против 9,5% между врачами, $p=0,03$), и аналогичным для БП и ЧИ; также не

было обнаружено значимых различий в частичных согласиях вектора коррекции. Схожие результаты были получены в исследовании, проведенном через 2 года [42]. Затем было проведено многоцентровое, многонациональное, рандомизированное клиническое исследование не меньшей эффективности с одиночным маскированием [41], в котором приняли участие 122 подростка и молодых людей с СД1, 108 из которых закончили испытание; длительность наблюдения – 24 недели, очные и дистанционные консультации каждые 3 недели. Участники были разбиты на 2 группы – группа клинического вмешательства, в которой лечение производилось с использованием Advisor Pro (54 человека), и группа контроля, в которой лечение проводили врачи (54 человека). В группе исследования врач имел возможность корректировать рекомендации Advisor Pro, однако авторы сообщили, что процент корректировок врачом был незначительный (значения не представлены) и не мог повлиять на результаты исследования. Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам. В ходе исследования для запланированной коррекции инсулинотерапии было выполнено 74,9% консультаций в группе Advisor Pro и 87,7% в контрольной группе. Основная причина отсутствия коррекции инсулинотерапии была связана с недостаточными или отсутствующими данными с электронных диабетологических устройств. Количество НМГ-валидных дней для анализа на одного участника составило 133 ± 32 дня в группе Advisor Pro и 137 ± 35 дней в контрольной группе. Было установлено, что процент времени в целевом диапазоне (ВЦД, 3,9-10,0 ммоль/л) в группах статистически не различался – $50,2 \pm 11,1\%$ в группе Advisor Pro против $51,6 \pm 11,3\%$ в группе контроля; аналогично и для времени ниже целевого диапазона (ВНД, $<3,9$ ммоль/л) – $1,3 \pm 1,4\%$ и $1,0 \pm 0,9\%$. В обеих группах отмечалось снижение HbA1c (на 0,3% в группе Advisor Pro ($p=0,008$) и на 0,2% в контрольной группе ($p=0,22$)), однако при сравнении различий HbA1c между группами не было выявлено ($p=0,49$). В конце исследования 11 из 13 врачей из группы Advisor Pro высказали свою

заинтересованность в дальнейшем использовании алгоритма в своей повседневной практике.

Advisor Pro является единственной разрешённой Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) СППВР к использованию в медицинской практике ведения СД1. Он зарекомендовал себя как полезный и безопасный инструмент для врача в терапии СД1. Advisor Pro можно использовать не только для оптимизации амбулаторных консультаций (для увеличения времени на общение специалиста с пациентом), но и для предоставления телемедицинских (дистанционных) консультаций; он позволяет разработать некий единый подход к лечению. Вкупе это всё может привести к улучшению общего состояния здоровья (снижение HbA1c и осложнений, связанных с СД) и благополучия людей с СД1 (увеличение качества жизни, снижение бремени СД).

В настоящее время проводится разработка и других аналогичных СППВР, но все они находятся на стадии виртуального тестирования (*in silico*). Так, Tyler N.S. et al. [43] продемонстрировали процесс разработки и тестирования на виртуальных пациентах алгоритма по коррекции инсулинотерапии у пациентов, которые используют электронные шприц-ручки. В её основе лежит математический алгоритм k-ближайших соседей (KNN-DSS) – объекту присваивается значение по k ближайшим к нему объектам, значения которых уже известны. Он позволяет выявлять причины гипергликемии или гипогликемии и определять необходимость корректировок инсулина из набора 12 возможных рекомендаций. Алгоритм KNN-DSS достигает 67,9% согласия с эндокринологами при проверке на реальных данных пациентов с СД1, предоставляет безопасные рекомендации. Тестирование *in silico* [44, 45] с использованием платформы, одобренной FDA для оценки технологий искусственной поджелудочной железы, указывает на существенное улучшение гликемического контроля после 12 недель

использования KNN-DSS. Данные исследования показывают, что KNN-DSS позволяет на раннем этапе идентифицировать опасные схемы инсулина и может использоваться для улучшения гликемических показателей и предотвращения опасных для жизни осложнений у людей с СД1.

Таким образом, СППВР активно развиваются в медицине, однако существуют единичные инструменты по коррекции инсулинотерапии. Разработка и внедрение в клиническую практику новых эффективных и безопасных СППВР позволит оптимизировать анализ большого массива электронных данных с диабетологических электронных устройств, стандартизировать подход к коррекции инсулинотерапии и создать надёжный помощник для специалистов широкого профиля первичного звена медицинской помощи в местах с нехваткой врачей-эндокринологов (сельская местность).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы и дизайн исследований

Обследование, консультирование и набор пациентов проводились в ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (президент центра – д.м.н., профессор, академик РАН Дедов И.И., директор центра – д.м.н., профессор, член-корр. РАН Мокрышева Н.Г.) на базе детского отделения сахарного диабета (зав. отделением – д.м.н. Лаптев Д.Н.) Института детской эндокринологии (директор института – д.м.н., профессор Безлепкина О.Б.).

Последовательно проведены три исследования.

I. Разработка математической модели прогнозирования профиля глюкозы

Целевая популяция:

Критерии включения:

1. Дети обоих полов;
2. Возраст от 1 до 18 лет;
3. СД1 (E10 по МКБ-10);
4. Длительность заболевания 1 и более года;
5. Инсулинотерапия посредством непрерывной подкожной инфузии инсулина длительностью от 3-х месяцев;
6. Контроль глюкозы путем непрерывного мониторинга глюкозы длительностью от 3-х месяцев.

Критерии исключения пациентов:

1. Клинически значимые, острые заболевания сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови;

2. Инсулинотерапия путем множественных инъекций инсулина в течение более 14 дней за последний месяц;
3. Системная терапия препаратами глюкокортикоидов;
4. Клинически нестабильная или требующая лечения препролиферативная, пролиферативная ретинопатия или макулопатия;
5. Наличие в анамнезе эмоциональных, поведенческих или других расстройств, которые могут помешать контролю сахарного диабета и участию в исследовании.

Источник случаев: детское отделение сахарного диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Период наблюдения пациентов: с ноября 2020 г. по июнь 2022 г.

Способ формирования выборки – сплошной.

Дизайн исследования: проспективное.

При построении модели анализировались данные с ИП (вводимый базальный и болюсный инсулин, употребляемые углеводы, вводимый уровень глюкозы крови), НМГ/ФМГ (профиль глюкозы), персонализированные метаданные пациента (пол, возраст, рост, вес, длительность СД1, HbA1c). Данные были получены за период от нескольких дней до нескольких месяцев (максимум 3 месяца).

II. Оценка согласованности рекомендаций СППВР с экспертным мнением врачей

Целевая популяция: та же, что и в I исследовании.

Источник случаев: данные из электронного архива детского отделения сахарного диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: данные с ИП (вводимый базальный и болюсный инсулин,

употребляемые углеводы), НМГ/ФМГ (профиль глюкозы), персонализированные метаданные пациента (пол, возраст, рост, вес, длительность СД1, HbA1c), данные по коррекции инсулинотерапии врачами детского отделения сахарного диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России при проведении дистанционной телемедицинской консультации по документам в отложенном режиме.

Данные из электронного архива взяты за период с августа по декабрь 2022 г.

Способ формирования выборки: сплошной.

Дизайн исследования: одномоментное.

На каждого пациента были получены электронные данные за последние 28 суток на момент проведения дистанционной консультации. Коррекция параметров ИП проводилась на основании последних суток и включала 24 почасовые настройки трех параметров ИП: БП, УК и ЧИ (всего 72 настройки).

Дистанционные консультации были проведены 6 высококвалифицированными детскими эндокринологами детского отделения сахарного диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Каждый из врачей имеет большой опыт работы и коррекции параметров помповой инсулинотерапии:

- стаж работы более 10 лет,
- соавторство в написании учебной литературы для детей, родителей и специалистов по сахарному диабету и помповой инсулинотерапии,
- обучение детей, родителей и специалистов первичным основам работы с ИП (при первичной установке ИП) и более углублённое обучение опытных пользователей.

Данные каждого пациента по профилю глюкозы и настройкам ИП (без корректировок настроек, осуществленных ранее врачом) были поданы на вход СППВР, после чего на выходе были получены 24 почасовые настройки тех же трех параметров.

Осуществлялась оценка согласованности почасовых настроек ИП между рекомендациями СППВР и врачебными заключениями по отношению к 24 значениям трех параметров (БП, УК и ЧИ) – по 72 точки анализа для каждого из пациентов.

Согласованность оценивалась в двух аспектах:

- 1) направления корректировок,
- 2) величина корректировок.

Согласованность корректировок по направлению оценивалась с использованием квадратично взвешенного индекса Каппа (<https://www.medcalc.org/calc/kappa.php>).

Для оценки **степени согласованности направлений** корректировок СППВР и врача (независимо от величины корректировок) было определено 3 степени согласованности:

- 1-ая степень – полная согласованность, когда направления корректировок врача и СППВР относительно исходных значений совпали, например, оба решили увеличить параметр (примеры выделены зелёным цветом в табл. 1);
- 2-ая степень – полная несогласованность, когда направления коррекции врача и СППВР относительно исходных значений были противоположными. Например, врач решил увеличить параметр, а СППВР уменьшить данный параметр (примеры выделены красным цветом в табл. 1);
- 3-ая степень – частичная согласованность, когда кто-то один решил изменить параметр, а другой оставить его прежним. Например, врач

решил увеличить параметр, а СППВР оставить его без изменений (примеры выделены желтым цветом в табл. 1).

Таблица 1. Примеры степеней согласованности по направлению корректировки БП между рекомендациями СППВР и врачебным заключением.

Базальный профиль подачи инсулина инсулиновой помпы, Ед/ч				
Время	Исходный уровень инсулина	Предлагаемый уровень СППВР	Предлагаемый уровень врачом	Согласованность направления/вектора коррекции
00-01	0,5	0,5	0,5	Полная согласованность
01-02	0,6	0,5	0,5	Полная согласованность
02-03	0,5	0,6	0,7	Полная согласованность
03-04	0,9	0,8	1,0	Полная несогласованность
04-05	0,9	1,0	0,8	Полная несогласованность
05-06	0,7	0,7	0,8	Частичная согласованность
06-07	0,7	0,7	0,6	Частичная согласованность
07-08	0,7	0,8	0,7	Частичная согласованность
08-09	0,7	0,6	0,7	Частичная согласованность

Согласованность корректировок по величине оценивалось с использованием:

1. среднечасовых значений параметров ИП (независимо от согласованности по направлению корректировки) – оценивались как среднее значение рекомендаций СППВР либо врачебных заключений за 24 часа для БП, УК и ЧИ по формуле:

$$M = \frac{\text{Знач}_1 + \text{Знач}_2 + \text{Знач}_3 + \dots + \text{Знач}_{24}}{24}$$

где М – среднечасовое значение параметра ИП,

Знач_і – значение параметра ИП за соответствующий час настройки;

2. отклонения значений рекомендаций СППВР по отношению к врачебным заключениям при полной согласованности направления корректировки, которая оценивалась с помощью средней абсолютной относительной разницы (mean absolute relative difference, MARD, %):

$$\text{MARD} = \frac{1}{n} * \sum \frac{|R_{\text{СППВР}} - R_{\text{врач}}|}{R_{\text{врач}}} * 100\%$$

где R_{врач} – врачебные рекомендации,

R_{СППВР} – рекомендации СППВР,

n – количество периодов.

Отклонения до 10% считаются клинически допустимыми [46];

3. количества интервалов коррекции параметров ИП (БП, УК, ЧИ), предложенных СППВР и врачом (независимо от согласованности по направлению).

III. Оценка эффективности и безопасности СППВР

Целевая популяция:

Критерии включения:

1. Дети обоих полов;
2. Возраст от 1 до 18 лет;
3. СД1 (E10 по МКБ-10);
4. Длительность заболевания 1 и более года;
5. Инсулинотерапия посредством непрерывной подкожной инфузии инсулина длительностью от 3-х месяцев;
6. Контроль глюкозы путем непрерывного мониторинга глюкозы длительностью от 3-х месяцев;
7. Не достижение целевого гликемического контроля, оцениваемое по одному из следующих показателей: $HbA1c \geq 7\%$, ВЦД (3,9-10,0) ммоль/л менее 70% или ВНД ($<3,9$ ммоль/л) более 4%.

Критерии исключения:

1. Клинически значимые, острые заболевания сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови;
2. Инсулинотерапия путем множественных инъекций инсулина в течение более 14 дней за последний месяц;
3. Системная терапия препаратами глюкокортикоидов;
4. Клинически нестабильная или требующая лечения препролиферативная, пролиферативная ретинопатия или макулопатия;
5. Наличие в анамнезе эмоциональных, поведенческих или других расстройств, которые могут помешать контролю сахарного диабета и участию в исследовании.

Критерии выбывания:

1. Нежелание пациента продолжать участвовать и проводить дистанционные консультации;

2. Технические проблемы в работе ИП, в результате которых пациент вынужден вернуться к использованию МИИ.

Источник случаев: детское отделение сахарного диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Период наблюдения пациентов: с февраля по декабрь 2023 г.

Способ формирования выборки: сплошной.

Дизайн исследования: рандомизированное контролируемое исследование с одиночным ослеплением.

Способ формирования групп: минимизация (адаптивная рандомизация). Пациенты были разделены случайным образом с использованием программного инструмента MinimPy v.2.0 (<https://minimpy.sourceforge.net/>). Применялись следующие критерии для достижения сопоставимости групп: возраст до 12 и старше 12 лет, уровень HbA1c до 7%, 7-9% и более 9%, длительность СД1 до 2-х и более 2-х лет.

Вмешательства:

- 1) Основная группа: пациенты получали рекомендации по коррекции настроек ИП от врача, который использует СППВР по коррекции параметров ИП. Сначала проводилась загрузка электронных данных пациента в СППВР (данные с ИП (вводимый инсулин базальный и болюсный, употребляемые углеводы), НМГ/ФМГ (профиль глюкозы), персонализированные метаданные пациента (пол, возраст, рост, вес, длительность СД1, HbA1c)) с генерацией рекомендаций по коррекции параметров ИП. Затем рекомендации СППВР отправлялись врачу на экспертную оценку. Врач был вправе полностью или частично согласиться с рекомендациями СППВР, полностью не согласиться ними, после чего формировался окончательный вариант рекомендаций, который передавался пациенту. Врачам было рекомендовано следовать рекомендациям системы, однако в случае

необходимости (значительное несоответствие рекомендаций по мнению врача) врач мог скорректировать предлагаемые рекомендации.

- 2) Контрольная группа: пациенты получали рекомендации по коррекции настроек ИП от врача, который не использует СППВР по коррекции параметров ИП.

В исследовании приняли участие 6 высококвалифицированных врачей детского отделения сахарного диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, каждый из которых имеет большой опыт работы и коррекции параметров помповой инсулинотерапии:

- стаж работы более 10 лет,
- соавторство в написании учебной литературы для детей, родителей и специалистов по сахарному диабету и помповой инсулинотерапии,
- обучение детей, родителей и специалистов первичным основам работы с ИП (при первичной установке ИП) и более углублённое обучение опытных пользователей.

Все 6 специалистов наблюдали как пациентов группы исследования, так и пациентов группы контроля (распределение пациентов между врачами было произвольным).

Визиты пациентов и сбор данных: дистанционные телемедицинские консультации исходно и в течение 6 месяцев ежемесячно (всего 7 консультаций). Дистанционное предоставление данных осуществлялось с помощью официальных облачных хранилищ компаний Medtronic (Medtronic CareLink Personal) и Abbott (Libre View). Пациенты использовали НПИИ с помощью ИП Medtronic 640G, дополненную НМГ Guardian 2 Link или ФМГ FreeStyle Libre. Осуществлялся контроль HbA1c в начале (1 консультация), в середине (4 консультация) и в конце (7 консультация) исследования, всего 3 измерения. Дистанционные консультации были дополнены телефонными

звонками, в рамках которых проводилось обсуждение профиля глюкозы и коррекции параметров ИП, а также были даны советы по самоконтролю. Между консультациями пациентам не запрещалось вносить самостоятельные корректировки в параметры ИП.

Основной исход для оценки эффективности: разность групповых средних относительного прироста ВЦД (между 7 и 1 консультациями) (%).

Относительный прирост ВЦД оценивался по формуле:

$$\text{ВЦД}_{\text{Прирост}} = \frac{|\text{ВЦД}_7 - \text{ВЦД}_1|}{\text{ВЦД}_1} * 100\%$$

где ВЦД₇ – ВЦД на 7 консультации (отчёт с системы мониторинга глюкозы создаётся за 3 месяца),

ВЦД₁ – ВЦД на 1 консультации (отчёт с системы мониторинга глюкозы создаётся за 3 месяца).

Разность групповых средних вычисляется как $\text{ВЦД}_{\text{прирост в осн. гр.}} - \text{ВЦД}_{\text{прирост в контр. гр.}}$

Гипотеза исследования: ведение пациента с СД1 врачом с использованием СППВР не хуже ведения пациента врачом по критерию относительного прироста ВЦД за 6 мес. (предел наименьшей эффективности - 5%).

Дополнительные критерии эффективности:

1. % ВЦД (3,9-10,0 ммоль/л) в конце исследования (отчёт с системы мониторинга глюкозы создаётся за 3 месяца).
2. уровень HbA1c в конце исследования (%);
3. коэффициент вариации глюкозы (%) по данным системы мониторинга глюкозы – параметр, показывающий, какой процент от среднего значения гликемии составляет стандартное отклонение [47];

4. изменение параметра – оценивалась как разность между значениями показателя в начале, середине и конце клинического исследования за 3 или 6 месяцев. Оценивалась по формуле:

$$\text{Изменение} = \text{Знач.} - \text{Знач.}_{\text{пред.}}$$

где Знач. – значение параметра,

Знач._{пред.} – предыдущее значение соответствующего параметра (3 или 6 месяцев назад).

Положительные значения изменения свидетельствовали об увеличении значения параметра за сравниваемый период, отрицательные – об уменьшении.

Показатели:

- а) время нахождения глюкозы в целевом и смежных диапазонах (%),
- б) HbA1c (%),
- с) коэффициент вариации глюкозы (%).

Критерии безопасности:

1. % времени нахождения значений глюкозы выше целевого диапазона (ВВД, глюкоза >10,0 ммоль/л) в конце исследования (отчёт с системы мониторинга глюкозы создаётся за 3 месяца);
2. % времени нахождения значений глюкозы ниже целевого диапазона (ВНД, глюкоза <3.9 ммоль/л) в конце исследования (отчёт с системы мониторинга глюкозы создаётся за 3 месяца);
3. количество случаев острых осложнений СД (тяжёлая гипогликемия, диабетический кетоацидоз).

Расчет объема выборки выполнялся с использованием онлайн-инструмента <https://sealedenvelope.com/power/continuous-noninferior/>. Для расчёта объёма выборки использовались следующие параметры: стандартное отклонение относительного прироста ВЦД 8,5, мощность (1-бета) 80%, уровень значимости (альфа) 5%, предел наименьшей эффективности (non-

inferiority limit) – 5%. Расчёт необходимого объёма выборки дал минимальный размер каждой группы в 36 пациентов (всего 72 пациентов в обеих группах). С учетом возможного выбывания пациентов нами было решено увеличить объём каждой группы на 10% – итоговый размер составил по 40 пациентов в каждой группе.

2.2 Методы клинико-лабораторного исследования

Общеклиническое обследование включало сбор анамнеза заболевания, осмотр, оценку антропометрических данных.

Лабораторные методы исследования:

Всем пациентам был выполнен спектр лабораторно-инструментальных исследований на базе биохимической лаборатории (зав. Никанкина Л.В.) и отделения функциональной диагностики ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

HbA1c определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе «Diastat» («BioRad», США) с использованием набора того же производителя по унифицированной методике.

Инструментальные методы исследования

Регистрация параметров ИП и мониторинга происходила с помощью официальных облачных хранилищ компании Medtronic (Medtronic CareLink Personal, [48]) и Abbott (Libre View, [49]) в момент поступления пациента на стационарное лечение, а также посредством дистанционных телемедицинских консультаций.

- Данные по инсулинотерапии и приёмам пищи с ИП фирмы Medtronic, (модель MiniMed 640G).
- Профиль глюкозы по данным непрерывного/флеш-мониторинга глюкозы (Guardian 2 Link, FreeStyle Libre).

Пациенты использовали:

- НПИИ (ИП Medtronic Paradigm MMT-715, Paradigm Real Time MMT-722, Paradigm VEO MMT-754, MiniMed 640G),
- НМГ (Medtronic – MiniLink REAL-Time, Guardian 2 Link),
- ФМГ (Abbott – FreeStyle Libre).

2.3 Математические методы и программные продукты

2.3.1 Разработка математической модели

Разработка математической модели и оптимизатора настроек ИП проводилась при совместной работе специалистов из ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва) (Д.Ю. Сорокин, Д.Н. Лаптев) и НИУ «Высшая школа экономики» (г. Москва) (Е.С. Труфанова, О.Ю. Реброва). Сотрудниками ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России был произведён анализ литературы, формирование требований, сбор и создание базы данных для обучения нейронной сети (данные с ИП, НМГ/ФМГ, персонализированные данные), разработка программного модуля электронной вычислительной машины (ЭВМ) – графический интерфейс. Е.С. Труфановой под руководством О.Ю. Ребровой была произведена разработка математической модели, проектирование программного продукта и написание программного кода.

В 2021 г. в выпускной квалификационной работе Труфановой Е.С. под руководством Ребровой О.Ю. [50] выполнена разработка первой версии (исходной) математической модели по предсказанию уровня глюкозы на горизонтах 30-60-90-120 минут, на базе которого создан оптимизатор параметров ИП. Модель была разработана на основании данных с ИП и

НМГ/ФМГ за 44 376 пациент-часов (1849 дней) от 167 пациентов, предоставленных ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (с ноября 2020 г. по апрель 2021 г.).

В качестве предикторов модели нами было предложено использовать клинические и антропометрические показатели, которые могут значимо влиять на настройки ИП по данным ранее проведенных исследований [51, 52, 53] и в то же время быть доступны врачу на амбулаторном приёме и при дистанционной консультации: пол, возраст (годы), масса тела (кг), рост (см), длительность диабета (годы), HbA1c (%). Также в качестве входных параметров использовались данные, полученные с электронных устройств (в форматах *.csv и/или *.txt): дата начала периода анализа, дата окончания периода анализа, настройки ИП, данные мониторинга глюкозы.

В электронном отчёте с ИП фирмы Medtronic (формат *.scv) отсутствует отдельным блоком информация о настройках параметров ИП на момент скачивания данных. Расчёт и коррекция параметров проводились в виде усредненных за 3 часа ежедневных значениях БП и калькулятора помощника болюса (УК и ЧИ) за выбранный промежуток времени. Финальные рекомендации параметров ИП также предоставляются в интервалах по 3 часа. Болюсные и базальные дозировки корректируются независимо. Интервал оценивается как базальный в случае отсутствия введения болюса в течение трёх часов.

Учитывая возможность наличия ошибок в данных, полученных с НМГ/ФМГ, была проведена предварительная их обработка:

1. удаление выбросов – если скорость изменения уровня глюкозы превышала 0,7 ммоль/л в минуту, то это и соседние (20 минут) измерения удалялись, а на их месте появлялись линейно интерполированные значения;

2. сглаживание – усреднение измерений методом скользящего среднего с периодом 20 минут (4 измерения).

Для обучения модели пациенты случайным образом были разделены на 2 части: 80% пациентов включено в общую выборку (35 000 пациент-часов от 134 пациентов), а 20% – для валидации (8 876 пациент-часов от 33 пациентов). Данные каждого пациента обучающей выборки были в свою очередь разделены на две части – первые 80% данных (28 000 пациент-часов) отнесены для обучения модели, 20% последующих (7 000 пациент-часов) – для тестирования на обучающихся пациентах. Для разработки математической модели по предсказанию уровня глюкозы использовался метод построения ИНС. ИНС – математическая модель класса методов искусственного интеллекта, которая состоит из большого количества простых вычислительных элементов, работающих параллельно, функция которых определяется структурой сети, силой взаимосвязанных связей, а вычисления производятся в самих элементах или узлах [54, 55]; по своей структуре она напоминает организацию и функционирование биологических нейронных сетей – сетей нервных клеток живого организма. ИНС в топологии многослойного персептрона состоит из трех типов слоёв: одного входного и одного выходного слоя, а также одного или нескольких скрытых слоев (рис. 1). Входной слой принимает заданные параметры. Процесс вычисления происходит в скрытых слоях, которые имеют наибольшее количество нейронов и выполняют операцию вычисления на основании межнейронных связей – весов. В выходном слое нейроны получают результаты вычислений скрытого слоя и представляют их пользователю.

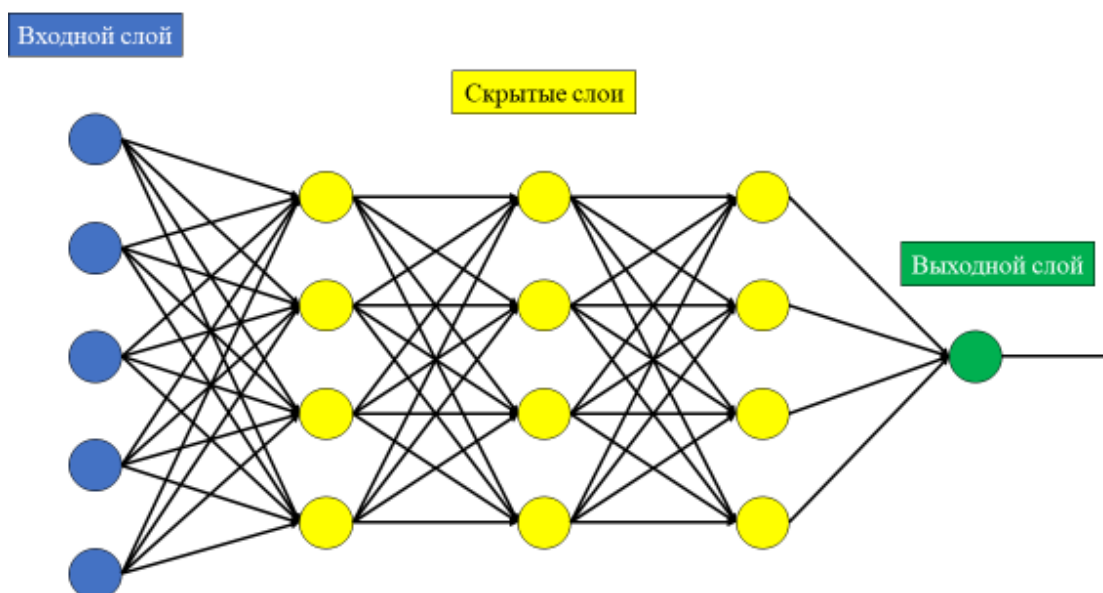


Рисунок 1. Структура искусственной нейронной сети (собственный рисунок).

Отличительной особенностью разработанной модели являлось использование рекуррентной ИНС с долгосрочной памятью, которая обеспечивает последовательное использование информации, а не хаотичное. ИНС выполняет одну и ту же задачу для каждого элемента последовательности, благодаря чему приобретает «память». Это позволяет ей предсказывать конечный элемент. У разработанной модели отсутствует «переобучение», что исключает возможность искажения результатов на новых пакетах данных. Результатом работы ИНС является выявление гликемических паттернов (тенденции к гипер- и гипогликемии) и прогнозирование профиля глюкозы.

Проведено сравнение с зарубежными моделями предсказания уровня глюкозы [56, 57, 58, 59]. Согласно табл. 2 качество предсказаний разработанной ИНС оказалось лучше, чем у других моделей. Предложенная модель демонстрирует хорошую точность на новых пациентах.

Таблица 2. Сравнение качества предсказаний уровня глюкозы крови от разных моделей на горизонтах 30, 60, 90 и 120 минут [50].

		Тестовые пациенты				Новые пациенты			
		Горизонт прогнозирования				Горизонт прогнозирования			
		(мин)				(мин)			
		30	60	90	120	30	60	90	120
ZOH [56]	RMSE	1,62	2,43	2,85	3,6	1,49	2,30	2,76	3,02
	MAE	1,17	1,78	2,12	2,32	1,08	1,70	2,07	2,29
ARIX [56]	RMSE	2,15	2,49	2,63	2,75	—			
	MAE	1,50	1,73	1,88	2,13				
LGBM [59]	RMSE	1,36	2,04	2,34	2,50	1,22	1,96	2,32	2,49
	MAE	0,95	1,49	1,75	1,91	0,87	1,43	1,74	1,91
ИНС	RMSE	1,31	1,95	2,25	2,40	1,21	1,90	2,26	2,44
	MAE	0,93	1,43	1,70	1,85	0,86	1,41	1,72	1,89

Примечание. MAE – средняя абсолютная ошибка; RMSE – среднеквадратичная ошибка; ZOH – простая базовая модель, которая выводит текущее значение уровня глюкозы в крови в качестве прогноза для каждого горизонта прогнозирования; ARIX – авторегрессия, интегрированная с экзогенными входными данными, подбирается для каждого пациента отдельно; LGBM – реализация повышения градиента.

На базе алгоритма по прогнозированию профиля глюкозы был создан оптимизатор параметров ИП. Предложенные оптимизатором корректировки оцениваются алгоритмом прогнозирования глюкозы с целью проверки безопасности новых параметров ИП. В случае их безопасности (уменьшение частоты гипогликемий, увеличение ВЦД (3,9-10 ммоль/л) в результате прогнозирования) корректировки предоставляются как конечный вариант оптимизации. В случае отсутствия положительной динамики в диапазонах профиля глюкозы проводится повторная оптимизация настроек до тех пор,

пока не будут выполнены условия безопасности. При оценке на тестовой выборке в результате оптимизации параметров ИП ВЦД увеличилось в среднем на 7,5% (среднее значение по датасету до оптимизации – 54,3%).

Для программной реализации модели и оптимизатора использовался язык программирования Python 3.9 и открытая библиотека (фреймворк) Dash Open Source 2.4.1 [60].

2.3.2 Статистический анализ данных

Анализ данных проводился в программах Statistica v. 13 (TIBCO Inc., США), MS Excel 2019 (Microsoft, США), Python 3.10.2 с использованием открытых библиотек: statsmodels 0.13.2, SciPy 1.9.1. Распределения количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Различие между количественными признаками в зависимых выборках оценивалось с помощью критерия Вилкоксона (W-тест), в независимых выборках — с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Описательная статистика качественных данных представлена в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Доверительный интервал (ДИ) для долей рассчитывался методом Агрести – Коулла, для медиан – методом бутстрэп (bootstrap).

Для оценки согласия корректировок ИП рассчитывался квадратично взвешенный индекс Каппа и его 95% ДИ (<https://www.medcalc.org/calc/kappa.php>).

Для оценки гипотезы не меньшей эффективности в соответствии с установленным пределом был рассчитан односторонний 95% ДИ для разницы прироста ВЦД (между 7 и 1 консультациями) в группах лечения.

Пороговым уровнем значимости (P_0) считался 0,05. В случае множественной проверки гипотез применялась поправка Бонферрони.

2.4 Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу №17 Заседания Комитета от 28.10.2020, постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе Института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Разработка СППВР

После разработки и первичного тестирования исходной версии модели на данных 44 376 пациент-часов летом 2021 г. нами был продолжен сбор новых данных ИП и НМГ/ФМГ – в общей сложности было получено 189 000 пациент-часов (7 875 дней) от 504 детей с СД1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 3. Полученная выборка по возрасту и степени компенсации углеводного обмена является репрезентативной по отношению к целевой популяции детей с СД1 (см. табл. 4) – Ме возраста и Ме HbA1c входят в 95% ДИ Ме возраста и Ме HbA1c полученной выборки (95% ДИ для Ме возраста составил 10,6-11,4, для Ме HbA1c 7,4-7,7).

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика 504 пациентов, чьи данные использовались в разработке математической модели.

Параметры	Ме [Q1; Q3]
Возраст, лет	11,1 [7,8; 14,0]
Рост, см	146,2 [129,0; 161,1]
Вес, кг	37 [25,4; 54,5]
Длительность СД1, лет	3,1 [1,6; 6,0]
СДИ, Ед/кг/сут	0,9 [0,7; 1,0]
СДИ, Ед/сут	31,9 [18,4; 49,0]
HbA1c, %	7,5 [6,7; 8,3]

Таблица 4. Клинико-лабораторная характеристика пациентов целевой популяции на основании ранее проведённых исследований.

Клиническое исследование	Возраст, лет	HbA1c, %
--------------------------	--------------	----------

Романенкова Е.М. и соавт., n=703 [61]	11,3 [7,3; 14,6]	7,4% [6,5; 8,6]
Лаптев Д.Н. и соавт., n=469 [62]	11,3 [8,4; 14,6]	7,4% [6,6; 8,4]
Лаптев Д.Н. и соавт., n=228 [63]	11,2 [8,6; 14,7]	7,6% [6,8; 8,9]

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q1; Q3]


После получения новых данных и их аналогичного пре-процессинга построена вторая (итоговая) версия модели, оптимизатор параметров ИП также был обновлён. Произведена оценка прогнозирования профиля глюкозы на горизонтах 30, 60, 90 и 120 минут между исходной и итоговой версиями модели. Согласно табл. №5 точность прогноза профиля глюкозы итоговой версией модели арифметически лучше, чем исходной версией.

Таблица 5. Качество предсказаний (MAE) уровня профиля глюкозы исходной и итоговой версиями модели на горизонтах 30, 60, 90 и 120 минут.

	Горизонт прогнозирования (мин)			
	30	60	90	120
ИНС v. 1	0,86	1,41	1,72	1,89
ИНС v. 2	0,80	1,30	1,50	1,70

Примечание. MAE – средняя абсолютная ошибка

Математическая модель ИНС и оптимизатор дозировок инсулина были реализована в виде программы для ЭВМ в качестве СППВР по оптимизации параметров помповой инсулинотерапии, размещённой в сети Интернет – веб-приложение (в настоящее время не находится в свободном доступе). Примеры интерфейсов представлены на рис. 2, 3.



Детское отделение

Сахарного диабета

Система поддержки принятия врачебных решений по оптимизации настроек инсулиновой помпы пациентов с сахарным диабетом 1-ого типа «DiaOptimum»

ЭНЦ

ФПО пациента:

Фамилия, Имя, Отчество

Укажите персонализированную информацию пациента:

Пол:

☐ мужской
☐ женский

Возраст (года):

года

Рост (см):

см

Вес (кг):

кг

HbA1c (%):

%

Длительность СД1:

года

Сбросить

Выберите диапазон оптимизации (американский формат даты «месяц-день-год»):

Дата начала анализа

Дата конца анализа

Месяц-День-Год

Месяц-День-Год

Загрузите электронные данные с инсулиновой помпы и, при необходимости, мониторинга глюкозы:


Medtronic (.csv): Перетащить или *Выбрать файл*

Libre data (.txt): Перетащить или *Выбрать файл*

Libre View (.csv): Перетащить или *Выбрать файл*

xDrip (.csv): Перетащить или *Выбрать файл*

Результат оптимизации:



Оптимизировать

Печатать/Скачать

Рисунок 2. Интерфейс СППВР по оптимизации параметров помповой инсулинотерапии у детей с СД1 до оптимизации данных.

44

Вывод по разделу 3.1:

Разработанная математическая модель позволяет прогнозировать показатели глюкозы на горизонте в 30, 60, 90 и 120 минут со средней абсолютной ошибкой 0,80, 1,30, 1,50 и 1,70 ммоль/л соответственно.

3.2 Оценка согласованности рекомендаций СППВР и врачебных рекомендаций

Клинико-лабораторная характеристика 40 пациентов представлена в табл. 6. Полученная выборка по возрасту и степени компенсации углеводного обмена является репрезентативной по отношению к целевой популяции детей с СД1 (см. табл. 4) – Ме возраста и HbA1c входят в 95% ДИ Ме возраста и Ме HbA1c полученной выборки (95% ДИ для Ме возраста составил 10,0-12,6, для Ме HbA1c 7,4-8,0). Общее количество точек анализа составило 2880 (40 пациентов), по 960 точек для БП, УК и ЧИ.

Таблица 6. Клинико-лабораторная характеристика 40 пациентов исследования по оценке согласованности рекомендаций СППВР и врачебных заключений.

Параметры	Ме [Q1; Q3]
Возраст, лет	11,6 [7,0; 15,0]
Рост, см	155,5 [126,0; 166,0]
Вес, кг	46,5 [26,0; 57,0]
Длительность СД1, лет	3,3 [2,0; 6,7]
СДИ, Ед/кг/сут	0,8 [0,6; 0,9]
СДИ, Ед/сут	35,3 [20,8; 54,7]
HbA1c, %	7,6 [6,9; 8,2]

Оценка согласованности корректировок БП, УК и ЧИ (табл. 8-10) по индексу Каппа (квадратично взвешенный) показала слабую степень согласованности. При оценке степеней согласованности получено, что полная согласованность направлений корректировок параметров ИП находится в диапазоне 37,5-53,8%, полная несогласованность – 4,5-17,4% (табл. 7, рис. 4). С клинической точки зрения более важным является согласованность по частоте встречаемости показателя. Из сравнения ДИ (табл. 7, рис. 4) следует, что:

- полная несогласованность направлений корректировок встречается статистически значимо реже, чем полная или частичная согласованность,
- для БП и УК частоты полной и частичной согласованности не различаются,
- для ЧИ полная согласованность встречается чаще, чем частичная.

Таблица 7. Результаты оценки степени согласованности по направлению/вектору принятия решения между рекомендациями СППВР и врачебным заключением (относительно исходных значений) в коррекции параметров помповой инсулинотерапии на выборке 40 пациентов.

	БП, % (n=960)	УК, % (n=960)	ЧИ, % (n=960)
Полная согласованность	40,6 (37,5; 43,8)	46,6 (43,4; 49,8)	50,6 (47,4; 53,8)
Частичная согласованность	44,4 (41,2; 47,6)	47,5 (44,3; 50,7)	42,1 (38,9; 45,3)
Полная несогласованность	15,0 (12,8; 17,4)	5,9 (4,5; 7,6)	7,3 (5,7; 9,1)

Примечание. Результаты представлены в виде частоты встречаемости показателя и его 95% ДИ.

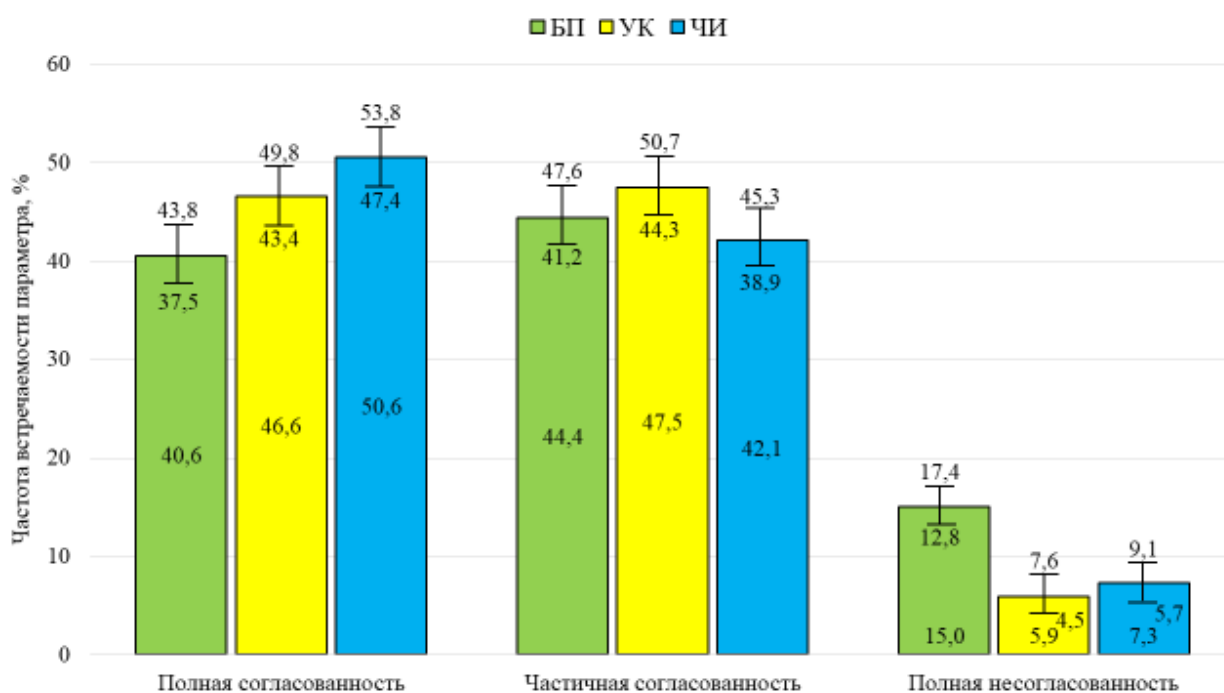


Рисунок 4. Степени согласованности (%) по направлению корректировки параметров ИП между врачом и СППВР (относительно исходных значений) (относительные частоты и 95% ДИ). Оценено по 960 точек настройки для каждого параметра.

Таблица 8. Согласованность рекомендаций СППВР и врачей в отношении корректировки БП на выборке 40 пациентов (960 точек корректировки)

	Врач			
		Уменьшить	Без изменений	Увеличить
	Уменьшить	193	170	63
	Без изменений	38	128	56
	Увеличить	81	162	69
Индекс Каппа (квадратично взвешенный): 0,17, 95% ДИ (0,11; 0,23)				

Таблица 9. Согласованность рекомендаций СППВР и врачей в отношении корректировки УК на выборке 40 пациентов (960 точек корректировки)

	Врач			
СППВР		Уменьшить	Без изменений	Увеличить
	Уменьшить	8	86	33
	Без изменений	115	315	33
	Увеличить	24	222	124
Индекс Каппа (квадратично взвешенный): 0,16, 95% ДИ (0,10; 0,22)				

Таблица 10. Согласованность рекомендаций СППВР и врачей в отношении коррективки ЧИ на выборке 40 пациентов (960 точек коррективки)

	Врач			
СППВР		Уменьшить	Без изменений	Увеличить
	Уменьшить	35	123	44
	Без изменений	49	417	167
	Увеличить	26	65	34
Индекс Каппа (квадратично взвешенный): 0,03, 95% ДИ (-0,04; 0,09)				

Из табл. 11 видно, что СППВР чаще корректировала БП (уменьшала, увеличивала), чем оставляла без изменений, а врач – наоборот. И СППВР, и врач чаще уменьшали значения БП, чем увеличивали. СППВР чаще увеличивала УК, чем уменьшала его; у врача увеличение и уменьшение значений УК встречалось одинаково часто. В большинстве случаев и СППВР, и врач оставляли значения ЧИ без коррекции, но в случае изменений СППВР чаще уменьшала значения, а врач – увеличивал.

Таблица 11. Частоты направлений коррективок параметров ИП СППВР и врачом (относительно исходных значений) параметров помповой инсулинотерапии на выборке 40 пациентов (960 точек коррекции каждого параметра)

Направление коррекции параметра	СППВР, % (n=960)	Врач, % (n=960)
БП, без изменений	23,1 (20,4; 25,8)	47,9 (44,7; 51,1)
БП, увеличение	32,5 (29,5; 35,5)	19,6 (17,1; 22,1)
БП, уменьшение	44,4 (41,3; 47,5)	32,5 (29,5; 35,5)
УК, без изменений	48,2 (45,0; 51,4)	64,9 (61,9; 67,9)
УК, увеличение	38,5 (35,4; 41,6)	19,8 (17,3; 22,3)
УК, уменьшение	13,2 (11,1; 15,3)	15,3 (13,0; 17,6)
ЧИ, без изменений	65,9 (62,9; 68,9)	63,0 (60,0; 66,1)
ЧИ, увеличение	13,0 (10,9; 15,1)	25,5 (22,7; 28,3)
ЧИ, уменьшение	21,0 (18,4; 23,6)	11,5 (9,5; 13,5)

Примечание. Результаты представлены в виде частоты встречаемости показателя и его 95% ДИ.

Далее оценивалась согласованность корректировок по величине. Из табл. 12 и рис. 5 видно, что статистически значимых различий в медианах среднечасовых показателей параметров инсулиновой помпы между СППВР и врачами нет. Также нет статистически значимых различий между рекомендациями СППВР и врачебными заключениями при сравнении с первичными настройками ИП.

Таблица 12. Среднечасовые параметры помповой инсулинотерапии перед консультацией и предлагаемые СППВР и врачами на выборке 40 пациентов.

	Исходная настройка (n=40)	СППВР (n=40)	Врач (n=40)	Р, U-тест		
				Исходно- СППВР	Исходно- Врач	СППВР -Врач

БП, Ед/час	0,6 [0,3; 1,2]	0,7 [0,3; 1,2]	0,7 [0,3; 1,2]	0,875	0,935	0,943
УК, Ед/ХЕ	1,1 [0,8; 1,4]	1,2 [0,8; 1,4]	1,2 [0,8; 1,6]	0,543	0,720	0,785
ЧИ, ммоль/л	4,6 [3,0; 8,8]	4,4 [3,0; 8,8]	4,4 [3,0; 6,8]	0,912	0,609	0,720

Примечание. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q1; Q3]

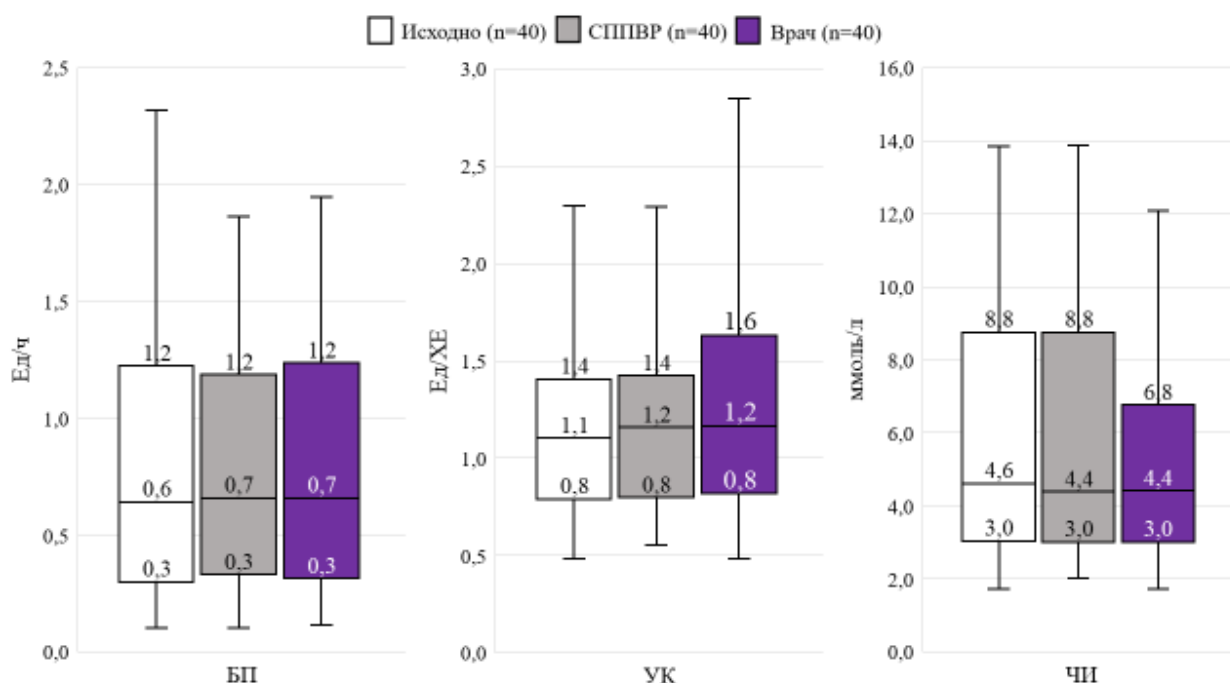


Рисунок 5. Среднечасовые параметры помповой инсулинотерапии исходно и предлагаемые СППВР и врачами (Me, Q1, Q3, min, max).

В табл. 13 приведены описательные статистики и ДИ MARD. Расхождения в величинах рекомендаций СППВР и врача до 10% являются клинически незначимыми, в связи с чем мы считаем согласованность рекомендаций СППВР и врача по коррекции УК и ЧИ по критерию MARD удовлетворительными. Для БП MARD превышала 10% в 14% случаях (55 из 390 случаев), 95% ДИ (11%; 18%).

Таблица №13. Отклонения величин корректировок СППВР по отношению к корректировкам врачами (MARD) при направлении полного согласия

	БП (n=390)	УК (n=447)	ЧИ (n=486)
MARD, %	2,3 (1,0; 5,4)	0 (0; 1,7)	0 (0; 0)

Примечание. Результаты представлены в виде медианы и 95% ДИ

СППВР стремилась увеличить количество интервалов для корректировки БП и УК по сравнению с врачебными рекомендациями (табл. 14, рис. 6). Для БП и ЧИ статистически значимых различий между рекомендациями СППВР и врачебными заключениями, и в отношении исходных настроек не обнаружено. При сравнении рекомендаций СППВР с врачебными заключениями и с первичными настройками ИП установлены статистически значимые различия по УК.

Таблица 14. Количество рекомендуемых интервалов корректировки параметров ИП перед консультацией и предлагаемые СППВР и врачами на выборке из 40 пациентов.

	Исходная настройка	СППВР	Врач	Р, U-тест		
				Исходно- СППВР	Исходно- Врач	СППВР -Врач
БП, шт.	6 [4; 7]	7 [5; 7]	5 [4; 6]	0,143	0,187	0,013
УК, шт.	4 [3; 5]	5 [4; 6]	4 [3; 5]	0,003	0,943	0,004
ЧИ, шт.	1,5 [1; 3]	1 [1; 3]	1 [1; 3]	0,928	0,482	0,563

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q1; Q3]. Поправка Бонферрони: $P=0,05/9 \approx 0,0055$.

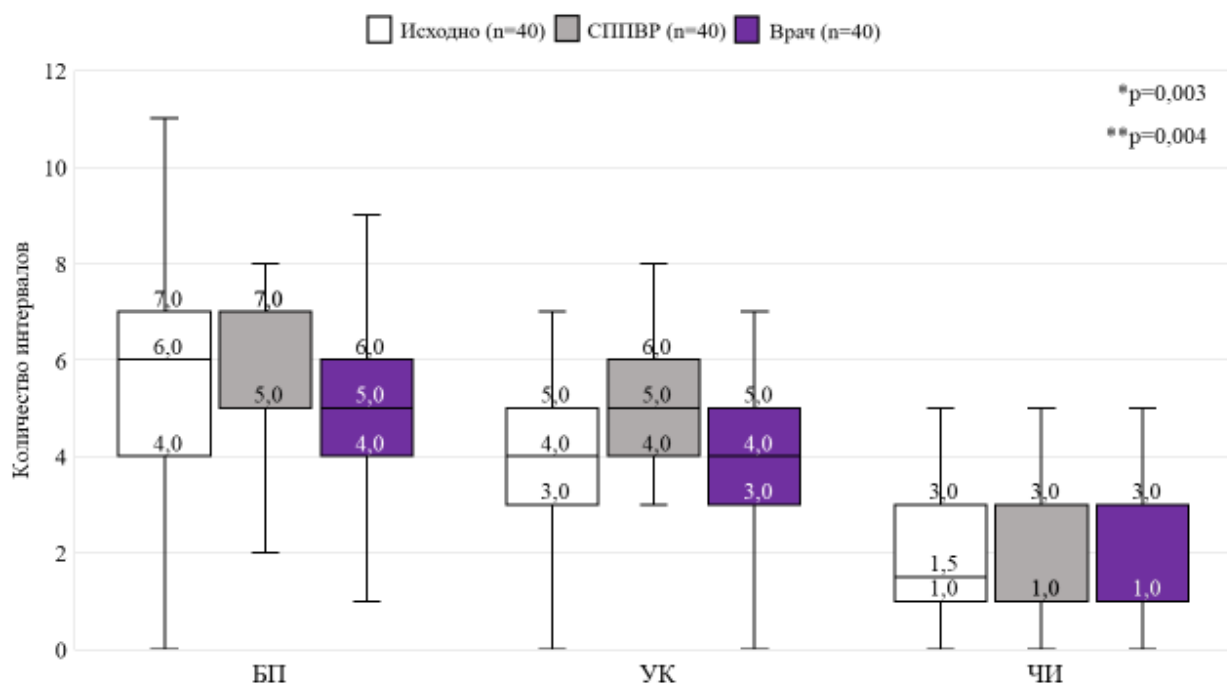


Рисунок 6. Количество интервалов помповой инсулинотерапии перед консультацией и предлагаемые СППВР и врачами (Me, Q1-Q3, min, max). Поправка Бонферрони: $P=0,05/9 \approx 0,0055$.

* сравнение рекомендаций СППВР и первичной настройки по УК (U-тест)

** сравнение рекомендаций СППВР и врача по УК (U-тест)

Выводы по разделу 3.2:

1. Различий среднечасовых настроек параметров инсулиновой помпы между СППВР и врачами-экспертами не обнаружено. Частота полной согласованности направления корректировок параметров помповой инсулинотерапии между СППВР и врачами составляет 37,5-53,8%, полной несогласованности – 4,5-17,4%.

2. При полной согласованности направления корректировок помповой инсулинотерапии, расхождение рекомендаций между СППВР и врачом-экспертом находилась в пределах допустимого диапазона: БП – 2,3%, 95% ДИ (1,0%; 5,4%), УК – 0%, 95% ДИ (0%; 1,7%), ЧИ – 0%, 95% ДИ (0%; 0%).

3.3 Клиническое тестирование СППВР

В РКИ включено 80 пациентов (исходная клинико-лабораторная характеристика групп и сравнение пациентов представлены в табл. 15); набор пациентов проводился с февраля по май 2023 г., клиническое исследование – с февраля по декабрь 2023 г. Сформированные группы статистически не различаются по всем проанализированным показателям. Полученная выборка по возрасту и степени компенсации углеводного обмена является репрезентативной по отношению к целевой популяции детей с СД1 (см. табл. 4) – Ме возраста и Ме HbA1c входят в 95% ДИ Ме возраста и Ме HbA1c полученной выборки (в основной группе 95% ДИ для Ме возраста составил 11,1-13,1, для Ме HbA1c 7,3-8,1, в группе контроля 95% ДИ для Ме возраста составил 11,2-13,3, для Ме HbA1c 7,2-7,9).

Середину клинического исследования (4-я консультация, 2-е измерение HbA1c) прошли 74 пациента из 80 (выбывание 7,5%) – 37 в основной группе и 37 в группе контроля (клинико-лабораторная характеристика и сравнение групп пациентов представлены в табл. 16). Группы остались сопоставимыми. Полученная выборка по возрасту и степени компенсации углеводного обмена является репрезентативной по отношению к целевой популяции детей с СД1 (см. табл. 4) – Ме возраста и Ме HbA1c входят в 95% ДИ Ме возраста и Ме HbA1c полученной выборки (в основной группе 95% ДИ для Ме возраста составил 10,9-12,7, для HbA1c Ме 7,3-8,2, в группе контроля 95% ДИ для возраста составил Ме 11,0-13,2, для HbA1c Ме 7,1-7,8).

Окончили клиническое исследование 63 пациента из 80 – 32 в основной группе и 31 в группе контроля (клинико-лабораторная характеристика и сравнение групп пациентов представлены в табл. 17). Группы остались сопоставимыми. Полученная выборка по возрасту и степени компенсации углеводного обмена является репрезентативной по отношению к целевой популяции детей с СД1 (см. табл. 4) – Ме возраста и HbA1c входят в 95% ДИ Ме возраста и Ме HbA1c полученной выборки (в основной группе 95% ДИ для Ме возраста составил 11,0-13,0, для Ме HbA1c 7,4-8,4, в группе контроля 95% ДИ для Ме возраста составил 11,3-13,7, для Ме HbA1c 7,0-7,9). Таким образом, выбывание было равномерным и составило 20% в основной группе и 22,5% в группе контроля.

Основными причинами выбывания пациентов из клинического исследования были:

1. Нежелание пациента продолжать участвовать и проводить дистанционные консультации (10 из 17 пациентов, 4 в основной группе, 6 в группе контроля), особенно во вторую половину клинического исследования; в первую половину по собственному желанию прервали участие 4 пациента, во вторую – 6 пациентов.
2. Технические проблемы в работе ИП (7 из 17 пациентов, 4 в основной группе, 3 в группе контроля), в результате которых пациент был вынужден вернуться к использованию МИИ.

В дальнейший анализ включены только пациенты, закончившие исследование (набор данных Per Protocol).

Таблица 15. Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов, включённых в РКИ (80 пациентов).

	Основная группа (n=40)	Группа контроля (n=40)	P, U-тест
Возраст, лет	12,6 [10,5; 14,8]	12,6 [9,6; 14,9]	0,569
Рост, см	158,5 [144,5; 167,0]	158,0 [135,0; 165,0]	0,355
Вес, кг	50,0 [37,0; 61,5]	44,5 [30,0; 60,5]	0,244
Длительность СД1, лет	4,2 [2,2; 7,7]	3,1 [2,2; 6,9]	0,518
СДИ, Ед/кг/сут	0,9 [0,8; 1,1]	0,9 [0,7; 1,1]	0,418
СДИ, Ед/сут	43,0 [30,0; 59,0]	38,0 [23,0; 64,0]	0,232
HbA1c, %	7,6 [6,9; 8,2]	7,4 [6,7; 7,9]	0,407
ВЦД (3,9-10,0 ммоль/л), %	62,7±14,5 (P _{sw} =0,771)	63,6±15,5 (P _{sw} =0,229)	0,677
ВНД (3,9 ммоль/л), %	3,2±3,0 (P _{sw} =0,111)	2,7±2,4 (P _{sw} =0,110)	0,636
ВВД (10,0 ммоль/л), %	34,3±16,8 (P _{sw} =0,255)	34,0±17,1 (P _{sw} =0,143)	0,699
Коэффициент вариации, %	35,3 [33,5; 39,2]	37,0 [33,3; 40,1]	0,506

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, среднего значения и СКО: Me [Q1; Q3], M±SD; данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования. P_{sw} – результат применения теста Шапиро-Уилка.

Таблица 16. Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов, прошедших половину (3 мес.) исследования (74 пациента).

	Основная группа (n=37)	Группа контроля (n=37)	P, U-тест
--	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------

Возраст, лет	12,9 [10,6; 15,0]	12,6 [9,6; 14,7]	0,389
Рост, см	159,0 [150,0; 167,0]	158,0 [135,0; 165,0]	0,185
Вес, кг	50,0 [38,0; 63,0]	42,0 [30,0; 60,0]	0,175
Длительность СД1, лет	4,5 [2,0; 7,8]	3,2 [2,2; 6,8]	0,584
СДИ, Ед/кг/сут	0,9 [0,8; 1,1]	0,9 [0,7; 1,0]	0,407
СДИ, Ед/сут	50,0 [32,0; 60,0]	38,0 [23,0; 63,0]	0,158
НbA1c, %	7,6 [7,1; 8,2]	7,3 [6,7; 7,8]	0,158
ВЦД (3,9-10,0 ммоль/л), %	61,8±14,4 (P _{sw} =0,960)	64,3±15,9 (P _{sw} =0,143)	0,338
ВНД (3,9 ммоль/л), %	3,1±3,0 (P _{sw} =0,091)	2,9±2,4 (P _{sw} =0,134)	0,838
ВВД (10,0 ммоль/л), %	35,5±16,4 (P _{sw} =0,553)	33,1±17,4 (P _{sw} =0,070)	0,312
Коэффициент вариации, %	35,2 [33,4; 39,2]	36,8 [33,2; 39,9]	0,683

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, среднего значения и СКО: Me [Q1; Q3], M±SD; данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования. P_{sw} – результат применения теста Шапиро-Уилка.

Таблица 17. Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов, окончивших (6 мес.) исследование (63 пациента).

	Основная группа (n=32)	Группа контроля (n=31)	P, U-тест
Возраст, лет	13,5 [11,0; 15,2]	12,7 [10,0; 15,2]	0,660
Рост, см	159,5 [151,0; 169,0]	160,0 [138,0; 167,0]	0,578

Вес, кг	50,0 [41,5; 64,0]	49,0 [32,0; 64,0]	0,406
Длительность СД1, лет	4,3 [2,2; 7,9]	3,7 [2,1; 7,8]	0,695
СДИ, Ед/кг/сут	0,9 [0,8; 1,1]	0,9 [0,8; 1,1]	0,820
СДИ, Ед/сут	46,5 [32,5; 62,5]	48,0 [23,0; 68,0]	0,518
HbA1c, %	7,7 [7,2; 8,2]	7,3 [6,5; 7,9]	0,114
ВЦД (3,9-10,0 ммоль/л), %	61,1±14,8 (P _{sw} =0,931)	64,8±17,2 (P _{sw} =0,106)	0,236
ВНД (3,9 ммоль/л), %	2,8±2,5 (P _{sw} =0,084)	2,9±2,5 (P _{sw} =0,101)	0,667
ВВД (10,0 ммоль/л), %	36,2±16,6 (P _{sw} =0,707)	32,5±18,9 (P _{sw} =0,088)	0,247
Коэффициент вариации, %	35,1 [32,5; 39,2]	37,2 [33,4; 39,9]	0,393

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, среднего значения и СКО: Me [Q1; Q3], M±SD; данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования. P_{sw} – результат применения теста Шапиро-Уилка.

По данным систем мониторинирования глюкозы (отчёты созданы за последние 3 месяца использования системы мониторинга глюкозы) из табл. 18 и рис. 7 видно, что к четвёртой консультации в основной группе отмечается статистически значимое увеличение ВЦД и снижение ВВД. С 3 по 6 мес. (с 4 по 7 консультации) в основной группе дальнейшего улучшения не происходит, в то время как в группе контроля статистически значимых изменений между началом и окончанием исследования не установлено. Для ВНД статистически значимые различия установлены в основной группе к концу исследования. Между группами за время клинического исследования статистически значимых различий по диапазонам не установлено.

Таблица 18. Время в целевом и смежных диапазонах по данным систем мониторинга глюкозы пациентов, окончивших клиническое исследование (6 мес., 63 пациента).

	Основная группа (n=32)	Группа контроля (n=31)	P, U-тест
ВЦД (3,9-10,0 ммоль/л), %			
1 консультация	61,1±14,8 (P _{sw} =0,931)	64,8±17,2 (P _{sw} =0,106)	0,236
4 консультация	66,4±10,3 (P _{sw} =0,872)	67,7±12,5 (P _{sw} =0,104)	0,490
7 консультация	64,8±11,8 (P _{sw} =0,259)	66,3±13,3 (P _{sw} =0,344)	0,628
P, W-тест 1-4 консультации	0,002	0,045	
P, W-тест 4-7 консультации	0,202	0,265	
P, W-тест 1-7 консультации	0,045	0,381	
ВНД (<3,9 ммоль/л), %			
1 консультация	2,8±2,5 (P _{sw} =0,084)	2,9±2,5 (P _{sw} =0,101)	0,667
4 консультация	4,1±3,9 (P _{sw} =0,093)	3,7±2,9 (P _{sw} =0,112)	0,886
7 консультация	3,7±3,2 (P _{sw} =0,090)	3,1±2,4 (P _{sw} =0,081)	0,534
P, W-тест 1-4 консультации	0,018	0,112	
P, W-тест 4-7 консультации	0,443	0,050	

Р, W-тест 1-7 консультации	0,013	0,690	
ВВД (>10,0 ммоль/л), %			
1 консультация	36,2±16,6 (P _{sw} =0,707)	32,5±18,9 (P _{sw} =0,088)	0,247
4 консультация	29,5±11,8 (P _{sw} =0,914)	28,2±13,8 (P _{sw} =0,134)	0,393
7 консультация	31,5±13,3 (P _{sw} =0,405)	30,3±15,1 (P _{sw} =0,401)	0,628
Р, W-тест 1-4 консультации	<0,001	0,021	
Р, W-тест 4-7 консультации	0,081	0,168	
Р, W-тест 1-7 консультации	0,027	0,165	

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и СКО: M±SD; данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования. P_{sw} – результат применения теста Шапиро-Уилка. Поправка Бонферрони: P₀=0,05/3=0,017.

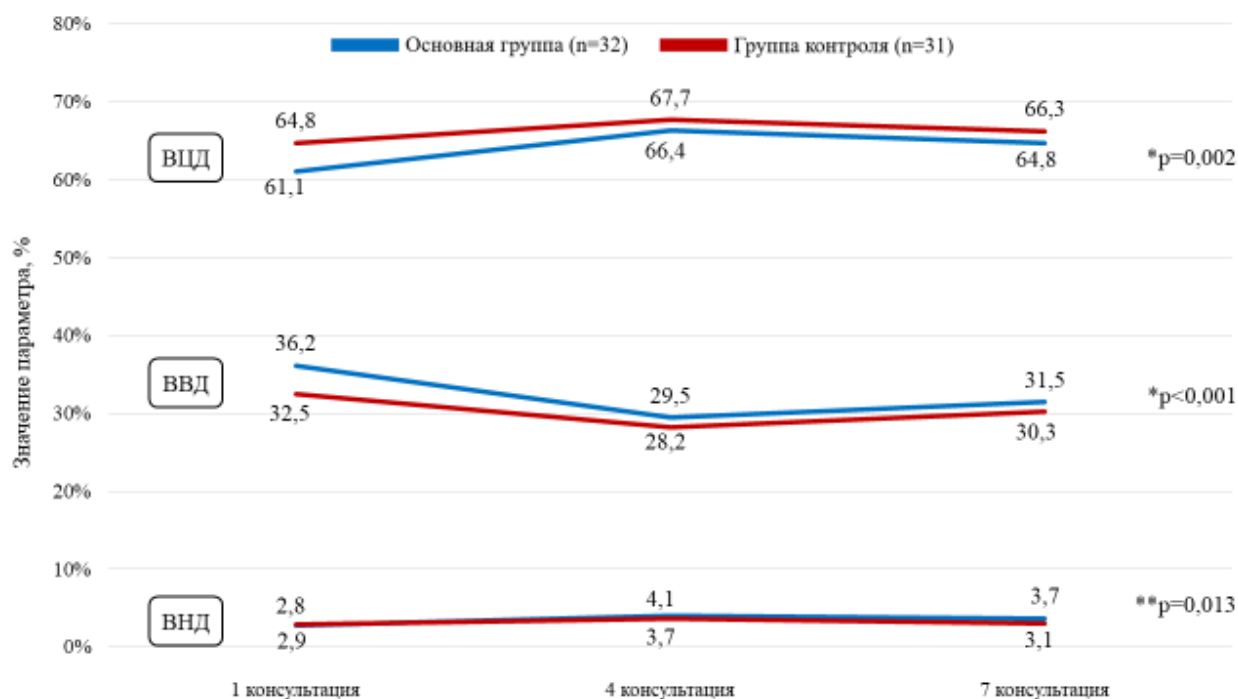


Рисунок 7. Время в целевом и смежных диапазонах по данным систем мониторинга глюкозы пациентов, окончивших клиническое исследование (6 мес.), в основной группе (n=32) и группе контроля (n=31) (средние значения показателя); данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования

* сравнение 1 и 4 консультаций основной группы (W-тест).

** сравнение 1 и 7 консультаций основной группы (W-тест).

Был проведён отдельный анализ динамики изменения временных диапазонов за первую половину наблюдения (1-4 консультации) у пациентов, которые завершили середину клинического исследования (4 консультация, 2 измерение HbA1c) – по 37 пациентов в обеих группах (74 пациента из 80).

По данным систем мониторингирования глюкозы (отчёты созданы за последние 3 месяца использования системы мониторинга глюкозы) из табл. 19 и рис. 8 видно, что в обеих группах отмечалось статистически значимое увеличение ВЦД, статистически значимое уменьшение ВВД. В группе

контроля установлено статистически значимое увеличение ВНД. Статистически значимых различий между группами не установлено.

Таблица 19. Время в целевом и смежных диапазонах по данным систем мониторинга глюкозы пациентов, прошедших половину клинического исследования (3 мес., 74 пациента).

	Основная группа (n=37)	Группа контроля (n=37)	P, U-тест
ВЦД (3,9-10,0 ммоль/л), %			
1 консультация	61,8±14,4 (P _{sw} =0,960)	64,9 ±15,9 (P _{sw} =0,143)	0,338
4 консультация	66,8±10,0 (P _{sw} =0,765)	68,0±11,9 (P _{sw} =0,070)	0,452
P, W-тест	<0,001	0,004	
ВНД (<3,9 ммоль/л), %			
1 консультация	3,0±2,8 (P _{sw} =0,101)	2,9±2,4 (P _{sw} =0,086)	0,838
4 консультация	4,1±4,0 (P _{sw} =0,077)	4,0±2,9 (P _{sw} =0,083)	0,764
P, W-тест	0,040	0,019	
ВВД (>10,0 ммоль/л), %			
1 консультация	35,5±16,4 (P _{sw} =0,523)	33,1±17,4 (P _{sw} =0,070)	0,315
4 консультация	29,1±11,2 (P _{sw} =0,833)	27,8±13,0 (P _{sw} =0,062)	0,344
P, W-тест	<0,001	0,001	

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и СКО: M±SD; данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца

использования. P_{sw} – результат применения теста Шапиро-Уилка. Поправка Бонферрони: $P_0=0,05/2=0,025$.

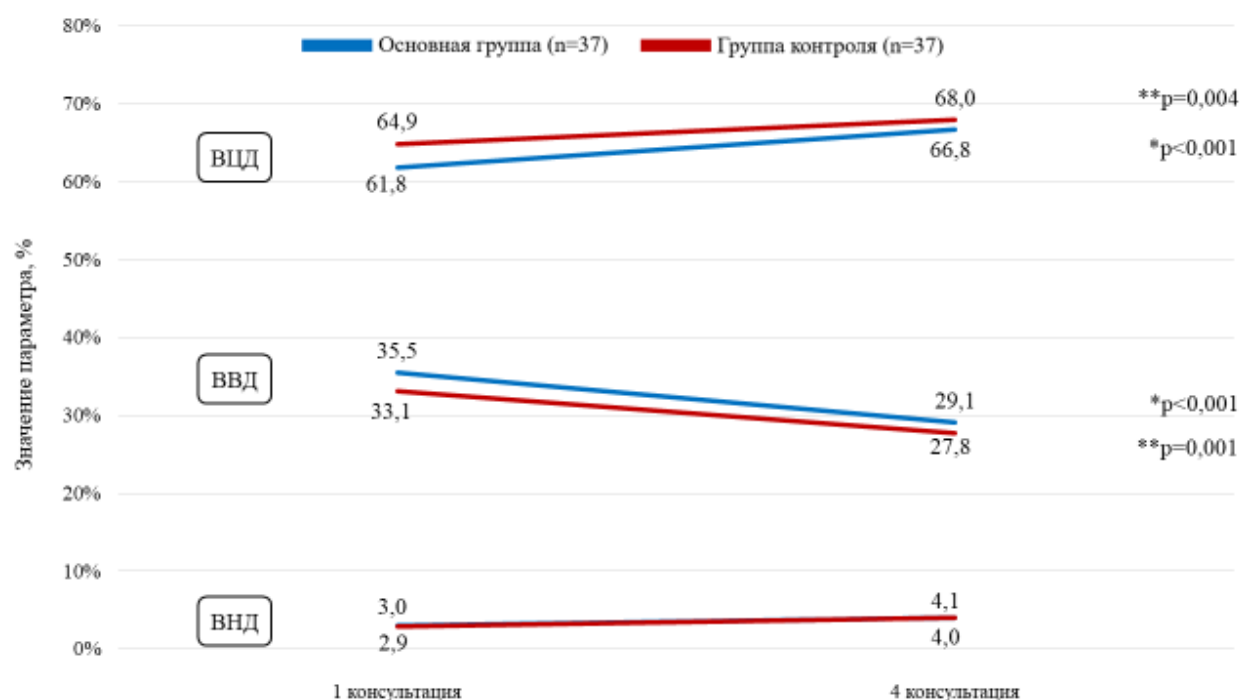


Рисунок 8. Время в целевом и смежных диапазонах по данным систем мониторинга глюкозы пациентов, прошедших половину клинического исследования (3 мес.), в основной группе (n=32) и группе контроля (n=31) (средние значения показателя); данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования

* сравнение в основной группе (W-тест).

** сравнение в контрольной группе (W-тест).

В табл. 20 приведены значения по основному исходу РКИ – относительному приросту ВЦД (%). Разность средних относительного прироста ВЦД на 7 консультации в группах составила 3,02, односторонний 95% ДИ (-4,55; inf). Таким образом, нижняя граница этого ДИ больше предела

неменьшей эффективности -5%, и гипотеза меньшей эффективности может быть принята.

Таблица 20. Прирост ВЦД по данным систем мониторинга глюкозы пациентов, окончивших клиническое исследование (6 мес.), в основной группе и группе контроля (%).

	Основная группа (n=32)	Группа контроля (n=31)
Относительный прирост ВЦД, %	8,82±17,70 ($P_{sw}=0,199$)	5,80±18,29 ($P_{sw}=0,082$)
Разность среднего относительного прироста ВЦД, %	3,02, односторонний 95% ДИ (-4,55; inf)	

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и СКО: $M \pm SD$; данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования.

В обеих группах отмечалось статистически значимое более выраженное изменение дельты ВВД в первую половину исследования, чем во вторую; для ВЦД аналогичные результаты наблюдались в основной группе, и статистическая тенденция к ним в группе контроля (табл. 21). Статистически значимых различий между группами нет.

Таблица 21. Изменения времени нахождения значений глюкозы в целевом и смежных диапазонах по данным систем мониторинга глюкозы между началом, серединой и окончанием клинического исследования.

	Основная группа (n=32)	Группа контроля (n=31)	P, U- тест
Изменение ВЦД (3,9-10,0 ммоль/л), %			
4-1 консультация	6,5 [0; 10,0]	2,0 [-2,0; 7,0]	0,152
7-4 консультация	-2,0 [-4,0; 2,5]	0 [-4,0; 3,0]	0,811
7-1 консультация	3,5 [-5,0; 11,5]	2,0 [-4,0; 8,0]	0,378
P, W-тест 4-1 и 7-4 консультации	0,002	0,024	
Изменение ВНД (<3,9 ммоль/л), %			
4-1 консультация	0 [-1,0; 3,0]	0 [-1,0; 3,0]	0,543
7-4 консультация	0 [-1,5; 1,0]	0 [-2,0; 1,0]	0,456
7-1 консультация	1,0 [0; 2,0]	0 [-1,0; 2,0]	0,152
P, W-тест 4-1 и 7-4 консультации	0,080	0,077	
Изменение ВВД (>10,0 ммоль/л), %			
4-1 консультация	-7,5 [-11,5; -1,0]	-4,0 [-9,0; 3,0]	0,231
7-4 консультация	2,0 [-2,5; 4,5]	1,0 [-3,0; 5,0]	0,991
7-1 консультация	-3,5 [-12,5; 3,0]	-1,0 [-9,0; 3,0]	0,432
P, W-тест 4-1 и 7-4 консультации	<0,001	0,007	

Примечание. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q1; Q3]. Поправка Бонферрони: $P_0=0,05/3=0,017$.

В результате шестимесячного наблюдения отмечается статистически значимое снижение уровня HbA1c в основной группе (табл. 22, рис. 9), при этом статистически значимых различий между основной группой и группой контроля на протяжении всего клинического исследования нет. Наиболее выраженное улучшение уровня HbA1c отмечается в основной группе за первые три месяца наблюдения, при этом статистически значимой динамики

за вторые три месяца наблюдения нет. В группе контроля наблюдается статистическая тенденция к снижению показателя в первые три месяца исследования.

Таблица 22. HbA1c на протяжении 6 месяцев клинического исследования.

	HbA1c, %		P, U-тест
	Основная группа (n=32)	Группа контроля (n=31)	
1 консультация	7,7 [7,3; 8,2]	7,3 [6,5; 7,9]	0,114
4 консультация	7,3 [6,8; 7,7]	7,1 [6,7; 7,6]	0,611
7 консультация	7,2 [6,8; 7,9]	7,1 [6,7; 7,9]	0,880
Р, W-тест 1-4 консультации	<0,001	0,047	
Р, W-тест 4-7 консультации	0,552	0,147	
Р, W-тест 1-7 консультации	0,003	0,411	

Примечание. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q1; Q3]; Поправка Бонферрони: $P_0=0,05/3=0,017$.

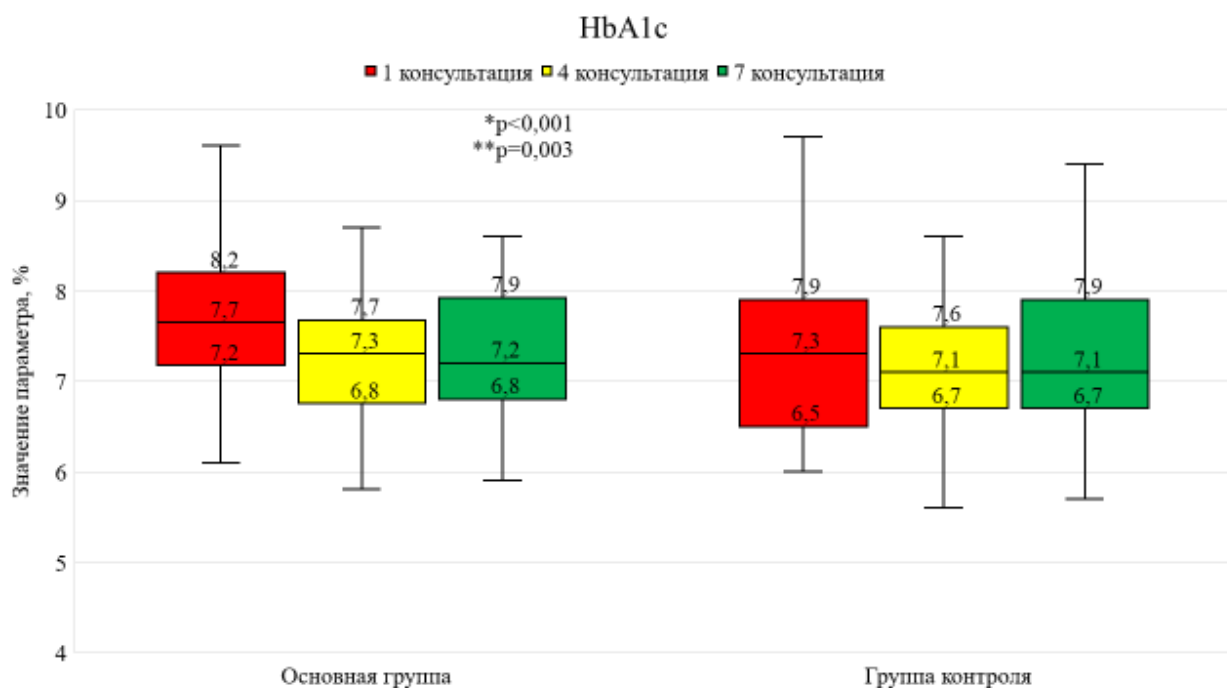


Рисунок 9. Уровни HbA1c за время клинического исследования в основной группе и группе контроля (Me, Q1-Q3, min, max).

* сравнение 1 и 4 консультаций (W-тест).

** сравнение 1 и 7 консультаций (W-тест).

Согласно табл. 23 в обеих группах изменение HbA1c имело статистически значимое выраженное снижение в первую половину исследования, чем во вторую. Статистически значимых различий между группами нет.

Таблица 23. Изменения HbA1c между началом, серединой и окончанием клинического исследования.

	Изменение HbA1c, %		P, U-тест
	Основная группа (n=32)	группа контроля (n=31)	
4-1 консультация	-0,4 [-0,8; -0,2]	-0,2 [-0,6; 0,1]	0,077

7-4 консультация	0,1 [-0,2; 0,3]	0,1 [-0,2; 0,3]	0,977
7-1 консультация	-0,3 [-0,9; 0,1]	0 [-0,5; 0,3]	0,126
Р, W-тест 4-1 и 7-4 консультации	<0,001	0,017	

Примечание. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q1; Q3]; Поправка Бонферрони: $P_0=0,05/3=0,017$.

В результате трехмесячного наблюдения критериев гликемического контроля (ВЦД >70%, ВНД <4%, HbA1c <7%) в основной группе достигли 24,3%, в группе контроля – 27,0% (табл. 24, статистически значимых различий между группами нет). К шестому месяцу исследования процент пациентов, достигших критериев гликемического контроля, составил в основной группе – 18,8%, в группе контроля – 32,3% (статистически значимых различий между группами нет). Причиной уменьшения количества пациентов, достигших гликемического контроля, к концу исследования является выбывание пациентов из клинического исследования (нежелание пациента продолжать участие, технические неисправности в работе ИП).

Таблица 24. Количество пациентов и характеристика их профиля глюкозы и HbA1c, достигших гликемического контроля к середине (3 мес.) и к концу исследования (6 мес.)

	Основная группа	Группа контроля	Р, U-тест
	4 консультация		
Количество пациентов в группе на момент консультации (n)	37	37	

Количество пациентов, достигших гликемического контроля, (n (%))	9 (24,3)	10 (27,0)	
ВЦД, %	77,1 (73,0; 81,3) (P _{sw} =0,288)	79,0 (76,0; 82,0) (P _{sw} =0,360)	0,400
ВНД, %	2,3 (1,2; 3,5) (P _{sw} =0,232)	2,7 (1,7; 3,7) (P _{sw} =0,087)	0,604
HbA1c, %	6,7 (6,5; 6,9) (P _{sw} =0,149)	6,6 (6,5; 6,8) (P _{sw} =0,777)	0,905
	7 консультация		
Количество пациентов в группе на момент консультации (n)	32	31	
Количество пациентов, достигших гликемического контроля, (n (%))	6 (18,8)	10 (32,3)	
ВЦД, %	74,3 (70,0; 78,6) (P _{sw} =0,269)	77,0 (72,7; 81,3) (P _{sw} =0,139)	0,313
ВНД, %	2,2 (1,7; 2,6) (P _{sw} =0,079)	2,8 (2,1; 3,5) (P _{sw} =0,191)	0,220
HbA1c, %	6,7 (6,4; 6,9) (P _{sw} =0,129)	6,7 (6,5; 6,9) (P _{sw} =0,247)	0,958

Примечание. Результаты представлены в виде среднего значения и 95% ДИ, частоты: М (±95%), n.

Из табл. 25 и рис. 10 следует, что статистически значимые изменения коэффициента вариации глюкозы по данным систем мониторинга глюкозы установлены в основной группе – увеличение параметра. Статистически значимых различий между группами нет.

Таблица 25. Коэффициент вариации глюкозы в группах по данным систем мониторинга глюкозы за 6 месяцев клинического исследования.

	Основная группа (n=32)	Группа контроля (n=31)	P, U-тест
1 консультация, %	35,1 [32,3; 39,2]	37,2 [33,4; 39,9]	0,393
4 консультация, %	37,3 [33,7; 40,7]	35,2 [33,0; 41,6]	0,748
7 консультация, %	37,8 [34,2; 41,5]	37,6 [34,0; 40,9]	0,769
P, W-тест 1-4 консультации	0,009	0,244	
P, W-тест 4-7 консультации	0,411	0,624	
P, W-тест 1-7 консультации	0,002	0,119	

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q1; Q3]. Поправка Бонферрони: $P_0=0,05/3=0,017$.

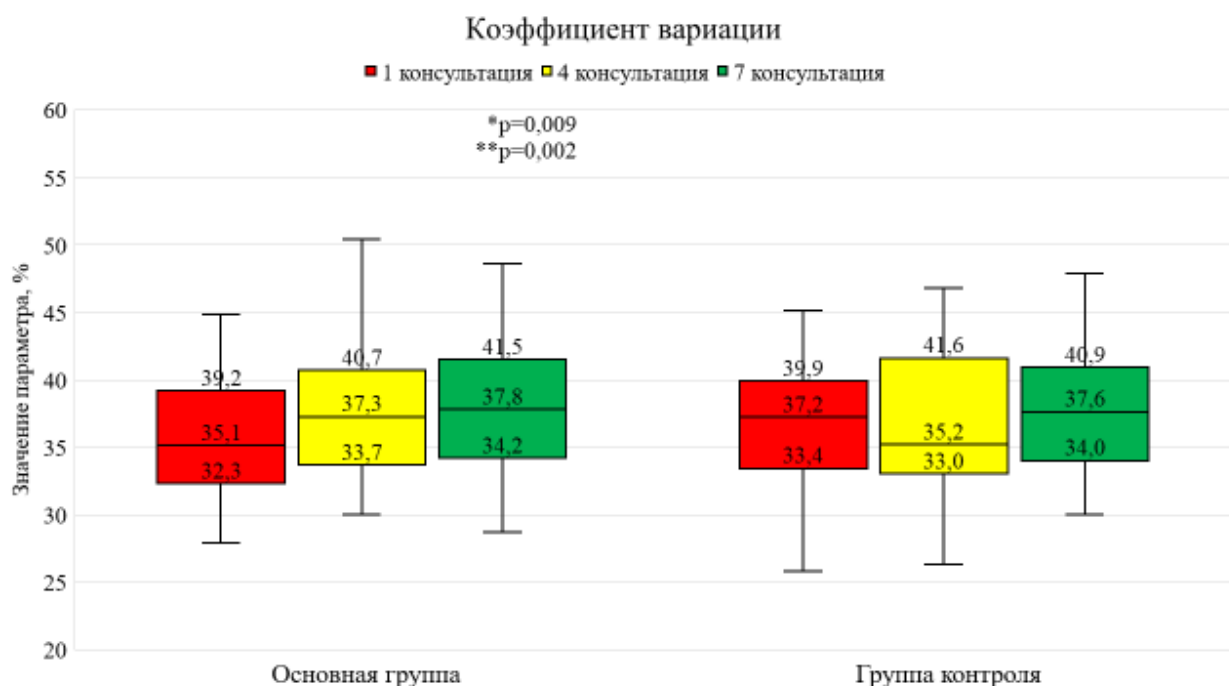


Рисунок 10. Коэффициент вариации глюкозы в группах по данным систем мониторинга глюкозы за 6 месяцев клинического исследования (Me, Q1-Q3, min, max)

* сравнение 1 и 4 консультаций в основной группе (W-тест).

** сравнение 1 и 7 консультаций в основной группе (W-тест).

В основной группе и группе контроля не было зарегистрировано острых осложнений сахарного диабета (тяжелая гипогликемия, диабетический кетоацидоз) – 0%, 95% ДИ (0%; 11%).

В основной группе врачам было рекомендовано следовать рекомендациям программы, однако в случае необходимости (значительное несоответствие рекомендаций по мнению врача) врач мог скорректировать или отказаться от предлагаемых рекомендации. Процент отказа врача от рекомендаций СППВР за время клинического исследования составил 6,4% (2 пациента из 32). Причиной отказа врачом рекомендаций СППВР явилось грубое нарушение пациентом рекомендаций по самоконтролю и режиму инсулинотерапии – пропуски болюсного введения инсулина, неправильный

подсчёт ХЕ. Данным пациентам не проводилась коррекция параметров ИП, а проводились образовательные беседы, даны рекомендации по соблюдению самоконтроля, диеты и режиму инсулинотерапии. Исходя из табл. 26 видно, что к концу исследования у обоих пациентов были те же параметры состояния углеводного обмена, что и в начале исследования. Поэтому мы считаем, что данные пациенты не оказали существенного влияния на итоговые результаты основной группы.

Таблица 26. Доли временных диапазонов и HbA1c у двух пациентов основной группы, у которых врачи отказались от рекомендации СППВР.

	Пациент 1	Пациент 2
	ВЦД (3,9-10,0 ммоль/л), %	
1 консультация	27,0	43,0
4 консультация	46,0	40,0
7 консультация	31,0	40,0
	ВНД (<3,9ммоль/л), %	
1 консультация	2,0	3,0
4 консультация	5,0	2,0
7 консультация	3,0	0
	ВВД (>10,0 ммоль/л), %	
1 консультация	71,0	54,0
4 консультация	49,0	58,0
7 консультация	66,0	60,0
	HbA1c, %	
1 консультация	13,7	9,6
4 консультация	10,2	9,9
7 консультация	13,0	9,7

Выводы по разделу 3.3:

1. Коррекция настроек ИП с помощью СППВР на основе математической модели имеет неменьшую эффективность, чем коррекция врачом-экспертом, по критерию относительного прироста ВЦД за 6 месяцев: разность относительного прироста медианы ВЦД в группах составила 3,02% с нижней границей одностороннего 95% ДИ -4,55%.
2. Применение математической модели для коррекции настроек помповой инсулинотерапии у детей с СД1 позволяет достигнуть за 6 мес. улучшения гликемического контроля: увеличению медианы ВЦД на 3,5%, снижению медианы HbA1c на 0,3% без возникновения острых осложнений сахарного диабета (диабетический кетоацидоз, тяжелая гипогликемия) – 0%, 95% ДИ (0%; 11%).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Разработка СППВР

Методы искусственного интеллекта предоставляют мощные средства для решения многих проблем в лечении СД1, и эти методы могут быть эффективно использованы при разработке СППВР.

Предсказание профиля глюкозы является важным компонентом СППВР. В литературе различают краткосрочное прогнозирование (период прогноза 10-30 минут), среднесрочное прогнозирование (60-90 минут) и долгосрочное прогнозирование (120-200 минут). Согласно Oviedo S. et al. [64] модели по предсказанию уровня глюкозы можно разделить на 3 группы – физиологические, модели, управляемые данными и гибридные. Для физиологических моделей характерно использование математических формул, описывающих модель всасывания еды, действия инсулина (модель Далла Мана [65], модель Ховорки [66] и минимальная модель Бергмана [67]). Модели, управляемые данными, в своей разработке используют машинные методы обучения (НС, модели временных рядов, авторегрессию и др.). Это стало возможным благодаря появлению большого массива электронных данных о гликемическом профиле пациентов с СД1. Гибридная модель использует машинные методы обучения, дополненные физиологическими моделями. Разработанная нами математическая модель по предсказанию уровня глюкозы относится к группе управляемых данными, так как в обучении НС использовались только входные и выходные данные (электронные данные с ИП и НМГ, метаданные пациента), между которыми выявлялись закономерности. Нами была проведена оценка эффективности нашей модели с другими актуальными зарубежными моделями из группы управляемых данными [56, 59]. Наша модель имеет меньший риск развития системной ошибки и более точные показатели прогнозирования профиля глюкозы на всех четырёх точках, 30-60-90-120 минут. Нам удалось снизить ошибку примерно в полтора раза по сравнению с линейными методами прогнозирования

глюкозы у пациентов с СД1. В результате оптимизации настроек ИП отмечается увеличение ВЦД в среднем на 7,5%.

4.2 Согласованность рекомендаций между СППВР и врачом

На базе ИНС по предсказанию профиля глюкозы и оптимизатора параметров ИП для практического использования было разработано веб-приложение – СППВР. Система предназначена для врачей-детских эндокринологов и помогает корректировать показатели БП и калькулятора помощника болюса у детей с СД1, использующих помповую инсулинотерапию и МНГ/ФМГ.

Для оценки возможности клинического использования модели нами проведена оценка сопоставимости рекомендаций СППВР с рекомендациями врачей при коррекции помповой инсулинотерапии, дополненной МНГ/ФМГ, у детей с СД1. Согласно индексу Каппа (взвешенная) согласованность рекомендаций СППВ и врачебных рекомендаций по всем трем параметрам помповой инсулинотерапии находилась в диапазоне 0,063-0,149, что соответствует незначительной согласованности. Однако, частота встречаемости полной согласованности по всем трём параметрам помповой инсулинотерапии (БП, УК, ЧИ) находилась в диапазоне 37,5-53,8%, а частичной согласованности – 38,9-50,7%, что клинически является удовлетворительным и соответствует ранее проведённым исследованиям [39].

При полном согласии по направлению корректировки более выраженные расхождения значений (по МАЕ) между врачом и СППВР получены для БП, чем для калькулятора помощника болюса (УК и ЧИ). Выраженность расхождений до 10% является клинически незначимой [46], в связи с чем мы считаем согласованность рекомендаций СППВР и врача по величине удовлетворительными.

СППВР увеличивает количество интервалов настроек УК по сравнению с врачами. Ранее проведённые исследования показали, что потребность в

инсулине в течение дня разная, и это зависит в основном от возраста и стадии полового созревания [68, 69]. Эугликемическое клэмп-исследование показало, что требуется от 2,5 до 4 часов до тех пор, пока значительное изменение базальной инфузии приведет к новому стабильному уровню [70], поэтому до 10 базальных интервалов являются эффективными с существующими аналогами инсулина. СППВР имеет лимитированное количество интервалов для всех параметров ИП – максимум 8.

СППВР имела тенденцию рекомендовать увеличивать значения УК и снижать БП; таким образом, больше инсулина можно вводить болюсно и меньше – в виде базальных доз. Вывод о том, что больше инсулина следует вводить в виде болюсов, чем базальных доз, наблюдался в исследованиях с помпой [71] и замкнутым циклом [72], и было установлено, что он связан с лучшим гликемическим контролем и уровнем HbA1c.

Имеется ограниченное количество исследований в мировой практике по оценке согласованности рекомендаций по коррекции помповой инсулинотерапии как между врачами, так между врачами и алгоритмами. В исследовании Nimri R. et al. [39] оценивалась согласованность между врачами (26 специалистов из 16 стран), а также между врачами и автоматизированным алгоритмом Advisor Pro (DreaMed Diabetes Ltd, Петах-Тиква, Израиль) в коррекции помповой инсулинотерапии у 15 пациентов с СД1 (средний возраст составил 16,2 года $\pm 4,3$, из которых 4 пациента старше 20 лет, средний уровень HbA1c 8,3% $\pm 0,9$). Полное согласие между врачами, а также между врачами и программой по вектору принятия решения во всех трёх параметрах ИП было одинаковым $\sim 45\%$ (среднее значение). Было обнаружено, что уровень полной несогласованности вектора принятия решения несколько выше для коррекции базального профиля, чем для коррекции УК и ЧИ. Это также было обнаружено и в нашем исследовании.

Отличительными особенностями нашего исследования от исследования согласованности Advisor Pro являются возрастной диапазон и степень

компенсации углеводного обмена. В зарубежном исследовании основной объем составляли пациенты более взрослой возрастной группы, чем у нас. Это привело к стабильному течению СД1 у пациентов зарубежного исследования за счёт окончания полового развития (отсутствия резких гормональных изменений, связанных с ростом и развитием организма), общей стабилизацией образа жизни (образ жизни взрослых носит более закономерный характер), а также с приобретением ответственности и большей самостоятельности пациентами в управлении СД1. Наше исследование включало в себя пациентов всех возрастных групп, со всеми особенностями течения СД1 в каждый период формирования организма. В зарубежном исследовании компенсация углеводного обмена была хуже, чем у нас. Компенсация пациентов с высокими значениями HbA1c чаще заключается к коррекции инсулинотерапии, в то время как средние значения HbA1c могут подразумевать больше решение дополнительных вопросов, чем коррекцию инсулинотерапии. Результаты согласованности рекомендаций по коррекции помповой инсулинотерапии между врачом и программой в нашем и зарубежном исследованиях совпадают. Но можно предположить, что в случае полного соответствия нашего исследования по возрастному диапазону и степени компенсации углеводного обмена зарубежному исследованию, степень согласованности рекомендаций нашей программы с врачебными заключениями могла бы быть выше.

Несколько небольших исследований показали, что корректировка дозы инсулина, производимая программным обеспечением для пациентов, использующих МИИ и СКГК (с помощью глюкометра), может выполняться безопасно и эффективно. Было обнаружено, что рекомендации аналогичны врачебным [73, 74], и могут снизить потребность в дополнительных посещениях клиники для пациентов с СД2 [75]. В исследовании, проведенном в Нидерландах, оценивались факторы, которые повлияли на решение 190 медицинских работников о титровании базального инсулина для пациентов с

СД2. Было обнаружено, что даже для СД2, для которого существуют руководящие принципы и официальные рекомендации, а корректировка проще, поскольку корректируется только базальный инсулин, величина титрования инсулина значительно различается между специалистами [76].

Таким образом, среди врачей, даже при наличии стандартизированных рекомендаций по терапии заболевания, наблюдается значительная несогласованность в подходах к коррекции терапии, что вероятно, связано с различным опытом и мотивацией на достижение определенных целевых параметров, а также иными, субъективными причинами. Следовательно, сравнение согласованности СППВР с экспертным мнением врачей может давать также значительные отклонения, что и продемонстрировано в нашем исследовании.

4.3 Клиническое исследование СППВР

Получив удовлетворительные результаты согласованности между врачебными рекомендациями и рекомендациями СППВР нами проведено клиническое исследование. Представлены данные по 63 пациентам, которые окончили клиническое исследование: провели 7 дистанционных консультаций и имеют три измерения HbA1c (1, 4 и 7 консультации).

По результатам 6-ти месячного наблюдения (1-7 консультации) статистическая тенденция снижения ВВД отмечалась в основной группе – медиана дельты ВВД между 1 и 7 консультациями составила -3,5% [-12,5; 3,0]. Статистическая тенденция увеличения ВЦД отмечалась в основной группе – медиана дельты между 1 и 7 консультациями составила 3,5% [-5,0; 11,5]. Статистически значимых различий по всем трём показателям временных диапазонов между группами не было. В основной группе получены статистически значимые увеличение ВЦД и снижение ВВД в первую половину исследования (1-4 консультации), в то время как в группе контроля эти значения имели статистически значимую тенденцию. Медиана дельты

изменения ВЦД и ВВД в основной группе в первую половину исследования была статистически значимо выраженной, чем во вторую; в группе контроля аналогичная статистически значимая динамика была для ВВД, а для ВЦД – имела статистическую тенденцию.

В основной группе к концу исследования отмечалось статистически значимое увеличение показателей ВНД относительно исходного уровня – медиана дельты между 1 и 7 консультациями составила 1,0% [0; 2,0], при отсутствии статистически значимых различий между группами. Данная тенденция может быть связана с улучшением гликемического контроля в основной группе, так как снижение ВЦД и увеличение ВВД сопряжено с увеличением частоты эпизодов гипогликемий. Учитывая, что итоговое (7 консультация) среднее значение ВНД основной группы не выходило за пределы верхней допустимой границы (4%), отсутствие эпизодов тяжелой гипогликемии у пациентов за весь период наблюдения, данная тенденция является допустимой.

Разность прироста среднего значения ВЦД на 7 консультации в группах составила 3,02 (-4,55; inf), что не выходит за пределы нижней границы (>-5). Таким образом гипотеза наименьшей эффективности не отклонена.

В основной группе получено статистически значимое снижение HbA1c по итогу первой половины дистанционного наблюдения (1 и 4 консультации), за вторую половину статистически значимых изменений нет (4 и 7 консультации). За общий период наблюдения (1 и 7 консультации) статистически значимое снижение HbA1c отмечалось в основной группе – $p=0,003$. В группе контроля отмечалась статистическая тенденция к снижению HbA1c в первую половину наблюдения. За весь период наблюдения статистически значимых различий в значениях HbA1c между группами не было. Медиана дельты снижения HbA1c за весь период клинического тестирования в основной группе была больше и составила -0,3% [-0,9; 0,1], в группе контроля – 0% [-0,5; 0,3], однако без статистически значимых различий

между группами. За первую половину клинического тестирования (1-4 консультации) медиана дельты снижения HbA1c в обеих группах была статистически значимо выраженной, чем за вторую (4-7 консультации).

Полученные статистически значимые различия по уровню HbA1c между 1 и 7 консультациями в основной группе и их отсутствие в группе контроля могут быть связаны с особенностями выборки: первоначально в обе группы было рандомизировано путём минимизации по 40 пациентов. За время клинического исследования из группы исследования выбыло 8 пациентов (их медиана HbA1c составила 7,0% [6,2; 7,6]), из группы контроля – 9 (их медиана HbA1c составила 7,7% [7,3; 7,9]). Таким образом, из основной группы выбыло больше пациентов с компенсированным СД1, а из группы контроля – с не компенсированным СД1.

Учитывая отсутствие статистически значимых различий между группами по данным HbA1c и временным диапазонам систем мониторинга глюкозы, положительную и статистически значимую динамику в снижении HbA1c и увеличении ВЦД в основной группе можно сделать вывод о сопоставимой с врачами-экспертами клинической эффективности и безопасности разработанной СППВР.

Наличие статистически значимых изменений во ВЦД и ВВД, уровне HbA1c и медиане дельты уровня HbA1c за первую половину исследования (1-4 консультация) и их отсутствие во вторую половину (4-7 консультации) позволяет сделать вывод об исправлении наиболее грубых и значимых факторов, влияющих на компенсацию СД1 за 3 месяца регулярного наблюдения пациента.

В основной группе отмечалось статистически значимое увеличение коэффициента вариации глюкозы по данным систем мониторинга глюкозы к концу исследования. Данное обстоятельство связано с увеличением параметра ВЦД и ВВД в основной группе: не компенсированные пациенты с СД1 за счёт

стабильно высокого уровня глюкозы имеют менее выраженные значения коэффициента вариации глюкозы. При компенсации СД1 возможно увеличение коэффициента вариации глюкозы за счёт увеличения частоты эпизодов гипогликемий. Статистически значимых различий между группами не установлено.

По итогу клинического исследования критериев гликемического контроля (ВЦД >70%, ВНД <4%, HbA1c <7%) в основной группе достигло 18,8% (n=6), в группе контроля – 32,3% (n=10). Статистически значимых различий не было установлено.

Пациенты основной группы и группы контроля не сообщали об острых осложнениях сахарного диабета (тяжёлая гипогликемия, диабетический кетоацидоз) за время проведения клинического исследования. Учитывая это, а также положительные изменения ВЦД и ВНД [38] можно сделать вывод о безопасности разработанной математической модели.

Имеется ограниченное количество исследований в мировой практике по клинической оценке алгоритмов, корректирующих параметры ИП. В исследовании Nimri R. et al. [41] оценивалась клиническая эффективность автоматизированного алгоритма Advisor Pro (DreaMed Diabetes Ltd, Петах-Тиква, Израиль) в многоцентровом рандомизированном исследовании с гипотезой меньшей эффективности, с одиночным ослеплением в течение 6 месяцев. Пациенты были разделены на 2 группы – основная группа (AI-DSS) и группа контроля (врача), по 54 в каждой группе (всего 108 участников). Группы были сопоставимы между собой; возраст составил $15,6 \pm 3,0$, HbA1c $8,4 \pm 0,8$. Через 3 месяца отмечалось статистически значимое снижение уровня HbA1c в обеих группах без статистически значимых различий между группами. К концу исследования (6 месяцев) среднее изменение HbA1c в группе AI-DSS составила 0,32%, в группе врача – 0,19%. Процент ВЦД в группе AI-DSS, был статистически не ниже, чем в группе врача ($50,2 \pm 11,1\%$ против $51,6 \pm 11,3\%$, соответственно). Процент ВНЦ был статистически не

меньшим для AI-DSS и группы врача ($1,3 \pm 1,4\%$ и $1,0 \pm 0,9\%$ соответственно). Таким образом была показана эффективность и безопасность автоматизированного алгоритма Advisor Pro в коррекции параметров ИП, дополненной НМГ/ФМГ.

Отличительной особенностью нашего исследования от клинической оценки Advisor Pro является возрастной диапазон и степень компенсации основного заболевания. В зарубежном исследовании основной объем составляли пациенты более взрослой возрастной группы и менее компенсированные, чем у нас. Как было уже упомянуто при оценке степени согласованности врачебных рекомендаций и рекомендаций СППВР, после окончания полового развития течение СД1 становится более стабильным. Наше исследование включает в себя пациентов всех возрастных групп, со всеми особенностями течения СД1 в каждый период формирования организма. Учитывая данное обстоятельство, мы считаем, что наши результаты не отличаются от результатов зарубежного исследования.

Таким образом сравнение результатов нашего исследования с зарубежными исследованиями позволяет сделать вывод об эффективности и безопасности разработанной СППВР.

СППВР можно использовать не только для оптимизации инсулинотерапии пациентов, находящихся на помповой инсулинотерапии [41], но и использующих МИИ [77] в случае, если используются электронные шприц-ручки с памятью о введенных дозах («умные ручки»). Учитывая растущую распространенность СД1 и НПИИ, ответственность за ведение пациентов с СД1 все больше ложится на врачей, не имеющих достаточного опыта в помповой терапии и на врачей первичной помощи (педиатры). Поскольку многие из этих врачей не имеют опыта в области НПИИ и использования данных НМГ/ФМГ, инновационные и легкодоступные инструменты, такие как СППВР, вероятно, будут желанным дополнением для поддержки принятия врачебных решений в учреждениях первичной

медицинской помощи. Активная разработка СППВР и проводимые исследования *in silico* показали эффективность данных систем в компенсации углеводного обмена – увеличение ВЦД, уменьшение эпизодов гипогликемии, улучшение показателей гликированного гемоглобина.

СППВР могут оказать помощь специалистам и повысить качество лечения диабета за счет создания виртуальной экспертной диабетической клиники, которая облегчает более частую корректировку инсулина между очными посещениями в поликлинике. Эти системы могут использоваться с подходами телемедицины для предоставления экспертных знаний, снижения бремени диабета для пациентов и их родителей. Они также могут снизить затраты, связанные с посещениями врача (например, пропуск работы и/или учебных дней), и компенсировать пропущенные посещения врачей, особенно среди людей, живущих в сельской местности или при других обстоятельствах, при которых доступ к очным посещениям врачей ограничен. Более того, СППВР предоставляют возможность стандартизировать помощь в рамках систем здравоохранения, гарантируя, что все люди с СД1 будут получать качественную помощь, даже если они живут в отдаленных районах или находятся под наблюдением специалистов, имеющих небольшой опыт работы с НМГ/ФМГ и помповой инсулинотерапией. Данные системы актуальны и целесообразны не только для дистанционных консультаций, но и для очных – они позволяют оптимизировать время и уделить больше внимания на решение психологических и образовательных вопросов.

Потенциальными ограничениями применения СППВР являются необходимость использования электронных диабетологических приборов (ИП, НМГ/ФМГ и др.), минимальный объем данных для анализа и необходимость ручной загрузки и отправки электронных данных в случае дистанционных консультаций (доступ к сети Интернет). Также к потенциальным ограничениям можно отнести степень приверженности пациентов с СД1 к рекомендациям по диете и режиму инсулинотерапии –

регулярное нарушение самоконтроля в виде пропуска введения болюсного инсулина не позволит адекватно оценить гликемический профиль и с корректировать параметры помповой инсулинотерапии.

Ограничения исследования

На этапе разработки модели и тестирования согласованности рекомендаций СППВР и врача потенциальным ограничением исследования, согласно адаптированному Кокрановскому опроснику [78], является конфликт интересов – сравнение прогнозирования профиля глюкозы с другими моделями и оценка согласованности рекомендаций СППВР и врача проводилось группой лиц, принимавших участие в разработке СППВР.

На этапе клинического исследования потенциальными ограничениями, согласно адаптированному Кокрановскому опроснику [78], являются отсутствие ослепления со стороны врача, высокий процент выбывания пациентов (20% в основной группе и 22,5% в группе контроля). Одной из причин выбывания пациентов, помимо личного нежелания, стали технические проблемы ИП, потребовавшие возвращения пациента к использованию множественных инъекций инсулина. Проспективная регистрация протокола исследования не была проведена. Имеется конфликт интересов – клиническое испытание проводилось группой лиц, принимавших участие в разработке СППВР.

Направления дальнейших исследований

С целью снижения необходимости ручной загрузки электронных данных с диабетологических приборов возможно создание облачного хранилища, автоматически принимающего данные с устройств в реальном времени. Однако, с этой целью всё равно необходим доступ к сети Интернет.

С целью более качественной оценки тенденций профиля глюкозы возможно использование дополнительных электронных устройств, одобренных к использованию в медицинской практике, отражающих влияние внешних факторов на паттерны глюкозы, например, пульсоксиметр, трекер физической активности и т.п.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На большой выборке пациентов разработан алгоритм, в основе которого лежит ИНС, по прогнозированию профиля глюкозы и коррекции параметров помповой инсулинотерапии, дополненной НМГ/ФМГ. Точность прогноза разработанной модели была выше зарубежных аналогов.

На базе модели была разработана программа – СППВР. Проведена оценка рекомендаций СППВР с экспертным мнением врачей. Алгоритм демонстрирует приемлемую производительность, а СППВР сопоставимость рекомендаций по сравнению с мнением врачей-экспертов.

Конечные результаты клинического тестирования СППВР показали статистически значимое улучшение компенсации углеводного обмена. Статистически значимых различий между основной группой и группой контроля нет.

Применение в клинической практике СППВР может оказать помощь в регулярном и частом наблюдении детей с СД1, стандартизировать подход к коррекции параметров ИП, дополненной НМГ/ФМГ. Это позволит эффективно распределить ресурсы здравоохранения, выбрать персонализированное лечение и наблюдение пациента.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная математическая модель позволяет прогнозировать показатели глюкозы на горизонте в 30, 60, 90 и 120 минут со средней абсолютной ошибкой 0,80, 1,30, 1,50 и 1,70 ммоль/л соответственно.
2. Различий среднечасовых настроек параметров инсулиновой помпы между СППВР и врачами-экспертами не обнаружено. Частота полной согласованности направления корректировок параметров помповой инсулинотерапии между СППВР и врачами составляет 37,5-53,8%, полной несогласованности – 4,5-17,4%.
3. При полной согласованности направления корректировок помповой инсулинотерапии, расхождение рекомендаций между СППВР и врачом-экспертом находилась в пределах допустимого диапазона: БП – 2,3%, 95% ДИ (1,0%; 5,4%), УК – 0%, 95% ДИ (0%; 1,7%), ЧИ – 0%, 95% ДИ (0%; 0%).
4. Коррекция настроек ИП с помощью СППВР на основе математической модели имеет неменьшую эффективность, чем коррекция врачом-экспертом, по критерию относительного прироста ВЦД за 6 месяцев: разность относительного прироста медианы ВЦД в группах составила 3,02% с нижней границей одностороннего 95% ДИ -4,55%.
5. Применение математической модели для коррекции настроек помповой инсулинотерапии у детей с СД1 позволяет достигнуть за 6 мес. улучшения гликемического контроля: увеличению медианы ВЦД на 3,5%, снижению медианы HbA1c на 0,3% без возникновения острых осложнений сахарного диабета (диабетический кетоацидоз, тяжелая гипогликемия) – 0%, 95% ДИ (0%; 11%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Целесообразно применение СППВР для коррекции инсулинотерапии у детей с сахарным диабетом 1 типа использующих помповую инсулинотерапию и непрерывный мониторинг глюкозы в случае не достижения целевого гликемического контроля.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- БП – базальный профиль;
- ВЦД – время в целевом диапазоне;
- ВВД – время выше целевого диапазона;
- ВНД – время ниже целевого диапазона;
- ДИ – доверительный интервал;
- ИИ – искусственный интеллект;
- ИП – инсулиновая помпа;
- МИИ – множественные инъекции инсулина;
- НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы;
- НПИИ – непрерывная подкожная инфузия инсулина;
- ИНС – искусственная нейронная сеть;
- СД – сахарный диабет;
- СД1 – сахарный диабет 1 типа;
- СД2 – сахарный диабет 2 типа;
- СДИ – суточная доза инсулина;
- СКГК – самостоятельный контроль глюкозы крови;
- СППВР – система поддержки принятия врачебных решений;
- УК – углеводный коэффициент;
- ФМГ – флеш-мониторинг глюкозы;
- ЧИ – чувствительность к инсулину;
- FDA – Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США;
- HbA1c – гликированный гемоглобин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mansourypoor F and Asadi S. Development of a reinforcement learningbased evolutionary fuzzy rule-based system for diabetes diagnosis. *Comput. Biol. Med.* 2017;91:337-352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2017.10.024>.
2. Zarkogianni K, Litsa E, Mitsis K et al. A review of emerging technologies for the management of diabetes mellitus. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2015;62(12):2735-2749. doi: 10.1109/TBME.2015.2470521.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013-2016 гг. // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20. – №6. С. 392-402. doi: 10.14341/DM9460.
4. Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ et al. A practical approach to using trend arrows on the dexcom G5 CGM system for the management of adults with diabetes. *J Endocr Soc.* 2017;12(1):1445-1460. doi: 10.1210/js.2017-00388.
5. Pettus J, Edelman SV. Recommendations for using real-time continuous glucose monitoring (rtCGM) data for insulin adjustments in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(1):138-147. doi: 10.1177/1932296816663747.
6. Prahalad P, Tanenbaum M, Hood K, Maahs DM. Diabetes technology: improving care, improving patient-reported outcomes and preventing complications in young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2018;35(4):419-429. doi: 10.1111/dme.13588.
7. Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, Peeples M. A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-management education and support. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(5):1015-1027. doi: 10.1177/1932296817713506.
8. Hou C, Carter B, Hewitt J et al. Do mobile phone applications improve glycemic control (HbA1c) in the self-management of diabetes? A systematic review, meta-analysis, and GRADE of 14 randomized trials. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2089-2095. doi: 10.2337/dc16-0346.
9. The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. *Diabetes Care.* 1987;10(1):1-19. doi: 10.2337/diacare.10.1.1.

10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993;329 (14):977-986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
11. Davidson MB. How our current medical care system fails people with diabetes: lack of timely, appropriate clinical decisions. *Diabetes Care.* 2009;32(2):370-372. doi: 10.2337/dc08-2046.
12. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. *Pediatrics.* 1999;103(5 Pt 1):948-951. doi: 10.1542/peds.103.5.948.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019;42:1-193. doi: 10.2337/dc19-S002.
14. Лаптев Д.Н., Переверзева С.В., Емельянов А.О., Петеркова В.А. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации. // *Проблемы эндокринологии.* – 2018. – Т. 64. – №2. – С. 85-92. doi: 10.14341/probl8756.
15. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив.* – 2019. – Т. 91. – №10. – С. 4-13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
16. Сорокин Д.Ю., Лаптев Д.Н. Некоммерческие системы введения инсулина в замкнутом контуре. // *Consilium Medicum.* – 2020. – Т. 22. – №4. С. 27-30. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200117>.
17. Miller K, Mosby D, Capan M et al. Interface, information, interaction: a narrative review of design and functional requirements for clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc.* 2018;25(5):585-592. doi: 10.1093/jamia/ocx118.
18. Vigersky RA, Fish L, Hogan P et al. The clinical endocrinology workforce: current status and future projections of supply and demand. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3112-3121. doi: 10.1210/jc.2014-2257.
19. [Электронный ресурс] Association of American Medical Colleges. The complexities of physician supply and demand 2017 Update: Projections from 2015 to 2030. [https://aamc-

black.global.ssl.fastly.net/production/media/filer_public/a5/c3/a5c3d565-14ec-48fb-974b-99fafaecb00/aamc_projections_update_2017.pdf].

20. [Электронный ресурс] IDF. Diabetes atlas – 2017. [www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html].
21. Fong S, Zhang Y, Fiaidhi J et al. Evaluation of stream mining classifiers for realtime clinical decision support system: A case study of blood glucose prediction in diabetes therapy. *Biomed Res Int*. 2013. doi: 10.1155/2013/274193.
22. Pokushalov E, Losik D, Kozlova S et al. A new clinical decision support tool based on personalized evidence-based medicine improves outcomes of anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation: an analysis from the atrial fibrillation registry. *Heart Rhythm*. 2021;18:445. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.06.1098.
23. Мишкин И.А., Гусев А.В., Концевая А.В., Драпкина О.М. Эффективность использования mHealth в качестве инструмента профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Систематический обзор. // *Врач и информационные технологии*. – 2022. – Т. 4. – С. 12-27. doi: 10.25881/18110193_2022_4_12.
24. Шкарин В.В., Берсенева Е.А., Кураков Д.А. и др. Единая территориальная система скрининга болезней системы кровообращения у сельского населения с использованием телемедицинских технологий Волгоградской области. // *Менеджер здравоохранения*. – 2018. – №5. – С. 50-57.
25. Шинкарев С.А., Каргальская И.Г., Зингерман Б.В., Нозик А.В. Использование цифрового сервиса ОНКОНЕТ для дистанционного мониторинга онкологических пациентов на иммунной и таргетной терапии в условиях пандемии. // *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. – 2021. – Т. 7. – №1. – С. 14-24. doi: https://doi.org/10.29188/2542-2413-2021-7-1-14-24.
26. Реброва О.Ю. Жизненный цикл систем поддержки принятия врачебных решений как медицинских технологий. // *Врач и информационные технологии*. – 2020. – №1. – С. 27-37. doi: 10.37690/1811-0193-2020-1-27-37.
- 27 Bickley L. Bates' Guide to Physical Examination and History-Taking, 11th ed. Philadelphia, PA, USA: LWW, 2013.

28. El-Sappagh S, Alonso JM, Ali F et al. An Ontology-Based Interpretable Fuzzy Decision Support System for Diabetes Diagnosis. *IEEE Access*. 2018;6:37371-37394. doi: 10.1109/ACCESS.2018.2852004.
29. Alonso JM, Castiello C, Lucarelli M, Mencar C. Modeling interpretable fuzzy rule-based classifiers for medical decision support in Medical Applications of Intelligent Data Analysis: Research Advancements. *Hershey, PA, USA: IGI Global*. 2013:1064–1081.
30. Крошилин А. В., Бабкин А. В., Крошилина С. В. Особенности построения систем поддержки принятия решений на основе нечёткой логики // *Информатика, телекоммуникации и управление*. – 2010. – Т. 97. – №2. – С. 58-63.
31. Каталевская Е.А., Каталевский Д.Ю., Тюриков М.И. и др. Алгоритм сегментации визуальных признаков диабетической ретинопатии (ДР) и диабетического макулярного отека (ДМО) на цифровых фотографиях глазного дна. // *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. – 2021. – Т. 7. – №4. – С. 17-26. doi: <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2021-7-4-17-26>.
32. Hua CH, Huynh-The T, Kim K et al. Bimodal learning via trilogy of skip-connection deep networks for diabetic retinopathy risk progression identification. *International Journal of Medical Informatics*. 2019;132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.07.005>.
33. Schoen DE, Glance DG, Thompson SC. Clinical decision support software for diabetic foot risk stratification: development and formative evaluation. *J Foot Ankle Res*. 2015;73(8). doi: <https://doi.org/10.1186/s13047-015-0128-z>.
34. [Электронный ресурс] World Health Organisation Diabetic retinopathy screening: a short guide 2020. [<https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289055321>]
35. Australian Institute of Health and Welfare. *Diabetes: Australian facts 2008*. Canberra: AIHW.
36. National Health and Medical Research Council. National Evidence-Based Guideline: Prevention, Identification and Management of Foot Complications in Diabetes. (Part of the Guidelines on the management of Type 2 Diabetes), *National Health and Medical Research Council, Melbourne*. 2011.
37. [Электронный ресурс] MMEx eHealth Platform. Perth. 2007. [<http://www.mmex.net.au/Products.aspx>].

38. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
39. Nimri R, Dassau E, Segall T et al. Adjusting insulin doses in patients with type 1 diabetes who use insulin pump and continuous glucose monitoring: Variations among countries and physicians. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(10):2458–2466. doi: [org/10.1111/dom.13408](https://doi.org/10.1111/dom.13408).
40. [Электронный ресурс] DreaMed Diabetes AI. [<https://dreamed-diabetes.com/>].
41. Nimri R, Battelino T, Laffel LM et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nature Medicine*. 2020;26:1380–1384. doi: [org/10.1038/s41591-020-1045-7](https://doi.org/10.1038/s41591-020-1045-7).
42. Nimri R, Oron T, Muller I et al. Adjustment of Insulin Pump Settings in Type 1 Diabetes Management: Advisor Pro Device Compared to Physicians' Recommendations. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2020;16(2):364-372. DOI:10.1177/1932296820965561.
43. Tyler NS, Mosquera-Lopez CM, Wilson LM et al. An artificial intelligence decision support system for the management of type 1 diabetes. *Nat Metab* 2. 2020;7(2):612-619. doi: [10.1038/s42255-020-0212-y](https://doi.org/10.1038/s42255-020-0212-y).
44. Resalat N, El Youssef J, Tyler N et al. A statistical virtual patient population for the glucoregulatory system in type 1 diabetes with integrated exercise model. *PLoS One*. 2019;14(7):e0217301. doi: [10.1371/journal.pone.0217301](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217301).
45. Man CD, Micheletto F, Lv D et al. The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator: New Features. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(1):26-34. doi: [10.1177/1932296813514502](https://doi.org/10.1177/1932296813514502).
46. [Электронный ресурс] ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022 [<https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>].
47. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Зилов А.В. и др. Резолюция по итогам первой рабочей встречи Научно-консультативного совета по вопросу "актуальные проблемы вариабельности гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета". // *Проблемы Эндокринологии*. – 2019. – Т. 65. – №3. – С. 204-211. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10197>.

48. [Электронный ресурс] Medtronic CareLink Personal. [https://carelink.minimed.eu/app/login].
49. [Электронный ресурс] Libre View. [https://www.libreview.ru/].
50. [Электронный ресурс] Trufanova E.S., Rebrova O.Y. Decision Support System for Type 1 Diabetes Management. Bachelor's Thesis. 2021. Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education National Research University Higher School of Economics.
51. Holterhus PM, Odendahl R, Oesingmann S et al. Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Care*. 2007;30(3):568-73. doi: 10.2337/dc06-2105.
52. Walsh J, Roberts R, Bailey T. Guidelines for insulin dosing in continuous subcutaneous insulin infusion using new formulas from a retrospective study of individuals with optimal glucose levels. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010;4(5):1174-1181. doi: 10.1177/193229681000400516.
53. Лаптев Д.Н., Филиппов Ю.И., Емельянов А.О., Кураева Т.Л. Оптимизация настроек инсулиновых помп у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа с учетом возрастных особенностей. // *Сахарный диабет*. – 2013. – Т. 16. – №3. – С. 109-115. doi: https://doi.org/10.14341/2072-0351-98.
54. Филатова Т.В. Применение нейронных сетей для аппроксимации данных. // *Вестник Томского государственного университета*. – 2004. – №284. – С. 121-125.
55. Encyclopedia of Information Science and Technology, Fourth Edition: / ed. Khosrow-Pour, D.B.A. M. IGI Global, 2018.
56. Finan DA, Doyle FJ, Palerm CC et al. Experimental Evaluation of a Recursive Model Identification Technique for Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2009;3(5):1192-1202. doi: 10.1177/193229680900300526.
57. Gani A, Gribok AV, Rajaraman S et al. Predicting subcutaneous glucose concentration in humans: data-driven glucose modeling. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2009;56(2):246-54. doi: 10.1109/TBME.2008.2005937.
58. Bremer T, Gough DA. Is blood glucose predictable from previous values? A solicitation for data. *Diabetes*. 1999;48(3):445-451. doi: 10.2337/diabetes.48.3.445.

59. Fazle R., Yazhou T., Imran H. et al. Stacked LSTM Based Deep Recurrent Neural Network with Kalman Smoothing for Blood Glucose Prediction. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21:101. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01462-5>.
60. [Электронный ресурс] Dash Plotly. [<https://dash.plotly.com/>].
61. Романенкова Е.М., Еремина И.А., Титович Е.В. и др. Уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания. // *Сахарный диабет.* – 2022. – Т. 25. – №2. – С. 155-165. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>.
62. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Демина Е.С. и др. Результаты клинической апробации системы FreeStyle Libre у детей с сахарным диабетом 1 типа: улучшение гликемического контроля в сочетании со снижением риска тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза. // *Проблемы Эндокринологии.* – 2022. – Т. 68. – №3. – С. 86-92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12877>.
63. Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Андрианова Е.А. и др. Применение Flash-мониторинга глюкозы у детей с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике. // *Сахарный диабет.* – 2021. – Т. 24. – №6. – С. 504-510. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12817>.
64. Oviedo S, Vehí J, Calm R, Armengol J. A review of personalized blood glucose prediction strategies for T1DM patients. *Int J Numer Meth Biomed Engng.* 2017;33:e2833. doi: <https://doi.org/10.1002/cnm.2833>.
65. Dalla Man C, Rizza R, Cobelli C. Meal simulation model of the glucoseinsulin system,|| *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2007;54(10):1740-1749. doi: 10.1109/TBME.2007.893506.
66. Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas.* 2004;25(4):905-20. doi: 10.1088/0967-3334/25/4/010.
67. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am. J. Physiol.* 1979;236(6):667-677. doi: 10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667.
68. Bachran R, Beyer P, Klinkert C et al. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children,

prepubertal children, adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):1-5. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00777.x.

69. Danne T, Battelino T, Kordonouri O et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(4):193-198. doi: 10.1111/j.1399-543X.2005.00131.x.
70. Heinemann L, Nosek L, Kapitza C et al. Changes in basal insulin infusion rates with subcutaneous insulin infusion: time until a change in metabolic effect is induced in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1437-1439. doi: 10.2337/dc09-0595.
71. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. 2008;51(9):1594-1601. doi: 10.1007/s00125-008-1072-2.
72. 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):3025-3032. doi: 10.2337/dc14-0835.
73. Bashan E, Hodish I. Frequent insulin dosage adjustments based on glucose readings alone are sufficient for a safe and effective therapy. *J Diabetes Complications*. 2012;26(3):230-236. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.03.012.
74. Bergenstal RM, Bashan E, McShane M et al. Can a tool that automates insulin titration be a key to diabetes management? *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(8):675-682. doi: 10.1089/dia.2011.0303.
75. Bajaj HS, Venn K, Ye C, Aronson R. Randomized trial of long-acting insulin glargine titration web tool (LTHome) versus enhanced usual therapy of glargine titration (INNOVATE Trial). *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(10):610-615. doi: 10.1089/dia.2016.0182.
76. Simon AC, Schopman JE, Hoekstra JB et al. Factors that drive insulin-dosing decisions of diabetes care providers: a vignette-based study in the Netherlands. *Diabet Med*. 2015;32(1):69-77. doi: 10.1111/dme.12586.
77. Tyler NS, Mosquera-Lopez CM, Wilson LM et al. An artificial intelligence decision support system for the management of type 1 diabetes. *Nat Metab*. 2020;2:612-619. doi: 10.1038/s42255-020-0212-y.
78. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в

рандомизированных контролируемых испытаниях // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* – 2015. – Т. 19. – №1. – С. 9-17.

79. Adiwinata G, Andrei VG, Srinivasan R et al. Predicting Subcutaneous Glucose Concentration in Humans: Data-Driven Glucose Modeling. *IEEE transactions on biomedical engineering.* 2009;56(2):246-254. doi: 10.1109/TBME.2008.2005937.
80. Andreassen S, Benn. J, Hovorka R et al. A probabilistic approach to glucose prediction and insulin dose adjustment: Description of metabolic model and pilot evaluation study. *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 1994;41(3-4):153-165. doi: 10.1016/0169-2607(94)90052-3.